

**Межрегиональная общественная организация
«Российское общество по изучению боли»**

«Российский журнал боли» —
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал.
Выходит 4 раза в год.
Основан в 2002 году

Журнал включен в Российский индекс
научного цитирования (РИНЦ), Scopus

Издательство «Медиа Сфера»:

127238, Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: +7(495) 482-4329.
Факс: +7(495) 482-4312.
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238, Москва, а/я 54, «Медиа Сфера»
Отдел рекламы: +7(495) 482-0604.
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: +7(495) 482-5336.
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:

127238, Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: +7(495) 482-4329, +7(499) 248-5222.
E-mail: afanasieva@mediasphera.ru
Зав. редакцией: Л.Н. Афанасьева

Оригинал-макет изготовлен
издательством «Медиа Сфера»

Решением президиума ВАК РФ журнал включен
в перечень периодических изданий,
рекомендованных для публикации работ
соискателей ученых степеней

Все права защищены. Ни одна часть этого издания
не может быть занесена в память компьютера
либо воспроизведена любым способом
без предварительного письменного
разрешения издателя

Рукописи и иллюстрации не возвращаются.
За содержание рекламных публикаций
ответственность несет рекламодатель

Издание зарегистрировано в Федеральной службе
по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77 — 41802
от 30.08.2010

Подписной индекс по каталогу «Почты России» — ПМ046
Формат 60×90 1/8; тираж 3000 экз.
Усл. печ. л. 00. Заказ 000. Подписано в печать 00.00.2026
Отпечатано в типографии «WAYPrint»

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ БОЛИ

Том 24

www.painrussia.ru

3'2026



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Кукушкин Михаил Львович (главный редактор) — д.м.н., профессор, зав. лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
Яхно Николай Николаевич (председатель редакционного совета) — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий научно-исследовательским отделом неврологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва
Абузарова Гузель Рафаиловна — д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным Московского научно-исследовательского онкологического института (МНИОИ) им. П.А. Герцена, Москва
Амелин Александр Витальевич — д.м.н., профессор кафедры неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург
Ачкасов Евгений Евгеньевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва
Бахтдзе Максим Альбертович (ответственный секретарь) — к.м.н., ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
Беляев Анатолий Федорович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой восстановительной медицины Владивостокского государственного медицинского университета, Владивосток
Бухассира Дидье (Didier Bouhassira) — профессор Центра изучения и лечения боли Университета Версаль Сен-Квентин, Франция
Вельтишев Дмитрий Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела стрессовых расстройств Московского НИИ психиатрии — филиала ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва
Давыдов Олег Сергеевич (ответственный секретарь) — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
Древал Олег Николаевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нейрохирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва
Евзиков Григорий Юльевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва
Еременко Александр Анатольевич — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. отделением кардиореанимации и интенсивной терапии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского», Москва
Загорюлько Олег Иванович — д.м.н., профессор, руководитель Клиники изучения и лечения боли ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского», Москва
Иванова Галина Евгеньевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
Исагулян Эмиль Давидович — к.м.н., старший научный сотрудник группы функциональной нейрохирургии ФГАОУ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва
Каракулова Юлия Владимировна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вальгера» Минздрава России, Пермь
Каратеев Андрей Евгеньевич — д.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Крупина Наталья Александровна — д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии нервной системы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
Курштина Ольга Викторовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград
Моро Андре (Andre Mouraux), профессор Института нейронаук, Научная группа исследования боли, Брюссель, Бельгия
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Никола Владимир Владимирович — д.м.н., зав. отделением общей реанимации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского», Москва
Новиков Георгий Андреевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой паллиативной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, президент Общероссийского общественного движения «Медицина за качество жизни», Москва
Овечкин Алексей Михайлович — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва
Пернов Сергей Сергеевич — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, директор ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина», заведующий кафедрой нормальной физиологии и медицинской физики лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва
Плаки Леон (Leon Plaghki) — почетный профессор Католического Университета Лёвина, Лёвин, Бельгия
Рабинович Соломон Абрамович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой обезбоживания в стоматологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва
Рзаев Джамиль Афетович — д.м.н., главный врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, Новосибирск
Романов Дмитрий Владимирович — д.м.н., профессор кафедры психиатрии и психосоматики ИКМ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва
Строков Игорь Алексеевич — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва
Хабилов Фарит Ахатович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой вертеброневрологии и мануальной терапии Казанской государственной медицинской академии, Казань
Чуриканов Максим Валерьевич (ответственный секретарь) — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», старший научный сотрудник Клиники изучения и лечения боли ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского», член Правления Европейской федерации боли (EFIC), Москва
Экклестон Кристофер (Christopher Eccleston) — профессор, директор Центра изучения боли, Университет Бата, Великобритания

