

Серии научно-практических рецензируемых журналов



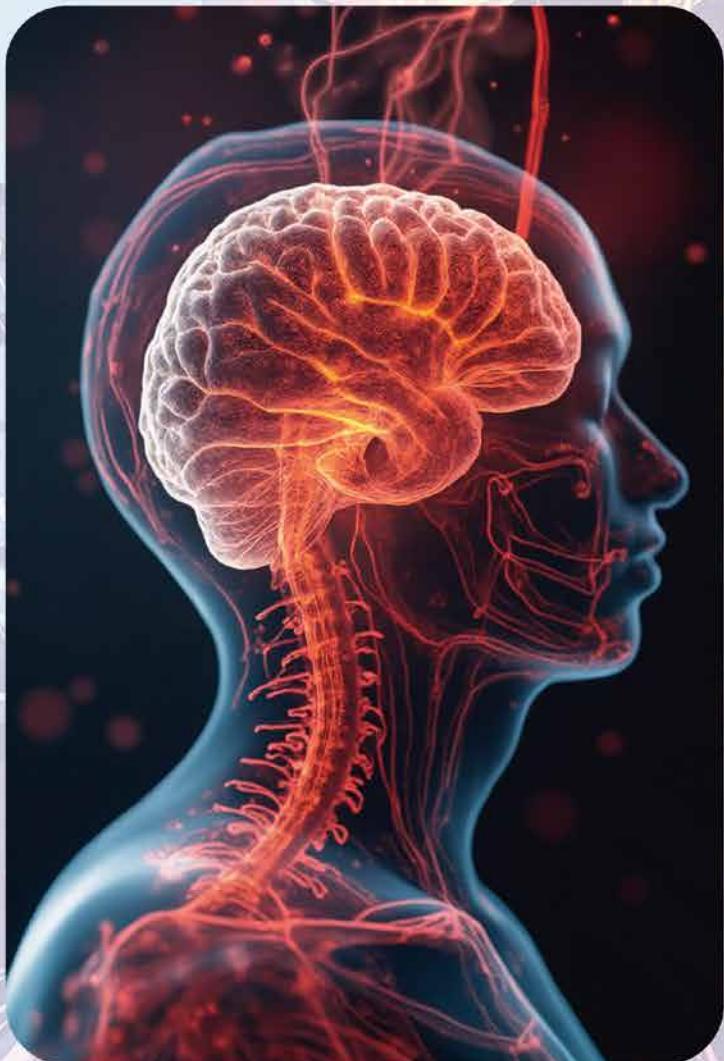
# Медицинский алфавит № 32 / 2025



MEDICAL ALPHABET & Neurology  
& Psychiatry

MEDICAL ALPHABET  
Russian Professional Medical Journal

## Неврология и психиатрия (4)



[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru)  
[www.med-alphabet.com](http://www.med-alphabet.com)



# Медицинский алфавит

№ 32 / 2025

Серии журналов для специалистов

**Научный сайт журнала**  
www.med-alphabet.com

**Медицинский портал издательства**  
www.medalfavit.ru

**Издательство медицинской литературы**

ООО «Альфмед»  
+7 (495) 616-48-00  
medalfavit@mail.ru  
Россия, 129515, Москва, а/я 94

**Учредитель и главный редактор издательства**

Татьяна Владимировна Синицка

**Адрес редакции**

Москва, ул. Академика Королева,  
13, стр. 1, оф. 720

**Главный редактор журнала**

Сергей Сергеевич Петриков  
д.м.н., проф., академик РАН

**Руководитель проекта**

**«Неврология и психиатрия»**  
Светлана Владиславовна Фомина  
medalfavit@inbox.ru

**Руководитель отдела продвижения, распространения и выставочной деятельности**

Борис Борисович Будовиц  
medalfavit\_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК (К2).

Публикуемые материалы могут не отражать точку зрения редакции. Исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции журнала «Медицинский алфавит». Любое воспроизведение материалов и иллюстраций допускается с письменного разрешения издателя и указанием ссылки на журнала.

К публикации принимаются статьи, подготовленные в соответствии с правилами редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы.

В научной электронной библиотеке elibrary.ru доступны полные тексты статей. Каждой статье присвоен идентификатор цифрового объекта DOI.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телевидения, радиовещания и средств массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №7711514 04.01.2002.

**Подписка:** на портале  
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.  
ma@mail.ru, «Почта России»,  
Индексы «Урал-Пресс»: 015670,  
015671, 015672, 014355, 015673,  
015674, 015675, 014400, 014160,  
014824, 015676, 015677, 015678

**Периодичность:** 36 выпусков в год.  
**Подписано в печать** 05.12.2025  
Формат А4. Цена договорная.  
© Медицинский алфавит, 2025

Научно-практический  
медицинский рецензируемый журнал.  
Основан в 2002 году

Серия

**«Неврология и психиатрия» (4)**

МА № 32 (632)

## Содержание

### 7 Осложнения мигрени

*Е. Г. Филатова*

### 12 Полиморфизм клинической картины мультисистемной атрофии: обзор клинических случаев (часть I)

*Е. В. Бриль, О. С. Зимнякова, О. Э. Тургунхужаев,  
Э. С. Багдасарова, И. А. Здоровец*

### 19 Цервикогенная головная боль: современный взгляд на диагностику и лечение

*А. Е. Барулин, А. А. Друшлякова, В. В. Коломыцев, О. В. Курушина*

### 25 Предикторы сохранения ремиссии после окончания терапии анти-CGRP моноклональными антителами при мигрени

*А. А. Гарманова, В. Д. Котенев, А. В. Бердникова, Н. В. Латышева*

### 30 Эпилепсия, ассоциированная с рассеянным склерозом (современное состояние проблемы)

*А. В. Василенко, В. Е. Дружинина, В. В. Голдобин*

### 35 Взаимосвязь качества сна и умственного утомления у школьников

*Е. А. Потапова, Д. А. Земляной, И. В. Васильева, А. Д. Вечтомова,  
М. В. Туркова, А. А. Антонов, Е. С. Крутова*

### 40 Состояние вегетативной нервной системы как критерий оценки прогрессирования тяжести ишемического инсульта

*М. А. Бровко, А. А. Чехонацкий, Ю. Г. Анников, Д. Н. Филатов,  
В. А. Чехонацкий, И. А. Урзалеева, Ю. Б. Барыльник, Н. В. Филиппова*

### 45 Кортикоазальная дегенерация с синдромом прогрессирующего надъядерного паралича: клинический случай

*Е. С. Остапчук, А. Ю. Мингалева, М. В. Малахов*

### 49 Метаболомные предикторы отсутствия ответа на терапию метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом

*Л. М. Мусаева, И. В. Меньшикова, С. А. Анполонова, К. М. Шестакова*

Журнал «Медицинский алфавит» включен в **«Большой список РИНЦ»**, 2 уровень; в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (II Квартиль) по специальностям:

- 3.1.2 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в научнотематических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п. просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

**Образец для цитирования:** Остроумова О.Д., Батюкина С.В., Эбзеева Е.Ю., Шаталова Н.А. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной (лекарственном) депрессии. Медицинский алфавит. 2020; (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>

**Journal's Website**  
[www.med-alphabet.com](http://www.med-alphabet.com)

**Publishing House's Website**  
[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru)

**Founder and Editor-in-Chief**  
Tatiana Sintitska

**Alfmed Publishing**  
+7 (495) 616-4800  
medalfavit@mail.ru  
Box 94, Moscow, 129515, Russia

**Editorial Office**  
Office 720, Bldg. 1, 13 Academician Korolev Str., Moscow, Russia

**Editor-in-Chief**  
Sergey Petrikov  
RAS academician, Doctor of Medical Sciences (habil.), Professor

**Neurology and Psychiatry Medicine Project Manager**  
Svetlana Fomina  
medalfavit@inbox.ru

**Promotion and Distribution**  
Boris Budovich  
medalfavit\_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (IIQ).

Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication.

The Editorial Office is not responsible for content of ads.

Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ №. 77-11514 of 04.01.2002.

**Frequency of publication:** 36 issues per year.

**Subscription:** podpiska.ma@mail.ru  
Price: free.

**Signed for press:** 05 December 2025.  
© 2025 Medical Alphabet

## Contents

### 7 Complications of migraine

E. G. Filatova

### 12 Clinical polymorphism of multiple system atrophy: a review of clinical cases (part 1)

E. V. Bril, O. S. Zimnyakova, O. E. Turgunkhajaev, E. S. Bagdasarova, I. A. Zdorovec

### 19 Cervicogenic headache: a modern view of diagnosis and treatment

A. E. Barulin, A. A. Drushlyakova, V. V. Kolomytsev, O. V. Kurushina

### 25 Predictors of remission maintenance after discontinuation of anti-CGRP monoclonal antibody therapy in migraine

A. A. Garmanova, V. D. Kotenev, A. V. Berdnikova, N. V. Latysheva

### 30 Epilepsy associated with multiple sclerosis (current state of the problem)

A. V. Vasilenko, V. E. Druzhinina, V. V. Goldobin

### 35 The relationship between sleep quality and mental fatigue in schoolchildren

E. A. Potapova, D. A. Zemlyanoy, I. V. Vasilyeva, A. D. Vechtomova, M. V. Turkova, A. A. Antonov, E. S. Krutova

### 40 The state of the autonomic nervous system as a criterion for assessing the progression of the severity of ischemic stroke

M. A. Brovko, A. A. Chekhonatsky, Yu. G. Annikov, D. N. Filatov, V. A. Chekhonatsky, I. A. Urzaleeva, Yu. B. Barylnik, N. V. Filippova

### 45 Corticobasal degeneration with progressive supranuclear palsy syndrome: a clinical case

E. S. Ostapchuk, A. Yu. Mingaleva, M. V. Malakhov

### 49 Metabolomic predictors of non-response to methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis

L. M. Musaeva, I. V. Menshikova, S. A. Appolonova, K. M. Shestakova

The Medical Alphabet is included into <https://www.rsci.science/> and the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (II q) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.12 Anesthesiology and resuscitation (Medical sciences);
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),

- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (Medical sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

**Citation sample:** Ostroumova O.D., Batyukina C.V., Ebzeeva E. Yu., Shatalova N. A. Medications associated with development of drug-induced depression. Medical alphabet. 2020; (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>

## Главный редактор журнала

**Петриков Сергей Сергеевич**, д.м.н., проф., академик РАН,  
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

## Редакционный совет журнала

**Акимкин Василий Геннадьевич** («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

**Артамонова Елена Владимировна** («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

**Бабаева Аида Руфатовна** («Ревматология в общей врачебной практике»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Волгоград)

**Балан Вероника Ефимовна** («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

**Барбара Ольга Леонидовна** («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

**Берестень Наталья Федоровна** («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

**Голубев Валерий Леонидович** («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва)

**Евдокимов Евгений Александрович** («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

**Круглова Лариса Сергеевна** («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

**Кузнецова Ирина Всеиводовна** («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва)

**Кулаков Анатолий Алексеевич** («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюсто-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

**Минушкин Олег Николаевич** («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

**Орлова Наталья Васильевна** («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

**Орлова Светлана Владимировна** («Диетология и нутрициология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (Москва)

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

**Падюков Леонид Николаевич**, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

**Сандриков Валерий Александрович**, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

**Филатова Елена Глебовна** («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России (Москва)

**Щербо Сергей Николаевич** («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

## Редакционная коллегия серии «Неврология и психиатрия»

Главный редактор серии

**Филатова Елена Глебовна** (Москва), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

**Баринов Алексей Николаевич** (Москва), к.м.н., зав. кафедрой неврологии и психотерапии Медицинской академии МЕДСИ

**Воробьева Ольга Владимировна** (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

**Голубев Валерий Леонидович** (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

**Данилов Алексей Борисович** (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

**Дамулин Игорь Владимирович** (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

**Дюкова Галина Михайловна** (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

**Журавлева Марина Владимировна** (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

**Захаров Владимир Владимирович** (Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

**Иванов Михаил Владимирович** (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

**Камчатнов Павел Рудольфович** (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Козловский Владимир Леонидович** (Санкт-Петербург), д.м.н. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

**Любимова Ольга Александровна** (Москва), д.м.н., проф. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

**Костенко Елена Владимировна** (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», г.н.с. ГАУЗ «МНПЦ медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» ДЗ Москвы

**Мазо Галина Элевна** (Санкт-Петербург), д.м.н., г.н.с. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

**Макаров Игорь Владимирович** (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; гл. внештатный детский специалист-психиатр Минздрава в Северо-Западном федеральном округе, председатель секции детской психиатрии Российского общества психиатров

**Наприенко Маргарита Валентиновна** (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

**Путилина Марина Викторовна** (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Семенова Наталья Владимировна** (Санкт-Петербург), д.м.н., г.н.с. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

**Сиволап Юрий Павлович** (Москва), д.м.н., проф. кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»

**Скоромец Александр Анисимович** (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., аkad. РАН, ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

**Торопцова Наталья Владимировна** (Москва), д.м.н., зав. лабораторией остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

**Шавловская Ольга Александровна** (Москва), д.м.н., в.н.с. НИО неврологии НИП биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

## **Editor-in-Chief**

**Petrikov S.S.**, doctor of medical sciences (habil.), professor, RAS academician, director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

## **Editorial Board**

**Akimkin V.G.** (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*), DMSci (habil.), professor, RAS academician, Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

**Artamonova E.V.** (*Diagnostics and Oncotherapy*), DMSci (habil.), professor, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

**Babaeva A.R.** (*Rheumatology in general medical practice*), DMSci (habil.), professor, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

**Balan V.E.** (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.), professor, vice president of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

**Barbarash O.L.** (*Comorbid Conditions*), DMSci (habil.), professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

**Beresten N.F.** (*Modern Functional Diagnostics*), DMSci (habil.), professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

**Golubev V.L.** (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.), professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Evdokimov E.A.** (*Emergency Medicine*), DMSci (habil.), professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

**Kruglova L.S.** (*Dermatology*), DMSci (habil.), professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

**Kuznetsova I.V.** (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.), professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

**Kulakov A.A.** (*Dentistry*), DMSci (habil.), professor, RASc corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

**Minushkin O.N.** (*Practical Gastroenterology*), DMSci (habil.), professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

**Orlova N.V.** (*Modern Polyclinic*), DMSci (habil.), professor, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

**Orlova S.V.** (*Dietetics and Nutrition*), DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritiology, Chief Researcher, Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba (Moscow, Russia)

**Ostromanova O.D.**, DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

**Padyukov L.N.**, professor, Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

**Sandrikov V.A.**, RASc acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

**Filatova E.G.**, (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.), prof. at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Scherbo S.N.** (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

## **Editorial Board of 'Neurology and psychiatry' series**

### **Editor-in-Chief**

**Filatova E.G.**, DMSci (habil.), prof. at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Barinov A.N.**, PhD Med, head of Dept of Neurology and Psychotherapy of Medical Academy MEDSI, Moscow, Russia

**Vorobieva O.N.**, DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Golubev V.L.**, DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Danilov A.B.**, DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Damulin I.V.**, DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Dyukova G.M.**, DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Zhuravlyova M.V.**, DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Zakharov V.V.**, DM Sci (habil.), professor at Dept of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

**Ivanov M.V.**, DMSci (habil.), professor at V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

**Kamchatnov P.R.**, DMSci (habil.), professor at Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Kozlovsky V.L.**, DMSci (habil.), professor at V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

**Kostenko E.V.**, DMSci (habil.), professor at Pirogov Russian National Research Medical University; chief researcher in Moscow Centre for Research and Practice at Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; Moscow, Russia

**Mazo G.E.**, DMSci (habil.), chief researcher at V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

**Makarov I.V.**, DMSci (habil.), professor at V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology; chief freelance child psychiatrist of the Russian Ministry of Health in the North-West Federal District, chairman of the Child Psychiatry Section of the Russian Society of Psychiatrists, Saint Petersburg, Russia

**Naprienko M.V.**, DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Putilina M.V.**, DMSci (habil.), professor at Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Semyonova N.V.**, DMSci (habil.), chief researcher at V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

**Sivolap Yu.P.**, DMSci (habil.), professor at Dept of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba (Moscow, Russia)

**Skoromets A.A.**, DMSci (habil.), prof., RAS academician, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), St. Petersburg, Russia

**Toropitsova N.V.**, DMSci (habil.), head of Osteoporosis Laboratory of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

**Filatova E.G.**, DMSci (habil.), professor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Shavlovskaya O.A.**, DMSci (habil.), freelance researcher at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

# Осложнения мигрени

Е. Г. Филатова

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. академика Александра Вейна, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Мигрень является распространенным и доброкачественным заболеванием, которое не укорачивает жизнь и не приводит к инвалидности пациентов. Осложнения мигрени возникают крайне редко и в большинстве случаев у пациентов, страдающих мигренью с аурой, исключением является мигренозный статус. Международная классификация головной боли 2018 г. в качестве осложнений выделяет мигренозный статус, персистирующую ауру без инфаркта, мигренозный инфаркт и припадок, вызванный аурой мигрени; в приложении обсуждают «визуальный снег» и статус ауры мигрени. Статья носит обзорный характер, где представлены диагностические критерии, особенности дифференциальной диагностики, а также имеющиеся на сегодня теоретические подходы к осложнениям мигрени. Терапия мигренозного статуса, клинические особенности и терапия персистирующей ауры без инфаркта, диагностика и дифференциальная диагностика мигренозного инсульта и ишемического инсульта другой причины, дифференциальная диагностика статуса ауры мигрени с органическими неврологическими синдромами, а также клинические особенности, патогенез и коморбидность «визуального снега», изложенные в статье, имеют важное значение для клинической практики неврологов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** мигрень с аурой, осложнения мигрени, мигренозный статус, персистирующая аура без инфаркта, мигренозный инфаркт, припадок, вызванный аурой мигрени, «визуальный снег», статус ауры мигрени.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Complications of migraine

Е. Г. Filatova

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> Clinic of Headache and Autonomic Disorders named after Academician Alexander Wein, Moscow, Russia

## SUMMARY

*Migraine is a common and benign disease that does not shorten the life and does not lead to disability of patients. Migraine complications are extremely rare and in most cases occur in patients suffering from migraine with aura, with the exception of status migrainosus. The International Classification of headaches in 2018 identifies as complications: status migrainosus, persistent aura without infarction, migrainous infarction and migraine aura-triggered seizure; the appendix discusses visual snow and migraine aura status. The article is of an overview nature, which presents diagnostic criteria, features of differential diagnosis, as well as currently available theoretical approaches to migraine complications. Treatment of status migrainosus, clinical features and therapy of persistent aura without infarction, diagnosis and differential diagnosis of migrainous infarction and ischemic stroke of other causes, differential diagnosis of migraine aura status with organic neurological syndromes, as well as clinical features, pathogenesis and comorbidity of «visual snow» described in the article, are important for the clinical practice of neurologists.*

**KEYWORDS:** migraine with aura, migraine complications, status migrainosus, persistent aura without infarction, migrainous infarction, migraine aura-triggered seizure, visual snow and migraine aura status.

**CONFLICT OF INTEREST.** The author declare no conflict of interest.

Мигрень (M) является хроническим, широко распространенным наследственным неврологическим заболеванием, характеризующимся приступами головной боли с повышенной чувствительностью к свету, звуку, тошнотой или рвотой.

Мигренью страдает около 1 млрд человек. Характерным является дебют заболевания в молодом возрасте. В детском возрасте M отмечается у 4% в равном соотношении мальчиков и девочек, после пубертата частота заболевания увеличивается, и женщины в 2,5 раза болеют чаще мужчин (17% среди женщин и 8% среди мужчин) [1]. После 50 лет мигрень не возникает. С возрастом заболевание имеет тенденцию к облегчению течения и даже исчезновению приступов, если не трансформируется в хроническую форму. По данным российского исследования, выполненного в 2009–2011 гг., распространенность M за один год составила 20,8%, [2], а согласно исследованию, проведенному в Екатеринбурге в 2015 г., распространенность M в течение года составила 15,9% (M без ауры 13,5%, M с аурой 2,4%) [3].

Мигрень является доброкачественной головной болью, не сокращает продолжительность жизни и не приводит к стойкой инвалидности. Однако, по данным глобального бремени болезней (GBD, 2017), занимает второе место по годам, прожитым с нетрудоспособностью, у мужчин и женщин до 50 лет [4]. Осложнения мигрени возникают крайне редко, врачи, занимающиеся диагностикой и лечением заболевания, должны уметь их распознать и назначить правильное лечение.

Международная классификация головной боли 2018 г. в качестве осложнений выделяет: мигренозный статус, персистирующую ауру без инфаркта, мигренозный инфаркт и припадок, вызванный аурой мигрени. В приложении к классификации обсуждают еще два состояния, которые, возможно, войдут в будущую редакцию Международной классификации головной боли: «визуальный снег» и статус ауры мигрени.

## Мигренозный статус

Мигренозный статус (MC) – изнурительный приступ мигрени, длиющийся более 72 часов (табл. 1). В настоящее

Таблица 1  
Диагностические критерии мигренозного статуса (МКБ 2018 г.) [5]

- A** Приступ ГБ, соответствующий критериям В и С.
- B** Возникающий у пациента с мигренью без аурой и/или мигреню с аурой и типичный для предыдущих приступов, за исключением его продолжительности и тяжести.
- C** Обе из следующих характеристик:
  - 1) неослабевающий в течение >72 ч;
  - 2) боль и/или связанные с ней симптомы являются изнуряющими.
- D** Не подходит под другой диагноз МКБ-3

время мигренозный статус развивается редко в связи с появлением высокоэффективных специфических препаратов для купирования атаки мигрени – триптанов. Зачастую врачу приходится дифференцировать МС с лекарственно-индуцированной головной болью и мигренью без ауры.

Анализируя длительность головной боли при диагностике МС, следует учитывать возможные ремиссии до 12 ч, связанные с приемом лекарств или сном. Мигренозный статус всегда носит изнурительный характер, что связано как с выраженной болью, так и с такими сопровождающими симптомами, как тошнота и нередко неукротимая рвота, которые затрудняют пероральный прием анальгетиков и вызывают обезвоживание организма: потемнение в глазах, сухость кожи, учащенный

Таблица 2  
Купирование мигренозного статуса (Клин. рек. МЗ РФ 2022 г.) [8]

Лекарственные средства	Дозы (разовая)	Путь введения	Комментарий
Метоклопрамид	10 мг	Внутривенно на 50 мл раствора хлорида натрия	Внутривенное введение в течение 20 мин
Хлорпромазин	0,01 мг на кг веса	Внутривенно капельно на растворе хлорида натрия	
Декскетопрофен	50 мг	Внутривенно	
Кеторолак	60 мг или 30 мг	Внутримышечно или внутривенно	
Магния сульфат	2 г	Внутривенно капельно на растворе натрия хлорида	Только для лечения статуса мигренозной ауры у пациентов с мигренью с аурой
Вальпроевая кислота	800–1000 мг	Внутривенно	Не рекомендуется женщинам детородного возраста
Дексаметазон	24 мг	Внутривенно	Для предотвращения возврата приступа мигрени, а не устранения ГБ

Таблица 3  
Персистирующая аура без инфаркта (МКБ 2018 г.) [5]

- A** Аура соответствует критерию В.
- B** Встречается у пациента с мигренью с аурой и типично для предыдущих аур, за исключением того, что один или несколько симптомов ауры сохраняются более 1 нед.
- C** Нейровизуализация не показывает признаков инфаркта.
- D** Не подходит под другой диагноз МКБ-3

Таблица 4  
Диагностические критерии мигренозного инфаркта (МКБ 2018 г.) [5]

- A** Приступ мигрени, соответствующий критериям В и С.
- B** Возникает у пациента с мигренью с аурой и типичен для предыдущих приступов, за исключением того, что один или несколько симптомов ауры сохраняются в течение >60 мин.
- C** Нейровизуализация демонстрирует ишемический инфаркт в соответствующей области.
- D** Не подходит под другой диагноз МКБ-3

нитевидный пульс, учащенное дыхание, предобморочные состояния, спутанное состояние сознания. Более мягкие случаи, не соответствующие критерию С 2 (изнуряющий приступ), кодируются как «вероятная мигрень без ауры».

Длительные приступы мигрени, когда пациент на приеме сообщает врачу о том, что приступ длится 7–10 дней, чаще всего бывают вызваны чрезмерным употреблением анальгетиков, и головная боль соответствует критериям «Лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ)». В таких случаях необходимо ставить два диагноза: соответствующий тип или подтип мигрени и ЛИГБ, но не мигренозного статуса. Если чрезмерное употребление лекарств длится менее трех месяцев, кодируют только соответствующий тип или подтип(ы) мигрени.

#### Купирование мигренозного статуса

Если пациент ранее не принимал триптаны, то в этом случае следует назначить эти специфические для купирования атаки мигрени препараты. Ввиду выраженной тошноты и рвоты преимущество имеет назальный спрей золмитриптана – Эксенза. Препарат показан к применению у взрослых для симптоматического лечения (облегчения) приступов мигрени с аурой и без ауры, а также для симптоматического лечения (облегчения) приступов кластерной головной боли [6]. Для купирования МС следует использовать два впрыска в нос по 2,5 мг каждый. Суточная доза не должна превышать 10 мг. Эксенза всасывается через слизистую носа, быстро попадает в кровоток, и препарат начинает действовать уже через 15 мин, минуя желудочно-кишечный тракт. Золмитриптан эффективно купирует не только мигренозную головную боль, но и сопровождающие мигрень симптомы, в том числе тошноту и рвоту [7].

Если пациент ранее уже использовал триптаны или спрей оказался неэффективным, то показана госпитализация пациента и парентеральное введение лекарственных средств (табл. 2).

#### Персистирующая аура без инфаркта

При персистирующей ауре без инфаркта симптомы ауры персистируют неделю и более без признаков ишемии при нейровизуализации (табл. 3). Как правило, она проявляется зрительными нарушениями – скотомой. Персистирующая аура без инфаркта является редким осложнением. Ее следует дифференцировать с мигренозным инфарктом и пролонгированной аурой. Если скотома сохраняется не более недели, состояние называется пролонгированной аурой.

Длительное сохранение симптомов у пациентов с персистирующей зрительной аурой обусловлено гипервозбудимостью зрительной коры за счет реверберирующей корковой распространяющейся депрессии (КРД) [9]. Для лечения персистирующей ауры без инфаркта используют фуросемид, ламотриджин и нимодипин, препараты, влияющие на нейрональную возбудимость [10].

#### Мигренозный инфаркт

Мигренозный инфаркт (МИ) – инсульт, начинающийся во время типичной мигрени с аурой, проявляется одним или несколькими симптомами ауры, возникающими в связи с ишемией головного мозга на соответствующей территории, и выявляется с помощью нейровизуализации (табл. 4).

Мигренозный инфаркт (МИ) встречается редко – 0,3–0,8 % всех ишемических инсультов (ИИ); он возникает в заднем отделе кровообращения (нередко в мозжечке) у молодых женщин.

Чаще ишемический инсульт у пациента с мигреню может быть классифицирован как инфаркт головного мозга по другой причине. Был продемонстрирован двукратный повышенный риск ИИ у пациентов с мигреню с аурой, однако эти инфаркты не являлись мигренозными [11].

Клиническими факторами риска, способствующими возникновению как мигрени с аурой (МА), так и ишемического инсульта являются [12]:

1. Фибрillation предсердий: микроэмболы из левого предсердия могут попадать в головной мозг и вызывать КРД, что является патофизиологической основой МА.
2. Открытое овальное окно (ОО): микроэмболы, проходящие через ОО, могут вызывать ишемию, повышать возбудимость коры головного мозга, КРД и мигреню. Они также временно блокируют микроциркуляцию, что приводит к гипоксии, и способствуют образованию тромбов, воспалению и дальнейшей ишемии мозга.
3. Расслоение (диссекция) сонной артерии и эндотелиальная дисфункция также способствуют возникновению клинически незаметных циркулирующих микроэмболий, которые могут вызвать ишемию или КРД.
4. Ожирение значительно увеличивает риск инсульта из-за повышенного сосудистого риска. Экстраовариальная выработка эстрогена и эстрадиола в жировой ткани может объяснить высокую частоту развития МА у этих пациенток.
5. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) повышают риск инсульта в 7 раз: эстрогены индуцируют агрегацию тромбоцитов, что может привести к образованию микроэмболий, впоследствии вызывая регионарную гипоперфузию, КРД и повышая риск МА и инсульта.
6. Дислипидемия: повышенный уровень холестерина, особенно ХС ЛПНП, увеличивает риск сосудистых заболеваний, включая инсульт, а также увеличивает частоту и тяжесть приступов мигрени.
7. Гипергомоцистеинемия: повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови обуславливает склонность к гиперкоагуляции.
8. Дисфункция тромбоцитов может способствовать активации и агрегации тромбоцитов, что потенциально связано с полигематемией и тромбоцитозом, которые связаны с повышенным риском ишемического инсульта и МА.

Взаимосвязь между повышенным риском ИИ/МИ, частотой ауры и характером симптомов ауры неизвестна. Большинство исследований показали отсутствие связи между мигреню без ауры и ишемическим инсультом, частота ИИ при мигрени без ауры не отличается от его распространенности в популяции в целом [11].

Инфаркт головного мозга или транзиторная ишемическая атака (ТИА) другой причины, локализованные в задних отделах мозга, например в затылочной коре, может проявляться симптомами, напоминающими мигреню с аурой (табл. 5).

Таблица 5  
Дифференциальный диагноз ауры мигрени ТИА и затылочной эпилепсии

	Мигренъ	ТИА	Эпилепсия
Зрительные симптомы	Мерцающая скотома. Миграция к периферии. Длительность 20–30 мин	Чаще пятна. Центральная скотома. Длительность 5–10 мин	Вспышки, молнии от периферии к центру. Длительность до 1–2 мин
Чувствительные симптомы	Парестезии, онемение. Марш от кисти к плечу, лицо, язык, реже нога. Следуют за зрительными симптомами. Длительность 20–30 мин	Онемение. Возникает одновременно. Длительность минуты-часы. Исчезает через 24 ч	Онемение. Распространяется быстрее, чем при М. Далее судороги. Длительность до 1–2 мин. Иногда постиктальные расстройства

Выявление и воздействие на факторы риска инсульта у пациентов с мигреню с аурой, в том числе изменение образа жизни, являются важнейшими методами первичной профилактики. Для лечения МИ используют стандартные методы, детально представленные в клинических рекомендациях МЗ РФ 2022 г. [13]. МИ, как правило, имеет хороший исход, оставляя неврологический дефект в виде частичного нарушения поля зрения по типу неполной гемианопсии.

### Припадок, вызванный аурой мигрени

Эпилептический приступ, возникающий во время или в течение часа после приступа мигрени – мигралепсия, возникает редко и только у пациентов с мигреню с аурой (табл. 6). Отсутствуют доказательства связи с мигреню без ауры. В качестве терапии назначают противосудорожные препараты, имеющие доказательную базу для лечения обоих заболеваний: топирамат, валпроевая кислота.

Существует множество свидетельств взаимосвязи мигрени и эпилепсии. Оба заболевания являются типичными примерами пароксизмальных расстройств головного мозга. В их течении выделяют типичные для пароксизмальных состояний фазы: преиктальную/продромальную, иктальную/сам приступ и постиктальную/постдромальную. Приблизительно у трети пациентов с мигреню отмечаются характерные изменения ЭЭГ в виде снижения судорожного порога: гиперсинхронный и заостренный альфа-ритм, билатерально-синхронные разряды альфа- и тета-волн, острые волны [14]. Мигренеподобные головные боли нередко наблюдаются в эпилептическом постиктальном периоде. Фокальные эпилептические приступы, исходящие из затылочной доли, необходимо дифференцировать с аурой мигрени. Они возникают чаще в детском возрасте или носят симптоматический характер в результате травмы / опухоли и составляют 5–10 % от всех типов эпилептических припадков (табл. 5).

Таблица 6  
Диагностические критерии припадка, вызванного аурой мигрени (МКБ 2018 г.) [5]

А Припадок, соответствующий диагностическим критериям для эпилептического приступа и критерию В ниже.

В Происходит у пациента с мигреню с аурой и во время или в течение одного часа после приступа мигрени с аурой

Таблица 7  
Диагностические критерии статуса мигренозной ауры. (МКБ 2018 г.) [5]

А Мигренъ, соответствующая критериям Мигрени с аурой или одним из ее подтипов.

В По меньшей мере, три ауры возникают в течение трех дней

Таблица 8  
Диагностические критерии «визуального снега» (МКБ 2018 г.) [5]

- A** Динамические, непрерывные, крошечные точки по всему полю зрения, сохраняющиеся в течение >3 мес («телеизионный снег»).
- B** Дополнительные визуальные симптомы, по крайней мере, двух из следующих четырех типов:
- 1) палинопсия: сохранение зрительных образов предметов после их исчезновения из поля зрения;
  - 2) усиленные энтоптические феномены: множество мелких плавающих объектов в обоих глазах;
  - 3) светобоязнь;
  - 4) нарушение ночного зрения (никтатология).
- C** Симптомы не соответствуют типичной визуальной ауре мигрени.
- D** Симптомы не объясняются другим диагнозом МКБ-3

Частота мигрени в 2 раза выше у пациентов и их родственников, страдающих эпилепсией, что свидетельствует также о наличии генетических связей между заболеваниями [15].

### Статус ауры мигрени

При диагностике статуса ауры мигрени чрезвычайно важно исключить неврологические расстройства, которые могут сопровождаться сходной симптоматикой: синдром задней обратимой энцефалопатии, синдром обратимой церебральной вазоконстрикции и расслоение артерий. С этой целью проводят соответствующие нейровизуализационные исследования.

Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) – это клинико-радиологический синдром, основывающийся на сочетании остро развивающейся общемозговой симптоматики в виде головной боли, зрительных расстройств, спутанности сознания, судорожного синдрома и с характерными МРТ-изменениями в виде отека, вовлекающего задние области головного мозга. Причины развития PRES можно разделить на две большие группы: различные патологические состояния (острая гипертензивная энцефалопатия, эклампсия и пре-эклампсия, заболевания почек, аутоиммунные заболевания и др.) и неблагоприятные последствия лечебных мероприятий, лекарственных средств (массивная гемотрансфузия, гемодиализ, пульс-терапия стероидами, внутривенное введение иммуноглобулинов, химиотерапия и др.) [16].

Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (RCVS) является сложным нервно-сосудистым расстройством, характеризующимся громоподобной головной болью, которая может повторяться в течение первых двух недель заболевания, далее она исчезает и появляются характерные ангиографические изменения: чередующиеся участки сужения и расширения интракраниальных артерий (средняя, передняя и задние мозговые артерии). Через 2–3 мес от развития заболевания вазоспазм проходит. В случаях, когда вазоспазм интракраниальных и интрацеребральных артерий приводит к гемодинамически значимым стенозам, развивается инфаркт головного мозга. Различают первичный (спонтанный, идиопатический) и вторичный RCVS. Первичный RCVS развивается спонтанно, без каких-либо провоцирующих факторов и чаще встречается у женщин среднего возраста. Вторичный RCVS может быть связан с приемом препаратов, вызывающих вазоконстрикцию ( $\alpha$ -симпатомиметики, блокаторы обратного захвата серотонина, триптаны, кокаин, экстази, марихуана, некоторые средства для похудения и др.), или развивается в послеродовом периоде. Истинная частота RCVS неизвестна, так как он часто не распознается [17].

Основным клиническим проявлением диссекции церебральных артерий служат ИИ (94%) или ТИА. Значительно

реже, в 5% случаев, диссекция проявляется изолированной головной или шейной болью. Диссекция церебральных артерий развивается в результате проникновения крови через разрыв интимы из просвета в стенку артерии с последующим ее распространением между слоями, которые она расслаивает (отсюда название «диссекция», «расложение»). Образуется интрамуральная гематома (ИМГ), что приводит к стенозу или окклюзии просвета сосуда, следствием чего является ухудшение кровоснабжения головного мозга. Мигренеподобная головная боль возникает на стороне диссекции и при поражении экстракраниального отдела ВСА и ПА, предшествует очаговым неврологическим симптомам инсульта на 3–4 недели, а при диссекции интракраниальных артерий обычно возникает почти одновременно с ними. Патофизиологической основой боли является раздражение рецепторов артериальной стенки развивающейся в ней гематомой. Очаговая неврологическая симптоматика определяется бассейном, в котором произошло нарушение мозгового кровообращения [18].

### «Визуальный снег»

Симптом «визуального снега» (ВС) проявляется рябью в глазах и представляет собой множество хаотично двигающихся точек-«пикселей» по всему полю зрения. Его часто сравнивают с картинкой ненастроенного канала телевизора («телеизионный снег»). Точки могут быть прозрачными, черными, белыми и даже иногда разноцветными (табл. 8).

70% пациентов с синдромом визуального снега страдают мигренью с аурой. Также часто этот синдром сочетается с шумом в ушах (тиннитусом) и тревожно-депрессивными нарушениями.

Для диагностики ВС необходимо провести офтальмологическое обследование для исключения ретинопатии или атрофии желтого пятна. Интоксикация галлюциногенными препаратами также может давать похожие зрительные расстройства.

Предполагают, что ВС обусловлен гиперактивностью зрительной коры. При сравнении метаболизма с помощью ПЭТ головного мозга у больных с «визуальным снегом» и здоровых людей было обнаружено достоверное повышение метаболизма в правой язычной извилине и передней левой доле мозжечка. Повышение метаболизма в задних отделах мозга выявляется и при МА, однако характерный гиперметаболический паттерн у больных с «визуальным снегом» отличается от интериктального периода при мигрени. Полученные результаты подтверждают мнение о том, что «визуальный снег» и мигренозная аура являются различными синдромами с некоторыми общими патофизиологическими механизмами, которые необходимо учитывать для разработки рациональной стратегии лечения этого инвалидизирующего состояния. Эффективное лечение ВС не разработано, однако имеются данные об эффективности ламотриджина.

### Заключение

Осложнения мигрени крайне редко возникают в клинической практике, однако требуют своевременной и дифференциальной диагностики с различными неврологическими заболеваниями. Большинство из них, кроме мигренозного статуса, связаны с мигренью с аурой. В связи с тем, что вероятность осложнений выше, мигрень с аурой можно считать относительно более тяжелым заболеванием, а пациенты,

страдающие этой формой заболевания, заслуживают большого внимания. Наиболее грозным осложнением является мигреноznый инсульт, однако и он является большой редкостью, возникает у молодых женщин, локализуется в заднем бассейне и имеет, как правило, хороший исход, оставляя неврологический дефект в виде частичного нарушения поля зрения. Неиспользование КОК пациентками МА, отказ от курения, контроль сосудистых факторов риска являются необходимой профилактикой этого осложнения. В связи с редкостью имеющихся осложнений мигрень, в том числе мигрень с аурой, является доброкачественным заболеванием, несмотря на выраженное влияние на качество жизни пациентов.

#### Список литературы / References

- Rasmussen B.K., Jensen R., Schroll M., Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol.* 1991; 44: 1147–1157.
- Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. *Cephalalgia.* 2012; 32 (5): 373–381.
- Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гиев Д.В., Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичных головных болей в различных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015; 1: 19–26.
- Lebedeva E.R., Kobzева N.R., Gilev D.V., Olesen E. Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headaches in various social groups of the Ural region. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2015; 1: 19–26. [In Russ.].
- Vos T., Abajobir AA., Abate KH., et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017; 390: 1211–59.
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). *Cephalalgia.* 2018; 38 (1): 1–211.
- Амелин А. В. и др. Эффективность назального спрея золмитрiptана у взрослых пациентов с мигренью. *Медицинский совет.* 2023;17: 13: 65–71.
- Amelin A.V. and others. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adult patients with migraine. *Medical advance.* 2023;17: 13: 65–71. [In Russ.].