Издательство МЕДИА СФЕРА Москва • MEDIA SPHERA Publishing House Moscow

Russian Association for the Study of Pain
MEDIA SPHERA Publishing House

Russian Journal of Pain is quarterly peer-reviewed journal. It was established in 2002 and is published by MEDIA SPHERA Publishing House. Articles published in The Russian Journal of Pain are indexed in the following international databases of references and abstracts: Russian Science Citation Index — RSCI, Scopus

MEDIA SPHERA Publishing House

Dmitrovskoe sh. 46/2, 4th Floor,
Moscow 127238, Russia
Tel. +7 (495) 482 4329
Fax: +7 (495) 482 4312
E-mail: info@mediasphera.ru
Website: www.mediasphera.ru

Correspondence:

MEDIA SPHERA
P.O. Box 54, Moscow 127238, Russia
Advertising: +7 (495) 482 0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Subscription: +7 (495) 482 5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Editorial office:

Dmitrovskoe sh. 46/2, 4th Floor,
Moscow 127238, Russia
Tel. +7 (495) 482 4329
E-mail: afanasieva@mediasphera.ru
Managing editor: L.N. Afanasieva

The Russian Journal of Pain is on the official List of leading peer-reviewed scientific journals and publications produced in the Russian Federation and commended by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the publication of the primary results of dissertation research for Candidate of Sciences and Doctor of Sciences degrees.

Only manuscripts complying with the explicit instructions to authors will be accepted for publication. In submitting an article to the Editorial Board, authors agree to the journal's Terms of Service. The instructions to authors and the Terms of Service agreement can be viewed on the journal's website: www.mediasphera.ru. Reproduction of part or all of the contents or materials published in the Russian Journal of Preventive Medicine in any form without the written permission of MEDIA SPHERA Publishing House is prohibited.

Media Registration Certificate: ПИ №ФС 77-41802
or 30.08.2010

RUSSIAN JOURNAL OF PAIN

Vol. 24

www.painrussia.ru

3'2026



FUNDAMENTAL AND PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED WITH THE SUPPORT OF THE RUSSIAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN

EDITORIAL BOARD

- Mikhail L. Kukushkin (Editor-in-Chief)** — President of the Russian Society for Pain Study, PhD, Doctor of Medicine, Professor, Laboratory of Fundamental and Applied Pain Problems, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia
- Nikolay N. Yakhno (Chairman of the Editorial Board)** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Research Department of Neurology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Honorary President of the Russian Society for Pain Study, Moscow, Russia
- Alexander V. Amelin** — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Neurology of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University, Head of the Laboratory of Neurophysiology and Pain Pharmacology of the A.V. Waldman Institute of Pharmacology, St. Petersburg, Russia
- Guzel R. Abuzarova** — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Head of the Center for Palliative Care for Cancer Patients, Herzen Moscow Research Institute of Oncology, Moscow, Russia
- Eygeniy E. Achkasov** — PhD, Doctor of Medicine, Head of the Department of Sport Medicine and Medical Rehabilitation I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
- Maxim A. Bakhtadze (Executive Secretary)** — PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Fundamental and Applied Pain Problems, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia
- Professor Assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of the Institute of Neurosciences and Technologies N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
- Anatoly F. Belyaev** — PhD, Doctor of Medicine, professor, Pacific State Medical University, professor of Institute of Clinical Neurology and Rehabilitation Medicine, Vladivostok;
- Primorsky Institute of Vertebro-neurology and Manual Medicine, Director, Vladivostok, Russia
- Didier Bouhassira** — Professor, Center for the study and treatment of pain, the University of Versailles Saint-Quentin, Paris, France
- Dmitry Y. Velytshev** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Stress Disorders, Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of the Scientific Center for Mental Health, Moscow, Russia
- Oleg S. Davydov (Executive Secretary)** — Ph.D, Leading Researcher of the Laboratory of Fundamental and Applied Pain Problems, Scientific Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia
- Oleg N. Dreval** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Neurosurgery of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia
- Grigory Yu. Evzikov** — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- Alexander A. Eremenko** — PhD, Doctor of Medicine, professor, Corr. member of RAS, Honored Scientist of the Russian Federation, Department of Cardio-Intensive Care and Intensive Therapy of the B.V. Petrovsky Russian State Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia
- Oleg I. Zagorulko** — PhD, Doctor of Medicine, Head of the Clinic for the Study and Treatment of Pain B.V. Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery, Moscow, Russia
- Galina E. Ivanova** — PhD, Doctor of Medicine. Head of the Department of Medical Rehabilitation N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
- Emil D. Isagulyan** — PhD, Senior research fellow, neurosurgeon — algologist of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of the Russian Federation
- Julia V. Karakulova** — PhD, Doctor of Medicine, Head of the Department of Neurology and Medical Genetics Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm
- Andrey E. Karateev** — PhD, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Pathophysiology of Pain and Polymorphism of Musculoskeletal Diseases V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
- Olga V. Kurushina** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics of the Volgograd State Medical University, Volgograd
- Natalia A. Krupina** — PhD, Doctor of Biology, Principal Investigator, Laboratory of General Pathology of Nervous System, The Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia
- Andre Mouraux** — professor, Institute of Neuroscience, Scientific Group Pain Research, Brussels, Belgium
- Eygeniy L. Nasonov** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific supervisor of the V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
- Vladimir V. Nikoda** — PhD, Doctor of Medicine, Department of General Resuscitation, B.V. Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery, Moscow, Russia
- Georgiy A. Novikov** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Palliative Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, President of the All-Russian Public Movement Medicine for Quality of Life, Moscow, Russia
- Alexey M. Ovechkin** — PhD, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- Sergey S. Pertsov** — PhD, Doctor of Medicine, Corr. member of RAS, Professor, Director of the P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Head of the Department of Normal Physiology and Medical Physics of the Medical Faculty of the A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, Moscow, Russia
- Leon Plaghki** — Emeritus Professor, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium
- Solomon A. Rabinovich** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Anesthesia in Dentistry of the A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, Moscow, Russia
- Dzhamil A. Rzaev** — MD, PhD, Chief Doctor at the Federal Center for Neurosurgery of the Department for healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk
- Dmitry A. Romanov** — MD, PhD, professor of the Department of Psychiatry and Psychosomatics of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- Igor A. Strokov** — PhD, associate professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- Farit A. Khabirov** — PhD, Doctor of Medicine, Professor, Chair of the Department of Vertebro-neurology and Manual Therapy of the Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia
- Maksim V. Churyukanov (Executive Secretary)** — PhD, EPD, associate professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), member of the Board of the European Federation of Pain EFIC, Moscow, Russia
- Christopher Eccleston** — Professor, Director of the Center for Pain Study, University of Bath, Bath, UK

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Крылова С.Г., Киселева Е.А., Кулагина Д.А., Поветьева Т.Н., Нестерова Ю.В., Лопатина А.И., Еремина В.В., Сысолятин С.В., Жданов В.В.*
Противосудорожная активность впервые синтезированного анальгетика из класса гексаазаизовюрцитанов. (Экспериментальное исследование) 5
- Винникова В.Д., Абрамова А.Ю., Мартюшева А.С., Алексеева И.В., Назарова Г.А., Перцов С.С.*
Ноцицептивная чувствительность у крыс в условиях хронического непредсказуемого мягкого стресса при введении блокатора рецепторов врожденного иммунного ответа 12
- Фастовец Ю.А., Карпова М.И., Сероусова О.В., Радаева А.А.*
Сосудистые факторы риска у пациентов с мигренью в реальной клинической практике 18
- Козенкова В.В., Теряева А.Д., Маслова Н.Н., Нагорная С.В.*
Плазменный скальпель Береснева в лечении фантомного болевого синдрома 27
- Давыдов О.С., Бахтадзе М.А., Каракулова Ю.В., Чурюканов М.В., Кукушкин М.Л., Каракулова Ю.В.*
Клиническая эффективность и безопасность применения препарата L-лизина эсцинат в комплексной терапии компрессионной поясничной радикулопатии с болевым синдромом: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 31
- Заялова З.А.*
Немоторные проявления у пациентов с цервикальной дистонией.
Обзор литературы и результаты пилотного однокрупного исследования эффективности фиксированной комбинации миртазапина и тизанидина (Дорсумио) в коррекции немоторных проявлений у пациентов с цервикальной дистонией 45