#### Сведения об авторе

**Филатова Елена Глебовна**, д.м.н., проф. кафедры нервных болезней ИПО<sup>1</sup>; врач-невролог<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0001-9978-4180

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. Академика Александра Вейна, Москва, Россия

Для переписки: Филатова Елена Глебовна. E-mail: eg-filatova@mail.ru

Для цитирования: Филатова Е.Г. Осложнения мигрени. Медицинский алфавит. 2025; (32): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-7-11>

- David Dodick J., Jan Brandes, Arthur Elkind, Ninan Mathew, Lawrence Rodichok. Speed of onset, efficacy and tolerability of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *CNS Drugs.* 2005;19(2):125–36. (Скорость начала действия, эффективность и переносимость назального спрея золмитриптана при остром лечении мигрени: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Дэвид Додик, Ян Брандес, Артур Элкинд, Нинан Мэттью,勞倫斯·羅迪奇克, CNS Drugs. 2005;19(2):125–36.)
- Migrene u vrosoley. Клинические рекомендации МЗ РФ 2022. (In Russ.).
- Chen WT, Lin YY, Fuh JL, Hämäläinen MS, Ko YC, Wang SJ. Sustained visual cortex hyperexcitability in migraine with persistent visual aura. *Brain.* 2011; 134 (8): 2387–2395. DOI: 10.1093/brain/awr157. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- de Almeida RF, Leão IA, Gomes JB, da Silva AA Jr, Teixeira AL. Migraine with persistent visual aura: response to furosemide. *Clinics.* 2009; 64: 373–376. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Gryglas A., Smigiel R. Migraine and Stroke: What's the Link? What to Do? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017; 17: 12. DOI: 10.1007/s11910-017-0729-y
- Borodjikyan et al. *The Journal of Headache and Pain.* 2025; 26: 39. <https://doi.org/10.1194/s10194-025-01973-w>
- Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. Клинические рекомендации МЗ РФ 2022. *Ischemic stroke and transient ischemic attack. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation 2022. (In Russ.).*
- Кременчугская М.Р., Окин В.Ю., Соколов П.А., Филатова Е.Г. Особенности формирования биоэлектрической активности головного мозга при пароксизмальных и хронических формах первичных головных болей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2003; 103 (10): 38–42. Kremenchugskaya M.R., Okinin V. Yu., Sokolov P. L., Filatova E. G. Features of the formation of bioelectric activity of the brain in paroxysmal and chronic forms of primary headaches. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korasakov.* 2003; 103 (10): 38–42. (In Russ.).
- Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. Мигрень и эпилепсия. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009; 1: 21–25. Azimova Yu.E., Tabeeva G.R. *Migraine and epilepsy. Epilepsy and paroxysmal states.* 2009; 1: 21–25. (In Russ.).
- Мазуренко Е.В., Семицкий М.М., Бойко А.В. Синдром задней обратимой энцефалопатии – Обзор литературы и собственное клиническое наблюдение. *Медицинские новости.* 2023; 2: 29–33. Mazurenko E. V., Selitsky M. M., Boyko A. V. *Posterior reversible encephalopathy syndrome – Literature review and own clinical observation.* *Medical News.* 2023; 2: 29–33. (In Russ.).
- Калашникова Л.А., Коновалов Р.Н., Добрянина Л.А. Синдром обратимого церебрального вазоспазма и ишемический инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2023; 123 (12–2): 17–23. Kalashnikova L.A., Konovalov R.N., Dobrynina L.A. *Reversible cerebral vasospasm syndrome and ischemic stroke.* S.S. Korasakov Journal of Neurology and Psychiatry, Special editions. 2023; 123 (12–2): 17–23. (In Russ.).
- Калашникова Л.А. Диссекция внутренних сонных и позвоночных артерий: клиника, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013; 2: 40–44. Kalashnikova L.A. *Dissection of internal carotid and vertebral arteries: clinic, diagnosis and treatment.* *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2013; 2: 40–44. (In Russ.).
- Klein A., Schrankin C.J. Visual Show Syndrome as a Network Disorder: A Systematic Review. *Front Neurol.* 2021 Oct 4; 12: 724072. DOI: 10.3389/neur.2021.724072. eCollection 2021

Статья поступила / Received 08.11.2025

Получена после рецензирования / Revised 18.11.2025

Принята в печать / Accepted 19.11.2025

#### About author

**Филатова Елена Глебовна**, Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Nervous Diseases, Institute of Professional Education<sup>1</sup>; neurologist<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0001-9978-4180

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> Clinic of Headache and Autonomic Disorders named after Academician Alexander Wein, Moscow, Russia

For correspondence: Filatova Elena G. E-mail: eg-filatova@mail.ru

For citation: Filatova E.G. Complications of migraine. Medical alphabet. 2025; (32): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-7-11>

- Начинает действовать уже через 15 минут!<sup>1,2</sup>
- Уникальная форма выпуска – спрей, не требует запивания
- Большая упаковка на 20 доз по доступной цене
- Современная молекула в составе – золмитриптан

<sup>1</sup> Speed of onset, efficacy and tolerability of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. David Dodick J., Jan Brandes, Arthur Elkind, Ninan Mathew, Lawrence Rodichok, CNS Drugs. 2005;19(2):125–36. (Скорость начала действия, эффективность и переносимость назального спрея золмитриптана при остром лечении мигрени: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Дэвид Додик, Ян Брандес, Артур Элкинд, Нинан Мэттью,劳倫斯·羅迪奇克, CNS Drugs. 2005;19(2):125–36.)

<sup>2</sup> Zolmitriptan for Early Onset of Acute Migraine Attacks. Stephanie J Nahas, touch REVIEWS in Neurology. 2021;17(2):74–6. (Золмитриптан для раннего начала действия при острых приступах мигрени. Стефани Дж. Нахас, touch REVIEWS in Neurology, 2021;17(2):74–6)

Фармамед.РФ

Имеются противопоказания, необходимо проконсультироваться со специалистом

# Полиморфизм клинической картины мультисистемной атрофии: обзор клинических случаев (часть I)

Е. В. Бриль<sup>1,2</sup>, О. С. Зимнякова<sup>1</sup>, О. Э. Тургунхужаев<sup>1</sup>, Э. С. Багдасарова<sup>1</sup>, И. А. Здоровец<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Мультисистемная атрофия (МСА) – спорадическое редкое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое проявляется сочетанием вегетативной недостаточности и двигательных нарушений: синдрома паркинсонизма, мозжечковой атаксии, пирамидного синдрома и др. Учитывая сложность диагностики, клинический полиморфизм и неосведомленность врачей-неврологов о данном заболевании, пациенты нередко оказываются под наблюдением специалистов другого профиля или наблюдаются с неверным диагнозом. Выделяют два основных фенотипа МСА – паркинсонический (МСА-П, MSA-P) и мозжечковый (МСА-М, MSA-C), определяемые локализацией пораженных структур центральной нервной системы и доминированием определенных клинических симптомов. В данной статье представлены три клинических наблюдения пациентов с различными подтипами МСА. Несмотря на разницу в клинических проявлениях, во всех случаях был установлен достоверный диагноз МСА. Описаны особенности сбора жалоб и анамнеза, проведен анализ неврологического статуса и характерных нейровизуализационных маркеров, которые могут помочь в дифференциальной диагностике данного редкого заболевания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** мультисистемная атрофия, паркинсонизм, синуклеинопатия, диагностические критерии.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Clinical polymorphism of multiple system atrophy: a review of clinical cases (part 1)

E. V. Bril<sup>1,2</sup>, O. S. Zimnyakova<sup>1</sup>, O. E. Turgunkhujaev<sup>1</sup>, E. S. Bagdasarova<sup>1</sup>, I. A. Zdorovets<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A.I. Burnazyan, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## SUMMARY

Multisystem atrophy (MSA) is a sporadic progressive neurodegenerative disease that is manifested by a combination of autonomic and motor dysfunctions: parkinsonism, cerebellar ataxia, pyramidal syndrome, etc. Given the complexity of the diagnosis, the clinical polymorphism and the ignorance of neurologists about this disease, patients are often followed up by doctors of other profile or are observed with an incorrect diagnosis. There are two main MCA phenotypes – predominant cerebellar ataxia (MSA-C) and predominant parkinsonism (MSA-P), which are determined by the localization of the affected structures and the dominance of certain clinical symptoms. This article presents three clinical cases with different subtypes of MSA. Despite the difference in clinical manifestations, all patients was diagnosed with clinically established MSA. The features of the collection of complaints and anamnesis are described, the analysis of the neurological status and characteristic neuroimaging markers that can help in the differential diagnosis of this rare disease is carried out.

**KEYWORDS:** multisystem atrophy, parkinsonism, synucleopathy, diagnostic criteria.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that there is no conflict of interest.

## Введение

Мультисистемная атрофия (МСА) является спорадическим прогрессирующими нейродегенеративным заболеванием, которое характеризуется разнообразными двигательными расстройствами, а также более быстрым прогрессированием и сравнительно более выраженной вегетативной дисфункцией по сравнению с другими формами атипичного паркинсонизма и мозжечковых атаксий [1]. К числу основных клинических проявлений относятся синдром паркинсонизма и/или нарушения мозжечковой функции с рано развивающейся вегетативной недоста-

точностью, а также различные признаки дегенеративных изменений в базальных ганглиях, нижних оливах, мосте, мозжечке, боковых рогах спинного мозга и ядре Онуфа крестцового отдела спинного мозга.

На данный момент причины возникновения МСА остаются в значительной степени невыясненными.

С точки зрения патоморфологии МСА относится к группе синуклеинопатий. Однако в отличие от болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви, при которых наблюдаются нейрональные включения  $\alpha$ -синуклеина

(тельца Леви), для мультисистемной атрофии характерно наличие телец Паппа – Лантоса – глиальных цитоплазматических включений патологической изоформы  $\alpha$ -синуклеина, отличной от таковой при болезни Паркинсона, что может объяснять такую яркую разницу в клиническом течении [2].

MCA встречается как у мужчин, так и у женщин с равной частотой, а средний возраст начала болезни составляет около 55–60 лет. Исследования показывают, что распространенность этого заболевания колеблется в пределах от 1,9 до 4,9 случаев на 100 тысяч населения [3]. Средний срок выживаемости с момента появления первых симптомов составляет 9–10 лет. В соответствии с последним пересмотром диагностических критериев, проведенным Международным обществом по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам (The International Parkinson and Movement Disorder Society) (табл. 1), выделяют два ключевых фенотипа: паркинсонический (MCA-П) и мозжечковый (MCA-М), которые связаны с преобладающим поражением базальных ганглиев (стриатонигральная дегенерация) или мозжечка (оливопонтоцеребеллярная атрофия). Большинство пациентов с MCA можно отнести к одному из этих двух подтипов в зависимости от доминирующих проявлений, однако около 50% пациентов с MCA-П имеют признаки поражения мозжечка, а 75% пациентов с MCA-М – проявления синдрома паркинсонизма.

По характеру протекания в последнее время в литературе появляются данные в пользу выделения так называемой ранней формы MCA (young onset MSA), длительно протекающей MCA (long duration MSA), поздней формы MCA (late onset MSA) [4].

Симптоматическая терапия ориентирована на коррекцию основных симптомов заболевания. Для коррекции акинетико-риgidного синдрома используются препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), антагонисты NMDA-рецепторов. Для компенсации урологических проблем назначаются холинолитики и агонисты  $\beta_3$ -адreno-

Таблица 1  
Диагностические критерии MCA  
(International Parkinson and Movement Disorder Society, 2022 г.) [5]

Общая характеристика	Сporadicное прогрессирующее заболевание с дебютом у взрослых (> 30 лет)	
	Клинически достоверная MCA	Клинически вероятная MCA
Основные критерии	<p>Вегетативная дисфункция (как минимум 1 симптом из нижеперечисленных):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>нарушение мочеиспускания с объемом остаточной мочи <math>\geq 100</math> мл, необъяснимое другими причинами;</li> <li>недержание мочи, необъяснимое другими причинами;</li> <li>нейрогенная ортостатическая гипотензия (снижение САД/ДАД <math>\geq 20/10</math> мм рт. ст. в течение 3 мин при проведении ортостатической пробы).</li> </ol> <p>Также 1 из нижеперечисленных симптомов:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>паркинсонизм со слабым ответом на препараты леводопы;</li> <li>синдром мозжечковой атаксии (по крайней мере, 2 признака из нижеперечисленных): <ul style="list-style-type: none"> <li>атаксическая походка;</li> <li>атаксия при координаторных пробах;</li> <li>мозжечковая дизартрия;</li> <li>глазодвигательные нарушения</li> </ul> </li> </ol>	<p>Как минимум 2 симптома из нижеперечисленных:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Вегетативная дисфункция (как минимум 1 симптом из нижеперечисленных):</li> <li>наличие остаточной мочи, необъяснимое другими причинами;</li> <li>недержание мочи, необъяснимое другими причинами;</li> <li>нейрогенная ортостатическая гипотензия (снижение САД/ДАД <math>\geq 20/10</math> мм рт. ст. в течение 10 мин при проведении ортостатической пробы или тилт-теста – проба с пассивным ортостазом).</li> </ol> <p>2. Паркинсонизм.</p> <p>3. Синдром мозжечковой атаксии (по крайней мере, 1 признак из нижеперечисленных):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>атаксическая походка, атаксия при координаторных пробах;</li> <li>мозжечковая дизартрия;</li> <li>глазодвигательные нарушения</li> </ul>
Поддерживающие клинические (моторные или немоторные) признаки	Как минимум 2 критерия	Как минимум 1 критерий
MPT-признаки	Как минимум 1 критерий	Не требуется
Критерии исключения	Отсутствуют	Отсутствуют
<b>Поддерживающие клинические признаки</b>		
Поддерживающие моторные признаки	<ul style="list-style-type: none"> <li>Быстрое прогрессирование заболевания в течение 3 лет от дебюта двигательных нарушений</li> <li>Постуральная неустойчивость от умеренной до тяжелой степени в течение 3 лет от дебюта двигательных нарушений</li> <li>Краиницервикальная дистония, вызванная леводопой (при отсутствии дискинезии конечностей)</li> <li>Грубые нарушения речи в течение 3 лет от дебюта двигательных нарушений</li> <li>Тяжелая дисфагия в течение 3 лет от дебюта двигательных нарушений</li> <li>Наличие патологического симптома Бабинского, необъяснимого другими причинами</li> <li>Наличие миоклонического постурального или кинетического трепора</li> <li>Постуральные нарушения (камптокорния; антероколлис)</li> </ul>	<p>Поддерживающие немоторные признаки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Стридор</li> <li>Инспираторные вздохи</li> <li>Цианоз конечностей</li> <li>Эректильная дисфункция у мужчин (в возрасте до 60 лет; только для клинически вероятной MCA)</li> <li>Насильственный смех или плач</li> </ul>
<b>Критерии исключения</b>		
Выраженный и стойкий положительный ответ на дофаминергические препараты		
Необъяснимая иными причинами аносмия (для исключения БП)		
Флюктуирующие когнитивные нарушения (внимания и сознания), а также раннее снижение зрительно-пространственных функций		

#### Продолжение таблицы 1

Рецидивирующие зрительные галлюцинации, не связанные с лекарственными препаратами, в течение 3 лет от дебюта заболевания
Деменция по критериям DSM-V в течение 3 лет от дебюта заболевания (для исключения ДТЛ)
Парез взора вниз или замедление вертикальных саккад (для исключения ПНП)
MPT-признаки, указывающие на альтернативный диагноз (например, прогрессирующий надядерный паралич, рассеянный склероз, сосудистый паркинсонизм и т.д.)
Наличие альтернативного установленного диагноза, способного объяснить симптоматику пациента

**Таблица 2**  
**Данные МРТ при разных типах MCA**  
 (Экстрапирамидные синдромы, О. С. Левин, 2022 г.) [6]

МРТ-критерии	
Паркинсонический тип MSA-P	Мозжечковый тип MSA-C
<p>Супратенториальные изменения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Томографы 1,5 Тл: снижение интенсивности сигнала от склерупы <math>\pm</math> гиперинтенсивная щелевидная полоска по наружному краю склерупы (в T2- и FLAIR-режиме).</li> <li>Томографы 0,5 Тл: гиперинтенсивная щелевидная полоска по наружному краю склерупы (в режимах T2, FLAIR и протонной плотности).</li> <li>Повышение интенсивности сигнала от бледного шара (в T1-режиме).</li> <li>Атрофия склерупы</li> </ul>	<p>Инфратенториальные изменения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Атрофия червя и полуший мозжечка.</li> <li>Атрофия основания моста и средних ножек мозжечка, реже – среднего мозга.</li> <li>Расширение базальных цистерн (пропонтинной, латеральных мозжечковых) и IV желудочка.</li> <li>Повышение интенсивности сигнала от основания моста, средней ножки мозжечка, коры мозжечка и прилегающего белого вещества (в режимах T2, FLAIR и протонной плотности)</li> </ul>

рецепторов (при императивных позывах) и блокаторы  $\alpha_1$ -адренорецепторов (при затрудненном мочеиспускании). Медикаментозная терапия ортостатической гипотензии применима только при неэффективности немедикаментозных методов коррекции и включает использование мидодрина и флудрокортизона, однако появляются данные в пользу применения ингибиторов обратного захвата норадреналина (атомоксетин), а также ингибиторов ацетилхолинэстеразы (пиридостигмин) [7]. Отдельно обращают внимание на явление постпрандиальной гипотензии, которую ряд центров рекомендуют корректировать противодиабетическими препаратами (акарбоза) и аналогами соматостатина (октреотид). Коррекция запоров требует комплексного подхода в виде обязательного соблюдения немедикаментозных профилактических мероприятий (питание с большим содержанием пищевых волокон, достаточный объем жидкости и регулярные физические упражнения) в сочетании с использованием слабительных средств. Учитывая многообразие клинических проявлений MCA, значительное внимание в лечении уделяется немедикаментозным методам, таким как физиотерапия и лечебная физкультура, а также мероприятиям по профилактике ортостатической гипотензии и предотвращению падений.

Стоит заметить, что в настоящее время активно ведутся исследования по разработке новых препаратов, направленных на ингибирование олигомеризации и агрегации  $\alpha$ -синуклеина (Anle138b; PBT434; CLR01), на его деградацию (ингибитор тирозинкиназы), иммунотерапию против  $\alpha$ -синуклеина (PD01A, PD03A, PRX002). Кроме того, исследуются различные нейропротективные и противовоспалительные молекулы, а также появляются новые методы симптоматического лечения [8].

Представленные ниже клинические наблюдения отображают фенотипическое разнообразие симптомов MCA, а также сложности, возникающие при их диагностике и лечении.

#### Клинический случай 1

Пациентка М., 66 лет, обратилась в Федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья (ФНЦ ЭПЗиПЗ) ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России с жалобами на неустойчивость при ходьбе, нарушение речи с заиканиями, изменение голоса в сторону более высокого, учащенные и императивные позывы с эпизодами недержания мочи, повышенное слюноотделение в течение дня и частые падения, дрожание рук и неспокойный сон с частыми сновидениями.

В 62 года пациентка стала замечать «непроизвольную тягу» вперед при завязывании шнурков. Спустя два года, в возрасте 64 лет, заметила

изменения почерка, а также походки, которая стала неустойчивой, шаркающей, семенящей. Ночью периодически стали возникать непроизвольные движения ног и тела в виде подергиваний. Появились постоянные боли в спине, паховой области, ощущение слабости в ногах, частые позывы к мочеиспусканию. В возрасте 64 лет пациентке был установлен диагноз мультисистемная атрофия, мозжечковый подтип. Назначенная терапия препаратами леводопы была отменена через 4 мес из-за субъективного отсутствия эффекта и продолжающегося прогрессирования состояния. В неврологическом статусе когнитивных нарушений не выявлено (оценка по Монреальской когнитивной шкале (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) – 27 баллов), наблюдалось усиление сухожильных рефлексов, положительные патологические кистевые рефлексы (верхних Россолимо и Якобсона – Ласка). Со стороны двигательной сферы наблюдалась мозжечковая (статолокомоторная) атаксия, дисметрия, умеренная гипокинетическая и мозжечковая дистартрия с явлениями тахифемии. При оценке тонуса мышц отмечалась умеренно выраженная, преимущественно аксиальная ригидность, с большим захватом правых конечностей. В ходьбе длина шага укорочена, с выраженным постуральными нарушениями. Анамнестически известно, что пациент передвигался в пределах квартиры с опорой на окружающие предметы из-за неустойчивости, со стартовыми замираниями и непроизвольным ускорением при ходьбе с переходом на бег и частыми падениями.

При выполнении ортостатической пробы наблюдалось падение АД на 30 мм рт. ст. (arterиальное давление (АД) в положении лежа – 115/80 мм рт. ст., стоя через 3 мин – 85/50 мм рт. ст.) с субъективными ощущениями головокружения.

*Данные нейровизуализации:* МРТ головного мозга выявило умеренно выраженные атрофические изменения червя и полушарий мозжечка. Помогательный симптомом «креста» на уровне моста (рис. 1).

На основании диагностических критериев МСА от 2022 г. пациентке М. был установлен диагноз клинически достоверной МСА-М.

*Начальная терапия:* леводопа, АДР, ингибитор МАО-В, анксиолитик, трициклический антидепрессант (выяснить дозировки не удалось). Отменена через 4 мес приема из-за отсутствия эффекта и продолжающегося прогрессирования состояния.

Пациентке назначен прием препаратов леводопы/карбидопы с титрованием дозы до 750 мг/сут (трехкратный прием), миртазапин в дозе 30 мг/сут (для коррекции аффективных нарушений и расстройств сна), габапентин 900 мг/сут (для коррекции хронического болевого синдрома) и троспия хлорид 45 мг/сут (для коррекции нарушений мочеиспускания). На фоне проводимого лечения в течение первого месяца: к терапии привержена, переносит удовлетворительно, побочных эффектов не отмечает. Отмечает уменьшение интенсивности болевого синдрома и частоты императивных позывов на мочеиспускание, незначительное уменьшение тонуса в верхних конечностях, субъективное улучшение общего состояния.

## Клинический случай 2

Пациентка Е., 58 лет, обратилась в ФНЦ ЭПЗиПЗ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна с жалобами на тянущие боли в мышцах шеи, общую скованность, замедленность движений, неустойчивость и шаткость при ходьбе, невозможность самостоятельно передвигаться, частые падения, запоры и недержание мочи с субъективным ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря при мочеиспускании, непроизвольные движения в мышцах правой половины лица, задней группы мышц шеи и в левой кисти, повышенное слюноотделение в течение дня. Со слов сиделки, пациентка кричит во сне, наблюдается двигательная активность во время сна. Первые симптомы в виде боли в шейном отделе позвоночника и скованности в правой руке появились в возрасте 54 лет (за 4 года до обращения). Изначально наблюдалась с диагнозом болезнь Паркинсона. Назначенную терапию препаратаами леводопы принимала кратковременно, отменила самостоятельно в связи с плохой переносимостью в виде выраженной общей слабости, сонливости, зрительных галлюцинаций на фоне неоднократных попыток коррекции дозы препарата.

В неврологическом статусе: легкая степень когнитивных нарушений (оценка по MoCA – 22 балла), оживление сухожильных рефлексов, положительные патологические

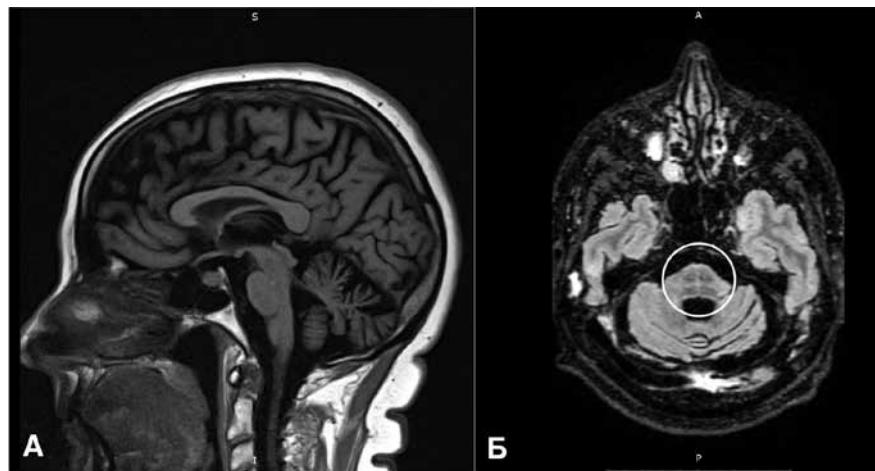


Рисунок 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки М.  
Примечание. А – T1-взвешенное изображение, сагиттальный срез: признаки атрофии червя мозжечка; Б – T2-FLAIR, аксиальный срез: симптом «креста», или «hot cross bun»: крестообразная гиперинтенсивность на уровне моста (отмечено кругом).

кистевые рефлексы (Верхний Россолимо), псевдобульбарный синдром, насильтственный плач. В двигательной сфере обращали на себя внимание выраженная атаксия, умеренная дисметрия при выполнении координаторных проб с интенционным трепором. Наблюдались умеренная гипомимия, умеренная гипокинетическая дизартрия, брадикинезия, ригидность конечностей, шаркающая походка с укорочением длины шага, выраженные постуральные нарушения, ахейрокинез. С кистей наблюдались полимиоклонии. Тортикапут влево. При выполнении ортостатических проб наблюдалось снижение АД на 55 мм рт. ст. (АД в положении лежа – 125/85 мм рт. ст., стоя через 3 мин – 80/50 мм рт. ст.). Наблюдалась выраженная гиперсаливация. Верифицировано повышение объема остаточной мочи до 175 мл по УЗИ.

По данным нейровизуализации (МРТ головного мозга 3 Тл) выявлено: асимметричное снижение объема склерупы со снижением интенсивности сигнала с дорзальных отделов склерупы базальных ядер (несколько выраженное справа, что соответствует клинике) (рис. 2).

Стоит отметить, что патогномоничным МРТ-признаком МСА (соответствующим критерию установки диагноза) в данной ситуации можно считать только снижение интенсивности сигнала от склерупы. Пациентке была выполнена МРТ 3 Тл, в то время как гиперинтенсивная щелевидная полоска (putaminal rim sign) имеет диагностическое значение только на томографе 1,5 Тл. В последних исследованиях было выявлено, что данный симптом может определяться на МРТ 3 Тл в норме [9, 10].

На основании диагностических критериев МСА от 2022 г. пациентке Е. был установлен диагноз клинически достоверной МСА-П.

*Начальная терапия:* леводопа/бенсеразид 200+50 мг в суточной дозе 400 мг, разделенной на 5 приемов, ропинирол, амантадин, тамсулозин, мирабегрон, диуретическое средство растительного происхождения, домперидон, клоназепам. К данной терапии пациентка была не приверхена, самостоятельно отменила.

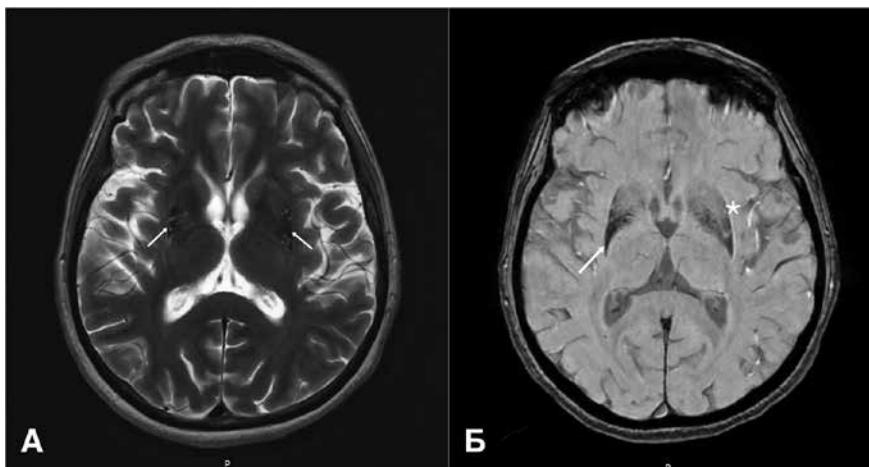


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Е.  
Примечание. А – T2-взвешенное изображение, аксиальный срез: снижение интенсивности сигнала от склероплы, более выраженное справа (отмечено стрелками); Б – T2-SWAN, аксиальный срез: сниженная интенсивность сигнала от склероплы, более выраженная справа (отмечено стрелкой). Гиперинтенсивный сигнал вдоль латерального края склероплы, более выраженный слева (гиперинтенсивный ободок от склероплы – «putaminal rim sign») (отмечено звездочкой).

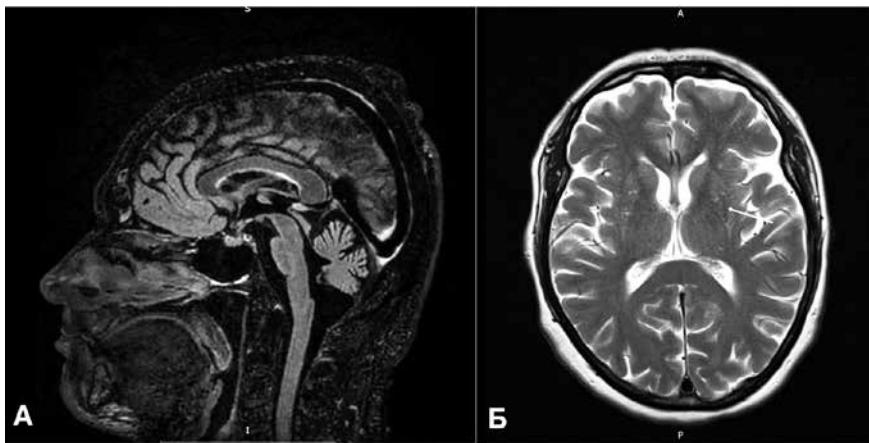


Рисунок 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки С.  
Примечание. А – T2-FLAIR, сагиттальный срез: признаки атрофии варолиева моста в виде уплощения его основания, а также расширение борозд мозжечка. Б – T2-взвешенное изображение, аксиальный срез: двустороннее симметричное уменьшение размера склероплы, снижение интенсивности сигнала от склероплы, более выраженное слева (отмечено стрелкой).

Пациентке назначен прием препаратов леводопы/бенсеразида до 200 мг/сут, разделенных на 4 приема, с целью уменьшения тошноты. Для коррекции дистонии повышенена доза клоназепама до 2 мг/сут. Ропинирол и амантадин были отменены в связи с выраженной ортостатической гипотензией и зрительными галлюцинациями. С целью коррекции краиальной и цервикальной дистонии, сиалореи было рекомендовано проведение ботулиновтерапии. На фоне терапии в течение месяца: к терапии привержена, переносимость удовлетворительная, побочных эффектов не отмечалось. На фоне проводимой медикаментозной терапии и ботулиновтерапии отмечена положительная динамика в виде уменьшения дистонического поворота головы, болезненности мышц шеи, частоты и выраженности дистонических спазмов.

### Клинический случай 3

Пациентка С., 76 лет, обратилась в ФНЦ ЭПЗиПЗ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна с жалобами на нарушение ходьбы, скованность, замедленность движений,

нарушение осанки. За 4 года до обращения, в возрасте 72 лет, пациентка стала замечать наклон туловища вперед, позже отметила нарастание замедленности движений, нарушение ходьбы. Спустя 2 года, в возрасте 74 лет, стала передвигаться с тростью из-за нарушений осанки, неустойчивости. В поликлинике по месту жительства в возрасте 74 лет был установлен диагноз болезнь Паркинсона и назначена терапия препаратом леводопы. В течение трех месяцев приема препарата леводопы эффекта не отметила и самостоятельно отменила препарат. С целью коррекции диагноза и подбора терапии была направлена в ФНЦ ЭПЗиПЗ.

В неврологическом статусе когнитивных нарушений не выявлено (оценка по MoCA – 28 баллов). Сухожильные рефлексы с рук и ног низкие, равные. Патологические рефлексы отсутствуют. В двигательной сфере отмечались мозжечковая (статолокомоторная) атаксия, дисметрия при выполнении координаторных проб. Наблюдались умеренная гипомимия, легкая гипокинетическая дизартрия, ригидность конечностей с обеих сторон. Брадикинезия в верхних и нижних конечностях средней выраженности, больше справа. Умеренная туловищная брадикинезия. Подъем из положения сидя медленный, с дополнительной опорой. Походка медленная, шаркающая, с укорочением длины шага.

Выраженный ахейрокинез справа. Выраженная постуральная неустойчивость. Тремор отсутствует. Умеренно выраженный наклон туловища вперед и влево.

При выполнении ортостатических проб наблюдалось снижение АД на 40 мм рт. ст. (АД в положении лежа – 110/70 мм рт. ст., стоя через 3 мин – 70/40 мм рт. ст.). В анамнезе отмечено учащенное мочеиспускание (в ночной период до 2–3 раз), императивные позывы, недержание мочи, частые запоры.

По данным нейровизуализации (МРТ головного мозга 3 Тл) выявлено: выраженная непропорциональная атрофия мозжечка и ствола мозга, в большей степени олив и средних ножек мозжечка. Гиперинтенсивные сигналы T2/FLAIR, вовлекающие pontoцеребеллярные пути, средние ножки мозжечка и мост. Умеренно выраженные атрофические изменения склероплы, более выраженные слева (рис. 3).

На основании диагностических критериев МСА от 2022 г. пациентке С. был подтвержден диагноз клинически достоверной МСА-П.

**Начальная терапия:** леводопа/карбидопа 250 мг/сут, пирибедил 100 мг/сут.

Пациентке была назначена и откорректирована терапия: повышение дозы леводопы/карбидопы до 400 мг/сут, разделенных на 4 приема (с целью коррекции синдрома паркинсонизма); отмена пирибедила в связи с дистоническими проявлениями, ботулиновая терапия с целью коррекции камптокормии и синдрома «пизанской башни».

На фоне проводимой терапии: пациентка к терапии привержена, переносимость удовлетворительная, побочных эффектов не отмечалось. После проведенной ботулиновой терапии отметила положительную динамику в виде уменьшения наклона туловища вперед и в сторону, субъективное улучшение общего состояния.

Таким образом, все три представленных клинических наблюдения соответствовали клинически достоверной мультисистемной атрофии. В таблице 3 обобщены симптомы пациентов представленных клинических случаев для наглядного восприятия принципа постановки диагноза в соответствии с критериями диагностики.

### Обсуждение и заключение

Процесс установления правильного диагноза у всех пациентов оказался весьма сложным и отсроченным, а лечение длительно проводилось по поводу других нозологий. Ранняя диагностика мультисистемной атрофии (МСА) затруднена, поскольку неспецифические симптомы, такие как артериальная гипотензия и нарушения тазовых функций могут быть клиническими проявлениями многих заболеваний. Установить диагноз на более поздней стадии болезни значительно проще, так как появление новых симптомов в комбинации помогает в подтверждении диагноза.

Все три пациента в течение длительного времени имели неспецифичные проявления болезни: в первом случае это феномен пропульсии, во втором – дебют с камптокормии и замедленности движений, также характерных для паркинсонизма, но не специфичных для постановки

Таблица 3  
Симптомы пациентов представленных клинических случаев и их диагнозы в соответствии с критериями диагностики

Критерии клинически достоверной МСА	Показатель	Клиническое наблюдение 1	Клиническое наблюдение 2	Клиническое наблюдение 3
Общая характеристика	Возраст дебюта	62	54	72
	Продолжительность симптомов, количество лет	4	4	4
<b>Основные критерии</b>				
Вегетативная дисфункция	Объем остаточной мочи ≥100 мл	Не исследовалось	175	Не исследовалось
	Недержание мочи	+	+	+
	Нейрогенная ортостатическая гипотензия	+	+	+
1 из симптомов	Паркинсонизм со слабым ответом на препараты леводопы	++	+++	+++
	Синдром мозжечковой атаксии	+++	++	++
<b>Поддерживающие критерии</b>				
Поддерживающие моторные признаки (в течение 3 лет от дебюта двигательных нарушений)	Быстрое прогрессирование заболевания	+	+	+
	Постуральная неустойчивость от умеренной до тяжелой степени	+++	+++	+++
	Крациоцервикальная дистония, вызванная леводопой (при отсутствии дискинезии конечностей)	-	+	-
	Грубые нарушения речи	++	++	+
	Тяжелая дисфагия	-	-	-
	Пирамидный синдром	+	+	-
	Миоклонии, постуральный или кинетический трепет	-	+	-
Поддерживающие немоторные признаки	Камптокормия, цервикальная дистония	-	++	+
	Стридор	-	-	-
	Инспираторные вздохи	-	-	-
	Цианоз конечностей	-	-	-
МРТ-признаки	Насильственный смех или плач	-	+	-
		Признаки атрофии мозжечка, симптом «креста»	Гипointенсивность, признаки атрофии склерупы и отложение paramagnetic в базальных ядрах	Признаки атрофии варолиева моста, мозжечка, гипointенсивность склерупы
Критерии исключения		-	-	-
<b>Совокупность критериев</b>				
Основные	Вегетативные (не менее 1)	2	3	2
	Паркинсонизм/мозжечковые симптомы (не менее 1)	1/1	1/1	1/1
	ВСЕГО	4	5	4

Продолжение таблицы 3

Поддерживающие (min 2)	Моторные	4	7	4
	Немоторные	0	1	0
	ВСЕГО	4	8	4
MPT-критерии	Минимум 1	2	2	3
Диагноз		Клинически достоверная MCA-M	Клинически достоверная MCA-P	Клинически достоверная MCA-P

Примечание. MCA – мультисистемная атрофия; MCA-M – MCA, мозгечковый подтип; MCA-P – MCA, паркинсонический подтип; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; МРТ – магнитно-резонансная томография.

**MCA.** И только в третьем, помимо паркинсонизма, с дебюта наблюдались явления ортостатической гипотензии, т.е. вегетативных нарушений, необходимых для постановки диагноза. Однако при выявлении атипичного паркинсонизма заподозрить данную патологию помогут проведение ортостатических проб, ультразвуковое исследование с выявлением значительного объема остаточной мочи, полисомнография и характерные МРТ-признаки.

Таким образом, мультисистемная атрофия является серьезным и инвалидизирующим заболеванием, диагностика которого осложняется многообразием клинических симптомов. Несмотря на наличие установленных и регулярно обновляемых диагностических критериев, эффективное выявление и лечение этого заболевания требует тесного взаимодействия неврологов с врачами других медицинских специальностей: урологов, кардиологов, гастроэнтерологов, сомнологов и т.д., в связи с чем так важна осведомленность неврологов о клиническом многообразии, присущем данной патологии.

**Список литературы / References**

- Garg D, Srivastava AK, Jaryal AK, Rajan R, Singh A, Pandit AK, Vibha D, Shukla G, Garg A, Pandey RM, Prasad K. Is There a Difference in Autonomic Dysfunction Between Multiple System Atrophy Subtypes? *Mov Disord Clin Pract.* 2020 Apr 9; 7 (4): 405–412. DOI: 10.1002/mdc3.12936. PMID: 32373657; PMCID: PMC7197320.
- Yamasaki TR, Holmes BB, Furman JL, Dhavale DD, Su BW, Song ES, Cairns NJ, Kotzbauer PT, Diamond MI. Parkinson's disease and multiple system atrophy have distinct *a*-synuclein seed characteristics. *J Biol Chem.* 2019 Jan 18; 294 (3): 1045–1058. DOI: 10.1074/jbc.RA118.004471. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30478174; PMCID: PMC6341389.
- Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol.* 2004 Feb; 3 (2): 93–103. DOI: 10.1016/s1474-4422 (03) 00662-8
- Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, Antonini A, Berg D, Coon E, Cortelli P, Fanciulli A, Ferreira JJ, Freeman R, Halliday G, Höglöfger GU, Iodice V, Kaufmann H, Klockgether T, Kostic V, Krämer F, Lang A, Levin J, Low P, Mathias C, Meissner WG, Kaufmann LN, Palma JA, Panicker JN, Pellecchia MT, Sakakibara R, Schramm J, Scholz SW, Singer W, Stamelou M, Tolosa E, Tsuji S, Seppi K, Poewe W, Wenning GK; Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group. A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2019 Jul; 34 (7): 975–984. DOI: 10.1002/mds.27701. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31034671; PMCID: PMC6737532.