ОБЗОРЫ

- Спирин Н.Н., Киселев Д.В., Баранова Н.С., Шипова Е.Г., Вехина Е.А.*
Хронические болевые синдромы у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы 53
- Юсупов Ф.А., Абдыкадыров М.Ш.*
Боль и кожа: междисциплинарный взгляд на безопасные методы обезболивания 65
- Андрейчук И.В., Антипин Э.Э., Ушаков А.А., Вдовин И.Ф.*
Криоанальгезия в лечении боли в крупных суставах. (Обзор литературы) 73

РЕЗОЛЮЦИЯ

- Барулин А.Е., Бахтадзе М.А., Давыдов О.С., Девликамова Ф.И., Искра Д.А., Калинин П.П., Каратеев А.Е., Кукушкин М.Л., Курушина О.В., Насонова Т.И., Рачин А.П., Сергеев А.В., Чурюканов М.В., Яхно Н.Н.*
Резолюция совета экспертов «Место нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении неспецифической боли в спине и радикулопатии при пересмотре клинических рекомендаций РОИБ в 2026 году» 79

ЮБИЛЕЙ

- К 75-летию со дня рождения А.Ф. Беляева 85

ORIGINAL ARTICLES

- Krylova S.G., Kiseleva E.A., Kulagina D.A., Povetyeva T.N., Nesterova Yu.V., Lopatina A.I., Eremina V.V., Sysolyatin S.V., Zhdanov V.V.*
Anticonvulsant activity of a newly synthesized analgesic from the hexaazaisowurtzitane class. (Experimental study) 5
- Vinnikova V.D., Abramova A.Yu., Martyusheva A.S., Alekseeva I.V., Nazarova G.A., Pertsov S.S.*
Nociceptive sensitivity in rats under chronic unpredictable mild stress following administration of innate immune response receptor blocker 12
- Fastovets Yu.A., Karpova M.I., Serousova O.V., Radaeva A.A.*
Vascular risk factors in patients with migraine in routine clinical practice 18
- Kozenkova V.V., Teryaeva A.D., Maslova N.N., Nagornaya S.V.*
Beresnev plasma scalpel in the treatment of phantom pain syndrome 27
- Davydov O.S., Bakhtadze M.A., Karakulova Yu.V., Churyukanov M.V., Kukushkin M.L., Karakulova Yu.V.*
Clinical efficacy and safety of L-lysine escinate in complex treatment of compressive lumbar radiculopathy with pain syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study 31
- Zalyalova Z.A.*
Non-motor manifestations in patients with cervical dystonia.
A literature review and results of a pilot single-arm study on the efficacy of a fixed-dose combination of mirtazapine and tizanidine (Dorsumio) in the management of non-motor manifestations in patients with cervical dystonia 45

REVIEWS

- Spirin N.N., Kiselev D.V., Baranova N.S., Shipova E.G., Vekhina E.A.*
Chronic pain syndromes in patients with demyelinating diseases of the central nervous system 53
- Yusupov F.A., Abdykadyrov M.Sh.*
Pain and skin: an interdisciplinary perspective on safe analgesic methods 65
- Andriychuk I.V., Antipin E.E., Ushakov A.A., Vdovin I.F.*
Cryoanalgesia in the treatment of pain in large joints 73

RESOLUTION

- Barulin A.E., Bakhtadze M.A., Davydov O.S., Devlikamova F.I., Iskra D.A., Kalinsky P.P., Karateev A.E., Kukushkin M.L., Kurushina O.V., Nasonova T.I., Rachin A.P., Sergeev A.V., Churyukanov M.V., Yakhno N.N.*
Resolution of the Expert Council “Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of non-specific back pain and radiculopathy in the 2026 RASP guidelines” 79

ANNIVERSARY

- By the 75th anniversary of Belyaev A.F. 85

Противосудорожная активность впервые синтезированного анальгетика из класса гексаазаизовюрцитанов. (Экспериментальное исследование)

© Светлана Геннадьевна Крылова¹, Елена Александровна Киселева¹, Дарья Александровна Кулагина², Татьяна Николаевна Поветьева¹, Юлия Владимировна Нестерова¹, Анна Ильинична Лопатина³, Валерия Валерьевна Еремина², Сергей Викторович Сысолятин², Вадим Вадимович Жданов¹

¹ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томск, Россия;

²ФГБУН «Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук», Бийск, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение антиконвульсивной активности тиовюрцина на моделях судорог у животных, вызванных введением коразола и тиосемикарбазида.