**Сведения об авторах**

**Бриль Екатерина Витальевна**, д.м.н., руководитель неврологического центра экстрапирамидных заболеваний, психического и когнитивного здоровья и лаборатории клинической нейрофизиологии<sup>1</sup>, заведующая кафедрой неврологии<sup>1</sup>, доцент кафедры неврологии<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0002-6524-4490

**Зимнякова Ольга Сергеевна**, к.м.н., врач-невролог неврологического центра экстрапирамидных заболеваний, психического и когнитивного здоровья и лаборатории клинической нейрофизиологии<sup>1</sup>, доцент кафедры неврологии<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0001-6501-8541

**Тургунхужаев Ойбек Эркинович**, ассистент кафедры неврологии<sup>1</sup>.

E-mail: dr.teo.neurologist@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6048-2425

**Багдасарова Элина Станиславовна**, клинический ординатор кафедры неврологии<sup>1</sup>. ORCID: 0009-0003-1433-3519

**Здоровец Игорь Андреевич**, клинический ординатор кафедры неврологии<sup>1</sup>. ORCID: 0009-0006-2749-2780

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

**Автор для переписки:** Багдасарова Элина Станиславовна.  
E-mail: elle.may17@yandex.ru

**Для цитирования:** Бриль Е.В., Зимнякова О.С., Тургунхужаев О.Э., Багдасарова Э.С., Здоровец И.А. Полиморфизм клинической картины мультисистемной атрофии: обзор клинических случаев (часть I). Медицинский алфавит. 2025; (32): 12–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-12-18>

**About authors**

**Bril Ekaterina V.**, Dr Med Sci (habil.), head of Neurological Center for Extrapyramidal Disorders, Mental and Cognitive Health, and the Clinical Neurophysiology Laboratory<sup>1</sup>, head of Dept of Neurology<sup>1</sup>, associate professor at Dept of Neurology<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0002-6524-4490

**Zimnyakova Olga S.**, PhD Med, neurologist at the Neurological Center for Extrapyramidal Disorders, Mental and Cognitive Health, and the Clinical Neurophysiology Laboratory<sup>1</sup>, assistant at Dept of Neurology<sup>1</sup>.

ORCID: 0000-0001-6501-8541

**Turgunkhajaev Oybek E.**, assistant at Dept of Neurology<sup>1</sup>.

ORCID: 0000-0001-6048-2425

**Bagdasarova Elina S.**, clinical resident at Dept of Neurology<sup>1</sup>.

ORCID: 0009-0003-1433-3519

**Zdorovets Igor A.**, clinical resident at Dept of Neurology<sup>1</sup>.

ORCID: 0009-0006-2749-2780

<sup>1</sup> State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A.I. Burnazyan, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Bagdasarova Elina S. E-mail: elle.may17@yandex.ru

**For citation:** Bril E. V., Zimnyakova O. S., Turgunkhajaev O. E., Bagdasarova E. S., Zdorovets I. A. Clinical polymorphism of multiple system atrophy: a review of clinical cases (part 1). Medical alphabet. 2025; (32): 12–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-12-18>



# Цервикогенная головная боль: современный взгляд на диагностику и лечение

**А. Е. Барулин, А. А. Друшлякова, В. В. Коломыцев, О. В. Курушина**

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Волгоград, Россия

## РЕЗЮМЕ

Цервикогенная головная боль – вторичная головная боль, клиническая картина, диагностика и лечение которой до сих пор оставляют ряд вопросов в дискуссиях представителей медицинского сообщества, специалистов-цефальгологов. В статье представлена актуальная информация о специфике этиопатогенеза, клинических проявлений цервикогенной головной боли, об особенностях диагностики и методов лечения данной нозологии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** цервикогенная головная боль, цервикокраниальный синдром, ротационный тест, хроническая боль, биологическая обратная связь.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Cervicogenic headache: a modern view of diagnosis and treatment

**A. E. Barulin, A. A. Drushlyakova, V. V. Kolomytsev, O. V. Kurushina**

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia

## SUMMARY

Cervicogenic headache is a secondary headache that still leaves a number of questions in the discussions of representatives of the medical community, specialists in cephalgology. The article provides up-to-date information on the specifics of etiopathogenesis, clinical manifestations of cervicogenic headache, and features of diagnosis and treatment of this nosology.

**KEYWORDS:** cervicogenic headache, cervicocranial syndrome, rotational test, chronic pain, biofeedback.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that there is no conflict of interest.

## Введение

Головная боль (ГБ) является одним из наиболее распространенных состояний, приводящих к снижению качества жизни и производительности труда. Среди всех болевых синдромов головная боль находится на лидирующих позициях в ряду причин обращения к врачу.

Цервикогенная головная боль (ЦГБ) – головная боль, возникающая в результате нарушений в шейном отделе позвоночника, преимущественно затрагивающих его верхние отделы. ЦГБ является одной из наиболее распространенных форм вторичной ГБ, т. е. клиническое течение напрямую зависит от характера первично возникшего заболевания [10].

Как явление, впервые была описана J. Hilton в курсе лекций 1860–1862 гг. «О боли и покое», где он выдвинул предположение, что если головная боль сосредоточена в области затылка, то наиболее вероятной ее причиной является вовлечение в процесс больших и малых затылочных нервов, что является следствием дефекта позвоночного столба на уровне C<sub>I</sub>–C<sub>II</sub> позвонков [1]. J.A. Barre в 1925 г. описывал цервикогенную головную боль как ГБ необычного типа, которая сочетается со слуховыми, зрительными, вестибулярными и вегетативными расстройствами у пациентов с деформацией шейного отдела позвоночника (ШОП) на фоне остеохондроза и спондилеза [2]. В 1928 г. ученик J.A. Barre Y.C. Lieou в своей диссертации обозначил описанный симптомокомплекс как «задний шейный симпатический синдром», и заболевание получило название синдром Barre – Lieou. В 1949 г. W. Bartschi-Rochain опубликовал монографию по травматическому повреждению

шейного отдела позвоночника, где было введено такое понятие, как «шейная мигрень», и описана клиническая и рентгенологическая картина заболевания, схожего по своим проявлениям с ЦГБ [3]. Само понятие цервикогенной головной боли было предложено в 1983 г. норвежским неврологом O. Sjaastad и соавт. и определено как односторонняя непульсирующая головная боль, усиливающаяся при движениях головы и шеи. В своем исследовании пациентам с эпизодами ЦГБ ипсилатерально в область шеи он вводил местный анестетик, после чего в 9 из 11 случаев регистрировалось частичное или полное купирование болевого синдрома [4]. В своих последующих работах 2008–2015 гг. участники исследования Vaga под руководством O. Sjaastad определили следующие диагностические критерии ЦГБ:

- I. Односторонняя ГБ без распространения на здоровую сторону.
- II. Появление ГБ при нефизиологичном положении шеи.
- III. Появление ГБ при давлении на триггерные точки шеи и затылочной области.
- IV. Снижение объема движений в ШОП.
- V. Наличие диффузной боли в области плеча.
- VI. Наличие диффузной боли в руке.
- VII. ГБ, которая начинается в затылочной области и распространяется в любном направлении.
- VIII. Купирование ГБ при помощи диагностической блокады (критерий не является обязательным в клинической практике) [5–7].

В 1998 г. О. Sjaastad создал Международную группу по изучению ЦГБ [8]. В 2004 г. Классификационным комитетом Международного общества головной боли во 2-м издании (МКГБ-2) ЦГБ была определена как самостоятельная нозологическая единица и включена в международную классификацию головной боли [9].

В МКГБ-3 дается определение ЦГБ как головной боли, возникшей на фоне дегенеративных изменений шейного отдела позвоночника, в т. ч. его костных структур, межпозвоночного диска и/или мягких тканей, которые могут сопровождаться болями в шее [11].

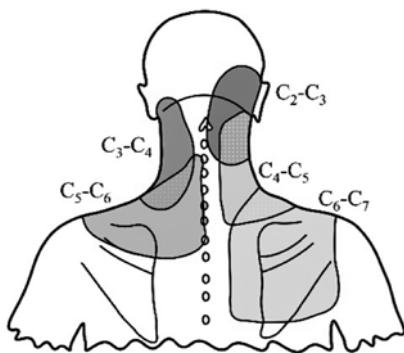


Рисунок 1. Нейрогенные источники формирования ЦГБ

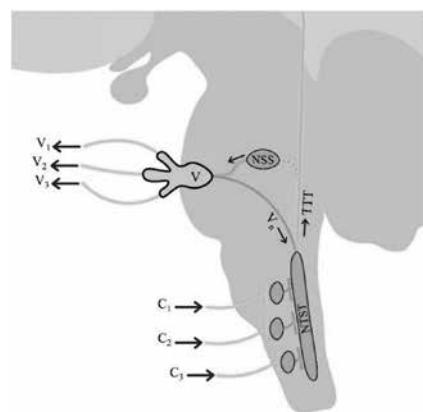


Рисунок 2. Патофизиологические механизмы ЦГБ  
Примечание. V – тройничный нерв; V<sub>1</sub>–V<sub>3</sub> – ветви тройничного нерва; V<sub>n</sub> – чувствительные волокна тройничного нерва; C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> – корешки СМН; NSS – парасимпатическое ядро; TTT – тригеминоталамический тракт; NST – спинномозговое тройничное ядро.

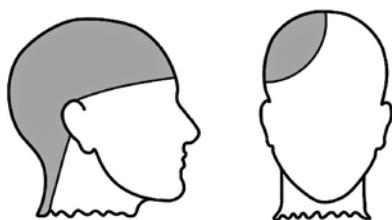


Рисунок 3. Область локализации ЦГБ

В самой МКГБ-3 ЦГБ относится к категории «ГБ, связанная с патологией в области шеи» и кодируется как 11.2.1. В случае если ЦГБ имеет миофасциальное происхождение, то ее необходимо дифференцировать с 2. «Головная боль напряжения» (ГБН) [11].

### Этиопатогенез

ЦГБ – это, как правило, хроническая головная боль, наиболее часто встречающаяся у людей в возрасте от 30 до 44 лет. Ее распространенность среди пациентов с головными болями составляет 0,4–4 % [16]. Считается, что возраст начала заболевания около 30 лет, при этом возраст, в котором пациенты обращаются за медицинской помощью с последующим установлением диагноза, – 49,4 года [17]. Доля пациентов с установленным диагнозом головной боли напряжения и мигрени, имеющих жалобы на боль в шейном отделе, составляет 60–80 %. Из них 15–20 % приходится на ЦГБ [18–21]. Развитие ЦГБ обусловлено особенностями современного образа жизни: развитием компьютерных технологий, доступностью транспорта, гиподинамией и значительной нагрузкой на рабочем месте [24].

В исследованиях N. Bogduk и соавт. выявлена зависимость между уровнем расположения патологии структур ШОП и локализацией болей: у 62–85 % при изменениях в сегментах C<sub>0</sub>–C<sub>1</sub>, C<sub>1</sub>–C<sub>II</sub> боль более выражена ипсилатерально в височно-лобной зоне, а при патологии суставно-связочного аппарата C<sub>II</sub>–C<sub>III</sub> почти в 100 % случаев – в затылочной области [22, 23].

Современные представления о механизмах формирования ЦГБ основаны на конвергенции афферентных импульсов тройничного нерва (спинномозговое тройничное ядро) и верхнешейных сегментов спинного мозга (C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>) через вставочные нейроны с образованием тригемино-цервикального комплекса (рис. 1) [25].

Из этого следует, что при первичной патологии как структур расположенных вблизи корешков, так и самих нервов возможно формирование ЦГБ [25–27]. Около 70 % случаев связаны с патологией дугоотростчатого сустава C<sub>II</sub>–C<sub>III</sub>, что делает ее важным фактором развития ЦГБ, за которой следует патология суставов C<sub>1</sub>–C<sub>II</sub> (7 %) и C<sub>III</sub>–C<sub>IV</sub> (6 %) [23, 26]. К менее распространенным причинам относятся дегенеративные изменения МПД и дугоотростчатого сустава C<sub>III</sub>–C<sub>IV</sub> [28]. В работе Greenbaum T. и соавт. была выявлена клиническая связь между дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава и ЦГБ [29]. Sedláčková Z. и соавт., исследовав эластичность грудино-ключично-сосцевидной и трапециевидной мышц у пациентов с ЦГБ и здоровых добровольцев, пришли к выводу, что первые имеют более высокую ригидность грудино-ключично-сосцевидной мышцы, чем вторые. Разницы в эластичности трапециевидной мышцы не зафиксировано [30]. Abaspour O. и соавт. провели анализ эхогенности глубоких мышц верхнешейного отдела у пациентов с ЦГБ, в результате которого определили изменения длинной мышцы головы в группе больных ЦГБ, у которых эхогенность была выше, чем у здоровых людей, а также жировую инфильтрацию в этой мышце [31]. Также возможной причиной цервикогенной головной боли в некоторых случаях может быть компрессия малого и большого затылочных нервов задней группой мышц шеи и их фасциями на наружном затылочном гребне с последующим локальным периневральным воспалением [32].

Импульсы, возникшие в области иннервации корешков спинномозговых нервов (СМН), поступают в тригемино-цервикальный комплекс, где переключаются на II чувствительный нейрон тройничного нерва, откуда распространяются на таламус и заканчивают свой путь в постцентральной извилине (рис. 2) [27, 35, 36].

Этот путь объясняет миграцию боли, возникшей в верхнешейном регионе, в зоны головы, иннервируемые тройничным нервом: лобная, орбитальная и теменная области (рис. 3) [35, 36]. Помимо этого, возможна рефлекторная активация импульсации из верхнего слюноотделительного ядра, что способствует появлению парасимпатической симптоматики на стороне поражения:

тошнота, шум в ушах, головокружение, гиперакузия, фотография, слезотечение, помутнение зрения или нарушение сна [35, 37].

## Диагностика

В МКГБ-3 приведен ряд критериев для постановки диагноза ЦГБ:

- А – любая форма ГБ, соответствующая критерию С;  
В – клинические, лабораторные и/или нейровизуальные признаки дегенеративно-дистрофических изменений в области ШОП или мягких тканей шеи, способные вызвать ГБ;  
С – доказательство причинно-следственной связи, соответствующей не менее чем двум критериям:
1. Эпизоды ГБ имеют прямую зависимость от первичной патологии ШОП и находятся с ней в тесной временной связи.
  2. Возникновение и разрешение эпизодов ГБ напрямую зависит от клинического течения первичной патологии ШОП.
  3. Диапазон движений в ШОП снижается, а ГБ значительно усиливается при провокационных маневрах.
  4. Диагностическая блокада структур нервной системы в области шеи способствует купированию ГБ.
- Д – не соответствует диагностическим критериям другого диагноза по МКГБ-3 [11].

Antonaci F. и соавт. предложили модифицированный вариант диагностических критериев МКГБ-3, дополнив описание конкретных характеристик в каждом из критериев, расширив их применение в клинической практике:

- А – любая форма ГБ, соответствующая критерию С;  
В – клинические, лабораторные и/или нейровизуализационные признаки дегенеративно-дистрофических изменений в области ШОП или мягких тканей шеи, способные вызвать ГБ.

При отсутствии признаков повреждения наблюдаются односторонние боли без перехода на противоположную сторону, начинающиеся в затылочной области и распространяющиеся в любом направлении, иррадиирующие в плечо и аксилярную область с той же стороны;

С – доказательство причинно-следственной связи, соответствующее не менее чем двум критериям:

1. Снижение интенсивности ГБ на >50% или полное их исчезновение параллельно с положительной динамикой патологии ШОП.

При отсутствии признаков повреждения (снижение интенсивности ГБ на ≥50%) или полное их исчезновение при специфическом лечении ЦГБ и при отсутствии эффекта от специфической терапии мигрени.

2. Снижение объема движений в ШОП на ≥10° на стороне поражения.

3. Значительное усиление ГБ при провокационных движениях или надавливании (3–4 кг) пальцем на верхнюю часть трапециевидной мышцы и область ременной мышцы шеи, а также на дугоотростчатые суставы. Боль начинается в затылочной области и распространяется в любом направлении.

4. Диагностическая блокада структур нервной системы в области шеи способствует купированию ГБ. Чувствительность 95% может быть достигнута путем блокирования структур шейного отдела с использованием анестетика короткого или длительного действия или плацебо.

Д – не соответствует диагностическим критериям другого диагноза по МКГБ-3 [38].

Использование нейровизуальных методов, таких как магнитно-резонансная/компьютерная томография, рентгенография, для оценки состояния шейного отдела позвоночника позволяет диагностировать дегенеративно-дистрофические процессы, изменения связочного аппарата, компрессию твердой мозговой оболочки или нервных корешков, стеноз позвоночного канала и артропатию дугоотростчатых суставов, но эти данные не являются патогномоничными для ЦГБ [39, 40].

Одним из наиболее эффективных методов является лечебно-диагностическая блокада местными анестетиками, проведенная на вероятных уровнях поражения ШОП. В случае если после блокады отмечается значительное снижение интенсивности боли, это подтверждает диагноз ЦГБ. Govind J. и соавт. наблюдали, что у пациентов с ЦГБ диагностическая блокада давала 75% положительных результатов в установлении уровня поражения [26]. Во избежание осложнений, полученных в результате травмирования структур ШОП, рекомендуется проводить процедуру под контролем УЗИ. На уровне C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub> и C<sub>2</sub>–C<sub>3</sub> имеется риск повреждения позвоночной артерии и дорсального корешкового ганглия. Так как изменения в суставе C<sub>II</sub>–C<sub>III</sub> наиболее распространены среди пациентов с ЦГБ, а проведение манипуляции имеет меньший риск в сравнении с C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub>, то рекомендуется начинать исследование с этого уровня. Несмотря на свою эффективность, ввиду необходимости в обладании специальными навыками процедура применяется редко [26, 40].

К неинвазивным методам относятся определение эхогенности и эластичности мышц шеи с помощью эластографии [30, 31].

Помимо этого, для выявления ЦГБ можно использовать функциональные тесты для оценки состояния скелетно-мышечного аппарата шейного региона. В концепции Маллигана для оценки ЦГБ рекомендован «Тест нагибание-ротацию». Он позволяет оценить объем движений в суставе C<sub>1</sub>–C<sub>II</sub>, дифференцировать ЦГБ от других форм. Рекомендуется проводить при отсутствии головной боли на момент осмотра.

## Техника

1. Положение пациента: лежа на спине, голова находится за пределами кушетки, плечи расположены на краю.
2. Положение врача: стоя лицом к головному концу кушетки, руки расположены на латеральных поверхностях головы пациента (на уровне щек).
3. Оценка подвижности в суставе C<sub>1</sub>–C<sub>II</sub>: голова максимально приводится к грудной клетке (запирание ШОП).

Затем, используя пассивную методику, осуществляется ротация головы вправо и влево, объем ротации в норме составляет не менее  $45^{\circ}$  в каждую сторону. Положительным тест можно считать при уменьшении объема ротации на  $\geq 10^{\circ}$  [41].

Данный тест получил широкое распространение при диагностике ЦГБ в практической работе врача, и в ранних работах считалось, что чувствительность и специфичность данного теста находятся на высоком уровне. Но в современных исследованиях все чаще встречается мнение о недостаточности доказательств, подтверждающих значимость теста [42, 43], хотя в отсутствие лучшего диагностического теста, обладающего минимальной простотой выполнения, все еще возможно его применение для диагностики, прогнозирования течения процесса и подбора терапии [44, 45].

Существуют и более сложные методики, проводимые с лечебно-диагностической целью, с доказанной высокой чувствительностью и специфичностью (78 и 90 % соответственно). Но так как они требуют специальной

подготовки и четкого соблюдения техники выполнения, рутинное применение их ограничено. К таким методам относятся мобилизации ШОП по Maitland, по Watson и Drummond [45].

Метод пальпации также позволяет оценить состояние суставов от  $C_0-C_1$  до  $C_{III}-C_{IV}$ : определить болезненную дисфункцию дугогортчатых суставов. Проводится оценка подвижности суставов: нормальная подвижность или минимальные, умеренные, выраженные ограничения и оценка пациентом уровня боли по визуальным или цифровым шкалам от 0 (нет болевых ощущений) до 10 (выраженная нестерпимая боль) [46].

Дифференциальную диагностику следует проводить с клинически схожими состояниями, такими как головная боль напряжения, мигрень без ауры, кластерная головная боль (табл.) [11, 25, 47–59].

### Лечение

Современные подходы к ведению больных с цервикогенной головной болью включают купирование болевого синдрома, ликвидацию мышечно-тонических

Таблица

**Дифференциальная диагностика ГБ**

Признаки	Цервикогенная головная боль	Мигрень без ауры	Кластерная головная боль	Головная боль напряжения
Односторонняя головная боль	+	+ (характерна смена сторон)	+	-
Топография боли	Начинается с шеи, распространяется в затылочно-височно-лобном направлении	Глазнично-лобно-височная область		«Опоясывающая» голову
Характер мышечного напряжения. Вовлеченные мышцы	Одностороннее. Грудино-ключично-сосцевидная, ременная мышца шеи, длинная мышца головы, полуостистые мышцы	Нет или двустороннее. Верхняя часть трапециевидной мышцы	-	Двустороннее. Трапециевидная мышца, передние лестничные мышцы, нижняя косая мышца головы и грудино-ключично-сосцевидная мышца
Длительность головной боли	Эпизоды различной продолжительности или флюктуирующая длительная боль	4–72 ч	15–180 мин, возникающая с частотой от 1 раза в 2 дня до 8 раз в сутки	От 30 мин до 7 дней
Характер боли	Средней интенсивности, не пульсирующая, не острая	Пульсирующая, чаще высокой интенсивности	Пульсирующая, мучительная	Давящая или сжимающая, не пульсирующая
Ограничение подвижности в шейном отделе ( $\geq 10^{\circ}$ )	+	±	-	-
Механическая провокация приступа	Движение в ШОП или пальпация верхней части трапециевидной мышцы, области ременной мышцы шеи, полуостистой, височной, надчелюстной, большая скуловая поверхностная часть жевательной мышцы, круговая мышца глаза, а также дугогортчатых суставов	Пальпация верхних отделов трапециевидной мышцы, височных мышц, перикраниальных мышц	Пальпация височной мышцы, наружной крыловидной мышцы, перикраниальных мышц	Пальпация верхних отделов трапециевидной мышцы, грудино-ключично-сосцевидных мышц и височных мышц
Боль в плече и аксилярной области	± На ипсилатеральной стороне	-	-	-
Наличие травмы шеи в анамнезе	±	-	-	-
Положительный эффект диагностической блокады ШОП	+	-	-	-
Парасимпатическая симптоматика	Умеренно выраженные	+	+	Нет или умеренно выраженные
Дегенеративно-дистрофические изменения при нейровизуализации	+	-	-	-

нарушений, а также компенсацию нарушения статики позвоночника. Лечение включает медикаментозные, немедикаментозные и, при необходимости, хирургические методы.

Фармакотерапия включает широкий диапазон лекарственных средств, действующих на ноцицептивные и нейропатические компоненты болевого синдрома, а также лекарственные средства, опосредованно влияющие на болевой синдром. К первой группе относятся анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, миорелаксанты. Вторая группа представлена препаратами с доказанной эффективностью: первая линия – антидепрессанты (преимущественно трициклические, СИОЗСН), антиконвульсанты (габапентин, карбамазепин). Вторая линия – препараты для местного применения (пластырь с 5 % лидокаином или 8 % капсаицином, анестезирующие препараты для проведения лечебно-диагностирующих блокад), инъекции ботулинического токсина типа А.

К дополнительным средствам следует отнести витамины группы В и их комплексы (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин), так как данные препараты стабилизируют трофические и регенерационные процессы в периферической нервной системе [47, 59, 61].

В руководстве OPTIMa по немедикаментозному лечению постоянных головных болей, связанных с болью в шее, даны рекомендации по ведению пациентов с ЦГБ:

1. Необходимо дифференцировать ЦГБ от других форм ГБ: мигрени, головной боли напряжения и прочих.
2. Оказывать содействие в формировании комплаентности пациентов.
3. Использовать средства лечебной физической культуры: специальные упражнения на выносливость с задействованием мышц крациоцервикальной и шейно-воротниковой областей и выполнение общетонизирующих упражнений.
4. Применение методов мануальной терапии (техники Graston, концепции Mulligan) [41, 57, 58] и/или лечебного массажа.

Проведение периодических осмотров с целью оценки эффективности проводимой терапии и ее коррекции в случае отсутствия положительной динамики [60].

Кинезотерапия является важным компонентом лечения цервикогенной головной боли [69, 70].

- Упражнения на растяжение: направлены на улучшение гибкости и уменьшение мышечного напряжения в области шеи и плеч.
- Укрепляющие упражнения: помогают укрепить мышцы шеи и верхнего плечевого пояса, что способствует улучшению осанки и снижению нагрузки на шейный отдел.
- Коррекция движений: обучение правильным движениям и избегание неблагоприятных поз для уменьшения риска рецидивов.
- Инструктаж по самообслуживанию: рекомендации по выполнению упражнений в домашних условиях для поддержания достигнутых результатов.

В рекомендациях Китайской ассоциации по изучению боли представлены такие методы, как физиотерапия, психотерапия и рефлексотерапия [35].

Возможно также проведение транскраниальной магнитной стимуляции. В результате воздействия электромагнитной индукции на головной мозг происходит модуляция нейротрансмиттерных процессов, торможение процесса формирования эпизода ГБ за счет блокирования активации стволовых структур и корковой распространяющейся депрессии. Вероятно, наиболее важным эффектом данного вида терапии при ЦГБ является снижение центральной сенситизации [61].

В ряде работ отмечена эффективность рефлексотерапии, в частности, акупунктуры, электроакупунктуры и чрескожной электронейростимуляции посредством активации эндогенной антиноцицептивной системы [35, 62–64].

В исследовании Булах О. А. зарегистрировано достоверное снижение выраженности болевого синдрома у пациентов с ЦГБ при использовании лазерной терапии шейного региона. Результат от данного вида лечения достигается за счет улучшения местного кровообращения, а также противовоспалительного и противоотечного эффектов [65].

Кинезиотейпирование шейного отдела позвоночника способствует его стабилизации и нормализации биомеханических процессов. Основные эффекты кинезиотейпирования при ЦГБ заключаются в активации микроциркуляции, уменьшении болевого синдрома, восстановлении функциональной активности мышц [66].

Известно, что психогенный фактор является ведущим звеном формирования хронической боли. Зачастую выявляется прямая корреляция тревоги с выраженностью болевого синдрома шейного региона. Таким образом, зачастую необходимо оказание психологической помощи, которая включает в себя сбор анамнеза, оценку психологического статуса и факторов риска, влияющих на течение и прогноз заболевания. Большой доказательной базой в лечении болевых синдромов, в частности первичных и вторичных головных болей, обладает метод когнитивно-поведенческой терапии. Его применяют с целью снижения тревоги и эмоционального напряжения, изменения иррациональных установок и овладения на выками адаптивного мышления и поведения. Возможно проведение индивидуальной или групповой динамической реконструктивной психотерапии, что способствует снижению тревоги и напряжения, осознанию глубинных механизмов заболевания, разрешению внутренних противоречий, реконструкции системы отношений. Релаксационный тренинг способствует снижению выраженности мышечного напряжения [35, 61, 67].

К методам нейропсихологической реабилитации относят также метод биологической обратной связи (БОС) (основан на формировании механизмов саморегуляции и контроля мышечного тонуса) [10, 61]. Занятия на стабилометрической платформе с функцией БОС включают работу с позными реакциями и способствуют формированию правильного двигательного стереотипа.

**Комплексное немедикаментозное лечение способствует снижению интенсивности, частоты возникновения головной боли как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе у пациентов, страдающих ЦГБ [61, 68].**

Таким образом, максимального терапевтического эффекта можно достичь только при использовании комплекса медикаментозных и немедикаментозных методов, что позволяет купировать болевой синдром, предупредить прогрессирование патологии и оказать профилактическое действие.

#### **Список литературы / References**

1. Hilton J. Rest and pain: A course of lectures on the influence of mechanical and physiological rest in the treatment of accidents and surgical diseases, and the diagnostic value of pain. Delivered at the Royal College of Surgeons of England in the years 1860, 1861, and 1862. 2nd ed. Jacobson WHA, editor. London, England: William Wood; 1879.
2. Barre J. A. Sur un syndrome sympathique cervical postérieur et sa cause fréquente: L'arthrite cervical. Rev neurol. 1926; 33: 1: 1246–1248.
3. Bartschi-Rochebaix W. Migraine cervicale. Bern. 1949; 9–12.
4. Sjaastad O, Saunte C, Hovdaal H, Breivik H, Granbaek E. «Cervicogenic» headache. An hypothesis. Cephalgia. 1983; 3 (4): 249–256. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1983.0304249.x>
5. Sjaastad O, Bakkevig LS. Prevalence of cervicogenic headache: Vågå study of headache epidemiology. Acta Neurol Scand. 2008; 117 (3): 173–180. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00962.x>
6. Sjaastad O. Cervicogenic headache: comparison with migraine without aura; Vågå study. Cephalgia. 2008; 28 Suppl 1: 18–20. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01610.x>
7. Fredriksen TA, Antonaci F, Sjaastad O. Cervicogenic headache: too important to be left un-diagnosed. J Headache Pain. 2015; 16: 6. <https://doi.org/10.1168/1129-2377-16-6>
8. Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. The Cervicogenic Headache International Study Group. Headache. 1998; 38 (6): 442–445. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1998.3806442.x>
9. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalgia. 2004; 24 Suppl 1: 9–160. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2003.00824.x>
10. Азимова Е., Альферова В.В., Амелин А.В. и др. Клинические рекомендации «Головная боль напряжения (ГБН)». Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2022; 122 (2): 4–28. Azimova E., Alferova V.V., Amelin A.V. et al. Clinical Guidelines for Headache Stress (HBS). Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova. 2022; 122 (2–3): 4–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jneuro20221220234>
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalgia. 2018; 38 (1): 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
12. Nilsson N. The prevalence of cervicogenic headache in a random population sample of 20–59 year olds. Spine (Phila Pa 1976). 1995; 20 (17): 1884–1888. <https://doi.org/10.1097/00007632-199509000-00008>
13. Mayer C, Huber BR, Peskin ER. Traumatic brain injury, neuroinflammation, and Post-Traumatic headaches. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2013; 53 (9): 1523–1530. <https://doi.org/10.1111/head.12173>
14. Drottnings M, Ph S, Sjaastad O. Cervicogenic headache (CEH) after whiplash injury. Cephalgia. 2002; 22 (3): 165–171. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00315.x>
15. Kaniecki RG. Migraine and tension-type headache: an assessment of challenges in diagnosis. Neurology. 2002; 58 (9 Suppl 6): S15–S20. [https://doi.org/10.1212/wnl.58.9\\_suppl\\_6.s15](https://doi.org/10.1212/wnl.58.9_suppl_6.s15)
16. Bogduk N. The anatomical basis for cervicogenic headache. J Manipulative Physiol Ther. 1992; 15 (1): 67–70.
17. Bogduk N, Govind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. Lancet Neurol. 2009; 8 (10): 959–968. [https://doi.org/10.1016/S1470-4424\(09\)70209-1](https://doi.org/10.1016/S1470-4424(09)70209-1)
18. Mingels S, Dankert W, Van Effen L, Bruckers L, Granitzer M. Exploring multidimensional characteristics in cervicogenic headache: Relations between pain processing, lifestyle, and psychosocial factors. Brain and Behavior. 2021; 11 (10). <https://doi.org/10.1002/bbrb.2339>
19. Чечет Е.А., Табеева Г.Р. Цервикогенная головная боль. Медицинский Совет. 2015; 15 (4): 76–81. Chechet E.A., Tabeeva G.R. Cervicogenic headache. Meditsinskij sovet = Medical Council. 2015; 15 (4): 76–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-4-76-81>
20. Govind J, Bogduk N. Sources of cervicogenic headache among the upper cervical synovial joints. Pain Medicine. 2021; 23 (6): 1059–1065. <https://doi.org/10.1093/pmt/pnaa469>
21. Зарипова А.И., Хузина Г.Р., Саковец Т.Г. Цервикогенная головная боль: дифференциально-диагностические и фармакотерапевтические аспекты. Современная медицина. Неврология. Реабилитация. 2020; 17 (1): 71–78. Ссылка активна на 23.11.2023.
22. Zaripova A.I., Khuzina G.R., Sakovets T.G. Cervicogenic headache: differential diagnostic and pharmacotherapeutic aspects. Modern Medicine. Neurology. Rehabilitation. 2020; 17 (1): 71–78. (In Russ.). <http://ifnocompany-sovmed.ru/wp-content/uploads/2020/12/71-78.pdf>
23. Park SW, Park YS, Nam TK, Cho TG. The effect of radiofrequency neurotomy of lower cervical medial branches on cervicogenic headache. Journal of Korean Neurosurgical Society. 2011; 50 (6): 507. <https://doi.org/10.3340/jkns.2011.50.6.507>
24. Greenbaum T, Dvir Z, Emadi-Perlman A, Reiter S, Friedman-Rubin P, Winocur E. The association between specific temporomandibular disorders and cervicogenic headache. Musculoskeletal Science and Practice. 2021; 52: 102321. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2021.102321>
25. Sedláčková Z, Vítka M, Herman J, Fürst T, Dorišák T, Moreno H. Elasticity of neck muscles in cervicogenic headache. Biomedical Papers of the Faculty of Medicine of Palacky University, Olomouc Czech Republic. 2022; 166 (3): 328–333. <https://doi.org/10.5507/bp.2021.030>
26. Abaspour O, Akbari M. Relationship between echogenicity of deep cervical muscles and pain laterality in subjects suffering from cervicogenic headache. Craniio: the Journal of Craniomandibular Practice. 2021; 41 (5): 446–453. <https://doi.org/10.1080/08869634.2020.1866922>
27. Blake P, Burstein R. Emerging evidence of occipital nerve compression in unremitting head and neck pain. J Headache Pain. 2019; 20 (1): 76. Published 2019 Jul 2. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1023-y>
28. Silveis R, Hogg R. Anatomy and clinical relevance of sub occipital soft tissue connections with the dura mater in the upper cervical spine. Peer J. 2020; 8: e9716. <https://doi.org/10.7717/peerj.9716>
29. Primalani NK, Quek T, Low DCY, Low SY. Spontaneous Intracranial Hypotension Presenting As Cervicogenic Headache: Case Report and Review of Literature. World Neurosurgery. 2019; 130: 550–554. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.05.107>
30. Xiao H, Peng B, Ma K, et al. Expert panel's guideline on cervicogenic headache: The Chinese Association for the Study of Pain recommendation. World Journal of Clinical Cases. 2021; 9 (9): 2027–2036. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i9.2027>
31. Сероусова О.В., Карпова М.И. Тригеминальные автономные цефалиги: особенности диагностики и лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2021; 121 (10): 105–112.
32. Serousova O.V., Karpova M.I. Trigeminal autonomic cephalgias: features of diagnosis and treatment. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova. 2021; 121 (10): 105–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jneuro202112101105>
33. Antonaci F, İnan LE. Headache and neck. Cephalgia. 2020; 41 (4): 438–442. <https://doi.org/10.1177/033010240944878>
34. Imaging EP on N, McDonald MA, Kirsch C, et al. ACR Appropriateness Criteria® Cervical neck pain or cervical radiculopathy. Journal of the American College of Radiology. 2019; 16 (5): S57–S76. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2019.02.023>
35. Verma S, Tripathi M, Chandra PS. Cervicogenic headache: current perspectives. Neurology India. 2021; 69 (7): 194. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.315992>
36. Кумар Дилак. Руководство по концепции Маллигана. Пощаговое руководство по мануальной терапии, освоенное на концепции Маллигана / пер. с англ. Киев: Мультимедиа, 2020. 310 с. (In Russ.). ISBN 978-966-97712-6-1
37. Oginc M, Hall T, Robinson K, Blackmore AM. The diagnostic validity of the cervical flexion-rotation test in C 1/2-related cervicogenic headache. Man Ther. 2007; 12 (3): 256–262. <https://doi.org/10.1016/j.math.2006.06.016>
38. Hall TM, Briffa K, Hopper D, Robinson K. Comparative analysis and diagnostic accuracy of the cervical flexion-rotation test. J Headache Pain. 2010; 11 (5): 391–397. <https://doi.org/10.1007/s10170-010-0222-3>
39. Paquin JP, Dumas JP, Gérard T, Tousignant-Laflamme Y. A perspective on the use of the cervical flexion rotation test in the physical therapy management of cervicogenic headaches. Arch Physiother. 2022; 12 (1): 26. Published 2022 Dec 8. <https://doi.org/10.1186/s40945-022-0153-2>
40. Cummins D, Rivett DA, Thomas LC, Osmotherly PG. Reproduction and resolution of familiar head pain with upper cervical spine sustained joint mobilization may help identify cervicogenic headaches: a case-control study. J Man Manip Ther. 2023; 31 (3): 198–205. <https://doi.org/10.1080/10689182.2022.2099181>
41. Getsoian S, Gulati SM, Okpareke I, Nee R, Jull G. Validation of a clinical examination to differentiate a cervicogenic source of headache: a diagnostic prediction model using controlled diagnostic blocks. BMJ Open. 2020; 10 (5): e035245. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035245>
42. Барулин А.Е., Курушина О.В., Друшлякова А.А. Цервикогенная головная боль и особенности биомеханики позвоночника. РМЖ. 2016; 24: 1606–1612. Ссылка активна на 23.11.2023.
43. Barulin A.E., Kurushina O.V., Drushlyakova A.A. Cervicogenic headaches and spinal biomechanics. RMJ. 2016; 24: 1606–1612. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28125162>
44. Степанченко К.А. Мышечная дисфункция при головной боли напряжения у подростков и методы ее коррекции. Медични перспективи. 2017; 22 (1): 76–80. Ссылка активна на 23.11.2023.
45. Stepanchenko K.A. Myshechnaya disfunktsiya pri golovnoi boli napryazheniya u podrostkov i metody ee korrektsii. Medichni perspektivi. 2017; 22 (1): 76–80 (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/myshechnaya-disfunktsiya-pri-golovnoy-boli-napryazheniya-u-podrostkov-i-metody-eyo-korrektsii>
46. Lin LZ, Yu YN, Fan JC, et al. Increased Stiffness of the Superficial Cervical Extensor Muscles in Patients With Cervicogenic Headache: A Study Using Shear Wave Elastography. Front Neurol. 2022; 13: 874643. Published 2022 May 27. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.874643>
47. Olesiejuk M, Marusiak J, Chalimoniuk M. Myofascial Trigger Points therapy decreases myotonic tone and stiffness of trapezius muscle, benefits headaches and muscle pain in migraine. NeuroRehabilitation. 2023; 52 (2): 299–310. <https://doi.org/10.3233/NRE-220237>
48. Sollmann N, Mathonia N, Weidlich D, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of the upper trapezius muscles – assessment of myofascial trigger points in patients with migraine. J Headache Pain. 2019; 20 (1): 8. Published 2019 Jan 18. <https://doi.org/10.1186/s10219-019-0960-9>
49. Luedtke K, Starkes W, May A. Musculoskeletal dysfunction in migraine patients. Cephalgia. 2017; 38 (5): 865–875. <https://doi.org/10.1177/0333102417716934>
50. Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado M, Pareja JA. Myofascial Trigger Points, Neck Mobility, and Forward Head Posture in Episodic Tension-Type Headache, Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2006; 47 (5): 662–672. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00632.x>
51. Aaseit K, Grande RB, Lundqvist C, Russell MB. Periorbital tenderness in chronic tension-type headache: the Akerhus population-based study of chronic headache. J Headache Pain. 2014; 15 (1): 58. Published 2014 Sep 5. <https://doi.org/10.1168/1129-2377-15-58>
52. Calandre EP, Hidalgo J, García-Leiva JM, Rico-Villademoros F. Trigger point evaluation in migraine patients: an indication of peripheral sensitization linked to migraine predisposition?. Eur J Neurol. 2006; 13 (3): 244–249. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01181.x>
53. Calandre EP, Hidalgo J, García-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Delgado-Rodriguez A. Myofascial trigger points in cluster headache patients: a case series. Head Face Med. 2008; 4: 32. Published 2008 Dec 30. <https://doi.org/10.1186/1746-160X-4-32>
54. Satpute K, Bedekar N, Hall T. Effectiveness of Mulligan manual therapy over exercise on headache frequency, intensity and disability for patients with migraine, tension-type headache and cervicogenic headache – a protocol of a pragmatic randomized controlled trial. BMC Musculoskelet Disord. 2021; 22 (1): 243. Published 2021 Mar 3. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04105-y>
55. Abdel-Aal NM, Elsayyad MM, Megahed AA. Short-term effect of adding Graston technique to exercise program in treatment of patients with cervicogenic headache: a single-blind, randomized controlled trial. Eur J Phys Rehabil Med. 2021; 57 (5): 758–766. <https://doi.org/10.23736/s1973-9087.21.06595-3>
56. Табеева Ю. Головная боль. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 296 с. Табеева Г.Р. Golovnaya bol'. Moskva: GEOTAR-Media, 2020. 296 с. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-5864-8
57. Côté P, Yu H, Shearer HM, et al. Non-pharmacological management of persistent headaches associated with neck pain: A clinical practice guideline from the Ontario protocol for traffic injury management (OPTIMa) collaboration. Eur J Pain. 2019; 23 (6): 1051–1070. <https://doi.org/10.1002/ejp.1374>

55. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российской общества по изучению боли. Российский журнал боли. 2018; 58 (4): 5–41.
- Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L. et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. Russian journal of pain. 2019. 2018; 58 (4): 5–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.25731/rasp.2018.04.025>
56. Eightesadi M, Leroux E, Fournier-Gosselin M, et al. Neurostimulation for Refractory Cervicogenic Headache: A Three-Year Retrospective Study. Neuromodulation: Technology at the Neural Interface. 2018; 21 (3): 302–309. <https://doi.org/10.1111/ner.12730>
57. Mousavi-Khatir SR, Fernández-de-las-Peñas C, Saadat P, Javanshir K, Zohrevand A. The effect of adding dry needling to physical therapy in the treatment of cervicogenic headache: a randomized controlled trial. Pain Medicine. Published online October 23, 2021. <https://doi.org/10.1093/pain/pnab312>
58. Ding F, Liu Z, Li R, Wang C, Lu Y. Acupuncture plus massage for cervicogenic headache. Medicine. 2022; 101 (4): e28736. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000028736>
59. Булах О.А., Филатова Е.В. Лазерная терапия при цервикогенных головных болях. Саратовский научно-медицинский журнал. 2014; 10 (4): 868–872. Ссылка активна на 23.11.2023. Bulakh O.A., Filatova E.V. Laser therapy in cervicogenic headaches. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2014; 10 (4): 868–872. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/lazernaya-terapiya-pri-tservikogennykh-golovnykh-bolyah/viewer>
60. Барулин А. Е., Калинченко Б. М., Пучков А. Е. и др. Кинезиотейпирование в лечении болевых синдромов. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2015; 48 (4): 29–31. Ссылка активна на 23.11.2023.
- Barulin A.E., Kalinchenko B.M., Puchkov A.E. et al. Kinesiotaping in the management of pain syndrome. Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal. 2015; 48 (4): 29–31. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/kinezioteypirovaniye-v-lechenii-boleyuych-sindromov/viewer>
61. Коломыцев В. В., Горюнова Л. В., Скворцов В. В. Тревожные расстройства в неврологической практике. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2023; (8): 649–657. Kolomytsev V.V., Goryunova L.V., Skvorcov V.V. Anxiety disorders in neurology practice. Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2023; (8): 649–657 (In Russ.). <https://doi.org/10.33920/med-01-2308-04>
62. Bini P, Hohenschutz-Schmidt D, Masullo V, Pitt D, Draper-Rodi J. The effectiveness of manual and exercise therapy on headache intensity and frequency among patients with cervicogenic headache: a systematic review and meta-analysis. Chiropr Man Therap. 2022; 30 (1): 49. Published 2022 Nov 23. <https://doi.org/10.1186/s12998-022-00459-9>
63. Барулин А. Е. Комплексное лечение острой неспецифической боли в нижней части спины / А. Е. Барулин, О. В. Курушина, А. Е. Пучков. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; 3: 38–42.
- Barulin A.E., Kurushina O.V., Puchkov A.E. Combination treatment for acute non-specific low back pain. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014; (3): 38–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-38-42>
64. Arai Y, et al. The role of exercise therapy in the management of cervicogenic headache. Journal of Physical Therapy Science. 2015; 27 (1): 195–200.