Материал и методы. Эксперименты проведены на мышах-самцах стока CD-1. Тиовюрцин вводили внутривенно в дозах 50, 100 и 200 мг/кг. Препарат сравнения — карбамазепин (100 мг/кг). Противосудорожную активность исследовали в тестах антагонизма с коразолом (пентилентетразолом) (ПТЗ 140 мг/кг подкожно), тиосемикарбазидом (ТСК 30 мг/кг подкожно). Противосудорожное действие оценивали по латентному периоду наступления судорог различных стадий, их количеству и выживаемости животных.

Результаты. В тесте с ПТЗ тиовюрцин в дозе 100 мг/кг проявил выраженную активность, увеличивая статистически значимо по сравнению с контролем латентный период миоклонических судорог — на 92% и клонических судорог — на 95%, продолжительность жизни животных — на 73%. Выживаемость составила 41,7%, что сопоставимо с эффектом карбамазепина. В дозе 200 мг/кг эффективность тиовюрцина снижалась, что указывает на узкое терапевтическое окно. В модели ТСК-судорог тиовюрцин не оказал значимого влияния на выживаемость, однако в дозе 100 мг/кг снижал количество наиболее тяжелых тонических судорог на 31%.

Заключение. Тиовюрцин обладает противосудорожной активностью, наиболее выраженной в ГАМК-зависимой модели коразоловых судорог. Полученные данные указывают на наличие у тиовюрцина мембраностабилизирующего эффекта и расширяют потенциал его применения при коморбидных состояниях.

Ключевые слова: анальгетик, гексаазаизовюрцитан, тиовюрцин, противосудорожная активность, коразол, тиосемикарбазид.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Крылова С.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-0249-1395>

Киселева Е.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3732-1302>

Кулагина Д.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4673-5817>

Поветьева Т.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-8644-489X>

Нестерова Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1382-926X>

Лопатина А.И. — <https://orcid.org/0009-0008-8622-158X>

Еремина В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1467-0051>

Сысолятин С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1405-171X>

Жданов В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9516-0204>

Авторы, ответственные за переписку: Крылова С.Г. — e-mail: krylova5935@gmail.com; Кулагина Д.А. — e-mail: imbiri@rambler.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Крылова С.Г., Киселева Е.А., Кулагина Д.А., Поветьева Т.Н., Нестерова Ю.В., Лопатина А.И., Еремина В.В., Сысолятин С.В., Жданов В.В. Противосудорожная активность впервые синтезированного анальгетика из класса гексаазаизовюрцитанов. (Экспериментальное исследование). *Российский журнал боли*. 2026;24(3):5–11. <https://doi.org/10.17116/pain2026240315>

Anticonvulsant activity of a newly synthesized analgesic from the hexaazaisowurtzitanes class. (Experimental study)

© S.G. Krylova¹, E.A. Kiseleva¹, D.A. Kulagina², T.N. Povetyeva¹, Yu.V. Nesterova¹, A.I. Lopatina³, V.V. Eremina², S.V. Sysolyatin², V.V. Zhdanov¹

¹Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk, Russia;

²Institute for Issues of Chemical and Energetic Technologies, Biysk, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

ABSTRACT

Objective. To study anticonvulsant activity of thiowurtzine in seizure models induced by pentylenetetrazol and thiosemicarbazide.

Material and methods. Experiments were conducted on male CD-1 mice. Thiowurtzine was administered intragastrically at doses of 50, 100 and 200 mg/kg. Carbamazepine (100 mg/kg) was used as a reference drug. Anticonvulsant activity was investigated in antagonism tests with pentylenetetrazol (PTZ 140 mg/kg subcutaneously) and thiosemicarbazide (TSC 30 mg/kg subcutaneously). Anticonvulsant activity was assessed considering latency of various seizure stages, their frequency, and animal survival.

Results. In PTZ test, thiowurtzine 100 mg/kg significantly prolonged latent period of myoclonic seizures by 92% and clonic seizures by 95%, as well as survival time by 73% compared to the control group. All changes were significant. Survival reached 41.7% that was comparable to the effect of carbamazepine. At 200 mg/kg, efficacy decreased that indicated a narrow therapeutic window. In TSC model, thiowurtzine did not significantly affect survival. However, dose 100 mg/kg reduced the number of the most severe tonic seizures by 31%.

Conclusion. Thiowurtzine possesses anticonvulsant activity, most pronounced in GABA-dependent pentylenetetrazol model. These data indicate membrane-stabilizing effect and expand potentials for this compound in comorbid conditions.

Keywords: analgesic, hexaazaisowurtzitane, thiowurtzine, anticonvulsant activity, pentylenetetrazol, thiosemicarbazide.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Krylova S.G. — <https://orcid.org/0000-0003-0249-1395>

Kiseleva E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3732-1302>

Kulagina D.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4673-5817>

Povetyeva T.N. — <https://orcid.org/0000-0001-8644-489X>

Nesterova Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1382-926X>

Lopatina A.I. — <https://orcid.org/0009-0008-8622-158X>

Eremina V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1467-0051>

Sysolyatin S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1405-171X>

Zhdanov V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9516-0204>

Corresponding authors: Krylova S.G. — e-mail: krylova5935@gmail.com; Kulagina D.A. — e-mail: imbiri@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Krylova SG, Kiseleva EA, Kulagina DA, Povetyeva TN, Nesterova YuV, Lopatina AI, Eremina VV, Sysolyatin SV, Zhdanov VV. Anticonvulsant activity of a newly synthesized analgesic from the hexaazaisowurtzitanes class. (Experimental study). *Russian journal of pain*. 2026;24(3):5–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain2026240315>

Введение

Несмотря на вековую историю фармакотерапии боли, существующий арсенал анальгетиков остается несовершенным. Ключевые недостатки, такие как целый ряд побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов (гастродуоденопатия, нефротоксичность, гепатотоксичность и гематотоксичность, кардиоваскулярные эффекты и т.д.), риск развития психической и физической зависимости опиоидов, потолок эффективности для многих обезболивающих лекарственных средств, диктуют необходимость поиска принципиально новых терапевтических стратегий и молекулярных структур [1]. Задачу снижения стоимости и ускорения процесса разработки новых лекарств в современной фармакологии в настоящее время решают с помощью методов виртуального скрининга. Доступные веб-инструменты не только позволяют разрабатывать биоактивные молекулы и осуществлять перепро-

филирование лекарств, но и стимулируют генерацию новых идей и проверку гипотез, что в конечном счете вносит существенный вклад в создание принципиально новых веществ. Так, в результате применения компьютерного **drug-design** и технологий направленного химического синтеза была создана **first-in-class**-молекула на основе фармакофора — высокоэнергетического вещества 2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{3,9}]додекана (гексаазаизовюрцитана). Впервые синтезированное соединение было использовано в качестве фармацевтической субстанции для создания прототипа эффективного и малотоксичного анальгетика тиовюрцин (капсулы 120 мг). Комплексные исследования *in silico* и *in vivo* установили, что анальгетическое действие тиовюрцина реализуется за счет модуляции активности **TRPA1**- и **TRPV1**-рецепторов, а также потенциал-зависимых кальциевых каналов. Этот уникальный механизм действия обуславливает отсутствие у препарата как опиоидных (морфиноподобных) эффектов, так и характерных для

нестероидных противовоспалительных препаратов побочных действий. Отсутствие эффекта в тестах с ареколиновым тремором в сочетании с подавлением триптофанового гиперкинеза позволяет заключить, что вещество ингибирует активацию серотонинергической системы, но лишено антимускариновых (м-холиноблокирующих) свойств [2, 3].

Изучение противосудорожных свойств у потенциального анальгетика является логичным и важным, поскольку противосудорожные препараты уже давно и успешно используются в лечении хронических болевых синдромов, особенно в терапии нейропатической боли, фибромиалгии, мигрени. Хронические болевые синдромы и эпилепсия имеют общие патофизиологические механизмы, включая центральную сенсибилизацию, нарушение баланса между возбуждающей (глутаматергической) и тормозной (ГАМКергической) системами, а также дисфункцию ионных каналов [4–7]. Модели судорог, индуцированных ГАМК-проконвульсантами (такими как коразол, тиосемикарбазид), различающимися по механизму действия, могут быть использованы для изучения как антиконвульсивных свойств анальгетика, так и участия ГАМКергической системы в реализации анальгезии [8].

Цель исследования — изучить антиконвульсивную активность впервые синтезированного анальгетика из класса гексаазазовюрцианов (тиовюрцина) на моделях судорог, вызванных введением коразола и тиосемикарбазида.