Статья поступила / Received 14.11.2025  
Получена после рецензирования / Revised 17.11.2025  
Принята в печать / Accepted 20.11.2025

#### Сведения об авторах

**Барулин Александр Евгеньевич**, зав. кафедрой неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации. ORCID: 0000-0001-7264-3580

**Друшлякова Анна Андреевна**, ассистент кафедры неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации. ORCID: 0000-0003-3461-3502

**Коломыцев Виктор Викторович**, студент. ORCID: 0000-0002-3595-2023

**Курушина Ольга Викторовна**, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики. ORCID: 0000-0003-4364-0123

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

**Автор для переписки:** Друшлякова Анна Андреевна.  
E-mail: doctorblonde@yandex.ru

**Для цитирования:** Барулин А.Е., Друшлякова А.А., Коломыцев В.В., Курушина О.В. Цервикогенная головная боль: современный взгляд на диагностику и лечение. Медицинский алфавит. 2025; (32): 19–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-19-25>

#### About authors

**Barulin Alexander E.**, head of Dept of Neurology, Psychiatry, Manual Medicine and Medical Rehabilitation of the Institute of CME. ORCID: 0000-0001-7264-3580

**Drushlyakova Anna A.**, assistant professor at Dept of Neurology, Psychiatry, Manual Medicine and Medical Rehabilitation of the Institute of CME. ORCID: 0000-0003-3461-3502

**Kolomytsev Viktor V.**, student. ORCID: 0000-0002-3595-2023

**Kurushina Olga V.**, head of Neurology, Neurosurgery, Medical genetics. ORCID: 0000-0003-4364-0123

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia

**Corresponding author:** Drushlyakova Anna A. E-mail: doctorblonde@yandex.ru

**For citation:** Barulin A.E., Drushlyakova A.A., Kolomytsev V.V., Kurushina O.V. Cervicogenic headache: a modern view of diagnosis and treatment. Medical alphabet. 2025; (32): 19–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-19-25>

DOI: 10.33667/2078-5631-2025-32-25-29

## Предикторы сохранения ремиссии после окончания терапии анти-CGRP моноклональными антителами при мигрени

А. А. Гарманова<sup>1</sup>, В. Д. Котенев<sup>2</sup>, А. В. Бердникова<sup>2</sup>, Н. В. Латышева<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>3</sup> Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна, Москва, Россия

#### РЕЗЮМЕ

Моноклональные антитела против CGRP или его рецептора стали новым этапом в профилактическом лечении мигрени, отличаясь высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Однако оптимальная продолжительность такой терапии и факторы, определяющие поддержание ремиссии после ее завершения, остаются не до конца изученными. Целью нашего исследования было выявить предикторы длительной ремиссии после прекращения терапии анти-CGRP моноклональными антителами (анти-CGRP мАТ) при мигрени. В исследование включены 96 пациентов с мигренью, которые получали три и более инъекций анти-CGRP мАТ с последующим завершением терапии при снижении частоты головной боли не менее чем на 30%. Полученные результаты позволили выявить основные факторы, способствующие сохранению ремиссии после окончания лечения. Ключевыми предикторами стали: быстрое и стойкое наступление терапевтического эффекта, меньшее количество дней с головной болью на момент завершения курса, более низкий уровень депрессии, менее выраженная центральная сенсибилизация, а также незначительное влияние головной боли на повседневную активность. Исследование подчеркивает значимость комплексной оценки состояния пациентов перед окончанием терапии и открывает возможности для индивидуализированного подхода к ведению больных мигреню с целью поддержания стойкой ремиссии и повышения качества жизни.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** мигрень, терапия, профилактика, моноклональные антитела, предикторы, ремиссия.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# **Predictors of remission maintenance after discontinuation of anti-CGRP monoclonal antibody therapy in migraine**

**A. A. Garmanova<sup>1</sup>, V. D. Kotnev<sup>2</sup>, A. V. Berdnikova<sup>2</sup>, N. V. Latysheva<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Polyclinic No. 1 Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>3</sup> Alexander Vein Headache Clinic, Moscow, Russia

## **SUMMARY**

Monoclonal antibodies targeting CGRP or its receptor have marked a new era in the preventive treatment of migraine, demonstrating high efficacy and good tolerability. However, the optimal duration of such therapy and the factors influencing the maintenance of remission after its discontinuation remain insufficiently studied. The aim of our study was to identify predictors of sustained remission following the cessation of anti-CGRP monoclonal antibody therapy in migraine. The study included 96 patients with migraine who received three or more injections of anti-CGRP mAb and experienced at least a 30% reduction in headache frequency. The results allowed us to identify key factors associated with maintenance of remission after the end of treatment. The principal predictors were: rapid and sustained onset of therapeutic effect, a lower number of headache days at the end of therapy, a lower level of depression, less marked central sensitization, and minimal impact of headache on daily activities. This study emphasizes the importance of comprehensive patient assessment before discontinuing therapy and highlights opportunities for an individualized approach in the management of migraine, aimed at maintaining long-term remission and improving quality of life.

**KEYWORDS:** migraine, therapy, prevention, monoclonal antibodies, predictors, remission.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that they have no conflicts of interest.

## **Введение**

Моноклональные антитела, блокирующие CGRP или его рецептор, открыли новый этап в профилактике мигрени с высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности. Согласно рекомендациям AHS, EAN и российских специалистов, их применение целесообразно при подтвержденных диагнозах эпизодическая мигрень (ЭМ) и хроническая мигрень (ХМ) [1–3].

С 2014 г. в рандомизированных контролируемых исследованиях были проанализированы общая эффективность препаратов, время начала эффекта, продолжительность их действия, а также эффект у различных подгрупп пациентов, включая пациентов, ранее не ответивших на более чем 4 класса препаратов для профилактической терапии мигрени. Кроме того, в настоящее время проведены исследования долгосрочной эффективности анти-CGRP моноклональных антител (МАТ) – от года до 4,5 лет, а также хорошо изучены их переносимость и безопасность [4–8]. Эффективность мАТ в качестве нового метода лечения обусловлена их целевой специфичностью, а более длительный период полуыведения (введение препарата 1 раз в месяц) и минимальное количество нежелательных явлений способствуют высокой комплаентности пациентов [9–11]. В европейском многоцентровом проспективном исследовании (>5000 пациентов с ЭМ высокой частоты и ХМ, получавших анти-CGRP мАТ на протяжении 6 мес) были проанализированы клинические предикторы эффективности [12]. К благоприятным факторам относились: односторонний характер боли, старший возраст, отсутствие депрессии, меньшее исходное число дней с мигренью, низкая инвалидизация по опроснику MIDAS. Более тяжелое исходное течение и выраженная инвалидизация снижали вероятность ответа на терапию, а раннее начало лечения повышало его успех.

На сегодняшний день продолжительность применения данных препаратов пока не определена. Европейская федерация головной боли (EHF) рекомендует рассмотреть возможность приостановки лечения анти-CGRP мАТ

у пациентов с ЭМ и ХМ после 12–18 мес непрерывной терапии, но отмечает, что решение о сроках терапии должно приниматься индивидуально, исходя из особенностей течения заболевания и клинического ответа на лечение [13]. В связи с этим поиск предикторов сохранения длительной ремиссии после прекращения анти-CGRP терапии является приоритетным направлением современных исследований, способствующим персонализации подходов к долговременному ведению пациентов с мигренью.

**Цель** нашего исследования – определить предикторы сохранения длительной ремиссии после завершения курса лечения анти-CGRP мАТ при мигрени.

## **Материалы и методы**

В исследование были включены 96 пациентов, страдающих ЭМ и ХМ.

**Критерии включения:** наличие подписанного пациентом информированного согласия, возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз ЭМ и ХМ в соответствии с критериями Международной классификации головной боли третьего пересмотра [14], получение не менее трех инъекций мАТ с периодичностью один раз в месяц и прекращение терапии при снижении частоты головных болей (ГБ) минимум на 30 %.

Критерием для исключения служил прием любых препаратов из группы антидепрессантов на протяжении периода лечения и последующего наблюдения.

В группу невключения относили пациентов с тяжелыми сопутствующими соматическими и психиатрическими заболеваниями, включая депрессивные расстройства тяжелой степени.

На момент отмены терапии анти-CGRP мАТ проводились сбор жалоб и анамнеза, общий клинический и неврологический осмотр, анализ дневника ГБ за период лечения, а также оценка сопутствующих заболеваний. В дальнейшем ежемесячно в течение 6 мес после завершения лечения осуществлялся контроль состояния пациентов, оценка дневника ГБ, наблюде-

ние за динамикой выраженности тревожных и депрессивных расстройств (с использованием опросника ГТР-7 и шкалы депрессии Бека соответственно), а также уровня центральной сенситизации (согласно опроснику CSI) и влияния ГБ на повседневную активность (по опроснику НИТ-6).

Статистический анализ включал расчет логистической регрессии для оценки связи указанных факторов с сохранением ремиссии. Для обозначения статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ) был принят символ «\*».

## Результаты

В исследование были включены 96 пациентов, которые прошли курс терапии анти-CGRP мАТ продолжительностью от 3 до 17 мес (из общего числа пациентов 76 (79,2%) получали эренумаб, а 20 (20,8%) – фреманезумаб). Средняя длительность лечения составила 6 (3; 6) мес. Пациенты женского пола составляли большинство – 97,9%. Средний возраст участников составил 41 год ( $\pm 11,58$  года).

В ходе исследования в качестве возможных предикторов длительной ремиссии были проанализированы следующие параметры: возраст пациента, общее количество проведенных инъекций, скорость наступления положительного эффекта терапии (определенная количеством месяцев, прошедших до снижения частоты ГБ как минимум в два раза), число дней с ГБ и мигренью до и после лечения мАТ, выраженность тревожных и депрессивных симптомов до и после терапии, а также показатели центральной сенситизации (CSI) и влияния ГБ на повседневную активность (НИТ-6) на момент окончания терапии.

Критерием продолжения ремиссии являлось сохранение частоты ГБ менее 8 дней в месяц на момент оценки.

Возраст пациента практически не влияет на сохранение ремиссии после отмены терапии анти-CGRP мАТ через 3 и 6 мес. Анализ логистической регрессии показал, что возраст как предиктор длительности ремиссии после отмены терапии анти-CGRP мАТ имеет пограничную статистическую значимость через 1 мес наблюдения ( $p=0,05$ ). Это может указывать на небольшое увеличение вероятности сохранения ремиссии с возрастом в краткосрочном периоде, однако доверительный интервал пересекает 1 и вероятность связи невысока. Через 3 и 6 мес после отмены терапии статистически значимой связи между возрастом и длительностью ремиссии не выявлено ( $p=0,9$  для обеих точек). Данные представлены в таблице 1.

Продолжительность курса анти-CGRP терапии не является значимым предиктором длительности ремиссии после ее прекращения в данной выборке. Проведенная логистическая регрессия не выявила статистически значимого влияния продолжительности терапии анти-CGRP мАТ на вероятность сохранения ремиссии после ее отмены ни через 1 мес ( $p=0,14$ ), ни через 3 мес ( $p=0,4$ ), ни через 6 мес наблюдения ( $p=0,5$ ). Значения коэффициентов регрессии и доверительных интервалов также не подтверждают наличие существенной связи между этими параметрами. Данные представлены в таблице 2.

Меньшее количество дней ГБ до начала терапии показало значимую ассоциацию с большей длительностью ремиссии через 1 ( $p=0,0005^*$ ) и 3 мес ( $p=0,03^*$ ), тогда как

Таблица 1  
Возраст как предиктор длительности ремиссии

	$p$	Коэффициент	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал (ДИ)
1 мес	0,05	0,0398	1,0406	(0,9983; 1,0847)
3 мес	0,9	-0,0020	0,9980	(0,9635; 1,0337)
6 мес	0,9	0,0026	1,0026	(0,9665; 1,0400)

Таблица 2  
Количество выполненных инъекций как предиктор длительности ремиссии

	$p$	Коэффициент	ОШ	95% ДИ
1 мес	0,14	0,1327	1,1419	(0,9471; 1,3766)
3 мес	0,4	0,0685	1,0709	(0,9239; 1,2411)
6 мес	0,5	-0,0534	0,9480	(0,8074; 1,1131)

Таблица 3  
Количество дней с ГБ до терапии как предиктор длительности ремиссии

	$p$	Коэффициент	ОШ	95% ДИ
1 мес	0,0005*	-0,1092	0,8966	(0,8400; 0,9569)
3 мес	0,03*	-0,0636	0,9384	(0,8849; 0,9951)
6 мес	0,09	-0,0508	0,9505	(0,8944; 1,0100)

Количество дней с мигренью до терапии как предиктор длительности ремиссии				
1 мес	0,013*	-0,0763	0,9265	(0,8714; 0,9851)
3 мес	0,3	-0,0290	0,9714	(0,9182; 1,0277)
6 мес	0,4	-0,0261	0,9742	(0,9182; 1,0336)

Таблица 4  
Скорость наступления положительного эффекта терапии как предиктор длительности ремиссии

	$p$	Коэффициент	ОШ	95% ДИ
1 мес	0,5	-0,1448	0,8652	(0,5784; 1,2942)
3 мес	0,03*	-0,5111	0,5998	(0,3680; 0,9777)
6 мес	0,0005*	-1,0311	0,3566	(0,1726; 0,7366)

через 6 мес статистически значимой связи не отмечено. Аналогично меньшее количество дней с мигренью до терапии предсказывает более длительную ремиссию только спустя 1 мес после отмены лечения ( $p=0,013^*$ ); на сроках 3 и 6 мес прогностическая значимость отсутствует. Данные представлены в таблице 3.

Существенное значение имели как скорость наступления положительного эффекта от терапии (через сколько месяцев терапии мАТ частота ГБ снизилась как минимум в два раза), так и устойчивость достигнутого результата на фоне лечения (количество месяцев, в течение которых частота ГБ до отмены мАТ не превышала 8 дней в месяц).

Анализ логистической регрессии показал, что чем быстрее наступал положительный эффект, тем более длительно сохранялась ремиссия после отмены мАТ. Данные представлены в таблице 4.

Через 1 и 3 мес после отмены препарата предиктором сохранения ремиссии являлась длительность удержания достигнутого эффекта в течение лечения мАТ. Данные представлены в таблице 5.

**Таблица 5**  
**Устойчивость достигнутого результата на фоне лечения как предиктор длительности ремиссии**

	p	Коэффициент	ОШ	95% ДИ
1 мес	<0,0001*	0,7705	2,1608	(1,5455; 3,0210)
3 мес	0,004*	0,2098	1,2335	(1,0563; 1,4403)
6 мес	0,15	0,1018	1,1072	[0,9639; 1,2717]

При анализе количества дней с ГБ и мигреню после завершения лечения было выявлено, что меньшее число дней с ГБ после окончания терапии достоверно связано с большей продолжительностью ремиссии на всех сроках наблюдения ( $p<0,001^*$ ,  $p<0,001^*$ ,  $p=0,005^*$  соответственно). Аналогичные результаты показал анализ количества дней с мигреню как предиктора длительности ремиссии. Данные представлены в таблице 6.

Уровень депрессии до лечения мАТ статистически значимо отрицательно влияет на продолжительность ремиссии на 3-м и 6-м мес после отмены терапии. Аналогично имеет место статистически значимое отрицательное влияние выраженности депрессии после лечения на длительность ремиссии на 3-м и 6-м мес после отмены терапии. Данные представлены в таблице 7.

В то же время проведенный анализ показал, что уровень тревоги до начала лечения анти-CGRP мАТ и после его окончания не влияет на продолжительность ремиссии после отмены терапии. Данные представлены в таблице 8.

Более выраженное негативное влияние ГБ на повседневную активность (согласно шкале НИТ-6) после завершения терапии достоверно ассоциировано с меньшей продолжительностью ремиссии через 3 ( $p=0,01^*$ ) и 6 мес ( $p=0,04^*$ ).

Центральная сенситизация является устойчивым негативным прогностическим фактором в течение всего периода наблюдения. Более выраженный уровень центральной сенситизации на момент окончания терапии достоверно

связан с сокращением длительности ремиссии через 1 ( $p=0,05^*$ ), 3 ( $p=0,003^*$ ) и 6 мес ( $p=0,05^*$ ). Данные представлены в таблице 9.

## Обсуждение

Несмотря на то что ряд рандомизированных контролируемых исследований и исследований в условиях реальной клинической практики предоставили убедительные данные об эффективности данной терапии, остаются нерешенными вопросы, касающиеся ее долгосрочного влияния на течение заболевания и динамики снижения терапевтического эффекта. В частности, до конца не изучены характер дальнейшего течения мигрени и скорость возобновления частой ГБ после прекращения терапии анти-CGRP мАТ.

Современные исследования свидетельствуют о том, что прекращение лечения анти-CGRP мАТ в большинстве случаев сопровождается постепенным возобновлением приступов ГБ. Согласно данным крупных проспективных наблюдений, в течение 1–3 мес после отмены терапии у большинства пациентов отмечается увеличение частоты мигренозных атак [15–19].

В ходе настоящего анализа нами было установлено, что возраст, продолжительность курса терапии анти-CGRP мАТ, а также исходная частота дней с ГБ и мигреню в месяц не являются значимыми предикторами длительности ремиссии после завершения лечения.

Существенное влияние на продолжительность ремиссии оказали скорость наступления положительного эффекта от терапии, устойчивость достигнутого результата в ходе лечения, а также меньшее количество дней с ГБ и дней с мигреню после окончания терапии анти-CGRP мАТ.

Аналогичные результаты отметили Vernieri F. и соавт. [20]. Авторы доказали, что более длительный благоприятный эффект (50% частота ответа на визитах после окончания терапии) не был связан с исходными клиническими

**Таблица 6**  
**Количество дней ГБ после терапии как предиктор длительности ремиссии**

	p	Коэффициент	ОШ	95% ДИ
1 мес	<0,0001*	-0,6072	0,5449	[0,4320; 0,6872]
3 мес	<0,0001*	-0,2960	0,7438	[0,6325; 0,8747]
6 мес	0,005*	-0,2027	0,8165	[0,6998; 0,9527]
<b>Количество дней мигрени после терапии как предиктор длительности ремиссии</b>				
1 мес	<0,0001*	-0,6563	0,5188	[0,3984; 0,6754]
3 мес	<0,0001*	-0,3840	0,6811	[0,5561; 0,8342]
6 мес	0,0002*	-0,3337	0,7163	[0,5823; 0,8811]

**Таблица 7**  
**Уровень депрессии до лечения как предиктор длительности ремиссии**

	p	Коэффициент	ОШ	95% ДИ
1 мес	0,13	-0,0472	0,9539	[0,8960; 1,0156]
3 мес	0,01*	-0,0789	0,9241	[0,8675; 0,9845]
6 мес	0,0008*	-0,1195	0,8874	[0,8203; 0,9600]
<b>Уровень депрессии на момент окончания терапии как предиктор длительности ремиссии</b>				
1 мес	0,1	-0,0559	0,9457	[0,8846; 1,0110]
3 мес	0,0017*	-0,1013	0,9037	[0,8444; 0,9671]
6 мес	0,007*	-0,0917	0,9124	[0,8498; 0,9796]

**Таблица 8**  
**Уровень тревоги до лечения как предиктор длительности ремиссии**

	p	Коэффициент	ОШ	95% ДИ
1 мес	0,03*	-0,1127	0,8934	[0,8048; 0,9918]
3 мес	0,23	-0,0603	0,9415	[0,8524; 1,0398]
6 мес	0,1	-0,0915	0,9125	[0,8128; 1,0244]
<b>Уровень тревоги после лечения как предиктор длительности ремиссии</b>				
1 мес	0,0042*	-0,1730	0,8412	[0,7406; 0,9555]
3 мес	0,22	-0,0656	0,9365	[0,8410; 1,0429]
6 мес	0,6	-0,0286	0,9718	[0,8717; 1,0835]

**Таблица 9**  
**Уровень влияния ГБ на повседневную активность на момент окончания как предиктор длительности ремиссии**

	p	Коэффициент	ОШ	95% ДИ
1 мес	0,1	-0,0516	0,9497	[0,8894; 1,0141]
3 мес	0,01*	-0,0795	0,9236	[0,8644; 0,9868]
6 мес	0,04*	-0,0625	0,9394	[0,8824; 1,0002]
<b>Уровень центральной сенситизации на момент окончания лечения как предиктор длительности ремиссии</b>				
1 мес	0,05*	-0,0382	0,9625	[0,9258; 1,0006]
3 мес	0,003*	-0,0588	0,9429	[0,9026; 0,9850]
6 мес	0,05*	-0,0378	0,9629	[0,9256; 1,0018]

характеристиками (частотой мигрени и инвалидацией) или типом антител к CGRP/рецептору CGRP, а влияние оказывала выраженность благоприятного эффекта, достигнутого в ходе лечения на протяжении одного года. Авторы предполагают, что чем более эффективна терапия, тем более выраженным и длительным является ее влияние на дальнейшее течение мигрени.

Анализ полученных нами данных показал, что более выраженное негативное влияние ГБ на повседневную активность после завершения терапии ассоциируется с сокращением длительности ремиссии в ранние сроки наблюдения (первые 6 мес). Центральная сенситизация остается устойчивым негативным прогностическим фактором на всем протяжении наблюдения: пациенты с ее более выраженным уровнем чаще демонстрируют уменьшение длительности ремиссии.

В исследовании Iannone L. F. и соавт. [21] отмечено, что предиктором длительной ремиссии являются более низкий балл по шкалам MIDAS и HIT-6, а также более высокая эффективность терапии на момент прекращения лечения.

Анти-CGRP мАТ уменьшают выраженность периферической сенситизации, что позволяет косвенно снизить выраженность центральной сенситизации [22]. Это может объяснить значимое влияние скорости наступления эффекта и его устойчивости до отмены терапии мАТ, то есть длительности периода редкой ГБ, на длительность достигнутой ремиссии. Кроме того, низкое число дней ГБ перед отменой мАТ и более низкий уровень депрессии также могут стать факторами, способствующими формированию длительной ремиссии мигрени после отмены мАТ. Это свидетельствует о том, что паузу в терапии разумно делать при крайне низкой частоте ГБ (менее 4 дней ГБ в месяц), а также указывает на необходимость лечения депрессии у пациентов с мигренью.

## Заключение

Проведенное исследование позволило выделить ключевые предикторы сохранения ремиссии после завершения терапии анти-CGRP мАТ у пациентов с мигренью. Полученные данные свидетельствуют о том, что наилучшие прогнозы длительной ремиссии связаны со скоростью наступления и устойчивостью положительного эффекта от терапии, меньшим количеством дней с ГБ в конце лечения, а также более низкой степенью депрессии, менее выраженной центральной сенситизацией и меньшим влиянием ГБ на повседневную активность. Итоги работы подчеркивают

важность комплексной оценки пациентов перед прекращением терапии и позволяют индивидуализировать подход к ведению больных с мигренью, что способствует поддержанию длительной ремиссии и повышению качества жизни.

## Список литературы / References

- 1 Оsipova В.В., Филиатова Е.Г., Артеменко А.Р. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017; 117 (1-2): 28-42.
- 2 Osipova V. V., Filatova E. G., Artemenko A. R. et al. Diagnosis and treatment of migraine: Recommendations of the Russian experts. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017; 117 (1-2): 28-42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jneuro20171171228-42>
- 3 Ailani J. et al. The American Headache Society Consensus Statement: update on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2021; 61 (7): 1021-1039. DOI: 10.1111/head.14153
- 4 Sacco S. et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. The journal of headache and pain. 2019; 20 (1): 6. DOI: 10.1186/s10194-018-0955-y
- 5 Dodick D. W. et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. JAMA. 2018; 319 (19): 1999-2008. DOI: 10.1001/jama.2018.4853
- 6 Silberstein S. D. et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. New England Journal of Medicine. 2017; 377 (22): 2113-2122. DOI: 10.1056/NEJMoa1709038
- 7 Goadsby P. J. et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. New England Journal of Medicine. 2017; 377 (22): 2123-2132. DOI: 10.1056/NEJMoa1705848
- 8 Dodick D. W. et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. Cephalgia. 2018; 38 (6): 1026-1037. DOI: 10.1177/033102418759786
- 9 Tepper S. J. et al. Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: results from a 52-week, open-label extension study. Cephalgia. 2020; 40 (6): 543-553. DOI: 10.1177/033102420912726
- 10 Silberstein S. D. et al. Adverse events reported with therapies targeting the CGRP pathway during the first 6 months post-launch: a retrospective analysis using the FDA adverse events reporting system. Advances in Therapy. 2020; 40 (2): 445-459. DOI: 10.1007/s12325-022-02346-4
- 11 Do T. P., Guo S., Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? The journal of headache and pain. 2019; 20 (1): 37. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0974-3>
- 12 Goadsby P. J. et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: a randomized study. Neurology. 2020; 95 (18): e2487-e2499. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010600
- 13 Caronna E. et al. Redefining migraine prevention: early treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies enhances response in the real world. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2024; 95 (10): 927-937. DOI: 10.1136/jnnp-2023-333295
- 14 Mitsikostas D. et al. European Headache Federation consensus on long-term use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. The journal of headache and pain. 2022; 23 (1): 49. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0955-y>
- 15 Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalgia. 2018; 38 (1): 1-211. DOI: 10.1177/033102417738202
- 16 Kuruppu D. K. et al. Onset, maintenance, and cessation of effect of galcanezumab for prevention of migraine: a narrative review of three randomized placebo-controlled trials. Advances in Therapy. 2021; 38 (3): 1614-1626. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01632-x>
- 17 Raffaele B. et al. Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: effects after treatment termination. The Journal of Headache and Pain. 2019; 20 (1): 66. DOI: 10.1186/s10194-019-1018-8
- 18 De Matteis E. et al. Early outcomes of migraine after erenumab discontinuation: data from a real-life setting. Neurological Sciences. 2021; 42 (8): 3297-3303. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-05022-z>
- 19 Gantenbein A. R. et al. Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment-a real-life cohort study. Cephalgia. 2021; 41 (11-12): 1181-1186. DOI: 10.1177/03310241211014616
- 20 Vernier F. et al. Discontinuing monoclonal antibodies targeting CGRP pathway after one-year treatment: an observational longitudinal cohort study. The Journal of Headache and Pain. 2021; 22 (1): 154. DOI: 10.1186/s10194-021-01363-y
- 21 Iannone L. F. et al. Predictors of sustained response and effects of the discontinuation of anti-calcitonin gene related peptide antibodies and reinitiation in resistant chronic migraine. European Journal of Neurology. 2022; 29 (5): 1505-1513. <https://doi.org/10.1111/ene.15260>
- 22 Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. British journal of clinical pharmacology. 2015; 80 (2): 193-199. <https://doi.org/10.1111/bcp.12618>

Статья поступила / Received 01.12.2025  
Получена после рецензирования / Revised 03.12.2025  
Принята в печать / Accepted 04.12.2025

## About authors

**Garmanova Anna A.**, neurologist<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-1248-0545  
**Kotenev Vladimir D.**, resident physician at Dept of Nervous Diseases, Institute of Postgraduate Education No. 2<sup>2</sup>. ORCID: 0009-0008-7814-7076  
**Berdnikova Anna V.**, PhD Med, assistant professor at Dept of Nervous Diseases, Institute for Professional Education<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0002-4447-2152  
**Latysheva Nina V.**, Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Nervous Diseases, Institute for Professional Education<sup>2</sup>, neurologist<sup>3</sup>. ORCID: 0000-0001-9600-5540

<sup>1</sup> ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, Москва, Россия  
<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)», Москва, Россия

<sup>3</sup> Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна, Москва, Россия

## Сведения об авторах

**Гарманова Анна Александровна**, врач-невролог<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-1248-0545  
**Котенев Владимир Дмитриевич**, ординатор кафедры нервных болезней ИПО<sup>2</sup>. ORCID: 0009-0008-7814-7076  
**Бердникова Анна Владимировна**, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней ИПО<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0002-4447-2152  
**Латышева Нина Владимировна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры нервных болезней ИПО<sup>2</sup>; врач-невролог<sup>3</sup>. ORCID: 0000-0001-9600-5540

<sup>1</sup> ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, Москва, Россия  
<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)», Москва, Россия  
<sup>3</sup> Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна, Москва, Россия

**Автор для переписки:** Гарманова Анна Александровна. E-mail: garmanova\_aa@bk.ru

**Для цитирования:** Гарманова А.А., Котенев В.Д., Бердникова А.В., Латышева Н.В. Предикторы сохранения ремиссии после окончания терапии анти-CGRP monoclonal antibodyными антителами при мигрени. Медицинский алфавит. 2025; (32): 25-29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-25-29>

**For citation:** Garmanova A. A., Kotenev V. D., Berdnikova A. V., Latysheva N. V. Predictors of remission maintenance after discontinuation of anti-CGRP monoclonal antibody therapy in migraine. Medical alphabet. 2025; (32): 25-29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-25-29>

# Эпилепсия, ассоциированная с рассеянным склерозом (современное состояние проблемы)

А. В. Василенко<sup>1,2</sup>, В. Е. Дружинина<sup>1,2</sup>, В. В. Голдобин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

Представлен обзор современного состояния проблемы коморбидности рассеянного склероза (РС) и эпилептических приступов (ЭП). Эпилепсия встречается у пациентов с РС в 3–6 раз чаще, чем в популяции. Патогенетическая связь заболеваний является двунаправленной: демиелинизация и атрофия серого вещества при РС способствуют эпилептогенезу, в то время как эпилептическая активность может усугублять нейродегенерацию. Клиническая картина ЭП и РС гетерогенна и может включать как фокальные, так и генерализованные приступы, которые нередко служат первым проявлением демиелинизирующего заболевания. В диагностике важную роль играют электроэнцефалографическое исследование и магнитно-резонансная томография головного мозга, выявляющие очаговую активность и структурные изменения коры. Лечение требует комплексного подхода, при этом ряд препаратов, модифицирующих течение РС, и противоэпилептических средств могут оказывать взаимное положительное влияние.

**Заключение.** Коморбидность рассеянного склероза и эпилепсии представляет собой сложную проблему ввиду общности патогенетических механизмов и взаимного влияния. Диагностика эпилептических приступов при РС может быть затруднена из-за вариабельной клинической картины и неспецифических изменений на электроэнцефалограмме. Учитывая высокий риск развития эпилепсии у данной категории пациентов и ее потенциальное влияние на прогрессирование инвалидизации, неврологам необходимо проявлять активную диагностическую настороженность. Дальнейшие исследования в этой области могут быть направлены на разработку оптимальной стратегии терапии данных заболеваний одновременно.

**Ключевые слова:** эпилепсия, рассеянный склероз, демиелинизация.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Epilepsy associated with multiple sclerosis (current state of the problem)

А. В. Vasilenko<sup>1,2</sup>, В. Е. Druzhinina<sup>1,2</sup>, В. В. Goldobin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

## SUMMARY

This article provides an overview of the current state of the problem regarding the comorbidity of multiple sclerosis (MS) and epileptic seizures (ES). Epilepsy occurs in patients with MS 3–6 times more often than in the general population; however, its prevalence and clinical manifestations are variable. The pathogenetic link between the two conditions is bidirectional: demyelination and gray matter atrophy in MS contribute to epileptogenesis, while epileptic activity itself can exacerbate neurodegeneration. The clinical manifestations of ES in MS are heterogeneous and can include both focal and generalized seizures, which often serve as the first manifestation of the demyelinating disease. Electroencephalography and cerebral magnetic-resonance imaging play a crucial role in diagnosis, revealing focal activity and structural changes in the cortex. Treatment requires a comprehensive approach, whereby some disease-modifying therapies for MS and antiepileptic drugs can have a mutually positive influence.

**Conclusion.** The comorbidity of multiple sclerosis and epilepsy is a complex problem due to shared pathogenetic mechanisms and mutual aggravating influence. Diagnosing epileptic seizures in MS can be challenging due to the variable clinical picture and non-specific changes on electroencephalogram. Given the high risk of developing epilepsy in this patient category and its potential impact on the progression of disability, neurologists need to maintain a high index of diagnostic suspicion. Further research in this area should be devoted to optimal treatment strategies aimed at both conditions simultaneously.

**KEYWORDS:** epilepsy, multiple sclerosis, demyelination.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

## Список сокращений

ВВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз;

ДК – дендритные клетки;

ППП – простой парциальный приступ;

ППС – рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз;

РС – рассеянный склероз;

СПП – сложный парциальный приступ;

ЭП – эпилептический приступ; ЭС – эпилептический статус;

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

## Актуальность и эпидемиология

Вопрос распространенности эпилептических приступов (ЭП) при рассеянном склерозе (РС) является активно изучаемым на протяжении многих лет. Эпидемиологические данные относительно структуры заболеваемости эпилепсии

при рассеянном склерозе неоднозначны, и их систематизация значительно затруднена ввиду того, что не во всех исследованиях указаны тип/вид ЭП и тип течения РС. Таким образом, неясными остаются вопросы частоты встречаемости

ЭП при определенных типах РС, влияния типов РС на вид ЭП, возраст дебюта ЭП и риск рецидива. Дискутируемым в настоящее время является вопрос о двунаправленной связи демиелинизирующего процесса и возникновения эпилепсии – является ли демиелинизация предиктором последующего возникновения ЭП или два эти заболевания имеют более глубинные и общие механизмы развития, взаимодействуя и утяжеляя друг друга. Долгое время неоспоримым фактом являлось то, что частота возникновения ЭП у пациентов с РС в 3–6 раз выше, чем в общей популяции [1]. Тем не менее некоторые исследователи подвергают сомнению вклад РС в частоту ЭП, предполагая, что причиной приступов эпилепсии может являться коморбидная неидентифицированная патология [2]. Многие авторы считают, что ЭП при РС характерны для молодых пациентов, и указывают, что средний возраст данных больных составлял 18–41 год [3–5]. Число женщин, страдающих от ЭП при РС, превышает число мужчин, что можно объяснить большей распространенностью РС среди женщин. Систематический обзор и метаанализ, проведенные О. Mirmosayyeb и соавт. (2021), продемонстрировали неоднородность распространения эпилепсии при РС между континентами: 6, 3 и 3% для Азии, Европы и Америки соответственно [6].

### Этиопатогенез

В концепции патогенеза РС исследователи выделяют формирование очагов воспаления, демиелинизации и нейродегенерации с преимущественным поражением белого вещества головного и спинного мозга [3]. Длительное время считалось, что рассеянный склероз начинается как воспалительное заболевание, которое в последующем становится причиной нейродегенерации и аксонального повреждения [7, 8]. Другая теория предполагает, что нейродегенерация развивается независимо от воспаления [9]. В то же время J. M. Frischer и соавт. (2009) в своей работе придерживаются теории, что ключевую роль в патогенезе РС играет воспаление, так как на прогрессирующей стадии заболевания активная демиелинизация и нейродегенерация наблюдаются у пациентов с выраженным воспалением [10].

Основным фактором развития РС считается активация аутореактивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток, которая приводит к их дифференцировке в Th1, Th2, Th17 и Treg. Th1, Th2, Th17 высвобождают провоспалительные цитокины, такие как IL-17A, IFN-γ и IL-22 [11–14]. В свою очередь, Treg высвобождают противовоспалительные цитокины: IL-10, трансформирующий фактор роста β (TGF-β) и IL-35 [11, 15]. Помимо CD4<sup>+</sup> Т-клеток в патогенезе РС выделяют также IL-17-продуцирующие CD8<sup>+</sup> Т-клетки, которые способствуют повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [11, 16] для CD4<sup>+</sup> Т-клеток [11, 17], что приводит к повреждению олигодендроцитов и их предшественников [11, 18], а также к аксональному повреждению [11, 19].

Установлено, что В-клетки активно участвуют в патогенезе РС, представляя антигены Т-клеткам [11, 20, 21] и выделяя провоспалительные цитокины, такие как TNF-α, IL-6, IL-15 и GM-CSF [11, 22]. Нейтрофилы также способствуют развитию РС, секретируя воспалительные медиаторы и ферменты и представляя антигены Т-клеткам [11, 23].

Дендритные клетки (ДК) подразделяются на миелоидные и плазмоцитоидные, которые, в свою очередь, делятся на 2 подтипа. Миелоидные ДК стимулируют секрецию провоспалительных цитокинов. Первый подтип плазмоцитоидных ДК способствует высвобождению IFN-α и IL-10, второй подтип – TNF-α и IL-6 [11, 24]. Двойственную роль в патогенезе РС также играют микроглия и макрофаги. Микроглия и макрофаги I подтипа продуцируют TNF-α и IL-6, хемокины и NO. Микроглия и макрофаги II подтипа обладают защитными свойствами и способствуют выделению IL-10 и TGF-β [11, 25–28].

В ходе развития нейровоспаления ряд цитокинов индуцируют экспрессию молекул адгезии (ICAM, VCAM, РЕСАМ), в результате чего иммунные клетки проходят через ГЭБ, что приводит к повреждению миелиновобразующих олигодендроцитов и миелина [3]. Демиелинизация при этом приводит к реактивному астроглиозу, способствующему активации микроглии и миграции моноцитов из перipherической крови [29].

Важную роль в демиелинизации играет митохондриальное повреждение. Повреждение митохондрий при РС было подтверждено снижением активности NADH-дегидрогеназы и повышением активности комплекса IV в митохондриях, а также иммуногистохимическим исследованием белков дыхательной цепи [27, 30]. Деструкция митохондрий приводит к снижению выработки энергии и гибели аксонов в сочетании с высвобождением индуцирующего апоптоз фактора в олигодендроцитах, его транслокации в ядра и активации поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) [27, 31].

При разрушении олигодендроцитов накопленные в них ионы Fe<sup>2+</sup> высвобождаются во внеклеточное пространство, что, в свою очередь, повышает восприимчивость окружающих тканей к демиелинизации и нейродегенерации. Показано, что ионы Fe<sup>2+</sup> поглощаются активированными микроглией и макрофагами, при этом микроглия, содержащая Fe<sup>2+</sup>, подвергается фрагментации, вследствие чего повторно высвобождаются ионы Fe<sup>2+</sup> [27, 32–35].

Оксидантный стресс является другим значимым механизмом, приводящим к апоптозу олигодендроцитов, аксональной дегенерации и демиелинизации. Свободные радикалы образуются вследствие митохондриальной дисфункции и присутствия ионов двухвалентных металлов [27, 34, 35].

Несмотря на то что патогенез эпилепсии, ассоциированной с рассеянным склерозом, на данный момент не до конца изучен, существует несколько теорий. Так, демиелинизация при РС приводит к нарушению ионного баланса, повышению уровня внеклеточного Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> и повышению возбудимости нейронов. Большое значение для эпилептогенеза также имеет оксидантный стресс [36, 37]. Вследствие накопления свободных радикалов происходит избыточная активация перекисного окисления липидов и повреждение мембрano-связывающих белков клеток. Повреждение мембран нейронов приводит к нарушению ионного гомеостаза клетки, увеличению уровня Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> во внеклеточном пространстве и деполяризации мембран [38], что приводит к нарушению баланса между

возбуждением и торможением нейронов и предрасполагает к возникновению судорожной активности. Помимо этого, свободные радикалы также повышают внеклеточную концентрацию глутамата, ингибируя его обратный захват из синаптической щели. Воздействие глутамата на глутаматные рецепторы приводит к активации кальциевых каналов L-типа и увеличению внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ . Таким образом, активируется механизм глутамат-кальциевой эксайтотоксичности [39].

### Двунаправленная связь патогенеза РС и ЭП

В настоящее время все больше исследований подтверждают гипотезу, что эпилепсию следует рассматривать не только как симптом в структуре РС. Внимание исследователей направлено на подтверждение двунаправленности патогенеза РС и эпилепсии. Доказано, что при РС отмечается поражение серого вещества ГМ, что также может объяснять появление и прогрессирование судорог. Так, атрофия и истончение коры ГМ чаще встречаются у пациентов с РС и ЭП, чем у пациентов с РС без ЭП [40–42]. В своем исследовании M. Calabrese и соавт. (2012) наблюдали поражение и атрофию коры ГМ у пациентов с РС и ЭП и продемонстрировали, что пациенты с прогрессирующей атрофией коры ГМ имели более высокий риск развития эпилепсии [43]. Другими авторами доказано поражение белого вещества ГМ при эпилепсии [44–46]. К механизмам поражения белого вещества при эпилепсии относятся:

- усиление пролиферации клеток-предшественников олигодендроцитов, которые не могут дифференцироваться до зрелых олигодендроцитов [47];
- нарушение дифференцировки олигодендроцитов вследствие избытка глутаминовой кислоты и глутамата, выделяемых нейронами в эпилептическом очаге;
- проникновение анти-МВР в белое вещество и повреждение миelinовых оболочек в результате нарушения ГЭБ [48, 49].

### Клиническая картина

Вопрос влияния клинического течения ЭП и РС друг на друга в настоящее время остается нерешенным. A. N. Allen и соавт. (2013), проанализировав данные Оксфордского популяционного исследования в период 1963–1998 гг. и данные британской национальной статистики у больных с эпилепсией и РС в период 1999–2011 гг., пришли к выводу, что риск развития ЭП у пациентов, госпитализированных с РС, повышается в 3–4 раза. При этом в случаях, когда пациенты госпитализировались с ЭП, риск развития РС увеличивался в 1,9–2,5 раза [50]. В исследовании J. Birtman и соавт. (2017) развитие эпилепсии у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС (PPPC) наблюдалось у 2,2%, тогда как у пациентов с прогрессирующим течением – у 5,5%, при этом доля коморбидных больных возрасла с увеличением продолжительности заболевания [51]. Таким образом, многие исследователи отмечают зависимость между возникновением ЭП и тяжестью РС. Исследование M. Grothe и соавт. (2022) продемонстрировало связь эпилепсии с прогрессированием инвалидности при РС: пациенты, страдающие от ЭП и РС, имели более высокий показатель по шкале EDSS, чем пациенты с РС без ЭП [52].

В исследовании Z. Mahamud и соавт. (2020) риск смертности у пациентов с эпилепсией при PPPC составил 3,84%, а при вторично-прогрессирующем РС (ВПРС) – 6,66%, однако зависимость эпилепсии и перехода PPPC в ВПРС выявлена не была [53]. Указанная зависимость была показана в работе E. Benjaminsen и соавт. (2017) [54], а также в исследовании A. Schorner и соавт. (2019), в котором ВПРС наблюдался у 9 из 22 пациентов с РС и ЭП. У 5 обследуемых трансформация PPPC в ВПРС имела место до развития судорог, а у 4 пациентов – после [55]. Полученные данные противоречат более ранним представлениям об отсутствии зависимости ЭП с тяжестью течения РС [56, 57].

Важно отметить, что не выявлена явная корреляция впервые развившегося ЭП с длительностью течения РС. Так, в исследовании P. Striano и соавт. (2003) пациенты были разделены на подгруппы с ранним началом ЭП (в течение 1–2 лет после постановки диагноза РС) и с поздним (в течение 8–23 лет после постановки диагноза РС). У 23% пациентов эпилепсия была первым клиническим проявлением РС [58]. Также дебют РС манифестирувал ЭП у 10,5% пациентов, по данным H. Catenoix и соавт. (2010) [59], и у 24,1% – по результатам V. Shaygannejad и соавт. (2013) [60].

Среди исследователей не существует однозначного мнения в отношении типичной картины эпилепсии при РС. Так, некоторые авторы показывают, что тонико-клонические приступы встречаются чаще парциальных, другие демонстрируют, что ЭП чаще представлены простыми парциальными приступами (ППП) и сложными парциальными приступами (СПП) с вторичной генерализацией или без нее и могут изменяться по мере прогрессирования РС. В работе V. Shaygannejad и соавт. (2013) ЭП проявлялись тонико-клоническими судорогами у 79,3% больных, СПП – у 13,8% больных, ППП – у 5,9%, эпилептический статус (ЭС) на момент исследования не был зафиксирован ни у одного из пациентов [60]. Однако в исследовании H. Catenoix и соавт. (2010) у 50,7% наблюдались ППП, у 76,5% – моторные припадки и только у 5,8% – СПП. Вторичная генерализация наблюдалась у 41,8%, ЭС был зафиксирован у 26,9% пациентов, у половины из которых ЭС был первым проявлением эпилепсии [59]. По данным M. Etemadifar и соавт. (2012), у большинства больных ЭП были первично-генерализованными тонико-клоническими припадками, вторичная генерализация наблюдалась в единичных случаях [61]. В исследовании P. Striano и соавт. (2003) парциальные припадки наблюдались у всех пациентов, кроме одного, вторичная генерализация имела место в 61,5% наблюдений. В 30,7% случаев приступы были представлены моторными припадками, в 53,8% – СПП с психомоторными и вегетативными симптомами (абдоминальная аура, déjà vu, учащенное сердцебиение, оралитические автоматизмы), кроме того, 1 пациент предъявлял жалобы на зрительные галлюцинации [58], что можно расценивать как проявление затылочной эпилепсии, встречающейся достаточно редко [62]. По результатам другого исследования до постановки диагноза РС ЭП не возникали ни у одного из пациентов, но стали первым клиническим проявлением РС после постановки диагноза у 40% обследуемых. Парциальные приступы с вторичной генерализацией были

выявлены у 60% пациентов, изолированные парциальные припадки – у 20%, генерализованные тонико-клонические судорожные приступы с переходом в эпилептический статус – также у 20% [63].

## Диагностика

Электроэнцефалография (ЭЭГ) является обязательным методом диагностики эпилепсии. Однако современные исследования не позволяют однозначно высказаться об ЭЭГ-картине ЭП при РС. Несмотря на высокую частоту изменений на ЭЭГ у пациентов с РС и ЭП, выявление взаимосвязи ЭЭГ-картины с течением и прогрессированием РС является затруднительным. В работе P. Striano и соавт. (2003) у пациентов были выявлены очаговая пароксизмальная активность (38,5%), снижение фоновой активности (92,3%), дельта-активность (23%) и фокальная тета-дельта-активность (23%) [58]. По данным H. Catenoix и соавт. (2010), изменения на ЭЭГ отмечались у 63% обследованных: локальное замедление – у 60%, медленноволновая активность – у 25%, локальные пики – у 34% и эпилептиформная активность – у 6,3% [59]. По результатам исследования E. Benjaminsen и соавт. (2017) эпилептиформная активность была обнаружена у 17 пациентов, очаговая медленноволновая активность без эпилептиформной активности – у 20, диффузная медленноволновая активность – у 14, при этом без пароксизмальных нарушений были 18 записей [54]. В другом исследовании изменения на ЭЭГ были отмечены в 84,6% наблюдений, из них с одинаковой частотой (38,5%) встречались локальные эпилептиформные разряды, локальное замедление, генерализованные разряды (спайк-волна, полиспайк, общая пароксизмальная быстрая активность) и общее замедление [60]. Кроме того, M. Calabrese и соавт. (2012) выявили локальные изменения у 71,9% обследованных: локальные спайки (46,9%), локальные медленные волны (40,7%), а также медленноволновую активность (21,2%) [43].

Важнейшим методом инструментальной диагностики при РС является магнитно-резонансная томография (МРТ). Результаты МРТ-исследований головного мозга продемонстрировали значительно большее повреждение кортикальных и юкстакортикальных структур у обследуемых, коморбидных по ЭП и РС, по сравнению с пациентами с РС без ЭП [64, 65]. Полученные данные свидетельствуют о важности роли повреждения указанных структур в патогенезе ЭП при РС.

## Возможности современного лечения

На основании теории двунаправленного патогенеза эпилепсии и РС целесообразно рассматривать взаимное влияние лечения ЭП и РС. В работе A. Rayatpour и соавт. (2021) были обобщены современные данные, доказывающие взаимное положительное влияние препаратов, изменяющих течение РС, и противоэпилептических лекарственных средств [49]. К первым относятся ацетат глатирамера, уменьшающий демиелинизацию и снижающий частоту ЭП [66], финголимод, обладающий аналогичными свойствами [67] в сочетании со способностью уменьшать выраженную активацию астроцитов и микроглии [68], натализумаб, снижающий частоту фокальных и генерализованных приступов у пациентов с РС [69]. С другой стороны, свою эффективность в терапии РС показали противоэпилептические препараты, валпроевая

кислота, уменьшающая выраженную воспаление и демиелинизации [70], фенитоин, снижающий аксональную нейродегенерацию [71] и обладающий нейропротективным эффектом [72]. При этом терапия карbamазепином приводила к ухудшению течения РС со стабилизацией состояния при снижении дозировки [73].

Отдельное внимание стоит уделить нейростероидным препаратам (аллопрегнalon), оказывающим благоприятный терапевтический эффект на течение ЭП и РС в экспериментальных работах [50]. На фоне назначения аллопрегнalonона было выявлено уменьшение выраженности нейровоспаления [74], при этом препарат также модулировал ингибирующие влияния, опосредованные рецепторами ГАМК-А [75]. В эксперименте на животных терапия аллопрегнalonом позволяла отсрочить спонтанные ЭП на модели мезиальной височной эпилепсии [76], однако данный препарат не зарегистрирован для применения в человеческой популяции.

Таким образом, проблема совместного зарождения двух процессов – эпилептического и демиелинизирующего, их диагностики, клинического течения и коморбидного отягощения является актуальной и значимой. Несмотря на явные успехи в понимании общих этиопатогенетических механизмов РС и эпилепсии и их взаимного влияния, возможности эффективного лечения остаются не до конца изученными по настоящее время. Продолжение исследований в указанной области, несомненно, будет способствовать дальнейшему пониманию проблемы и улучшению длительности и качества жизни пациентов.

## Список литературы / References

1. Ghezzi A, Montanini R, Basso PF, et al. Epilepsy in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 1990; 30 (4): 218–23.
2. Langenbruch L, Krämer J, Güler S, et al. Seizures and epilepsy in multiple sclerosis: epidemiology and prognosis in a large tertiary referral center. *J Neurol*. 2019 Jul; 266 (7): 1789–1795.
3. Василенко А. В., Фоминцева М. В. Демиелинизация, эпилептизация, и пароксизмальность. В кн.: *Рассеянный склероз. Продолжение учения*. М.: МЕДпресс-информ, 2021. 101–124 с. Vasilenko A. V., Fominseva M. V. Demyelination, epilepticism, and paroxysmality. In: *Multiple sclerosis. Continuation of the exercise*. Moscow: MEDpress-inform, 2021. 101–124 p. (In Russ.).
4. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neuro Sci*. 2003 Dec; 24 (5): 322–8.
5. Catenoix H, Marignier N, Rütteng C, et al. Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Mult. Scler.* J. 2010; 17: 96–102.
6. Mirmosayeb O, Shaygannejad V, Nehzat N, et al. Prevalence of Seizure/Epilepsy in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Prev Med*. 2021 Feb 24; 12: 14.
7. Bitsch A, Schuchtardt J, Bunkowski S, et al. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain*. 2000 Jun; 123 (Pt 6): 1174–83.
8. Brück W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *J Neurol*. 2005 Nov; 252 Suppl 5: 3–9.
9. Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci*. 2008; 31: 247–69.
10. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009 May; 132 (Pt 5): 1175–89.
11. Zong B, Yu F, Zhang X, et al. Mechanisms underlying the beneficial effects of physical exercise on multiple sclerosis: focus on immune cells. *Front Immunol*. 2023 Sep 29; 14: 1260663.
12. Zuroff L, Rezk A, Shinoda K, et al. Immune aging in multiple sclerosis is characterized by abnormal CD4 T cell activation and increased frequencies of cytotoxic CD4 T cells with advancing age. *EbioMedicine*. 2022; 82: 104179.
13. Bronge M, Ruhrmann S, Carvalho-Queiroz C, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein revisited-sensitive detection of MOG-specific T-cells in multiple sclerosis. *J. Autoimmun*. 2019; 102: 38–49.
14. Dong C. Cytokine Regulation and Function in T Cells. *Annu Rev Immunol*. 2021 Apr 26; 39: 51–76.
15. Scheinecker C, Goschl L, Bonelli M. Treg cells in health and autoimmune diseases: New insights from single cell analysis. *J. Autoimmun*. 2020; 110: 102376.
16. Aydin S, Pareja J, Schallenberg VM, et al. Antigen recognition detains CD8(+) T cells at the blood-brain barrier and contributes to its breakdown. *Nat Commun*. 2023; 14 (1): 3106.
17. Huber M, Heink S, Pagenstecher A, et al. IL-17A secretion by CD8+ T cells supports Th17-mediated autoimmune encephalomyelitis. *J. Clin Invest*. 2013; 123 (1): 247–60.
18. Kirby L, Jin J, Cardona JG, et al. Oligodendrocyte precursor cells present antigen and are cytotoxic targets in inflammatory demyelination. *Nat Commun*. 2019; 10 (1): 3887.
19. Sauer BM, Schmalstieg WF, Howe CL. Axons are injured by antigen-specific CD8(+) T cells through a MHC class I- and granzyme B-dependent mechanism. *Neurobiol Dis*. 2013; 59: 194–205.
20. Jelicic I, Al Nimer F, Wang J, et al. Memory B cells activate brain-homing, autoreactive CD4(+) T cells in multiple sclerosis. *Cell*. 2018; 175 (1): 85–100 e23.
21. Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol*. 2010 Apr; 67 (4): 452–61.

22. Li R, Patterson KR, Bar-O A. Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis. *Nat Immunol*. 2018; 19 (7): 696–707.
23. Włodarczyk A, Löbner M, Cédile O, et al. Comparison of microglia and infiltrating CD 11c-cells as antigen presenting cells for T cell proliferation and cytokine response. *J Neuroinflammation*. 2014 Mar 25; 11: 57.
24. Reizis B. Plasmacytoid dendritic cells: development, regulation, and function. *Immunity*. 2019; 50 (1): 37–50.
25. Funes SC, Ríos M, Escobar-Vera J, et al. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Immunology*. 2018; 154 (2): 186–95.
26. Correale J, Gaitán MI, Ysrraelit MC, et al. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*. 2017 Mar 1; 140 (3): 527–546.
27. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*. 2012 Nov 5; 8 (11): 647–56.
28. Correale J. The role of microglial activation in disease progression. *MultScler*. 2014; 20: 1288–95.
29. Linnerbauer M, Wheeler MA, Quintana FJ. Astrocyte Crosstalk in CNS Inflammation. *Neuron*. 2020 Nov 25; 108 (4): 608–622.
30. Lu F, Selak M, O'Connor J, et al. Oxidative damage to mitochondrial DNA and activity of mitochondrial enzymes in chronic active lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2000 Aug 15; 177 (2): 95–103.
31. Veto S, Acs P, Bauer J, et al. Inhibiting poly(ADP-ribose) polymerase: a potential therapy against oligodendrocyte death. *Brain*. 2010 Mar; 133 (Pt 3): 822–34.
32. Craelius W, Migdal MW, Luessenhop CP, et al. Iron deposits surrounding multiple sclerosis plaques. *Arch Pathol Lab Med*. 1982 Aug; 106 (8): 397–9.
33. Bagnato F, Hametner S, Yao B, et al. Tracking iron in multiple sclerosis: a combined imaging and histopathological study at 7 Tesla. *Brain*. 2011 Dec; 134 (Pt 12): 3602–15.
34. Haider L. Inflammation, Iron, Energy Failure, and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2015; 2015: 725370.
35. Hametner S, Wimmer I, Haider L, et al. Iron and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Annals of Neurology*. 2013; 74 (6): 848–861.
36. Василенко А.В., Улитин А.Ю., Онищенко Л.С. и др. Постинфекционная эпилепсия: особенности клиники и диагностики. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2024; 16 (1): 18–32.
- Vasilenko A.V., Ulitin A.Yu., Onishchenko L.S. et al. Postinfectious epilepsy: clinical and diagnostic features. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2024; 16 (1): 18–32. (In Russ.).
37. Лобин С.В., Одінак М.М., Дускін Д.Е. и др. Оксидантный стресс и его значение в этиопатогенезе локально обусловленной эпилепсии. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2010; 3: 250–3.
- Lobzin S.V., Odinak M.M., Dyskin D.E. et al. Oxidativestressanditssignificancein the etiopathogenesis of locally caused epilepsy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2010; 3: 250–3. (In Russ.).
38. Алипярова Л.В., Дубинина Е.Е., Алексеева Д.В. и др. Роль окислительного стресса в патогенезе эпилепсии. Сибирское медицинское обозрение. 2017; 1: 11–16.
- Lipatova L.V., Dubinina E.E., Alekseeva D.V. et al. The role of oxidativestressin the pathogenesis of epilepsy. *Siberian Medical Review*. 2017; 1: 11–16. (In Russ.).
39. Тибекина Л.М., Чарыева Г.Ш., Кушниренко Я.Н. Окислительный стресс и его роль в течении эпилепсии. Обзор литературы. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2024; 19 (1): 28–44.
- Tibekina L.M., Charyeva G.Sh., Kushnirenko Ya.N. Oxidative stress and itsrolein the course of epilepsy. Literature review. *Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*. 2024; 19 (1): 28–44. (In Russ.).
40. Moreau T, Sochurkova D, Lemesle M, et al. Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. *Epilepsia*. 1998 Aug; 39 (8): 893–6.
41. Sokic DV, Stojanovic N, Drulovic J, et al. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia*. 2001 Jan; 42 (1): 72–9.
42. van Munster CE, Jonkman LE, Weinstein HC, et al. Gray matter damage in multiple sclerosis: Impact on clinical symptoms. *Neuroscience*. 2015 Sep 10; 303: 446–61.
43. Calabrese M, Grossi P, Favaretto A, et al. Cortical pathology in multiple sclerosis patients with epilepsy: a 3 year longitudinal study. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jan; 83 (1): 49–54.
44. Chen J, Ngo A, Rodriguez-Cruces R, et al. A worldwide enigma study on epilepsy-related gray and white matter compromise across the adult lifespan. *bioRxiv* [Preprint]. 2024 Mar 6:2024.03.02.583073. DOI: 10.1101/2024.03.02.583073.
45. Xie Z, Chen Z, Jiang Y, et al. Causal relationships between epilepsy and the microstructure of the white matter: A Mendelian randomization study. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Nov 1; 103 (44): e40090.
46. Hatton SN, Huynh KH, Bonilha L, et al. White matter abnormalities across different epilepsy syndromes in adults: an ENIGMA-Epilepsy study. *Brain*. 2020 Aug 1; 143 (8): 2454–2473.
47. Hu X, Wang J-Y, Gu R, et al. The relationship between the occurrence of intractable epilepsy with glial cells and myelin sheath – An experimental study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20: 4516–4524.
48. You Y, Bai H, Wang C, et al. Myelin damage of hippocampus and cerebral cortex in rat pentylenetetrazole model. *Brain Res*. 2011; 1381: 208–216.
49. Rayatpour A, Farhangi S, Verdaguer E, et al. The Cross Talk between Underlying Mechanisms of Multiple Sclerosis and Epilepsy May Provide New Insights for More Efficient Therapies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Oct 11; 14 (10): 1031.
50. Allen AN, Seminog OO, Goldacre MJ. Association between multiple sclerosis and epilepsy: large population-based record-linkage studies. *BMC Neurol*. 2013 Dec 4; 13: 189.
51. Burman J, Zelano J. Epilepsy in multiple sclerosis: A nationwide population-based register study. *Neurology*. 2017 Dec 12; 89 (24): 2462–2468.
52. Grothe M, Ellenberger D, von Podewils F, et al. Epilepsy as a predictor of disease progression in multiple sclerosis. *MultScler*. 2022 May; 28 (6): 942–949.
53. Mahamud Z, Burman J, Zelano J. Prognostic impact of epilepsy in multiple sclerosis. *MultSclerRelatDisord*. 2020 Feb; 38: 101497.
54. Benjaminsen E, Myhr KM, Alstahaug KB. The prevalence and characteristics of epilepsy in patients with multiple sclerosis in Nordland county, Norway. *Seizure*. 2017 Nov; 52: 131–135.
55. Schorner A, Weissert R. Patients with Epileptic Seizures and Multiple Sclerosis in a Multiple Sclerosis Center in Southern Germany Between 2003–2015. *Front Neurol*. 2019 Jun 6; 10: 613.
56. Kinnunen E, Wikström J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. *Epilepsia*. 1986 Nov-Dec; 27 (6): 729–33.
57. Ghezzi A, Montanini R, Bassi PF, Zaffaroni M, Massimo E, Cazzullo CL. Epilepsy in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 1990; 30 (4): 218–23.
58. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci*. 2003 Dec; 24 (5): 322–8.
59. Catenoix H, Marignier R, Ritterling C, et al. Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Mult. Scler*. 2010; 17: 96–102.
60. Shayannejad V, Ashtari F, Zare M, et al. Seizure characteristics in multiple sclerosis patients. *J Res Med Sci*. 2013 Mar; 18 (Suppl 1): S74–7.
61. Etemadiar M, Abtahi SH, Tabrizi N. Epileptic seizures in early-onset multiple sclerosis. *Arch Iran Med*. 2012 Jun; 15 (6): 381–3.
62. Василенко А.В., Дружинина В.Е., Себелев К.И. и др. Затылочно-долевая эпилепсия, ассоциированная с интрапаренхиматозной шванномой затылочной локализацией: современный взгляд на проблему. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова*. 2024; XVI (2): 138–149. DOI: 10.56618/2071-2693\_2024\_16\_2\_138
- Vasilenko A.V., Druzhinina V.E., Sobelev K.I. et al. Occipital-lobe epilepsy associated with intraparenchymal schwannoma in the occipital lobe: a modern perspective on the problem. *Russian neurosurgical journal named after professor A.L. Polenov*. 2024; XVI (2): 138–149. (In Russ.). DOI: 10.56618/2071-2693\_2024\_16\_2\_138
63. Uribe-San-Martin R, Ciampi-Díaz E, Suárez-Hernández F, et al. Prevalence of epilepsy in a cohort of patients with multiple sclerosis. *Seizure*. 2014 Jan; 23 (1): 81–3.
64. Martínez-Lapiscina EH, Ayuso T, Lacruz F, et al. Cortico-juxtacortical involvement increases risk of epileptic seizures in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2013 Jul; 128 (1): 24–31.
65. Thompson A, Kermode AG, Moseley IF, et al. Seizures due to multiple sclerosis: Seven patients with MRI correlations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1993; 56: 1317–1320.
66. You Y, Zhao Y, Bai H, et al. Glutathione acetate, an anti-demyelination drug, reduced rats' epileptic seizures induced by pentylenetetrazole via protection of myelin sheath. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013; 49: 366–370.
67. Yazdi A, Barhavard H, Javan M. Enhanced remyelination following lysolecithin-induced demyelination in mice under treatment with fingolimod (FTY720). *Neuroscience*. 2015; 311: 34–44.
68. Gol M, Ghorbanian D, Hassanzadeh S, et al. Fingolimod enhances myelin repair of hippocampus in pentylenetetrazole-induced kindling model. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2017; 96: 72–83.
69. Sotgiu S, Murighile MR, Constantin G. Treatment of refractory epilepsy with natalizumab in a patient with multiple sclerosis. *Case report*. *BMC Neurol*. 2010; 10: 84.
70. Lv J, Du C, Wei W, et al. The Antiepileptic Drug Valproic Acid Restores T Cell Homeostasis and Ameliorates Pathogenesis of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J. Biol. Chem*. 2012; 287: 28656–28665.
71. Lo AC, Saab CY, Black JA, et al. Phenytoin Protects Spinal Cord Axons and Preserves Axonal Conduction and Neurological Function in a Model of Neuroinflammation In Vivo. *J. Neurophysiol*. 2003; 90: 3566–3571.
72. Raftopoulos R, Hickman SJ, Toosy A, et al. Phenytoin for neuroprotection in patients with acute optic neuritis: A randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 259–269.
73. Solaro C, Brichetto G, Battaglia MA, et al. Antiepileptic medications in multiple sclerosis: Adverse effects in a three-year follow-up study. *Neurol. Sci.* 2005; 25: 307–310.
74. Noorbakhsh F, Baker GB, Power C. Allopregnanolone and neuroinflammation: A focus on multiple sclerosis. *Front. Cell. Neurosci.* 2014; 8: 134.
75. Meletti S, Lucchi C, Monti G, et al. Decreased allopregnanolone levels in cerebrospinal fluid obtained during status epilepticus. *Epilepsia*. 2017; 58: e16–e20.
76. Lévesque M, Biagini G, Avoli M. Neurosteroids and focal epileptic disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 9391.

Статья поступила / Received 20.11.2025  
Получена после рецензирования / Revised 30.11.2025  
Принята в печать / Accepted 01.12.2025

#### Сведения об авторах

**Василенко Анна Владимировна**, к.м.н., зав. учебной частью, доцент кафедры нейрохирургии с клиникой Института медицинского образования<sup>1</sup>; доцент кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова<sup>2</sup>. SPIN-код: 2730-3920. ORCID: 0000-0003-0190-3333

**Дружинина Валерия Евгеньевна**, аспирант кафедры нейрохирургии с клиникой Института медицинского образования<sup>1</sup>;ординатор кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова<sup>2</sup>. SPIN-код: 8430-9680. ORCID: 0009-0005-1600-9389

**Голдобин Виталий Витальевич**, д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова<sup>2</sup>, член Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Европейской академии неврологии. SPIN-код: 4344-5782. ORCID: 0000-0001-9245-8067

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Автор для переписки:** Василенко Анна Владимировна. E-mail: vasilenko\_anna@list.ru

**Для цитирования:** Василенко А.В., Дружинина В.Е., Голдобин В.В. Эпилепсия, ассоциированная с рассеянным склерозом (современное состояние проблемы). Медицинский алфавит. 2025; [32]: 30–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-30-34>

#### About authors

**Vasilenko Anna V.**, PhD Med, head of teaching unit, associate professor at Neurosurgery Dept<sup>1</sup>, associate professor at Neurology Dept named after academician S. V. Davidenkov<sup>2</sup>, SPIN-код: 2730-3920. ORCID: 0000-0003-0190-3333

**Druzhinina Valeria E.**, postgraduate student at Neurosurgery Dept<sup>1</sup>, resident at Neurology Dept named after academician S. V. Davidenkov<sup>2</sup>, SPIN-код: 8430-9680. ORCID: 0009-0005-1600-9389

**Goldobin Vitaly V.**, Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Neurology named after academician S. N. Davidenkov<sup>2</sup>, member of the Association of Neurologists of St. Petersburg and the Leningrad Region, European Academy of Neurology. SPIN-код: 4344-5782. ORCID: 0000-0001-9245-8067

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Vasilenko Anna V. E-mail: vasilenko\_anna@list.ru

**For citation:** Vasilenko A.V., Druzhinina V.E., Goldobin V.V. Epilepsy associated with multiple sclerosis (current state of the problem). *Medical alphabet*. 2025; [32]: 30–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-30-34>



# Взаимосвязь качества сна и умственного утомления у школьников

**Е. А. Потапова, Д. А. Земляной, И. В. Васильева, А. Д. Вечтомова,  
М. В. Туркова, А. А. Антонов, Е. С. Крутова**

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

В условиях роста учебной нагрузки и активной цифровизации образования проблема взаимосвязи качества сна и умственного утомления у школьников приобретает особую актуальность.

**Цель исследования** заключалась в изучении корреляции между качеством сна и уровнем умственного утомления у школьников 8–11-х классов с учетом возрастных и гендерных особенностей. Выборка включала 334 учащихся (средний возраст  $M=16,28$ ;  $SD=1,14$ ) общеобразовательных школ г. Санкт-Петербурга.

**Методы исследования** представляли собой комплекс стандартизированных опросников: авторскую анкету, Шкалу сна и бодрствования подростков (адаптация Кельмансон И. А.) и опросник острого умственного утомления (Леонова А. Б.). Статистический анализ проводился с использованием  $t$ -критерия Уэлча, критерия хи-квадрат Пирсона и линейной регрессии.

**Результаты показали**, что только 32,4% школьников соблюдают рекомендованную продолжительность сна, при этом 21,6% спят менее 6 ч. Наибольший уровень утомления зафиксирован у девушек ( $13,69\pm7,71$  балла против  $11,09\pm7,20$  у юношей) и учащихся 10-х классов. Обнаружены значимые отрицательные корреляции между параметрами сна ( $r=0,403$ ) и умственным утомлением, а также положительная связь последнего с экранным временем ( $r=0,214$ ).

**Выводы** подтверждают существенное влияние качества сна на когнитивные функции школьников. Полученные данные имеют важную практическую значимость для разработки профилактических программ в образовательных учреждениях. Перспективы исследования связаны с углубленным изучением механизмов влияния цифровых технологий на сон и разработкой персонализированных подходов к профилактике умственного утомления у подростков.

**Ключевые слова:** качество сна, умственное утомление, подростки, школьники, когнитивная нагрузка.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The relationship between sleep quality and mental fatigue in schoolchildren

**Е. А. Потапова, Д. А. Земляной, И. В. Васильева, А. Д. Вечтомова,  
М. В. Туркова, А. А. Антонов, Е. С. Крутова**

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

## SUMMARY

In the context of increasing academic workload and active digitalization of education, the problem of the relationship between sleep quality and mental fatigue among schoolchildren is becoming particularly relevant.

**The aim** of the study was to study the correlation between sleep quality and the level of mental fatigue in schoolchildren in grades 8–11, taking into account age and gender characteristics. The sample included 334 students (average age  $M=16.28$ ;  $SD=1.14$ ) from secondary schools in St. Petersburg.

**The research methods** consisted of a set of standardized questionnaires: the author's questionnaire, the «Adolescent Sleep and Wakefulness Scale» (adapted by I. A. Kelmanson) and the questionnaire of acute mental fatigue (Leonova A. B.). Statistical analysis was carried out using Welch's  $t$ -test, Pearson's chi-square criterion and linear regression.

**The results** showed that only 32.4% of schoolchildren meet the recommended sleep duration, while 21.6% sleep less than 6 hours. The highest level of fatigue was recorded in girls ( $13.69\pm7.71$  points versus  $11.09\pm7.20$  for boys) and 10th grade students. Significant negative correlations were found between sleep parameters ( $r$  up to  $-0.403$ ) and mental fatigue, as well as a positive relationship between the latter and screen time ( $r=0.214$ ).

**Conclusions.** The findings confirm the significant impact of sleep quality on the cognitive functions of schoolchildren. The data obtained have important practical significance for the development of preventive programs in educational institutions. The prospects of the study are related to an in-depth study of the mechanisms of the influence of digital technologies on sleep and the development of personalized approaches to the prevention of mental fatigue in adolescents.

**KEYWORDS:** sleep quality, mental fatigue, adolescents, schoolchildren, cognitive load.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that there is no conflict of interest.

## Введение

Современная система образования характеризуется устойчивым ростом учебной нагрузки и интенсивной цифровизацией, что создает серьезные вызовы для когнитивного здоровья подростков. Исследования [1, 2] свидетельствуют о негативном влиянии этих факторов на психофизиологическое состояние учащихся. Особую

заботочность вызывает прогрессирующее увеличение умственного утомления, которое проявляется снижением академической успеваемости, ухудшением концентрации внимания и эмоциональной нестабильностью [3]. В этом контексте особую значимость приобретает проблема качества сна, поскольку полноценный сон является клю-

чевым физиологическим процессом, обеспечивающим восстановление нервной системы и поддержание когнитивной работоспособности.

Известно, что в подростковом возрасте происходит трансформация регуляции сна. Физиологические особенности пубертатного периода предполагают естественный сдвиг цикла «сон–бодрствование» на более позднее время из-за задержки секреции мелатонина [4]. Однако традиционно раннее начало занятий в школах вступает в противоречие с этими биологическими изменениями [5]. Как следствие, большинство подростков испытывают хронический дефицит сна (на 1–2 часа меньше рекомендуемых 8–10 часов), что может приводить к серьезным когнитивным нарушениям сна [6]. Нейрофизиологические исследования демонстрируют ухудшение функционирования префронтальной коры, проявляющееся в снижении концентрации внимания и ухудшении памяти [7]. При этом формируется порочный круг: накопленное утомление снижает продуктивность обучения, что требует дополнительного времени на подготовку и еще больше сокращает продолжительность.

Международные исследования последовательно подтверждают взаимосвязь между качеством сна и когнитивными функциями. Метаанализ, проведенный Dewald et al. [8], выявил устойчивую корреляцию между недосыпанием и снижением академической успеваемости. Работы Kortesooja et al. [9] и Palmer et al. [10] показали, что сокращение продолжительности сна увеличивает показатели умственного утомления. Особое значение имеет исследование Goldin et al. [11], доказавшее, что раннее начало занятий усугубляет десинхронизацию биологических часов.

В отечественной науке также накоплен значительный массив данных по этой проблеме. Исследование [12] подтвердило влияние нарушений сна на скорость обработки информации. В работе [13] установлено, что менее успешные ученики спят в среднем на 25 мин меньше и ложатся спать на 40 мин позже своих более успешных сверстников. При этом обнаружены гендерные различия – у девушек нарушения сна выражены сильнее [14, 15], что может быть связано с их большей вовлеченностью в учебный процесс [16].

С учетом выявленных закономерностей особую актуальность приобретает эмпирическое изучение взаимосвязи между качеством сна и умственным утомлением в конкретных образовательных условиях. Целью настоящего исследования является выявление статистически значимой корреляции между этими показателями у учащихся 8–11-х классов. В качестве рабочей гипотезы в рамках данного исследования мы предполагаем, что низкое качество сна коррелирует с повышенным уровнем умственного утомления, а также что существуют гендерные и возрастные различия в исследуемых показателях.

## Материалы и методы

Дизайн исследования представлял собой многоцентровое поперечное (кросс-секционное) исследование, проведенное среди учащихся 8–11-х классов нескольких общеобразовательных школ с использованием стандартизованных опросных методик для оценки параметров сна и умственного утомления.

Выборку составили 334 школьника в возрасте 14–18 лет ( $M=16,28$ ;  $SD=1,14$ ). Среди них девушек – 56,3% (n=188), юношей – 43,7% (n=146). Распределение по классам: 8-й класс – 15,3% (n=51), 9-й класс – 21,9% (n=73), 10-й класс – 38,6% (n=129), 11-й класс – 24,3% (n=81).

В исследовании использовались следующие психоdiagностические инструменты: авторская анкета, включающая вопросы о режиме дня и учебной нагрузке, стандартизированная «Шкала сна и бодрствования подростков» (адаптация Кельмансон И. А.) для оценки характеристик сна, а также опросник острого умственного утомления (Леонова А. Б., 1984).

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения StatTech v. 4.8.5 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели описывались с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ). Категориальные – с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Различия считались статистически значимыми при  $p<0,05$ .

## Результаты

Анализ загруженности и режима для школьников исследуемой выборки показал прогрессирующий рост учебной нагрузки в старших классах при одновременном снижении физической активности. Внешкольная занятость (дополнительные занятия, репетиторы) нарастает к 10-му классу, и доля респондентов, уделяющих ей более 1,5 ч ежедневно, возрасала с 23% в 8-м классе до 49% в 11-м классе. Среднее время выполнения домашних заданий составило 1–2 ч у 38,2% школьников, при этом 30,3% тратили на это более 2 ч ежедневно ( $p<0,001$ ). Эта учебная активность приводила и к росту времени, проводимому за компьютером: 67,9% одиннадцатиклассников используют его более 2 ч в день, тогда как в 8-м классе длительно занимаются на компьютере только 32% ( $p<0,001$ ). При этом школьники достаточно много времени проводят в смартфонах: экранное время  $5,6\pm2,7$  (ч/день), что превышает рекомендуемые нормы. Девушки достоверно чаще ( $p=0,002$ ) используют гаджеты более длительное время ( $6,0\pm2,9$  ч), чем юноши ( $5,1\pm2,3$  ч). Возрастных различий не обнаружено ( $p=0,522$ ).

Согласно анкетным данным, мы отмечаем недостаточность физических нагрузок: 44% школьников отметили, что в их расписании нет времени на спорт, танцы и иные активные виды деятельности, причем данная тенденция в большей степени характерна для девушек ( $p=0,033$ ). Время пребывания на свежем воздухе у большинства (67,6%) ограничивалось 1–2 ч, без существенных возрастных различий ( $p=0,273$ ), и было связано в основном с передвижением между школой, домом и дополнительными занятиями.

**Исследование качества сна** выявило, что лишь 32,4% школьников соблюдают рекомендованную продолжительность сна (7–9 ч), тогда как 21,6% спят менее 6 ч, что свидетельствует о распространенном дефиците сна. Качество засыпания оказалось нарушенным у 45,2% учащихся: 24,4% испытывали трудности с засыпанием, 9,6% отмечали нарушения перед важными событиями, а 11,1% заявили, что хронически не высыпаются.

Гендерные различия проявились в большей продолжительности сна у юношей (40,4% спали 7–9 ч против 26,2% у девушек,  $p=0,021$ ), при этом девушки чаще сообщали о хроническом недосыпании (13,4 против 8,2% у юношей). Качество засыпания не показало значимых гендерных различий ( $p=0,258$ ), однако у девушек чаще отмечались нарушения процесса засыпания: 11,3 против 7,5% у юношей.

Возрастной анализ показал прогрессирующее ухудшение показателей сна к 10-му классу, где 24,8% учащихся спали менее 6 ч ( $p<0,001$  по сравнению с 8-м классом), тогда как в 8-м классе 60,8% спали 7–9 ч.

Анализ параметров сна (по методике «Шкала сна и бодрствования подростков») представлен в таблице 1. Были выявлены значительные отклонения от физиологических норм сна для подросткового возраста (Кельмансон И. А., 2018).

Результаты исследования по методике «Острое умственное утомление» представлены на рисунке.

Средний показатель по выборке составил  $12,55\pm7,59$  балла, при этом 59% учащихся демонстрируют признаки умственного утомления. Лишь 137 (41%) школьников не испытывали утомления, тогда как у 33,5% было зафиксировано умеренное или сильное утомление (29 и 4,5% соответственно).

Гендерный анализ показал, что девушки демонстрируют более высокий уровень умственного утомления ( $13,69\pm7,71$  балла против  $11,09\pm7,20$  у юношей;  $p=0,002$ ) и чаще испытывают умеренное утомление (36,7 против 19,2%). Юноши, напротив, в 47,9% случаев не отмечали признаков утомления.

Сравнение показателей по классам показало, что более выражено утомление у учащихся в 10-м классе ( $14,15\pm7,39$  балла), что значимо выше показателей 11-классников ( $11,22\pm7,21$ ;  $p=0,032$ ). При этом 10-классники чаще других страдали от умеренного утомления (41,1%), тогда как среди 8–9-классников преобладали легкие формы или отсутствие утомления.

Исследование выявило систему значимых взаимосвязей между цифровой активностью, качеством сна и когнитивным состоянием школьников. Наиболее выраженные корреляции обнаружены между умственным утомлением и параметрами сна: сильнее всего страдает поддерж-

Таблица 1  
Результаты по методике «Шкала сна и бодрствования подростков»

Показатели	Общие данные по выборке	Юноши	Девушки	p
Укладывание спать	$16,54\pm3,48$	16,69 (3,59)	16,43 (3,40)	0,489
Засыпание	$24,93\pm3,79$	25,58 (3,72)	24,41 (3,78)	0,005*
Поддержание сна	$28,46\pm5,75$	29,14 (5,77)	27,92 (5,68)	0,053
Реинициация сна	$28,30\pm4,77$	28,56 (5,04)	28,09 (4,56)	0,372
Пробуждение	$16,33\pm3,62$	16,56 (3,72)	16,14 (3,54)	0,296

Примечание. \* – выявлены статистически значимые различия между группами.

Таблица 2  
Множественный регрессионный анализ

Компоненты сна	B	Стандартная ошибка	t	p
Intercept	36,080	3,128	11,535	< 0,001*
Продолжительность сна – $X_1$ (анкетные данные)	-1,255	0,502	-2,500	0,013*
Количество времени на свежем воздухе – $X_2$ (анкетные данные)	-1,420	0,447	-3,179	0,002*
Засыпание – $X_3$ (Шкала сна и бодрствования)	-0,392	0,113	-3,461	< 0,001*
Поддержание сна – $X_4$ (Шкала сна и бодрствования)	-0,365	0,072	-5,066	< 0,001*
Экранное время (анкетные данные) – $X_5$	0,363	0,141	2,566	0,011*

$$Y_{\text{уу}} = 36,080 - 1,255X_1 - 1,420X_2 - 0,392X_3 - 0,365X_4 + 0,363X_5$$

ние сна ( $r=-0,403$ ,  $p<0,001$ ), затем засыпание ( $r=-0,330$ ,  $p<0,001$ ) и реинициация сна ( $r=-0,321$ ,  $p<0,001$ ). Параллельно выявлено, что экранное время демонстрирует слабые, но статистически значимые отрицательные связи с теми же параметрами сна: засыпанием ( $r=-0,144$ ), реинициацией сна ( $r=-0,120$ ) и пробуждением ( $r=-0,128$ ). При этом обнаружена положительная корреляция между продолжительностью использования гаджетов и уровнем умственного утомления ( $r=0,214$ ,  $p<0,001$ ). Полученные данные позволяют предположить наличие опосредованного влияния цифровых устройств на когнитивные функции через ухудшение качества сна.

Полученное уравнение регрессии ( $R^2=0,283$ ) выявляет ключевые факторы умственного утомления школьников. Наибольший вклад вносят дефицит прогулок ( $\beta=-1,420$ ) и снижение продолжительности сна ( $\beta=-1,255$ ). Нарушения засыпания ( $\beta=-0,392$ ) и поддержания сна ( $\beta=-0,365$ )

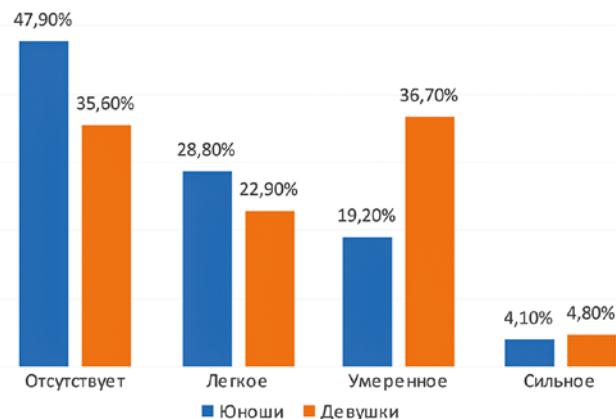


Рисунок. Процентное соотношение выраженности симптомов умственного утомления в зависимости от пола респондентов

демонстрируют значимое негативное влияние, подчеркивая роль качества сна. Положительный коэффициент экранного времени ( $\beta=0,363$ ) подтверждает его истощающее воздействие на когнитивные ресурсы.

## Обсуждение

Настоящее исследование подтвердило ряд тревожных тенденций, характерных для современного образа жизни школьников. Прежде всего, отмечается прогрессирующий рост учебной нагрузки, который особенно выражен в старших классах. Это связано как с увеличением объема изучаемого материала, так и с необходимостью подготовки к экзаменам. Параллельно наблюдается хронический дефицит сна – лишь треть опрошенных школьников спят рекомендуемые 7–9 ч, при этом каждый пятый спит менее 6 ч/сут. Особую озабоченность вызывает чрезмерное экранное время, которое существенно превышает рекомендуемые нормы.

Полученные данные полностью согласуются с результатами последних исследований в этой области [17]. Работы [18, 19] демонстрируют аналогичные нарушения баланса между учебой, сном и физической активностью у современных подростков. Исследования [20, 21] также подтверждают выявленную нами тенденцию к сокращению продолжительности сна и ухудшению его качества. Особенно выражены эти проблемы у девушек, что может быть связано с их большей вовлеченностью в учебный процесс и более интенсивным использованием цифровых устройств [9, 22].

Выявленные нарушения имеют комплексный характер и образуют порочный круг: увеличение учебной нагрузки приводит к сокращению времени сна, что, в свою очередь, снижает когнитивные функции и заставляет тратить больше времени на подготовку к занятиям. Добавление к этому чрезмерного экранного времени еще больше усугубляет ситуацию, поскольку использование гаджетов в вечернее время дополнительно ухудшает качество сна. Все это свидетельствует о необходимости разработки комплексных мер по оптимизации режима дня современных школьников. Пик умственного утомления в 10-м классе можно объяснить особенностями учебной нагрузки и организации времени учащихся в этот период. Десятиклассники сталкиваются с интенсивной программой обучения, сочетающейся с активной подготовкой к олимпиадам, участием в проектной деятельности и внешкольными занятиями. При этом, в отличие от одиннадцатиклассников, их учебная деятельность менее структурирована: если выпускники сосредоточены на целенаправленной подготовке к ЕГЭ по конкретным предметам, то десятиклассники часто распределяют усилия более хаотично, стараясь охватить все направления. Этот вывод согласуется с данными работы [2], где отмечено, что именно в 10-м классе учебная нагрузка достигает максимума, а ее несбалансированность усугубляет стресс. Таким образом, пик утомления отражает переходный этап, когда возрастающие академические требования еще не компенсируются адаптивными стратегиями планирования, характерными для выпускных классов.

На основании изученной литературы и полученных результатов исследования можно предложить следующие рекомендации для профилактики умственного утомления у школьников:

- Оптимизация режима дня. Разработка и внедрение учебных программ, направленных на нормализацию режима сна и бодрствования учащихся. Формирование правильных гигиенических привычек и создание условий для полноценного ночного отдыха.
- Регулирование учебной нагрузки. Организация учебного процесса с учетом возрастных и индивидуальных особенностей учащихся. Рациональное распределение нагрузки в течение дня и недели.
- Контроль использования цифровых устройств. Ограничение времени работы с электронными устройствами, особенно в вечернее время. Профилактика цифровой зависимости.
- Повышение физической активности. Увеличение времени, отводимого на двигательную активность и пребывание на свежем воздухе. Введение дополнительных спортивных занятий и подвижных перемен.
- Психологопедагогическое сопровождение. Организация системы мониторинга психофизиологического состояния учащихся с последующей коррекцией выявленных нарушений.

Реализация предложенных мер будет способствовать сохранению здоровья школьников и повышению эффективности учебного процесса. Для достижения максимального эффекта рекомендуется комплексный подход с участием педагогов, родителей и медицинских работников.

## Заключение

Проведенное исследование выявило значимую взаимосвязь между качеством сна и признаками умственного утомления у школьников 8–11-х классов. Результаты подтвердили, что низкое качество сна, включая нарушения засыпания и поддержания сна, коррелирует с повышенным уровнем умственного утомления. Особенно выражены эти связи у девушек, которые демонстрируют более высокие показатели утомления по сравнению с юношами. Кроме того, обнаружено, что старшеклассники, особенно учащиеся 10-го класса, испытывают наибольшее умственное утомление, что связано с возрастающей учебной нагрузкой и дефицитом сна.

Важными факторами, усугубляющими проблему, оказались чрезмерное экранное время и недостаток физической активности. Регрессионный анализ показал, что дефицит прогулок на свежем воздухе и сокращение продолжительности сна вносят наибольший вклад в развитие умственного утомления. Эти данные подчеркивают необходимость комплексного подхода к оптимизации режима дня школьников, включая регулирование учебной нагрузки, контроль использования гаджетов и пропаганду здорового сна.

Полученные результаты согласуются с предыдущими исследованиями и указывают на необходимость внедрения профилактических мер в образовательных учреждениях. Рекомендуется разрабатывать программы, направленные на улучшение гигиены сна, снижение цифровой нагрузки

**и повышение физической активности учащихся. Особое внимание следует уделить гендерным и возрастным особенностям, чтобы обеспечить индивидуальный подход к каждому школьнику. Такие меры помогут снизить уровень умственного утомления и улучшить качество жизни подростков в условиях современной образовательной среды.**

#### Список литературы / References

- Бульчева Е. В. Гигиеническая оценка учебных нагрузок у современных учащихся. Российский вестник гигиены. 2021; (4): 12–20. <https://doi.org/10.24075/rbh.2021.025>
- Бульчева Е. В. Hygienic assessment of the academic load in modern students. Russian Bulletin of Hygiene. 2021; (4): 12–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.24075/rbh.2021.025>
- Степанова М. И., Седова А. С. О проблеме учебных перегрузок в российских школах. Отечественная и зарубежная педагогика. 2023; 1, 6 (96): 65–78. <https://doi.org/10.24412/2224-0772-2023-96-65-78>
- Stepanova M.I., Sedova A.S. On the problem of learning overload in Russian schools. Domestic and Foreign Pedagogy. 2023; 1 (6): 65–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2224-0772-2023-96-65-78>
- Ширяева Я. В., Острожская И. В. Изучение взаимосвязи продолжительности сна школьников и качества усвоения ими учебного материала. Медицинская сестра. 2024; 26 (1): 40–44. <https://doi.org/10.29296/25879979-2024-01-09>
- Shiryeva Ya.V., Ostrovskaia I.V. The study of the relationship between school children's sleep duration, quality learning and school performance. Medical sister. 2024; 1: 40–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25879979-2024-01-09>
- Руденко Е. Е., Потекина Е. С., Плешанова О. И., Бурьянова Е. Б. Сон и его роль в жизни подростков разного возраста. Научное обозрение. Педагогические науки. 2024; (2): 15–19. <https://doi.org/10.17513/srps.2527>
- Rudenko E.E., Potekhina E.S., Pleshanova O.I., Burianova E.B. Sleep and its role in the lives of adolescents of different ages. Pedagogical sciences. Scientific review. 2024; (2): 15–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/srps.2527>
- Kansagra S. Sleep disorders in adolescents. Pediatrics. 2020; 145 (2): 204–209. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-20561>
- Рычкова Л. В., Погодина А. В., Долгих О. А., Астахова Т. А., Петраш М. А., Лебедева А. Н. Некоторые детерминанты связанных со здоровьем качества жизни подростков-учащихся школ: однноментальное исследование. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101 (5): 135–143. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-5-135-143>
- Rychkova L.V., Pogodina A.V., Dolgikh O.A., Astakhova T.A., Petrush M.A., Lebedeva L.N. Some determinants of health-related quality of life in school-age adolescents: a single-stage study. Pediatría n.a. G.N. Speransky. 2022; 101 (5): 135–143. (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-5-135-143>
- Karan M. Effects of Sleep Deprivation and Early School Start Times on Adolescent Health. Journal of Student Research. 2022; 11 (3). <https://doi.org/10.47611/jshr.v1i3.3590>
- Dewald J. F., Meijer A. M., Oort F. J., Kerkhof G. A., Bögeels S. M. The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: A meta-analytic review. Sleep Medicine Reviews. 2010; 14 (3): 179–189. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.10.004>
- Kortesjoki L., Vainikainen M.-P., Hotulainen R., Merikanto I. Late-Night Digital Media Use in Relation to Chronotype, Sleep and Tiredness on School Days in Adolescence. Journal of Youth and Adolescence. 2022; 52 (2): 419–433. <https://doi.org/10.1007/s10964-022-01703-4>
- Palmer C., Bower J. L., Clementi M., Lau S., Oosterhoff B., Alfano C. Sleep Loss and Emotion: A Systematic Review and Meta-Analysis of over Fifty Years of Experimental Research. Sleep. 2024. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsae067.0183>
- Goldin A. P., Sigman M., Braier G., Golombok D. A., Leone M. J. Interplay of chronotype and school timing predicts school performance. Nature Human Behaviour. 2020; 4 (4): 387–396. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0820-2>
- Украинцева Ю. В., Левкович К. М. Негативное влияние нарушений сна на рабочую память может быть опосредовано изменениями углеводного обмена. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2022; 122 (52): 1117. <https://doi.org/10.17116/neuro202212205211>
- Ukrainsteva Yu. V., Levkovich K. M. The negative impact of sleep disorders on working memory may be mediated by changes in carbohydrate metabolism. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2022; 122 (52): 1117. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neuro202212205211>
- Вечтомова Анастасия Дмитриевна, студентка 5-го курса факультета «лечебное дело» (специальность – «Медико-профилактическое дело»). ORCID: 0009-0003-9087-0244
- Туркова Мария Вячеславовна, студентка 5-го курса факультета «лечебное дело» (специальность – «Медико-профилактическое дело»). ORCID: 0009-0008-8084-8824
- Антонов Андрей Александрович, ассистент кафедры общей гигиены. ORCID: 0000-0001-7455-8996
- Крутова Елизавета Сергеевна, старший лаборант кафедры общей гигиены. ORCID: 0000-0001-7450-8868
- ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
- Автор для переписки: Земляной Дмитрий Алексеевич. E-mail: zemlianoj@mail.ru
- Для цитирования: Потапова Е. А., Земляной Д. А., Васильева И. В., Вечтомова А. Д., Туркова М. В., Антонов А. А., Крутова Е. С. Взаимосвязь качества сна и умственного утомления у школьников. Медицинский алфавит. 2025; (32): 35–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-35-39>
- Сморчкова В.П., Курганов С. А. Влияние сна на учебную деятельность и регуляцию поведения обучающихся младшего и старшего подросткового возраста. Перспективы науки и образования. 2020; 2 (44): 255–267. <https://doi.org/10.32744/pse.2020.2.20>
- Smorchkova V.P., Kurganov S.A. The effect of sleep on learning activities and regulation of younger and older adolescents' behavior. Perspectives of Science and Education. 2020; 44 (2): 255–267. (In Russ.). <https://doi.org/10.32744/pse.2020.2.20>
- Коломейчук С. Н., Теплова Л. И. Качество и параметры сна у школьников. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017; 117 (11–2): 92–96. <https://doi.org/10.17116/neuro20171171292-96>
- Kolomeichuk S.N., Teplova L.I. Sleep quality and its parameters in schoolchildren. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017; 117 (11–2): 92–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neuro20171171292-96>
- Kolomeichuk S.N., Randler C., Morozov A., Gubin D., Drake C.L. Social Jetlag and Excessive Daytime Sleepiness from a Sample of Russian Children and Adolescents. Nature and Science of Sleep. 2021; 13: 729–737. <https://doi.org/10.2147/NSS.S290895>
- Курганский А. М. Виды цифровой зависимости и их влияние на качество сна школьников. Актуальные проблемы медицины-2024 и симпозиум «Зеленый мир из здоровья», Баку (06–08 мая 2024 года). Баку, 2024: 47. Доступно по: [https://www.researchgate.net/publication/381127907\\_Vidy\\_cifrovoy\\_zavisimosti\\_i\\_izh\\_vlaniye\\_na\\_kakestvo\\_sna\\_skolnikov\\_Kurganskij\\_A.M.](https://www.researchgate.net/publication/381127907_Vidy_cifrovoy_zavisimosti_i_izh_vlaniye_na_kakestvo_sna_skolnikov_Kurganskij_A.M.)
- Потапова Е. А., Земляной Д. А., Антонов А. А., Крутова Е. С. Гигиенические аспекты качества сна подростков. Санитарный врач. 2025; 22 (5 (256)): 313–324. <https://doi.org/10.33920/med-08-2505-01>
- Potapova E.A., Zemlyanoy D.A., Antonov A.A., Krutova E.S. Hygienic aspects of adolescent sleep quality. Sanitary doctor. 2025; 22 (5 (256)): 313–324. (In Russ.). <https://doi.org/10.33920/med-08-2505-01>
- Хорошева И. В., Маркелова С. В., Девришов Р. Д. Гигиеническая оценка основных компонентов режима дня старших школьников и студентов колледжа. Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины. 2023; 13: 209–219. Доступно по: <http://elib.grsmu.by/handle/files/31694?show=full>
- Khoroshcheva I.V., Markelova S.V., Devrishov R.D. Hygienic assessment of the main components of the daily routine of high school and college students. Modern problems of hygiene, radiation and environmental medicine. 2023; 13: 209–219. (In Russ.). Available by: <http://elib.grsmu.by/handle/files/31694?show=full>
- Новикова И. И., Зубцова Н. А. Продолжительность двигательной активности и ночного сна в бюджете времени современного школьника. Российский вестник гигиены. 2025; (2): 4–8. <https://doi.org/10.24075/rbh.2025.126>
- Novikova I.I., Zubtsova N.A. The duration of physical activity and nighttime sleep in the daily routine of a modern schoolchild. Russian bulletin of hygiene. 2025; (2): 4–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.24075/rbh.2025.126>
- Гришина О. П., Транковская А. В., Лисецкая Е. А., Тарасенко Г. А. Особенности режима и качества сна современных школьников. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2019; 2 (78): 13–16. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3262052>
- Gritsina O.P., Trankovskaya A.V., Lisetskaya E.A., Tarasenko G.A. Features of the mode and quality of sleep of modern children. Health. Medical ecology. Science. 2019; 2 (78): 13–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.5281/zenodo.3262052>
- Башкирева Т. В., Башкирева А. В. Возрастные особенности умственного утомления школьников-подростков. Модернизация образования: научные достижения, отечественный и зарубежный опыт: Материалы XXV Рязанских педагогических чтений. Рязань, 2018: 180–185. Доступно по: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_35317146\\_11719330.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_35317146_11719330.pdf)
- Bashkireva T.V., Bashkireva A.V. Age-related features of mental fatigue in adolescent schoolchildren. Modernization of education: scientific achievements, domestic and foreign experience: Materials of the XXV Ryazan Pedagogical Readings. Ryazan, 2018: 180–185. Available by: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_35317146\\_11719330.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_35317146_11719330.pdf)
- Пизова Н. В., Пизов А. В. Особенности бессонницы у мужчин и женщин в различные возрастные периоды. Медицинский совет. 2022; (21): 112–118. <https://doi.org/10.21518/2079-7017-2022-16-21-112-118>
- Pizova N.V., Pizov A.V. Peculiarities of insomnia in men and women at different age periods. Medical Council. 2022; (21): 112–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-7017-2022-16-21-112-118>

Статья поступила / Received 24.11.2025  
Получена после рецензирования / Revised 24.11.2025  
Принята в печать / Accepted 28.11.2025

#### About authors

- Potapova Elena Aleksandrovna**, к.пс.н., доцент кафедры психосоматики и психотерапии. ORCID: 0000-0003-1475-5503
- Земляной Дмитрий Алексеевич**, к.м.н., доцент, доцент кафедры общей гигиены. ORCID: 0000-0003-4716-809X
- Васильева Ирина Валентиновна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры общей гигиены. ORCID: 0000-0002-5607-6915
- Вечтомова Анастасия Дмитриевна**, студентка 5-го курса факультета «лечебное дело» (специальность – «Медико-профилактическое дело»). ORCID: 0009-0003-9087-0244
- Туркова Мария Вячеславовна**, студентка 5-го курса факультета «лечебное дело» (специальность – «Медико-профилактическое дело»). ORCID: 0009-0008-8084-8824
- Антонов Андрей Александрович**, ассистент кафедры общей гигиены. ORCID: 0000-0001-7455-8996
- Крутова Елизавета Сергеевна**, старший лаборант кафедры общей гигиены. ORCID: 0000-0001-7450-8868
- Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Zemlyanoy Dmitriy A. E-mail: zemlianoj@mail.ru

**For citation:** Potapova E.A., Zemlyanoy D.A., Vasilyeva I.V., Vechtomova A.D., Turkovalova M.V., Antonov A.A., Krutova E.S. The relationship between sleep quality and mental fatigue in schoolchildren. Medical alphabet. 2025; (32): 35–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-35-39>

# Состояние вегетативной нервной системы как критерий оценки прогрессирования тяжести ишемического инсульта

М. А. Бровко<sup>1</sup>, А. А. Чехонатский<sup>1</sup>, Ю. Г. Анников<sup>1</sup>, Д. Н. Филатов<sup>1</sup>, В. А. Чехонатский<sup>2</sup>, И. А. Урзалеева<sup>1</sup>, Ю. Б. Барыльник<sup>1</sup>, Н. В. Филиппова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российской Федерации

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российской Федерации

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** При течении острого периода ишемического инсульта по интермиттирующему типу фактически невозможно прогнозировать состояние пациента на ближайшие 2–3 дня. Изучение изменений со стороны вегетативной нервной системы (ВНС) в остром периоде ишемического инсульта представляется крайне важным, поскольку может служить для стратификации рисков и прогнозирования дальнейшего течения заболевания.

**Цель:** изучить динамику вегетативных изменений у пациентов в остром периоде ишемического инсульта и оценить степень их влияния на характер течения острого периода.

**Материалы и методы.** В исследование изначально были включены 162 пациента в остром периоде ишемического инсульта. В дальнейшем были исключены 38 пациентов с малым инсультом, 5 пациентов с регрессом неврологической симптоматики к 21-му дню, 42 пациента с интермиттирующим течением острого периода, а также 14 человек с инсультом тяжелой степени по шкале NIHSS. Из оставшихся под наблюдением 63 больных было сформировано 2 группы: 1-я группа – 25 пациентов, у которых с 10-го по 20-й день наблюдения в остром периоде наблюдалось быстрое ухудшение клинической симптоматики с последующим переходом инсульта в более тяжелую форму в течение 2–3 дней; 2-я группа – 38 пациентов, имеющих стабильное течение заболевания. Всем пациентам утром в течение 10 дней измерялось артериальное давление, пульс и частота дыхательных движений, и на основе этих данных рассчитывались индекс Кердо и индекс Хильдебрандта как критерии оценки состояния ВНС. Степень неврологического дефицита и тяжести инсульта ежедневно оценивалась по шкале NIHSS.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что оценка изменений вегетативной регуляции посредством индекса Кердо и коэффициента Хильдебрандта имеет прогностическую значимость и может быть использована в качестве специфического маркера, указывающего на то, что в краткосрочной перспективе (2–3 дня) у пациентов с ишемическим инсультом может произойти ухудшение состояния. Выраженное прогрессирование неврологического дефицита с переходом инсульта в более тяжелую форму ассоциировано с абсолютным приростом индекса Кердо  $\geq 18$  усл. ед., коэффициента Хильдебрандта  $\geq 9.0$  усл. ед. Достоверность данной методики в 82,1% обосновывает ее внедрение в клиническую практику для своевременного выявления пациентов, нуждающихся в усиленном наблюдении и терапии.

**Заключение.** Оценка изменений вегетативной регуляции посредством индекса Кердо и коэффициента Хильдебрандта обладает прогностической значимостью и может использоваться в качестве специфического маркера ухудшения состояния пациентов с ишемическим инсультом в краткосрочной перспективе (2–3 дня).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ишемический инсульт, острый период, инсульт в ходу, завершенный инсульт, прогноз.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The state of the autonomic nervous system as a criterion for assessing the progression of the severity of ischemic stroke

М. А. Бровко<sup>1</sup>, А. А. Чехонатский<sup>1</sup>, Ю. Г. Анников<sup>1</sup>, Д. Н. Филатов<sup>1</sup>, В. А. Чехонатский<sup>2</sup>, И. А. Урзалеева<sup>1</sup>, Ю. Б. Барыльник<sup>1</sup>, Н. В. Филиппова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

## SUMMARY

**Relevance.** During the acute phase of intermittent ischemic stroke, it is virtually impossible to predict the patient's condition over the next 2–3 days. Studying changes in the autonomic nervous system (ANS) during the acute phase of ischemic stroke is crucial, as it can be used for risk stratification and prognostication of the subsequent course of the disease.

**Objective.** To study the dynamics of autonomic changes in patients in the acute period of ischemic stroke and to evaluate the degree of their influence on the course of the acute period.

**Materials and methods.** The study initially included 162 patients in the acute period of ischemic stroke. Subsequently, 38 patients with minor stroke, 5 patients with regression of neurological symptoms by 21 days, 42 patients with an intermittent course of the acute period, and 14 people with a severe stroke according to the NIHSS scale were excluded. Of the 63 patients remaining under observation, 2 groups were formed: Group 1–25 patients who experienced a rapid deterioration of clinical symptoms from the 10th to the 20th day of observation in the acute period with subsequent transition of the stroke to a more severe form within 2–3 days; Group 2–38 patients with a stable course of the disease. All patients had their blood pressure, pulse, and respiratory rate measured every morning for 10 days. Based on these data, the Kerdo index and Hildebrandt index were calculated as criteria for assessing autonomic nervous system function. The degree of neurological deficit and stroke severity were assessed daily using the NIHSS scale.

**Results and discussion.** The study found that assessing changes in autonomic function using the Kerdo index and Hildebrandt index has prognostic value and can be used as a specific marker indicating the potential for a sharp deterioration in the short term (2–3 days) in patients with ischemic stroke. Marked progression of neurological deficit with the transition of stroke to a more severe form is associated with an absolute increase in the Kerdo index of  $\geq 18$  units and the Hildebrandt coefficient of  $\geq 9.0$  units. The high reliability of this method (82.1%) justifies its implementation in clinical practice for the timely identification of patients requiring enhanced monitoring and therapy.

**Conclusion.** Assessing changes in autonomic regulation using the Kerdo index and the Hildebrandt coefficient has prognostic value and can be used as a specific marker of a sharp deterioration in the condition of patients with ischemic stroke in the short term (2–3 days).

**KEYWORDS:** ischemic stroke; acute period; stroke in progress; completed stroke; prognosis.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

## Актуальность

При течении острого периода ишемического инсульта по интермиттирующему типу фактически невозможно прогнозировать состояние пациента на ближайшие 2–3 дня. При интермиттирующем варианте развития острого периода возможно как нарастание неврологической симптоматики, что интерпретируется как «инсульт в ходу», так и стабилизация клинических симптомов с элементами регрессии неврологического дефицита, что в практической деятельности врачей часто определяется как «завершенный инсульт». При выраженной гетерогенности и вариабельности факторов риска инсульта стоит рассматривать как системный патологический процесс, при котором самым ранним звеном, в течение нескольких секунд реагирующем на повреждение мозговой ткани при сосудистой катастрофе, является вегетативная (автономная) нервная система (ВНС) [1, 2].

Актуальность такого подхода определяется ведущей ролью вегетативной нервной системы в механизмах общей, церебральной и сердечной гемодинамики и гомеостаза в целом. Активация ВНС осуществляется незамедлительно и предшествует гемодинамическим, метаболическим и дыхательным нарушениям. Функционирование ВНС реализуется через синергическую деятельность двух ее отделов: симпатического, чьи эффекты опосредованы катехоламинами и направлены на мобилизацию ресурсов организма для активной деятельности, стресса и реакции «бей или беги»; и парасимпатического отдела, основным нейромедиатором которого является ацетилхолин, обеспечивающий отдых, расслабление и восстановление [3]. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что для острого периода ишемического инсульта характерно преобладание активности симпатического отдела ВНС и угнетение парасимпатического, что усугубляет повреждение мозга, провоцируя вазоконстрикцию в перифокальной зоне и расширение зоны инфаркта, что ассоциировано с более тяжелым неврологическим дефицитом, увеличением объема очага поражения и повышенной смертностью [4–7]. Массивный выброс катехоламинов в ответ на церебральную ишемию лежит в основе феномена «цереброкардиального синдрома», манифестирующего жизнеутрождающими аритмиями, внезапной сердечной смертью или синдромом «тако-цубо» [8–10]. Таким образом, оценка функционального состояния вегетативной нервной системы в остром периоде ишемического инсульта позволяет идентифицировать пациентов с избыточной симпатикотонией (группу самого высокого риска, требующую мониторирования в ОРИТ) и может служить ориентиром для выбора стартовой терапии. При симпатикотонии, ассоциированной с артериальной гипертензией, оправдана более активная,

но контролируемая гипотензивная терапия, в то время как при ваготонии с брадикардией требуется особая осторожность при назначении препаратов, урежающих сердечный ритм [11–13].

Оценка состояния вегетативной нервной системы в первые часы и сутки развития ишемического инсульта представляет собой практическую необходимость и является клиническим инструментом для стратификации рисков и прогнозирования дальнейшего течения заболевания, что позволит дифференцировать такие общеклинические понятия, как «инсульт в ходу» и «завершенный инсульт» [4, 14, 15], а использование для этого простых расчетных индексов продиктовано жесткими временными рамками «терапевтического окна», условиями цейтнота и ограниченных ресурсов приемного отделения [16, 17].

**Цель:** изучить динамику вегетативных изменений у пациентов в остром периоде ишемического инсульта и оценить степень их влияния на характер течения острого периода.

## Материалы и методы

Обследовано 162 пациента в остром периоде ишемического инсульта, из них 93 (57,4%) мужчины и 69 (42,6%) женщин. Средний возраст мужчин составил  $64,1 \pm 4,5$  года, женщин –  $63,1 \pm 4,2$  года. В ходе выполнения работы из исследования были исключены 38 (23,6%) пациентов с малым инсультом, 5 (3%) пациентов с регрессом неврологической симптоматики к 21-му дню, 42 (26%) пациента с интермиттирующим течением острого периода, а также 14 (8,6%) человек с инсультом тяжелой степени по шкале NIHSS. Из оставшихся под наблюдением 63 (38,9%) больных было сформировано 2 группы пациентов. В первую группу включено 25 (39,7%) человек, у которых с 10-го по 20-й день наблюдения в остром периоде наблюдалось быстрое ухудшение клинической симптоматики с последующим переходом инсульта в более тяжелую форму в течение 2–3 дней. Вторую группу составили 38 (60,3%) пациентов, имеющих стабильное течение заболевания, без выраженной динамики. С целью оценки состояния ВНС использовались расчетные индексы: индекс Кердо (ИК) и коэффициент Хильдебрандта (КХ). Вегетативный индекс Кердо используется для ориентировочной оценки баланса тонуса симпатического и парасимпатического отделов ВНС и рассчитывается по формуле: ИК =  $(1 - \text{ДАД} / \text{ЧСС}) \times 100$ , где: ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений. Значение от –10 до +10 расценивается как эйтония (вегетативное равновесие), положительное

Таблица 1  
Соотношение тяжести состояния, тонуса ВНС и коэффициента Хильдебрандта  
в остром периоде ишемического инсульта у пациентов группы № 1

Анализируемые показатели	Изменения показателей с учетом дня наблюдения в остром периоде									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Соотношение тяжести инсульта и тонуса ВНС										
Тяжесть по шкале NIHSS	11,6±1,6	9,8±2,4	12,5±2,1	11,6±1,8	10,7±1,2	15,4±2,3	16,7±1,8	18,2±2,3	17,3±2,0	18,4±1,6
Тонус по индексу Кердо	3,0±0,6	-3,0±0,4	-1,0±0,6	12,2±1,3	16,7±2,4	15,2±1,7	20,3±2,7	20,1±2,1	22,6±1,8	19,8±1,6
Соотношение тяжести инсульта и коэффициента Хильдебрандта										
Тяжесть по шкале NIHSS	11,6±1,6	9,8±2,4	12,5±2,1	11,6±1,8	10,7±1,2	15,4±2,3	16,7±1,8	18,2±2,3	17,3±2,0	18,4±1,6
Коэффициент Хильдебрандта	9,7±2,4	7,7±1,0	10,6±3,1	14,2±2,2	16,7±1,6	15,6±1,8	17,4±1,2	18,2±2,4	16,6±2,4	17,7±1,8

значение  $> +10$  говорит о преобладании симпатического отдела ВНС (симпатикотония), а снижение ИК  $< -10$  свидетельствует об активности парасимпатического отдела ВНС или ваготонии. Коэффициент Хильдебрандта (КХ) – вегетативный индекс, оценивающий состояние регуляторных систем организма через взаимодействие сердечной и дыхательной деятельности, вычисляемый по формуле:  $KX = ЧСС / ЧДД$ , где ЧДД – частота дыхательных движений. Нормальные значения коэффициента Хильдебрандта, отражающие сбалансированное взаимодействие дыхательной и сердечной систем (эйтония), находятся в интервале 2,5–4,0. Повышение данного индекса  $> +4,0$  свидетельствует о преобладании симпатических влияний, а снижение КХ  $< -2,5$  говорит о ваготонии.

Для корректной оценки динамики вегетативных изменений всем пациентам в течение 10 дней ежедневно в утренние часы, в состоянии покоя, до приема антигипертензивных препаратов проводилось измерение артериального давления, пульса и частоты дыхательных движений с последующим расчетом индекса Кердо и коэффициента Хильдебрандта. Степень неврологического дефицита и тяжесть инсульта ежедневно в течение 10 дней оценивалась по шкале NIHSS.

## Результаты и обсуждение

Соотношение динамики тонуса ВНС, коэффициента Хильдебрандта с изменениями тяжести инсульта по шкале NIHSS у пациентов первой группы отражено в таблице 1.

Для получения корректных для статистической обработки данных выполнена синхронизация показателей по максимальному приросту тяжести инсульта в период наблюдения. Поскольку у первого больного состояние резко ухудшилось на 8-й день наблюдения, у второго – на 5-й день и третьего – на 3-й день, то результаты оценки тяжести у первого больного были смешены на 3 дня назад, а у второго на 2 дня вперед. Как следует из полученных данных, существенное нарастание тяжести инсульта по шкале NIHSS в среднем с  $10 \pm 1,2$  ед. до  $18 \pm 2,3$  ед. отмечалось с 5-го по 8-й день наблюдения. При наблюдении за динамикой ИК в течение 10 дней зарегистрирована выраженная отрицательная тенденция в состоянии вегетативной регуляции. Индекс Кердо, являющийся

интегральным маркером симпато-вагального баланса, продемонстрировал устойчивое и значимое нарастание своих значений. Если на 2–3-й день наблюдения ИК имел отрицательное значение, что указывало на преобладание парасимпатических влияний, то на 5-й день наблюдения происходило резкое статистически значимое увеличение вегетативного индекса Кердо до  $16,7 \pm 2,4$  ед. ( $p < 0,05$ ), что является признаком значительной активации симпатического отдела ВНС. Абсолютный прирост индекса составил  $18,7 \pm 2,5$  пункта, что свидетельствовало о резком сдвиге вегетативного баланса в сторону симпатикотонии, при этом важно подчеркнуть, что изменение вегетативного тонуса на 2–3 дня опережало нарастание неврологического дефицита.

При наблюдении за изменением значений коэффициента Хильдебрандта в течение 10 дней также была зарегистрирована тенденция к нарастанию его значений. На 2-й день наблюдения коэффициент Хильдебрандта, отражающий изменение функциональных соотношений между сердечно-сосудистой и дыхательной системами, выражался величиной  $7 \pm 1,0$  усл. ед., а к 5-му дню наблюдения его величина достигла  $16 \pm 1,6$  усл. ед. Абсолютный прирост коэффициента со 2-го по 5-й день наблюдения составил  $9,0 \pm 1,9$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о прогрессирующем вегетативном дисбалансе с устойчивым смещением в сторону симпатикотонии, в то время как существенные изменения тяжести инсульта с  $10 \pm 1,2$  усл. ед. до  $18 \pm 2,3$  усл. ед. происходили только в периоде с 5-го по 8-й день наблюдения. При этом важно отметить, что нарушение вегетативного равновесия на 2–3 дня предшествовало нарастанию тяжести ишемического инсульта.

На рисунке представлены данные за 10 дней наблюдения при стабильном течении умеренного инсульта с показателями тяжести в пределах 7–12 усл. ед. без перехода в более тяжелое состояние, соответствующее инсульту средней тяжести (16–20 баллов).

Коэффициент Хильдебрандта у данной группы пациентов за 10 дней наблюдения не менялся более чем на 3 пункта (9–12 усл. ед.), что соответствует естественной физиологической вариабельности и не имеет клинической значимости.

Стоит отметить, что в данном случае на фоне отсутствия ухудшения динамики со стороны тяжести ишемического инсульта существенных статистически значимых

изменений со стороны КХ, отражающего межсистемные взаимодействия между сердечно-сосудистой и дыхательной системами организма, также не наблюдалось.

Соотношение динамики тонуса ВНС по показателю индекса Кердо и изменения тяжести инсульта по шкале NIHSS у пациентов из второй группы со стабильным течением умеренного инсульта с показателями тяжести 7–12 без перехода инсульта в более тяжелую форму отражены в таблице 2.

За 10 дней наблюдения при стабильном течении умеренного инсульта индекс Кердо менялся от  $1,4 \pm 2,4$  усл. ед. до  $3,0 \pm 0,6$  усл. ед., что соответствует состоянию вегетативного равновесия (эйтонии) за счет сбалансированной работы симпатического и парасимпатического отделов нервной системы. Абсолютный прирост составил  $4,4 \pm 2,5$  усл. ед., но погрешность в 2,5 усл. ед. относительно велика по сравнению с величиной самого прироста (4,4 усл. ед.). Это означает, что, хотя среднее изменение положительное, его статистическая значимость ограничена, и для более точных выводов требуется дополнительное наблюдение.

Проверка надежности предложенного метода оценки риска прогрессирования тяжести стабильно протекающего ишемического инсульта в ближайшие 3–5 дней была выполнена у 28 пациентов с наличием прогностически значимых факторов. Переход инсульта в более тяжелую форму в течение 3–5 дней прогнозировался у 28 больных, а реально прогноз был реализован у 23 пациентов, при этом процент расхождений составил 17,9%, а надежность прогнозирования 82,1%.

## Обсуждение

Представленное исследование было направлено на изучение динамики вегетативных изменений у пациентов в остром периоде ишемического инсульта и оценки степени их влияния на характер течения острого периода.

Значительное повышение тонуса ВНС по показателю ИК обладает диагностической значимостью и может успешно применяться в качестве специфического маркера, свидетельствующего о том, что в ближайшие 2–3 дня состояние больного существенно ухудшится.

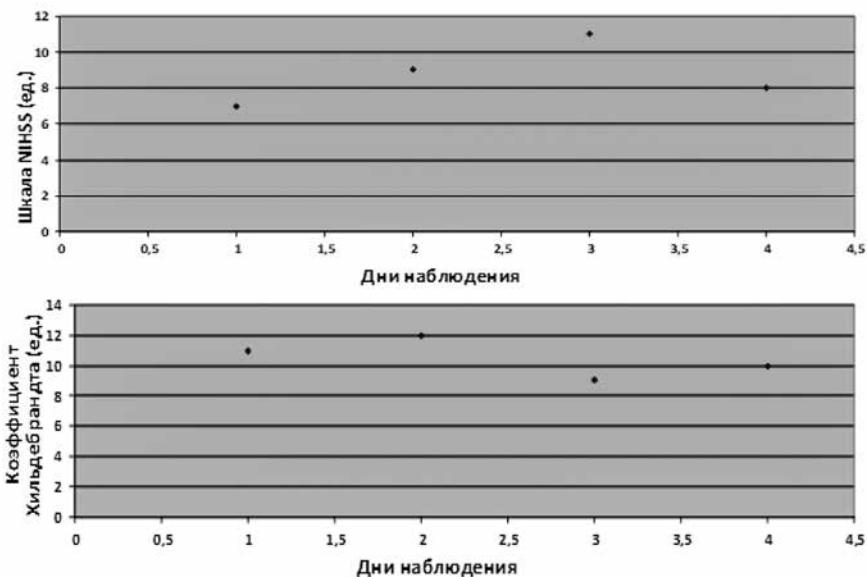


Рисунок. Соотношение изменений тяжести инсульта по шкале NIHSS и величины коэффициента Хильдебрандта за 10 дней наблюдения у пациентов группы № 2

Результаты проведенной работы совпадают с данными международных исследований, которые показывают, что общий уровень дисфункции вегетативной нервной системы является важным инструментом стратификации риска ухудшения состояния и прогнозирования исходов у пациентов с ишемическим инсультом [5, 6].

Анализ полученных данных показал, что наибольший дисбаланс в согласованности межсистемных отношений между сердечно-сосудистой и дыхательной системами, выраженный КХ, возникает на 3 дня раньше, чем происходит значительное нарастание тяжести инсульта по шкале NIHSS. Таким образом, вычисление коэффициента Хильдебрандта у больных с ишемическим инсультом имеет высокую прогностическую ценность и позволяет прогнозировать возможное ухудшение неврологической картины в остром периоде заболевания. Согласно литературным данным, индекс Хильдебрандта в качестве прогностического критерия может использоваться у пациентов с нарушением функции кардиореспираторной системы, а также у спортсменов с целью диагностики повышенной эффективности кардиореспираторной системы и высокого аэробного порога [9, 17, 18].

Полученные в ходе проведенного исследования результаты, подтверждают возможность использования коэффициента Хильдебрандта в качестве специфического маркера ухудшения тяжести состояния больного в остром периоде ишемического инсульта.

Таблица 2  
Соотношение тонуса ВНС с тяжестью инсульта в остром периоде у пациентов группы № 2

Анализируемая группа	Изменения показателей с учетом дня наблюдения (n)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Соотношение тяжести инсульта и реактивности ВНС										
Тяжесть по шкале NIHSS	10,3±1,6	9,7±2,4	7,8±2,1	10,8±1,8	9,9±1,2	11,0±2,3	9,5±1,8	8,2±2,3	7,6±2,0	10,4±1,6
Тонус ВНС по индексу Кердо	2,2±1,3	2,5±1,6	3,0±0,6	1,8±1,4	2,3±1,7	2,2±1,4	1,5±2,6	0,3±2,1	-1,0±1,6	-1,4±2,4

## Заключение

В ходе данного исследования установлено, что изменения вегетативной регуляции, оцениваемые посредством индекса Кердо и коэффициента Хильдебрандта, обладают прогностической значимостью и могут быть использованы в качестве специфических маркеров, указывающих, что в краткосрочной перспективе (2–3 дня) у пациентов с ишемическим инсультом может произойти резкое ухудшение состояния. Выраженное прогрессирование неврологического дефицита с переходом инсульта в более тяжелую форму ассоциировано с абсолютным приростом индекса Кердо  $\geq 18$  усл. ед. и коэффициента Хильдебрандта  $\geq 9,0$  усл. ед.

Разработанная в ходе проведенного исследования методика оценки риска прогрессирования стабильного ишемического инсульта, основанная на данных параметрах, продемонстрировала высокую достоверность (82,1%), что обосновывает ее внедрение в клиническую практику для своевременного выявления пациентов, нуждающихся в усиленном наблюдении и терапии.

## Список литературы / References

1. Повереннова И. Е., Хивинцева Е. В., Захаров А. В., Васемазова Е. Н., Ананьева С. А. Изменения со стороны вегетативной нервной системы при хронической ишемии мозга. Саратовский научно-медицинский журнал. 2019; 15 (1): 167–172. Poverennova I.E., Khivinцева E.V., Zakharov A.V., Vasemazova E.N., Ananyeva S.A. Autonomic dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2019; 15 (1): 167–172. (In Russ.).
2. Комиссарова Н. В. Особенности вегетативной нервной системы у постинфарктных пациентов как критерий определения реабилитационного потенциала. Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2025; 2: 167–170. Komissarova N.V. Features of the autonomic nervous system in post-stroke patients as a criterion for determining rehabilitation potential. Medicine. Sociology. Philosophy. Applied research. 2025; 2: 167–170. (In Russ.).
3. Васемазова Е. Н. Оценка состояния вегетативной нервной системы посредством анализа вариабельности ритма сердца при хронической ишемии мозга у пациентов разных возрастных групп: дис. ... канд. мед. наук. 2020. 142 с. Vasemazova E.N. Assessment of the autonomic nervous system state by heart rate variability analysis in chronic cerebral ischemia in patients of different age groups: dis. ... cand. of medical sciences. 2020. 142 p. (In Russ.).
4. Коломенцев С. В., Янишевский С. Н. Патогенетические механизмы развития периферических вегетативных нарушений при ишемическом инсульте и основные направления их медикаментозной коррекции. Трудный пациент. 2018; 5: 16–22. Kolomenets S.V., Yanishevsky S.N. Pathogenetic mechanisms of development of peripheral vegetative disorders after ischemic stroke and the main directions of their pharmacological correction. Trudnyj pacient. 2018; 5: 16–22. (In Russ.).
5. Zhao M., Guan L., Wang Y. The association of autonomic nervous system function with ischemic stroke, and treatment strategies. Front Neurol. 2020; 10: 1411. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01411>
6. Damkjær M., Simonsen S., Heiberg A. et al. Autonomic dysfunction after mild acute ischaemic stroke and six months after a prospective observational cohort study. BMC Neurol. 2023; 23 (1): 26. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03054-4>
7. Бакумец В. С., Белова К. Н. Состояние вегетативной нервной системы и ЭКГ характеристика сердца при ишемическом инсульте. Научные исследования студентов и учащихся: сборник статей VIII Международной научно-практической конференции. Пенза, 2023: 179–181.
8. Bakumets V.S., Belova K.N. The state of the autonomic nervous system and ecg characteristics of the heart in ischemic stroke. Nauchnyye issledovaniya studentov i uchashchikhsya: stroyek stately viii mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Penza; 2023: 179–181. (In Russ.).
9. Хасанова Д. Р., Магсумова Р. Л., Данилова Т. В. Система вегетативной регуляции в остром периоде ишемического инсульта и ее влияние на реабилитационный потенциал. Consilium Medicum. 2020; 22 (2): 13–18. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.2.200030>
10. Khasanova D.R., Magsumova R.L., Danilova T.V. System of autonomic balance in ischemic stroke acute period and its influence on rehabilitation potential. Consilium Medicum. 2020; 22 (2): 13–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.2.200030>
11. Классина С. Я. Индекс Хильдебрандта как прогностический критерий отказа от интенсивной физической нагрузки. Наука и спорт: современные тенденции. 2019; 7 (2): 68–73. Klassina S. Ya. Hildebrandt index as a prognostic criterion of abandonment of intense physical activity. Science and sport: current trends. 2019; 7 (2): 68–73. (In Russ.).
12. Samuels M. A. The brain-heart connection. Circulation. 2007; 116 (1): 77–84. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678995>
13. Xing C., Hayakawa K., Lo E.H. Mechanisms, Imaging, and Therapy in Stroke Recovery. Transl. Stroke Res. 2017; 8: 1–2. <https://doi.org/10.1007/s12975-016-0503-5>
14. Scheldeman L., Wouters A., Dupont P., Christensens S., Boutelle F., Cheng B., Ebinger M., Endres M., Fiebach J.B., Gerloff C. et al. Reversible edema in the penumbra correlates with severity of hypoperfusion. Stroke. 2021; 52: 2338–2346. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033071
15. Kocaelli H. et al. Heart rate variability and its association with mortality in acute brain injury: a systematic review. Journal of Clinical Neuroscience. 2019; 59: 1–6.
16. Mokasheva N. T., Schleifer S. G., Andrianova E. V., Yusupova A. T. The state of vegetative regulation in patients with ischemic stroke in the acute and peracute periods: an observational cohort study. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2022; 29 (5): 123–136. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-123-136>
17. Chekeeva N. T., Schleifer S. G., Andrianova E. V., Yusupova A. T. Состояние вегетативной регуляции у больных с ишемическим инсультом в острой и остром периодах: наблюдательное когортное исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2022; 29 (5): 123–136. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-123-136>
18. Mokasheva N. T., Schleifer S. G., Andrianova E. V., Yusupova A. T. The state of vegetative regulation in patients with ischemic stroke in the acute and peracute periods: an observational cohort study. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2022; 29 (5): 123–136. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-123-136>
19. Мокашева Е. Н., Гребенникова И. В., Земскова В. А., Болотских В. И. Быстрая оценка показателей сердечно-сосудистой системы с помощью кардиореспираторных индексов. Успехи современной биологии. 2023; 143 (2): 144–150. <https://doi.org/10.31857/S0042132423020072>
20. Mokasheva E.N., Grebennikova I.V., Zemskova V.A., Bolotskikh V.I. Rapid assessment of cardiovascular system parameters using cardiorespiratory indices. Advances in Modern Biology. 2023; 143 (2): 144–150. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0042132423020072>
21. Zhao M., Guan L., Wang Y. The association of autonomic nervous system function with ischemic stroke, and treatment strategies. Front. Neurol. 2020; 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01411>
22. Солонин Ю. Г. Индекс Хильдебрандта у лыжников и тхэквондистов в покое и при стандартных велоэргометрических нагрузках. Российский журнал спортивной науки: медицина, физиология, тренировка. 2022; 1 (1). [https://doi.org/10.51871/2782-6570\\_2022\\_01\\_01\\_4](https://doi.org/10.51871/2782-6570_2022_01_01_4)
23. Solonin Yu. G. Hildebrandt index in skiers and taekwondo athletes at rest and under standard bicycle ergometric loads. Russian Journal of Sports Science: Medicine, Physiology, Training. 2022; 1 (1). (In Russ.). [https://doi.org/10.51871/2782-6570\\_2022\\_01\\_01\\_4](https://doi.org/10.51871/2782-6570_2022_01_01_4)

Статья поступила / Received 24.11.2025  
Получена после рецензирования / Revised 27.11.2025  
Принята в печать / Accepted 28.11.2025

## Сведения об авторах

**Бровко Мария Александровна**, аспирант кафедры нейрохирургии<sup>1</sup>.  
ORCID: 0009-009-6876-089

**Чехонацкий Андрей Анатольевич**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой нейрохирургии<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0003-3327-1483

**Анников Юрий Геннадьевич**, к.м.н., ассистент кафедры нейрохирургии<sup>1</sup>.  
ORCID: 0000-0002-7984-442X

**Филатов Дмитрий Николаевич**, к.м.н., доцент кафедры нейрохирургии<sup>1</sup>.  
ORCID: 0000-0004-8074-0443

**Чехонацкий Владимир Андреевич**, к.м.н., ассистент кафедры нейрохирургии<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0001-6155-1154

**Урзалаеева Ирина Александровна**, ассистент кафедры нейрохирургии<sup>1</sup>.  
ORCID: 0009-0007-1963-4635

**Барыльник Юлия Борисовна**, д.м.н., проф., зав. кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии<sup>1</sup>.  
ORCID: 0000-0001-6837-5894

**Филиппова Наталья Валерьевна**, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии<sup>1</sup>.  
ORCID: 0000-0002-3380-5935

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российской Федерации

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российской Федерации

Автор для переписки: Филиппова Наталья Валерьевна. E-mail: natdoc@mail.ru

Для цитирования: Бровко М. А., Чехонацкий А. А., Анников Ю. Г., Филатов Д. Н., Чехонацкий В. А., Урзалаеева И. А., Барыльник Ю. Б., Филиппова Н. В. Состояние вегетативной нервной системы как критерий оценки прогрессирования тяжести ишемического инсульта. Медицинский алфавит. 2025; (32): 40–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-40-44>

## About authors

**Brovko Maria**, postgraduate student at Dept of Neurosurgery<sup>1</sup>.  
ORCID: 0009-009-6876-089

**Chekhonatsky Andrey A.**, Dr Med Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Neurosurgery<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0003-3327-1483

**Annikov Yuri G.**, PhD, assistant professor at Dept of Neurosurgery<sup>1</sup>.  
ORCID: 0000-0002-7984-442X

**Filatov Dmitry N.**, PhD Med, associate professor at Dept of Neurosurgery<sup>1</sup>.  
ORCID: 0000-0004-8074-0443

**Chekhonatsky Vladimir A.**, PhD Med, assistant professor at Dept of Neurosurgery<sup>2</sup>.  
ORCID: 0000-0001-6155-1154

**Urzaleeva Irina A.**, PhD Med, assistant professor at Dept of Neurosurgery<sup>1</sup>.  
ORCID: 0009-0007-1963-4635

**Barylnik Yulia B.**, Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology<sup>1</sup>.  
ORCID: 0000-0001-6837-5894

**Filippova Natal'a V.**, PhD Med, associate professor at Dept of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy, and Clinical Psychology<sup>1</sup>.  
ORCID: 0000-0002-3380-5935

<sup>1</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Filippova Natal'a V. E-mail: natdoc@mail.ru

For citation: Browko M. A., Chekhonatsky A. A., Annikov Yu. G., Filatov D. N., Chekhonatsky V. A., Urzaleeva I. A., Barylnik Yu. B., Filippova N. V. The state of the autonomic nervous system as a criterion for assessing the progression of the severity of ischemic stroke. Medical alphabet. 2025; (32): 40–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-40-44>



# Кортико базальная дегенерация с синдромом прогрессирующего надъядерного паралича: клинический случай

Е. С. Остапчук, А. Ю. Мингалева, М. В. Малахов

ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Кортико базальная дегенерация (КБД) представляет собой спорадическое заболевание с нарушением обмена тау-протеина, распространенность которого достигает 4–7 случаев на 100 тыс. человек. Для КБД типично постепенное начало и неуклонное прогрессирование, а также сочетание различных комбинаций характерных клинических признаков, таких как асимметричный акинетико-риgidный синдром с недостаточным ответом на терапию препаратами леводопы,apraxия, афазия, специфичный феномен «чужой конечности», когнитивные нарушения с асимметричными корковыми атрофическими изменениями по данным МРТ головного мозга. Учитывая, что в группу таупатий кроме КБД входят прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), болезнь Альцгеймера и другие заболевания и часто наблюдается комбинация данной патологии, вследствие этого клиническая картина может быть достаточно вариабельной. Поэтому нейродегенеративные изменения корково-подкорковых структур при сочетании различных патологий с характерной клинической картиной вошли в понятие «кортико базальный синдром».

**Описание клинического случая.** В статье представлен клинический случай кортико базальной дегенерации в сочетании с синдромом прогрессирующего надъядерного паралича у женщины 69 лет.

**Заключение.** На сегодняшний день при постановке диагноза необходимо учитывать не только клиническую картину в целом, но и особенности ее развития. Важной проблемой является то, что кортико базальная дегенерация с прогрессирующим надъядерным параличом сложна в диагностике, особенно на ранних стадиях заболевания, а лечение противопаркинсоническими препаратами малоэффективно.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кортико базальная дегенерация, синдром «чужой руки», прогрессирующий надъядерный паралич, тау-патии, паркинсонизм, гипокинезия, трепмор, дистония.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Источник финансирования.** Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Информированное согласие.** От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (июль 2025 г.).

## Corticobasal degeneration with progressive supranuclear palsy syndrome: a clinical case

E. S. Ostapchuk, A. Yu. Mingaleva, M. V. Malakhov

Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia

## SUMMARY

**Background.** Corticobasal degeneration (CBD) is a sporadic disorder of tau protein metabolism with an incidence of approximately 4–7 cases per 100,000 people. CBD is characterized by a gradual onset and steady progression, as well as a combination of various combinations of characteristic clinical signs, such as asymmetric akinetic-rigid syndrome with insufficient response to levodopa therapy, apraxia, aphasia, specific “alien limb” phenomenon, cognitive impairment with asymmetric cortical atrophic changes according to MRI of the brain. Considering that the group of tauopathies, in addition to CBD, includes progressive supranuclear palsy (PSP), Alzheimer’s disease and other diseases, and a combination of this pathology is often observed, as a result of this the clinical picture can be quite variable. Therefore, neurodegenerative changes in the cortical-subcortical structures in combination with various pathologies with a characteristic clinical picture are included in the concept of corticobasal syndrome.

**Clinical Case Description.** The article presents a clinical case of corticobasal degeneration combined with progressive supranuclear palsy syndrome in a 69-year-old woman.

**Conclusion.** Today, when making a diagnosis, it is necessary to take into account not only the clinical picture as a whole, but also the features of its development. An important problem is that corticobasal degeneration with progressive supranuclear palsy is difficult to diagnose, especially in the early stages of the disease, and treatment with antiparkinsonian drugs is ineffective.

**KEYWORDS:** corticobasal degeneration, alien hand syndrome, progressive supranuclear palsy, tau-pathies, parkinsonism, hypokinesia, tremor, dystonia.

**CONFLICT OF INTEREST.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Funding source.** The study had no sponsorship.

**Informed consent.** The patient provided written, voluntary informed consent for publication of the clinical case report (July 2025).

## Обоснование

Кортико базальная дегенерация (КБД) – это редкое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с поражением лобно-теменных отделов больших полушарий и базальных ганглиев. Термин «кортико базальная дегенерация» впервые использовали Gibb и соавт. в 1989 г. [1].

Патоморфологической особенностью является нарушение обмена тау-протеина, при котором филаменты, состоящие из гиперфосфорилированного тау-протеина, накапливаются в нейронах и глиальных клетках головного мозга [2]. Тау-протеин – низкомолекулярный белок, принимающий участие в формировании цитоскелета нейронов. Агрегаты тау-протеина формируют

нейрофибриллярные клубочки, нейроптальные нити и глиальные включения в веществе среднего мозга, моста, базальных ганглиях и зубчатых ядрах мозжечка. Нейрохимическими изменениями являются снижение концентрации дофамина и его метаболитов в хвостатом ядре и скорлупе [2, 3].

Помимо кортикоизменальной дегенерации к тау-патиям относят болезнь Альцгеймера, лобно-височную дегенерацию, прогрессирующий надъядерный паралич и другие. Учитывая, что все заболевания из группы тау-патий могут проявляться схожими клиническими проявлениями и диагностика кортикоизменальной дегенерации сопряжена с многочисленными трудностями, было решено выделить термин «кортикоизменальный синдром» (КБС) [5]. КБС – прогрессирующее поражение корково-подкорковых отделов головного мозга с клинической картиной гипокинезии, ригидности, дистонии, фокальной миоклонии с идеомоторной апраксией и синдромом «чужой конечности».

Вариабельность клинических проявлений затрудняет установку истинной распространенности данной патологии. По данным 2000 г., распространенность КБД составляет 4,9–7,3 случая на 100 000 населения [6]. Дебютирует заболевание в 55–70 лет и неуклонно прогрессирует через 5–7 лет в летальный исход, чаще страдают мужчины, чем женщины. Чаще КБД является спорадическим заболеванием, но могут быть и семейные случаи, связанные с мутациями в гене МАРТ, также часто встречаются мутации в гене GRN, реже – C9orf72 и PRNP [7].

КБД проявляется широким спектром симптомов и характеризуется прогрессирующим асимметричным акинетико-риgidным синдромом, дистонией конечностей, нарушением высших корковых функций, феноменом «чужой руки» [2, 5]. Начальными клиническими проявлениями КБД часто бывают напряжение, неловкость, подергивание в одной конечности, чаще в руке [2]. Симптом паркинсонизма развивается в течение первых 3 лет от начала заболевания КБД и проявляется асимметричным акинетико-риgidным синдромом. Гипокинезия и ригидность выявляются преимущественно в верхней конечности. Постуральная неустойчивость развивается быстрее, чем при болезни Паркинсона, но медленнее, чем при ПНП. Синдром паркинсонизма резистентен к приему препаратов леводопы и ее производных.

В 75 % случаев для КБД характерно развитие нарушений ходьбы (по типу лобной дисбазии), постуральной неустойчивости с падениями назад. При первичном вовлечении ноги выраженные двигательные нарушения наблюдаются в течение 1 года жизни. При первичном вовлечении руки – двигательные нарушения в среднем через 3 года. Походка может быть как при болезни Паркинсона (шаркающая, согбенная поза) или по типу лобной дисбазии – апраксии ходьбы (туловище несколько отклонено назад, затруднено начало ходьбы и повороты, пошатывания при ходьбе).

У пациентов с КБД возможен аритмичный трепет из-за частого присоединения миоклонических подергиваний.

В первые 2 года от дебюта заболевания присоединяется дистония преимущественно в дистальных отделах. Она носит фокальный или сегментарный характер, чаще это дистоническая установка руки с приведением в плечевом суставе, сгибанием в локтевом и лучезапястном суставах («рука Наполеона»), или она может напоминать позу с постинсультной гемиплегией. Дистония в ноге проявляется различными патологическими движениями в тазобедренном, коленном, голеностопном суставах с дистоническим подворачиванием стопы вплоть до контрактур.

На развернутых стадиях часто выявляются фокальные миоклонии, дизартрия, дисфагия, пирамидные знаки [2]. Патогномоничным симптомом КБД является феномен «чужой руки», проявляющийся ощущением отчуждения конечности и ее непроизвольной двигательной активностью при неспособности участвовать в произвольной деятельности. Пациенты с закрытыми глазами не могут сказать, где находится рука, при проверке выявляются нарушения глубокой и сложных видов чувствительности. Для «чужой руки» характерна спонтанная двигательная активность – поднятие руки вверх (левитация), ощупывание предметов, перебирание складок одежды, повторение движений здоровой руки или «чужая рука» вмешивается в действия другой руки. Для нарушения функций высших корковых функций характерна идеомоторная апраксия, когда нарушается выполнение действий по команде, с воображаемыми предметами, повторение только что показанного движения [2, 5]. Характерна также оральная апраксия (неспособность облизать губы, поместить язык между зубами), а также апраксия открывания глаз, апраксия ходьбы. Среди других нарушений встречаются афазия (динамическая, семантическая), нарушения исполнительных функций [2].

Для синдрома прогрессирующего надъядерного паралича, который может сочетаться с кортикоизменальным синдромом, характерно как минимум не менее трех клинических проявлений: аксиальная ригидность или симметричная акинезия, постуральная неустойчивость или падения, тазовые нарушения по типу недержания мочи, паралич вертикального взора или замедление вертикальных саккад, когнитивные и поведенческие расстройства в результате дисфункции лобных долей [8–11].

### Клинический пример

Пациентка Т., 69 лет, русская, поступила на стационарное лечение в неврологическое отделение ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» 07.07.2025 с жалобами на скованность в левых конечностях, непроизвольные движения левых конечностей, неконтролируемые движения в левой руке – «не слушается меня», трудности при удержании предметов в руке и одевании, несистемное головокружение, затруднение и шаткость при ходьбе с периодическими падениями – «хожу как пьяная», снижение памяти на текущие события, затрудненную речь, недержание мочи.

**Из анамнеза заболевания:** начало заболевания постепенное с августа 2023 г. в виде головокружения, появления скованности и непроизвольных движений в левых конечностях, шаткости и затруднения при ходьбе с периодическими падениями, снижения памяти, изменения голоса и речи.

МРТ ГМ (27.09.2023): МР-признаки болезни малых сосудов Fazekas 1.

УЗДГ БЦА (20.12.2023): эхопризнаки стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий с максимальным стенозом внутренних сонных артерий до 40–42 % с двух сторон.

15.02.2024 консультирована неврологом амбулаторно, установлен диагноз: дисциркуляторная энцефалопатия на фоне артериальной гипертонии и церебрального атеросклероза, ангиодистический и вестибуло-атактический синдром, субкомпенсация. Цервикокраниалгия, брахиалгия слева на фоне шейного остеохондроза, умеренный болевой синдром. Тревожное состояние с инсомническими нарушениями. Рекомендации: консультация кардиолога, психотерапевта, прием ноотропных и сосудистых препаратов.

15.02.2024 консультирована кардиологом: гипертоническая болезнь 2-й ст. Неконтролируемая АГ. Ожирение 2-й степени, экзогенно-конституционального генеза. Риск 4 (очень высокий). Целевое АД <130–139/70–79 мм рт. ст. ХСН 1, ФК II по NYHA.

28.06.2024 консультирована неврологом амбулаторно: болезнь Паркинсона, акинетико-риgidная форма, 2-я ст. по Хен – Яру, синдром умеренно выраженных когнитивных нарушений, астено-депрессивный синдром. Хроническая диссомния. На фоне длительного лечения леводопа 200 мг + бенсеразид 50 мг ¼ т. 3 р. в день значимого эффекта не отмечает.

**Неврологический статус.** В сознании, контакту доступна, контакт малопродуктивен. Критика снижена. В месте, собственной личности полностью ориентирована. Дезориентирована во времени (не смогла назвать дату, день недели, время года). Эмоциональная лабильность: резкие перепады настроения от спокойствия до раздражительности. MMSE – 17 баллов (выраженные нарушения когнитивных функций).

Общемозговой симптоматики нет. Глазодвигательные нервы без особенностей, за исключением легкого замедления и отсутствия плавности вертикальных саккад. Лицо симметричное. Гипомимия. Легкая дисфагия. Глоточный рефлекс повышен. Речь скандированная, умеренная дизартрия. Рефлексы орального автоматизма: хоботковый, ладонно-подбородочный (Маринеску – Радовичи), насильтственный смех.

Мышечная сила в руках: справа 5 баллов, слева 4,5 балла. Мышечная сила в ногах достаточная, насильтственные дистонические движения в левой ноге, преимущественно в стопе.

Мышечный тонус в конечностях повышен по экстрапирамидному типу.

Рефлексы с рук и ног высокие. Патологические стопные рефлексы Бабинского с двух сторон. Гемигипестезия слева. Нарушение глубокой чувствительности в левой руке и ноге.

По команде пациентка не может сделать действия левой рукой (забить гвоздь, помахать рукой и т. п.). Левая верхняя конечность постоянно в движении – обнимает правую руку, перебирает одежду, ощупывает предметы и т. п. Не может управлять левой рукой.

В позе Ромберга легкое пошатывание без четкой сторонности. Координаторные пробы выполняет верно. Походка с широко расставленными ногами. Апраксия ходьбы (затруднено начало ходьбы и повороты, застыивания при ходьбе). Акатизия (не может долго сидеть в одном положении, постоянно встает, пытается уйти из кабинета).

Нарушение функции тазовых органов в виде недержания мочи.

### Результаты обследования

Лабораторные анализы (ОАК, БАК, ОАМ, ионограмма, коагулограмма) без особенностей.

Электроэнцефалография от 07.07.2025: отчетливой межполушарной асимметрии и признаков пароксизмальной активности не выявляется.

Электрокардиография от 07.07.2025: ритм синусовый 80 в минуту.

Рентгенограмма органов грудной клетки от 08.07.2025: без очаговых и инфильтративных теней.

МРТ головного мозга от 11.07.2025 (в сравнении с МРТ ГМ от 27.09.2023 и 20.01.2025).

В лобных долях с двух сторон субкортикально определяются множественные мелкие очаги 2–5 мм, гиперинтенсивные на T2 и Flair. Отмечается выраженное симметричное истончение коры, без прогрессирования в динамике с 2023 г. и без преобладания долевой атрофии (рис. 1).

При этом левый гиппокамп с уменьшением высоты (MTA 3), левый без атрофии, височный рог и хориоидальная щель расширены (MTA 2).

Определяются расширенные периваскулярные пространства Вирхова – Робина в области базальных ядер с обеих сторон.

Конвекситальные борозды большого мозга неравномерны, углублены. Желудочки мозга расширены,

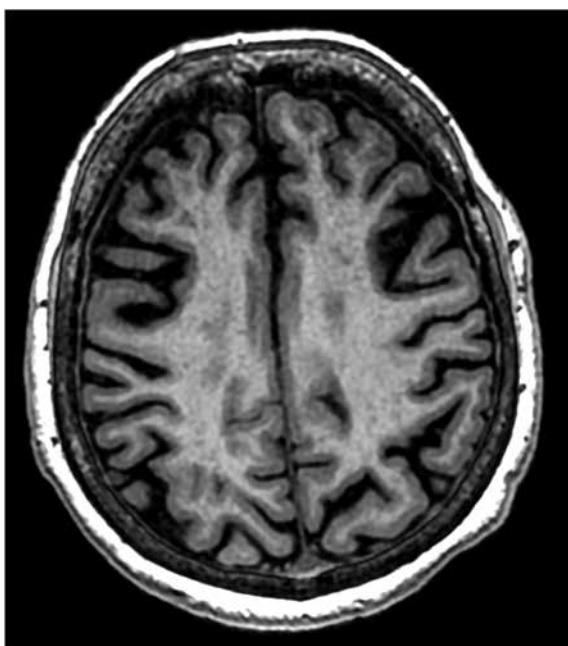


Рисунок 1. Кортикальная атрофия



Рисунок 2. Надежный биомаркер для PSP, атрофия среднего мозга: вогнутый верхний контур и низкое midbrain to pons соотношение – около 0,14 при норме не менее 0,24

относительно симметричны, ширина на уровне тел 15 мм, с зонами перивентрикулярного лейкоареоза. III желудочек до 9 мм шириной, IV желудочек не изменен.

Ствол мозга не изменен, средний мозг с признаками атрофии, верхний контур среднего мозга вогнутый. Соотношение площади среднего мозга к мосту на сагиттальных сканах составляет 0,13 (рис. 2). Мост, продолговатый мозг не изменены.

**Заключение:** МР-картина асимметричной височной атрофии (MTA 2,5), атрофии среднего мозга с низким соотношением среднего мозга к мосту (0,13 при норме не менее 0,16 или 0,20, по разным источникам). В динамике с 2023 г. заметно прогрессирование височной атрофии, несколько больше слева.

**Установлен диагноз:** дегенеративное заболевание ЦНС. Кортикобазальная дегенерация с синдромом прогрессирующего надъядерного паралича. Дизартрия, псевдобульбарный синдром, тетрапирамидная недостаточность, синдром «чужой руки», кинетическая апраксия, апраксия ходьбы с частыми падениями, синдром когнитивных нарушений (MMSE 24 балла), нарушение функции тазовых органов по типу недержания мочи. Артериальная гипертензия 3-й ст, риск 4. XCH I ФК II (NYHA)). Атеросклероз брахиоцефальных сосудов гемодинамически незначимый.

**После выписки из стационара рекомендовано:** прием мемантин 20 мг в день длительно (начать прием с 5 мг/сут с постепенным наращиванием дозировки на 5 мг/нед), продолжить прием антигипертензивных препаратов. Учитывая неэффективность приема препаратов леводопы, данные препараты не были рекомендованы.

## Обсуждение

Пациентка имеет грубую неврологическую симптоматику с постоянным прогрессированием в течение двух лет. На амбулаторном этапе пациентке устанавливались многочисленные диагнозы. В частности, учитывая в анамнезе наличие артериальной гипертонии и атеросклероза брахиоцефальных сосудов,

проводился дифференциальный диагноз с хронической ишемией головного мозга. Но наличие синдрома «чужой руки», грубые нарушения ходьбы с падениями, недержание мочи, быстро прогрессирующие когнитивные нарушения с изменениями высших корковых функций на ранних этапах заболевания нехарактерны для хронического нарушения мозгового кровообращения. Также изменения по данным МРТ головного мозга в виде кортикалной атрофии не могут объяснить выраженную быстропрогрессирующую клиническую картину у нашей пациентки при наличии компенсированного соматического статуса.

Болезнь Паркинсона была исключена из-за малой эффективности препаратов леводопы и отсутствия трепора покоя.

Для мультисистемной атрофии, имеющей асимметричный акинетико-риgidный синдром и миоклонии с пирамидными знаками, не характерны нарушения высших корковых функций в виде апраксии, афазии, развития деменции.

Наличие синдрома паркинсонизма с развитием когнитивной дисфункции вплоть до деменции характерно для болезни с тельцами Леви, но отсутствие зрительных галлюцинаций и грубых флюктуаций психического статуса исключает данную патологию.

Для болезни Альцгеймера выраженные неврологические проявления характерны лишь на поздней стадии заболевания, тогда как в нашем клиническом случае в дебюте заболевания наблюдалась неврологическая симптоматика.

Для изолированного прогрессирующего надъядерного паралича характерны частые падения на фоне выраженной постуральной неустойчивости на первом году заболевания, паралич вертикального взора вниз, отсутствие нарушения высших корковых функций и характерные изменения по данным МРТ головного мозга в виде грубой атрофии среднего мозга.

Таким образом, в данном клиническом случае имеется фенотип синдрома прогрессирующего надъядерного паралича, ассоциированный с кортикобазальной дегенерацией. В клинической картине это проявляется прогрессирующим поражением корково-подкорковых отделов головного мозга с клинической картиной гипокинезии, ригидности, с идеомоторной апраксией и синдромом «чужой конечности», постуральной неустойчивостью, тазовыми нарушениями по типу недержания мочи, замедлением вертикальных саккад, когнитивными и поведенческими расстройствами в результате дисфункции лобных долей.

## Заключение

Таким образом, кортикобазальная дегенерация в сочетании с прогрессирующим надъядерным параличом является сложно диагностируемым заболеванием, особенно на ранних стадиях, и лечение противопаркинсоническими препаратами малоэффективно.

**Участие авторов.** Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## Список литературы / References

1. Singleton A, Hague S. X-linked recessive dystonia parkinsonism. *Adv.Neurol.* 2004; 94: 139–142.
2. Экстрапирамидные синдромы: Руководство для врачей / О.С. Левин, С.Н. Иллариошкин, В.Л. Голубев. Москва: МЕДпресс-информ, 2022. 772 с.: ил.  
*Extrapyramidal syndromes: A guide for doctors / O.S. Levin, S.N. Illarioshkin, V.L. Golubev. Moscow: MEDpress-inform, 2022. 772 p.: ill. (In Russ.).*

3. Strang K.H., Croft C.L., Sorrentino Z.A. Distinct differences in prion-like seeding and aggregation between Tau protein variants provide mechanistic insights into tauopathies. *Journal of Biological Chemistry*. 2018; 293 (7): 2408–2421.
4. Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Кортико базальный синдром как фенотипическое проявление различных нейродегенеративных заболеваний: описание серии случаев. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2022; 16 (1): 64–70.  
Shpil'yukova Yu.A., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N. Corticobasal syndrome as a phenotypic manifestation of various neurodegenerative diseases: description of a case series. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(1): 64–70. (In Russ.).
5. Armstrong M.J., Litvan I., Lang A.E. et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013; 80 (5): 496–503.
6. Togaasaki D.M., Tanner C.M. Epidemiologic aspects / In: *Corticobasal degeneration and related disorders*. Philadelphia, 2000. P. 53–60.
7. Arienti F., Lazzari G., Vizzello M. et al. Unravelling genetic factors underlying corticobasal syndrome: a systematic review. *Cells*. 2021; 10 (1): 171.

8. Таппахов А.А., Попова Т.Е., Говорова Т.Г., Петрова А.Ю. Клиническая гетерогенность прогрессирующего надъядерного паралича. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12 (2): 33–38.  
Tappakhov A.A., Popova T.E., Govorova T.G., Petrova A.Yu. Clinical heterogeneity of progressive supranuclear palsy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018; 12 (2): 33–38. (In Russ.).
9. Im S.Y., Kim Y.E., Kim Y.J. (2015). Genetics of Progressive Supranuclear Palsy. *Journal of Movement Disorders*. 8 (3): 122–129.
10. Boxer A.L., Yu J.-T. Golbe Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*. 2017; 16 (7): 552–563.
11. Höglinder G.U., Litvan I., Mendonca Safety and efficacy of tilavonemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2021; 20 (3): 182–192.

Статья поступила / Received 29.09.2025  
Получена после рецензирования / Revised 07.10.2025  
Принята в печать / Accepted 08.11.2025

#### Сведения об авторах

**Остапчук Екатерина Сергеевна**, к.м.н., зав. неврологическим отделением. SPIN-код: 6877-6140. ORCID: 0000-0003-1176-4113

**Мингалева Анастасия Юрьевна**, врач неврологического отделения. ORCID: 0009-0004-3011-8971

**Малахов Максим Владимирович**, врач лучевой диагностики. ORCID: 0009-0000-4277-5857

ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень, Россия

**Автор для переписки:** Остапчук Екатерина Сергеевна.  
E-mail: ostapchukes2008@mail.ru

**Для цитирования:** Остапчук Е.С., Мингалева А.Ю., Малахов М.В. Кортико базальная дегенерация с синдромом прогрессирующего надъядерного паралича: клинический случай. *Медицинский алфавит*. 2025; (32): 45–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-45-49>

#### About authors

**Ostapchuk Ekaterina S.**, PhD Med, head of Neurology Dept. SPIN-код: 6877-6140. ORCID: 0000-0003-1176-4113

**Mingaleva Anastasia Yu.**, neurologist. ORCID: 0009-0004-3011-8971

**Malakhov Maxim V.**, radiologist. ORCID ID: 0009-0000-4277-5857

Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia

**Corresponding author:** Ostapchuk Ekaterina S. E-mail: ostapchukes2008@mail.ru

**For citation:** Ostapchuk E.S., Mingaleva A.Yu., Malakhov M.V. Corticobasal degeneration with progressive supranuclear palsy syndrome: a clinical case. *Medical alphabet*. 2025; (32): 45–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-45-49>

DOI: 10.33667/2078-5631-2025-32-49-54

## Метаболомные предикторы отсутствия ответа на терапию метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом

**Л. М. Мусаева, И. В. Меньшикова, С. А. Апплонова, К. М. Шестакова**

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

#### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Определить группу метаболитов, потенциально характеризующих отсутствие ответа на инициированную терапию базисными противовоспалительными препаратами (метотрексатом) через 24 недели, на основе анализа взаимосвязи между параметрами активности и исходным метаболическим профилем.

**Материалы и методы.** В основную группу вошли 37 пациентов с РА (возраст 57,51 [52,63–62,40] лет, 12 мужчин [32,4%]) которым была инициирована терапия метотрексатом (МТХ) в контрольную группу – 31 здоровый доброволец (возраст 41,00 [30,00–44,00] год, 11 мужчин [35,5%]). Метаболиты плазмы крови участников исследования анализировались с помощью сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с tandemной масс-спектрометрией. Анализ метаболомного профиля у пациентов обеих групп проводился на момент включения в исследование. Через 24 недели терапии МТХ пациентам основной группы проводилось контрольное обследование для оценки эффективности лечения. Ответ на терапию определялся по достижению низкой активности заболевания или клинической ремиссии по шкале активности заболевания (DAS28-СРБ), на основании чего пациенты основной группы были разделены на «ответчиков» и «неответчиков» на терапию.

**Результаты.** Классы метаболитов, статистически значимо различавшихся у пациентов с РА и здоровых добровольцев, составили аминокислоты с разветвленной цепью, метаболиты триптофана, жирные кислоты и метаболиты цикла мочевины. Через 24 недели терапии МТХ 16 пациентов достигли ремиссии/низкой активности по DAS28-СРБ и 21 – умеренной/высокой активности. При этом пациенты, ответившие на лечение МТХ, исходно имели статистически более высокий уровень активности по DAS28-СРБ в сравнении с пациентами, не ответившими на терапию МТХ ( $4,80 \pm 1,45$  против  $3,99 \pm 1,49$ ,  $p=0,006$ ). Исходно пациенты группы «ответчиков» и группы «неответчиков» были сопоставимы по возрасту ( $56,27 \pm 11,03$  года соответственно,  $p=0,766$ ) и полу (мужчин 4 [25,0%] и 5 [22,7%] соответственно,  $p=1,000$ ). Однако среди пациентов, не ответивших на терапию МТХ, было больше больных, серопозитивных как по ревматоидному фактору (РФ) [16 (76,2%) против 10 (62,5%),  $p<0,05$ ], так и по антителам к цитрулинированному белку (АЦПЛ) [16 (76,2%) против 8 (50,0%),  $p<0,05$ ], а уровень АЦПЛ был статистически значимо выше в сравнении с группой пациентов, ответивших на терапию ( $20,00 \pm 10,00$  против  $400,00 \pm 520,00$  Ед/мл,  $p=0,001$ ). С помощью метода главных компонент с достоверной оценкой показателя VIP-score (variable importance in projection) была сформирована панель биомаркеров-предикторов потенциального отсутствия ответа на терапию МТХ, которая включала аспартат ( $p<0,05$ ), глутамат ( $p<0,05$ ), бетаин ( $p<0,05$ ), диметилглицин ( $p<0,05$ ), триптофан ( $p<0,05$ ), хинолиновую кислоту ( $p<0,05$ ), октаноил-карбонит (р $<0,05$ ), деканоилкарбонит (р $<0,05$ ), асимметричный диметилярганин (р $<0,05$ ) и уридин (р $<0,05$ ).

**Заключение.** Исследование метаболомного профиля пациентов с РА демонстрирует потенциал для прогнозирования ответа на терапию, что в будущем послужит основой для разработки более эффективных терапевтических стратегий и создания таргетной терапии, направленной на метаболические процессы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ревматоидный артрит, метаболомное профилирование, метаболиты, биомаркеры.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# **Metabolomic predictors of non-response to methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis**

**L. M. Musaeva, I. V. Menshikova, S. A. Appolonova, K. M. Shestakova**

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

## **SUMMARY**

**Aim.** To identify a group of metabolites potentially characterizing the lack of response to initiated therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (methotrexate) after 24 weeks, based on an analysis of the relationship between activity parameters and the baseline metabolic profile.

**Material and methods.** The study group included 37 patients with RA [age 57.51 [52.63–62.40] years, 12 men (32.4%)] who were initiated on methotrexate (MTX) therapy; the control group included 31 healthy volunteers [age 41.00 [30.00–44.00] years, 11 men (35.5%)]. Plasma metabolites of the study participants were analyzed using ultra-high-performance liquid chromatography combined with tandem mass spectrometry. Metabolomic profiling of patients in both groups was performed at the time of study inclusion. After 24 weeks of MTX therapy, patients in the main group underwent a follow-up examination to assess treatment efficacy. Treatment response was defined as achieving low disease activity or clinical remission based on the Disease Activity Score (DAS28-CRP). Based on this, patients in the main group were divided into «responders» and «non-responders».

**Results.** Metabolite classes that statistically differed significantly between RA patients and healthy volunteers included branched-chain amino acids, tryptophan metabolites, fatty acids, and urea cycle metabolites. After 24 weeks of MTX therapy, 16 patients achieved remission/low activity based on the DAS28-CRP scale, and 21 patients achieved moderate/high activity. Moreover, patients who responded to MTX treatment had statistically higher DAS28-CRP activity levels at baseline compared to patients who did not respond to MTX therapy (4.80 [4.40–5.45] vs. 3.99 [3.32–4.98], p=0.006). At baseline, patients in the «responder» and «non-responder» groups were comparable in age (56.27±16.58 and 54.91±11.03 years, respectively, p=0.766) and gender (4 (25.0%) and 5 (22.7%) men, respectively, p=1.000). However, among patients who did not respond to MTX therapy, there were more patients seropositive for both rheumatoid factor (RF) [16 (76.2%) vs. 10 (62.5%), p<0.05] and anti-citrullinated protein antibodies (ACP) [16 (76.2%) vs. 8 (50.0%), p<0.05], and the ACP level was statistically significantly higher compared to the group of patients who responded to therapy (20.00 [10.00; 422.50] vs. 400.00 [100.00; 520.00] U/ml, p=0.001). Using principal component analysis with a reliable assessment of the VIP-score (variable importance in projection), a panel of biomarkers predicting potential lack of response to MTX therapy was generated. The panel included aspartate (p<0.05), glutamate (p<0.05), betaine (p<0.05), dimethylglycine (p<0.05), tryptophan (p<0.05), quinolinic acid (p<0.05), octanoyl-carnitine (p<0.05), decanoyl-carnitine (p<0.05), asymmetric dimethylarginine (p<0.05), and uridine (p<0.05).

**Conclusion.** The study of the metabolomic profile of patients with RA demonstrates the potential for predicting therapy response, which in the future will serve as the basis for the development of more effective therapeutic strategies and the creation of targeted therapies aimed at metabolic processes.

**KEYWORDS:** rheumatoid arthritis, metabolomic profiling, metabolites, biomarkers.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that there is no conflict of interest.

## **Введение**

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание, основная цель лечения которого заключается в достижении ремиссии или низкой активности, что соответствует концепции «treat-to-target» [1, 2]. Для достижения данной стратегии в настоящее время в ревматологии существует ряд терапевтических опций, однако около 40% пациентов не достигают цели лечения [3].

В России, согласно данным регистра на 2023 г. [4], число больных РА составляет более 336 тысяч человек, и с каждым годом эта цифра растет.

Патогенетические механизмы РА остаются недостаточно изученными, что приводит к низкой чувствительности и специфичности существующих диагностических методов [5]. Это также может объяснять случаи неэффективности лекарственной терапии, что подчеркивает необходимость поиска и валидации новых биомаркеров для более точной диагностики и мониторинга эффективности лечения РА [6]. Современные методы анализа, такие как масс-спектрометрия, предоставляют возможность для исследования метаболитов (маломолекулярных соединений, которые образуются в процессе метаболических реакций в живых организмах и могут включать как промежуточные продукты метаболизма, так и конечные продукты, которые играют ключевую роль в биохимических процессах) у пациентов с РА [7, 8]. Эти методы позволяют выявить исходный комплексный метаболический профиль, а также отслеживать его изменения в процессе терапии [9, 10]. Анализ метаболитов может способствовать более глубокому пониманию патогенеза РА на молекулярном уровне и привести к открытию новых терапевтических мишеньей, что в конечном итоге поможет улучшить клинические исходы у пациентов и максимально персонифицировать терапию [11, 12].

## **Материалы и методы**

На базе ревматологического отделения Университетской клинической больницы № 1 Сеченовского университета было проведено пилотное проспективное одноцентровое когортное исследование в период с 2022 по 2023 год, дизайн которого был одобрен Локальным этическим комитетом. В основную исследуемую группу вошло 37 пациентов с впервые выявленным или ранее нелеченным РА, диагноз которого устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России (2021 г.) «Ревматоидный артрит» и классификационными критериями Американского колледжа ревматологов (2010 г.). В контрольную группу вошел 31 здоровый доброволец. Пациентам основной группы проводили оценку активности заболевания по индексу DAS 28-СРБ, общеклиническое обследование, оценку локального статуса, клинического анализа крови, стандартное биохимическое исследование, рентгенографическое исследование суставов кистей и стоп. Рентгенологическую стадию определяли по Штейнбрекеру, оценивали также класс функциональных нарушений. Здоровым добровольцам проводилась консультация терапевта с последующим общеклиническим и биохимическим анализами крови. Через 24 недели терапии МТХ пациентам основной группы проводилось контрольное обследование для оценки эффективности лечения. В зависимости от ответа на терапию по шкале активности DAS 28-СРБ пациенты были разделены на группы «ответчиков» и «неответчиков». Группу «ответчиков» составили пациенты с РА, достигшие низкой активности или ремиссии, группу «неответчиков» – умеренной или высокой активности заболевания. Дизайн настоящего исследования представлен на *рисунке 1*.

У всех участников исследования были взяты образцы крови из вены и путем центрифугирования при 2000 об/мин

в течение 20 мин была получена плазма крови, которую хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа. В лаборатории фармакокинетики и метаболомного анализа Института трансляционной медицины и биотехнологии Сеченовского университета был проведен метаболомный анализ полученных образцов. Инstrumentальный анализ был выполнен методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии на жидкостном хроматографе Agilent 1200, соединенном с трехквадрупольным масс-спектрометром 6450C (Agilent Technologies, США). Хроматографическое разделение выполняли на колонке Discovery PFP HS F 52,1 $\times$ 150,3 мкм (Supelco Inc., США) с использованием предколонки Waters WAT084560 (Waters Inc., США).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.7 (ООО «Статтех», Россия). Данные описывались с помощью медианы ( $\text{Me}$ ) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3) или числа и пропорций (%). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Метод главных компонент (МГК) выполняли в ПО Umetrics SIMCA P+ (Umeå, Sweden). Различия считались статистически значимыми при  $p<0,05$ .

## Результаты

Медиана возраста пациентов основной группы составила 57,51 [52,63–62,40] года, среди пациентов преобладали женщины ( $n=25$ , 67,6%). В группу контроля вошли более молодые пациенты (медиана возраста 41,00 [30,00–44,00] год), также отмечалось преобладание женщин ( $n=20$ , 65,5%). Исходная характеристика всех участников исследования представлена в таблице 1.

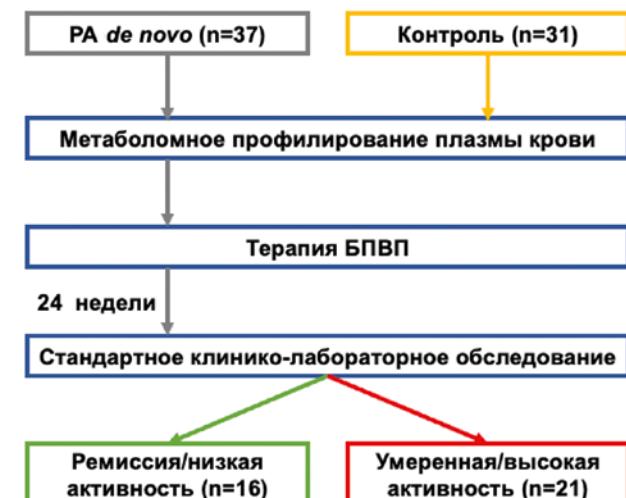


Рисунок 1. Дизайн исследования

Таблица 1  
Демографические показатели участников исследования

Показатель	Группа		$p$
	PA de novo	Контроль	
Пол (мужской), n (%)	12 (32,4)	11 (35,5)	0,069
Возраст, лет, Me [IQR]	60,00 [51,00–66,00]	41,00 [30,00–44,00]	0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [IQR]	26,77 [23,92–30,12]	24,85 [23,16–26,53]	0,319

Примечание: n – абсолютное число больных; Me [IQR] – медиана и интерквартильный размах; ИМТ – индекс массы тела.

На первом этапе настоящего исследования была проведена оценка метаболомных показателей в исследуемых группах с помощью метода главных компонент (рис. 2).

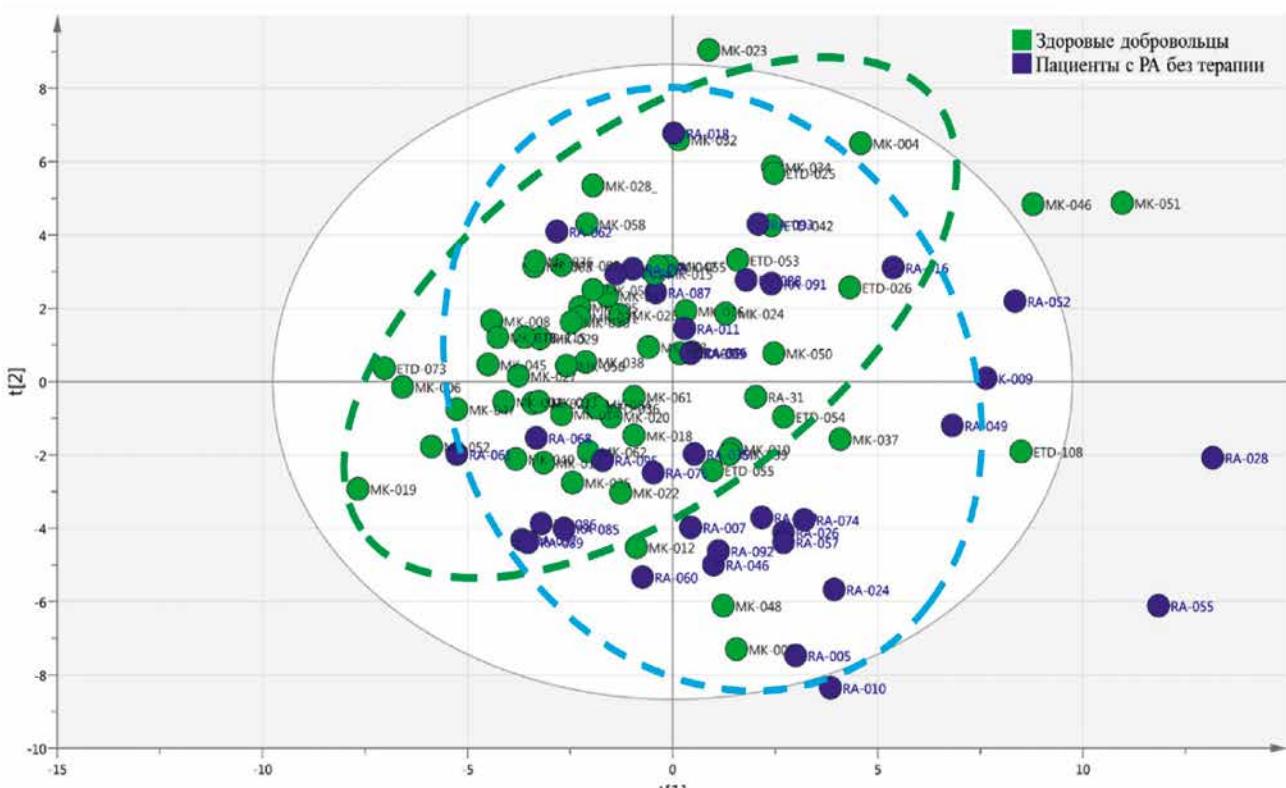


Рисунок 2. График метода главных компонент по результатам метаболомного профилирования

Всего было проанализировано 90 метаболитов. Классы метаболитов, статистически значимо различавшихся у пациентов с РА и здоровых добровольцев, составили аминокислоты с разветвленной цепью, метаболиты триптофана, жирные кислоты и метаболиты цикла мочевины (*табл. 2*).

По истечении 24 недель терапии МТХ 16 пациентов достигли ремиссии или низкой активности согласно DAS 28-СРБ, в то время как 21 пациент демонстрировал умеренную или высокую активность. У пациентов, ответивших на лечение, изначально наблюдалася статистически значимо более высокий уровень активности по DAS 28-СРБ по сравнению с теми, кто не ответил на терапию. Пациенты обеих групп были сопо-

ставимы по рентгенологической стадии и функциональному классу (ФК), однако в группе «неответчиков» преобладали пациенты с рентгенологической стадией 3 и 4, а также с II и III ФК. Кроме того, в группе «неответчиков» было зафиксировано большее количество серопозитивных пациентов по ревматоидному фактору (РФ) и антицитрулиновым антителам (АЦЦП), а уровень АЦЦП был статистически значимо выше по сравнению с группой «ответчиков». Характеристика пациентов до и после терапии представлена в *таблице 3*.

Нами была разработана метаболомная панель предикторов, способствующая прогнозировать отсутствие ответа на базисную противоревматическую терапию метотрексатом,

Таблица 2

**Классы метаболитов, статистически значимо различавшихся у пациентов с РА и здоровых добровольцев**

Метаболит	Уровень исследуемых метаболитов в группе РА <i>de novo</i> , Me [Q1; Q3]	Уровень исследуемых метаболитов в группе контроля, Me [Q1; Q3]	p
Триптофан	60,87 [24,34; 106,55]	109,04 [95,78; 123,20]	<0,01
АДМА	0,30 [0,24; 0,39]	0,25 [0,18; 0,33]	<0,005
С8 карнитин	0,10 [0,07; 0,15]	0,14 [0,09; 0,20]	<0,05
Хинолиновая кислота	0,14 [0,08; 0,23]	0,06 [0,05; 0,08]	<0,00001
C10-1	0,03 [0,01; 0,03]	0,02 [0,01; 0,03]	<0,05
Фенилаланин	52,30 [40,97; 60,56]	39,29 [34,57; 46,87]	<0,05
Кинуреновая кислота / хинолиновая кислота	0,36 [0,16; 0,55]	0,67 [0,47; 0,92]	<0,00001
Уридин	0,91 [0,72; 1,29]	1,18 [0,90; 1,56]	<0,01
Тирозин	0,49 [0,30; 126,15]	0,29 [0,24; 0,38]	<0,01
ДМГ	0,23 [0,18; 0,30]	0,11 [0,09; 0,15]	<0,00001

Примечание. Me [Q1; Q3] – медиана и 1-й и 3-й квартили. ГИУК – гидроксииндолуксусная кислота; ДМГ – диметилглицин.

Таблица 3

**Характеристика пациентов до и после 24-недельной терапии метотрексатом**

Показатель	До терапии		Через 24 недели терапии БПВП		p
	«Ответчики» (1)	«Неответчики» (2)	«Ответчики» (3)	«Неответчики» (4)	
Возраст, лет, $t \pm SD$	56,27±16,58	56,35±16,51	56,27±16,58	54,91±11,03	0,875
Пол (мужской), n (%)	4 (26,7)	4 (23,5)	5 (22,7)	3 (15,0)	0,851
Активность DAS 28-СРБ, Me [IQR]	4,8 [4,40–5,45]	3,99 [3,32–4,98]	2,60 [2,50–3,00]	5,15 [4,47–5,87]	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-4} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,006$
Rg-стадия (0–4), Me [IQR]	2,00 [1,50–2,00]	2,00 [2,00–3,00]	2,00 [1,00–2,00]	2,50 [2,00–3,00]	$p_{1-3} = 0,856$ $p_{2-4} = 0,614$ $p_{3-4} = 0,002$ $p_{1-2} = 0,008$
ФК (1–4), Me [IQR]	2,00 [1,00–2,00]	2,00 [2,00–3,00]	1,00 [1,00–2,00]	3,00 [2,00–3,00]	$p_{1-3} = 0,727$ $p_{2-4} = 0,255$ $p_{1-2} = 0,003$ $p_{3-4} = 0,001$
СРБ, мг/л, Me [IQR]	10,00 [8,30–41,00]	9,35 [3,95–25,67]	2,00 [1,10–3,00]	11,00 [7,88–18,00]	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-4} = 0,001$
СОЭ, мм/час, Me [IQR]	30,00 [18,50–40,00]	7,00 [5,00–10,00]	16,50 [10,25–29,00]	20,50 [10,75–36,00]	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,001$
РФ+, абсолют. (%)	10 (66,7)	16 (76,2)	–	–	$p_{1-2} = 0,709$
АЦЦП+, абсолют. (%)	8 (53,3)	16 (76,2)	–	–	$p_{1-2} = 0,175$

Примечание. Me [IQR] – медиана и интерквартильных размахов;  $t \pm SD$  – среднее значение и стандартное отклонение. АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; ФК – функциональный класс; DAS 28-СРБ – индекс активности РА по 28 суставам и концентрации С-реактивного белка; Rg-стадия – рентгенологическая стадия.

на основании метода главных компонент и расчета VIP-score (importance variable in projection). Данная панель включает аминокислоты, ацилкарнитины, а также метаболиты производных холина и триптофана (*табл. 4*). VIP-score представляет собой количественную меру, отражающую вклад каждой независимой переменной в объяснение общей дисперсии зависимой переменной в рамках многомерного статистического анализа. Этот показатель вычисляется на основе значимости коэффициентов регрессии и доли объясненной дисперсии, что позволяет выделить наиболее значимые переменные для создания прогностических моделей и анализа данных. Значения VIP-score, превышающие 1, обычно указывают на высокую значимость переменной, в то время как значения ниже 0,5 могут свидетельствовать о ее низкой значимости в контексте модели.

## Обсуждение

В результате проведенного исследования при сравнении пациентов с РА и здоровых добровольцев были выявлены различия концентрационных уровней ароматических аминокислот, метаболитов триптофана, жирных кислот и метаболитов цикла мочевины и других метаболитов (*табл. 4*). Статистически значимые различия в уровнях 30 из 93 проанализированных метаболитов по сравнению со здоровой контрольной группой указывают на нарушения метаболических процессов уже на начальных стадиях заболевания. Наиболее значимые изменения затронули несколько ключевых путей.

**Метabolizm аминокислот.** Было обнаружено достоверное повышение уровней как фенилаланина ( $p < 0,001$ ), так и тирозина ( $p < 0,001$ ) в группе пациентов с РА *de novo* по сравнению с контрольной группой, что может от-

Таблица 4  
Метаболомные маркеры, характеризующие отсутствие ответа на базисную противоревматическую терапию

Метаболиты	Направление изменения в группе без ответа	VIP-score
Метаболизм аминокислот		
Аспартат	повышение	1,79
Аспарагин	понижение	0,69
Аспартат / аспарагин	повышение	1,42
Глутамат	повышение	1,67
Глутамат / глутамин	повышение	1,51
Фенилаланин / тирозин	повышение	1,75
Метаболизм ацилкарнитинов		
C6-DC	понижение	0,56
C8 карнитин	понижение	0,96
C8-1 карнитин	<b>понижение</b>	1,25
C10-1 карнитин	<b>понижение</b>	0,96
Метаболизм холина		
Бетаин	понижение	1,03
ДМГ	<b>повышение</b>	1,73
Бетаин / холин	понижение	0,87
ТМАО	повышение	1,26
Метаболизм триптофана		
Триптофан	<b>понижение</b>	0,99
Хинолиновая кислота / ГИУК	понижение	1,14
Хинолиновая кислота	<b>повышение</b>	2,01
Кинуреновая кислота / Хинолиновая кислота	<b>понижение</b>	1,56
Серотонин	повышение	1,45
Другие метаболиты		
АДМА	повышение	1,28
Креатинин	повышение	1,72
Уридин	<b>понижение</b>	1,96
Рибофлавин	понижение	0,79
Цитидин	понижение	1,08
Карнозин	повышение	1,93

Примечание. АДМА – асимметричный диметиларгинин; ГИУК – гидроксииндолуксусная кислота; ДМГ – диметилглицин; ТМАО – trimethylaminoоксид.

пероксимальный фермент карнитин-О-октаноилтрансфераза демонстрирует высокую аффинность к данным метаболитам. При РА развивающиеся иммунометаболические изменения могут нарушать активность данного фермента, что приводит к снижению концентрации среднцепочечных ацилкарнитинов в плазме крови. Аналогичное снижение было ранее описано при других системных воспалительных заболеваниях, включая средиземноморскую лихорадку, целиакию и воспалительные заболевания кишечника [20]. Учитывая общность иммунометаболических механизмов при хронических воспалительных процессах, есть основания предполагать, что аналогичный процесс может лежать в основе метаболических нарушений и при РА [8, 9, 21].

## Заключение

Ревматоидный артрит остается сложным аутоиммунным заболеванием, требующим комплексного подхода к диагностике, мониторингу и терапии. Проведенное нами

ражать ряд патологических процессов: нарушение процессов гидроксилирования, активацию протеолиза в условиях хронического воспаления, приводящую к повышенному высвобождению аминокислот из мышечной ткани, а также снижение утилизации этих аминокислот в условиях измененного клеточного метаболизма [8, 9, 13, 14]. Отношение фенилаланин/тирозин было статистически значимо выше в группе пациентов, не ответивших на терапию МТХ, что свидетельствует о наличии активного воспаления на фоне отсутствия эффективности лечения.

**Метabolизм триптофана.** В ходе настоящего исследования было выявлено значительное снижение уровня триптофана в плазме крови у пациентов с РА *de novo* по сравнению с контрольной группой ( $p<0,001$ ). Полученные результаты согласуются с данными других авторов, которые связывают истощение пула триптофана с хроническим воспалением и иммунной активацией, характерных для РА [15, 16]. Снижение концентрации триптофана является прямым следствием активации фермента индоламино-2,3-диоксигеназы-1, индуцированной провоспалительными цитокинами, такими как интерферон-γ (ИФН-γ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [14, 15, 17].

Повышение уровня хинолиновой кислоты, обладающей нейротоксическим и провоспалительным потенциалом, также вносит вклад в патогенез РА. Хинолиновая кислота может стимулировать синтез провоспалительных цитокинов и влиять на энергетический метаболизм клеток, участвующих в иммунном ответе [16]. Изменение соотношения кинуреновая кислота / хинолиновая кислота ( $p<0,00001$ ) в сторону последней подтверждает сдвиг метаболизма в сторону провоспалительного каскада, что подтверждается нашими данными у «неответчиков» на терапию.

**Цикл мочевины и метabolизм аргинина.** АДМА, являясь эндогенным ингибитором синтазы оксида азота (nitric oxide synthase, NOS), конкурентно ингибирует метabolизм аргинина, что может приводить к накоплению промежуточных метаболитов этого пути. Повышенные уровни АДМА ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией, которая является компонентом патогенеза РА [18]. Среди патологических механизмов, связывающих АДМА с патогенезом РА, выделяют нарушение NO-опосредованной вазодилатации, способствующее микроциркуляторным нарушениям в синовиальной оболочке, активацию провоспалительных путей через путь транскрипционного ядерного фактора энхансера гена κ-легкой цепи активированных В-клеток (nuclear factor κ-light chain-enhancer of activated B cells, NF-κB), а также окислительный стресс вследствие нарушения метаболизма NOS и генерации супероксид-анионов [19]. Уровень АДМА у пациентов, не ответивших на терапию, был статистически значимо выше в сравнении с группой, ответивших на терапию.

**Метabolизм ацилкарнитинов.** У пациентов, не ответивших на терапию метотрексатом, уровень коротко- и среднцепочечных ацилкарнитинов был статистически значимо ниже в сравнении с пациентами группы «ответчиков». Короткоцепочные и среднцепочечные ацилкарнитины являются промежуточными продуктами β-окисления в митохондриях, и их накопление традиционно рассматривается как маркер нарушения митохондриального метаболизма. Отвечающий за синтез среднцепочечных ацилкарнитинов

исследование демонстрирует, что современные методы, такие как метаболомное профилирование, открывают новые возможности для ранней диагностики и персонализации лечения РА. Интеграция метаболомных подходов в клиническую практику открывает путь к созданию нового поколения биомаркеров, способных совершенствовать раннюю диагностику РА, осуществлять стратификацию пациентов для персонализированного выбора терапии и обеспечивать точный мониторинг ее эффективности. Дальнейшие масштабные проспективные исследования в этом направлении являются необходимым условием для перехода к персонализированному ведению пациентов с ревматоидным артритом, что в конечном итоге позволит улучшить долгосрочные прогнозы и качество их жизни.

#### Список литературы / References

1. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., Breedveld F.C., Boumpas D., Burmester G., Combe B., Cutolo M., de Wit M., Dougados M., Emery P., Gibofsky A., Gomez-Reino J.J., Harasim B., Kalden J., Keystone E.C., Kvien T.K., McInnes I., Martin-Mola E., Montecucco C., Schoels M., van der Heijde D., T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010; 69 (4): 631–637. DOI: 10.1136/ard.2009.123919
2. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации: утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации / разработчики: Ассоциация ревматологов России.– Текст: электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций: сайт. 2025. URL: [https://cr.mnzdrav.gov.ru/preview/cr/250\\_3](https://cr.mnzdrav.gov.ru/preview/cr/250_3) (дата обращения: 25.11.2025). *Rheumatoid arthritis. Clinical guidelines. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation*. 2025. URL: [https://cr.mnzdrav.gov.ru/preview/cr/250\\_3](https://cr.mnzdrav.gov.ru/preview/cr/250_3) (In Russ.) (access date: 25.11.2025).
3. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., Burmester G.R., Dougados M., Kerschbaumer A., McInnes I.B., Sepriano A., van Vollenhoven R.F., de Wit M., Aletaha D., Aringer M., Askling J., Balsa A., Boers M., den Broeder A.A., Buch M.H., Buttigereit F., Caporali R., Cardiel M.H., De Cock D., Codreanu C., Cutolo M., Edwards C.J., van Eijk-Hustings Y., Emery P., Finch A., Gossec L., Gorissenberg J.E., Hetland M.L., Huitzinga T.W.J., Koloumas M., Li Z., Mariette X., Müller-Ladner U., Mylly E.F., da Silva J.A.P., Pođ G., Poppe J.E., Rubbert-Roth A., Ruyssen-Witrand A., Saag K.G., Strangfeld A., Takeuchi T., Voshaar M., Westhovens R., van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020; 79 (6): 685–699. DOI: 10.1136/annrheumdis.2019-216655
4. Заболеваемость всего населения России в 2023 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы / Девя И.А., Коякова О.С., Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Попикаров А.В., Шелепова Е.А. и др. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2024. 152 с. *Morbidity rate of the entire population of Russia in 2023: statistical materials* / Devy I.A., Koyakova O.S., Starodubov V.I., Alexandra G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Polikarpov A.V., Shelepovala E.A. et al. M.: FSBI «CRIIHI» of the Ministry of Health of Russia, 2024. 152 p. (In Russ.).
5. Гордеев А.В., Олонин Ю.А., Галушкино Е.А., Зоткин Е.Г., Лила А.М. Труднодиагностичный ревматоидный артрит. Какой он? Современная ревматология. 2021; 15 (5): 7–11. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-7-11
6. Martinez-Pratl L., Nissen M.J., Lamaccchia C., Bentow C., Cesana L., Roux-Lombard P., Gabay C., Mahler M. Comparison of serological biomarkers in rheumatoid arthritis and their combination to improve diagnostic performance. *Frontiers in immunology*. 2018; 9: 1113. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01113
7. Madsen R., Lundstedt T., Trygg J. Chemometrics in metabolomics – a review in human disease diagnosis. *Analytica chimica acta*. 2010; 659 (1–2): 23–33. DOI: 10.1016/j.aca.2009.11.042
8. Li J., Che N., Xu L., Zhang Q., Wang Q., Tan W., Zhang M. LC-MS-based serum metabolomics reveals a distinctive signature in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2018; 37 (6): 1493–1502. DOI: 10.1007/s10067-018-4021-6
9. Мусаева Л.М., Меньшикова И.В., Апполонова С.А., Шестакова К.М. Метаболомные изменения при ревматоидном артрите: фокус на генно-инженерную биологическую терапию. Клинический разбор в общей медицине. 2024; 5 (11): 62–69. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00518
10. Musaeva L.M., Menshikova I.V., Appolonova S.A., Shestakova K.M. Metabolomic changes in rheumatoid arthritis: focus on biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 62–69. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00518
11. Musaeva L.M., Menshikova I.V., Appolonova S.A., Shestakova K.M. Metabolomic changes in rheumatoid arthritis: focus on biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 62–69. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00518
12. Pharmacometabolomics: A new horizon in personalized medicine / Emwas A.H., Szczepski K., McKay R.T., Asfour H., Chang C., Lachowicz J., Jaremko M. *Metabolomics – Methodology and Applications in Medical Sciences and Life Sciences* / Ed. by Zhan X. Rijeka: IntechOpen, 2021. Ch. 3. URL: <https://www.intechopen.com/chapters/77592> (дата обращения: 25.11.2025).
13. Corona G., Rizzolio F., Giordano A., Toffoli G. Pharmaco-metabolomics: an emerging «omics» tool for the personalization of anticancer treatments and identification of new valuable therapeutic targets. *Journal of cellular physiology*. 2012; 227 (7): 2827–2831. DOI: 10.1002/jcp.24003
14. Kohler I., Hankemeier T., van der Graaf P.H., Knibbe, C.A.J., van Hasselt J.G.C. Integrating clinical metabolomics-based biomarker discovery and clinical pharmacology to enable precision medicine. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2017; 109S: S15–S21. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.05.018
15. Li C., Chen B., Fang Z., Leng Y.F., Wang D.W., Chen F.Q., Xu X., Sun Z.L. Metabolomics in the development and progression of rheumatoid arthritis: A systematic review. *Joint bone spine*. 2020; 87 (5): 425–430. DOI: 10.1016/j.jbspin.2020.05.005
16. Мусаева Л.М., Меньшикова И.В., Апполонова С.А., Шестакова К.М. Метаболомное профилирование пациентов с ревматоидным артритом (пилотное исследование). Клинический разбор в общей медицине. 2024; 5 (4): 76–82. DOI: 10.47407/kr2024.5.00422
17. Musaeva L.M., Menshikova I.V., Appolonova S.A., Shestakova K.M. Metabolomic profiling in patients with rheumatoid arthritis (a pilot study). *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (4): 76–82. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.00422
18. Wirleitner B., Neurauter G., Schröcksnadel K., Frick B., Fuchs D. Interferon-gamma-induced conversion of tryptophan: immunologic and neuropsychiatric aspects. *Current medicinal chemistry*. 2003; 10 (16): 1581–1591. DOI: 10.2174/0929867033457179
19. Moulin D., Millard M., Taieb M., Michaudel C., Aucouturier A., Lefèvre A., Bermúdez-Humarán L.G., Langella P., Seremé Y., Wanherdrick K., Gautam P., Mariette X., Dieudé P., Gotenberg J.E., Jouzeau J.Y., Skurnik D., Emond P., Mulleman D., Sellam J., Sokol H. Counteracting tryptophan metabolism alterations as a new therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2024; 83 (3): 312–323. DOI: 10.1136/ard-2023-22404
20. Tykocinski L.O., Lauffer A.M., Bohnen A., Kaul N.C., Krienke S., Tretter T., Adam I., Mohapatra S.R., Saikali P., Löhring M., Neidhart M., Gay S., Oezzen I., Platten M., Opitz C.A., Lorenz H.M. Synovial fibroblasts selectively suppress Th1 cell responses through IDO1-mediated tryptophan catabolism. *Journal of immunology*. 2017; 198 (8): 3109–3117. DOI: 10.4049/jimmunol.1600600
21. Surdacki A., Martens-Lobenhoffer J., Wloch A., Marewicz E., Rakowski T., Wieczorek-Surdacka E., Dubiel J.S., Pryjma J., Bode-Böger S.M. Elevated plasma asymmetric dimethyl-L-arginine levels are linked to endothelial progenitor cell depletion and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2007; 56 (3): 809–819. DOI: 10.1002/art.22424
22. Stepanov A.A., Malsagova K.A., Kopylov A.T., Rudnev V.R., Karateev D.E., Markelova, E.I., Luchikina E.L., Borisova E.E., Kaysheva A.L. Determination of heterogeneous proteomic and metabolomic response in anti-TNF and anti-IL-6 treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Life (Basel)*. 2023; 13 (2): 596. Published 2023 Feb 20. DOI: 10.3390/life13020596
23. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Kuka J., Vilksner R., Nordberg D., Attwood M.M., Smesny S., Sen Z.D., Guo A.C., Oler E., Tian S., Zheng J., Wishart D.S., Liepinsh E., Schiöth H.B. Acyl-carnitines: nomenclature, biomarkers, therapeutic potential, drug targets, and clinical trials. *Pharmacological reviews*. 2022; 74 (3): 506–551. DOI: 10.1124/pharmrev.121.000408
24. Мусаева Л.М., Меньшикова И.В., Апполонова С.А., Шестакова К.М., Беленков Ю.Н. Сравнительный анализ содержания триптофана и его метаболитов у пациентов с ревматоидным артритом и здоровыми добровольцами. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2025; 27 (8): 82–88. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2025-27-8-82-88
25. Musaeva L.M., Menshikova I.V., Appolonova S.A., Shestakova K.M., Belenkov Yu.N. Comparative analysis of tryptophan and downstream metabolites in patients with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Medical & pharmaceutical journal «Pulse»*. 2025; 27 (8): 82–88. (In Russ.). DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2025-27-8-82-88

Статья поступила / Received 01.12.2025  
Получена после рецензирования / Revised 03.12.2025  
Принята в печать / Accepted 04.12.2025

#### Сведения об авторах

**Мусаева Лариса Магомедовна**, аспирант кафедры госпитальной терапии № 1. ORCID: 0000-0003-4943-7409  
**Меньшикова Ирина Вадимовна**, д.м.н., проф., кафедры госпитальной терапии № 1, зав. ревматологическим отделением Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра. ORCID: 0000-0003-3181-5272  
**Апполонова Светлана Александровна**, к.х.н., доцент кафедры фармакологии, руководитель Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований. ORCID: 0000-0002-9032-1558  
**Шестакова Ксения Михайловна**, к.фарм.н., зав. лабораторией биоинформатики и фармакологического моделирования. ORCID: 0000-0001-6554-3936

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Автор для переписки:** Мусаева Лариса Магомедовна. E-mail: musaeva-93@mail.ru

**Для цитирования:** Мусаева Л.М., Меньшикова И.В., Апполонова С.А., Шестакова К.М. Метаболомные предикторы отсутствия ответа на терапию метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом. *Медицинский алфавит*. 2025; (32): 49–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-49-54>

#### About authors

**Musaeva Larisa M.**, postgraduate at Dept of Hospital Therapy No. 1. ORCID: 0000-0003-4943-7409  
**Menshikova Irina V.**, Dr Med Sci (habil.), professor ate Dept of Hospital Therapy No. 1, head of Rheumatology Dept at University Clinical Hospital No. 1. ORCID: 0000-0003-3181-5272  
**Appolonova Svetlana A.**, PhD in Chemistry, associate professor at Dept of Pharmacology, head of the Center for Biopharmaceutical Analysis and Metabolomics Research. ORCID: 0000-0002-9032-1558  
**Shestakova Ksenia M.**, PhD in nanoscience and advanced technologies, head of the Laboratory of Bioinformatics and Pharmacological Modeling. ORCID: 0000-0001-6554-3936

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

**Corresponding author:** Musaeva Larisa M. E-mail: musaeva-93@mail.ru

**For citation:** Musaeva L.M., Menshikova I.V., Appolonova S.A., Shestakova K.M. Metabolomic predictors of non-response to methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Medical alphabet*. 2025; (32): 49–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-49-54>