Материал и методы

Эксперименты были выполнены на 108 мышах-самцах стока CD-1 (вес 28–32 г), конвенциональных, 1-й категории, полученных из отдела экспериментального биомоделирования НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга ТНИМЦ РАН. Содержание животных и дизайн экспериментов были одобрены комиссией по биоэтике НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол JACUC №96092015) и соответствовали директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях; ГОСТ 33044—2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (введен в действие 01.08.2015).

Распределение на группы осуществляли рандомизированно, используя в качестве критерия массу тела ($\pm 10\%$), в каждой группе было не менее 10 животных. Эвтаназию животных проводили в CO₂-камере.

Объект исследования — фармацевтическая субстанция тиовюрцин, представляет собой кристаллический порошок белого цвета без запаха. Содержит не менее 97,0% C₁₉H₂₀Br₂N₆O₅S (эмпирическая формула) в пересчете на сухое вещество. Тиовюрцин легко растворим в ацетоне, диметилсульфоксиде (ДМСО), твине-80, мало растворим в спирте 96%, практически нерастворим в воде, температура плавления 328–330°C. Характеристика тиовюрцина полностью подтверждена физико-химическими методами исследования: ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$, спектр ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ¹H (ДМСО-d, δ , м.д.), спектр ЯМР C (ДМСО-d₆, δ , м.д.). Молекулярная масса соединения (М.м.) 604,27.

Дозы 50, 100 и 200 мг/кг, внутрижелудочный путь введения выбраны на основании ранее проведенных экспериментов по исследованию анальгетической активности [2, 3]. В качестве растворителя для тиовюрцина использовали воду очищенную с добавлением 20 мкл твин-80 (полисорбат

LAUROPAN T/80, Италия) на 1 мл воды. Животным негативного контроля вводили водно-твиновый раствор в объеме 0,2 мл на 20 г массы тела. В качестве позитивного контроля использовали карбамазепин (Carbamazepine, Sigma, China) внутрижелудочно в дозе 100 мг/кг в объеме 0,2 мл воды очищенной на 20 г массы тела мыши [9, 10]. Противосудорожная активность исследовалась в тестах антагонизма с коразолом (пентилентетразол (ПТЗ), Sigma, Germany), тиосемикарбазидом (Sigma, Germany) [11].

Судороги, вызванные коразолом (ПТЗ). Тиовюрцин применяли внутрижелудочно через зонд однократно в дозах 50, 100 и 200 мг/кг за 1 ч до введения коразола в дозе 140 мг/кг подкожно (п/к) в области шеи животного. Карбамазепин вводили внутрижелудочно через зонд в дозе 100 мг/кг в аналогичном режиме. После введения эффективной дозы коразола (140 мг/кг п/к) у животных негативного контроля развиваются судорожные проявления в следующей последовательности (стадии): 1) одно или более миоклонических сокращений всего тела; 2) повторяющиеся клонические судороги передних и/или задних конечностей длительностью более чем 3 с без потери рефлекса переворачивания; 3) генерализованные клонические судороги передних и задних конечностей с утратой рефлекса переворачивания; 4) тоническая экстензия передних конечностей с потерей рефлекса переворачивания; 5) тоническая экстензия передних и задних конечностей с утратой рефлекса переворачивания [11]. Коразоловые судороги регистрировали через 1 ч после введения веществ, в течение 30 мин после введения коразола. У 100% контрольных животных после введения коразола регистрировали судорожные проявления, описанные в пунктах 1–3 модели. Животные, у которых не развивались судороги (после введения исследуемых веществ и затем коразола) в течение 30 мин, описанные в пункте 2, — повторяющиеся клонические судороги передних и/или задних конечностей длительностью более чем 3 с без потери рефлекса переворачивания или судороги последующих 3–5-й стадий, — рассматривались как «защищенные». Основным критерием эффективности являлось увеличение продолжительности жизни животных и количество выживших животных (%) [10].

Судороги, вызванные тиосемикарбазидом (ТСК). Тиовюрцин применяли внутрижелудочно через зонд однократно в дозах 50, 100 и 200 мг/кг за 1 ч до введения тиосемикарбазида в дозе 30 мг/кг п/к в области шеи животного. Карбамазепин вводили внутрижелудочно в дозе 100 мг/кг в таком же режиме. Критериями противосудорожной активности служили увеличение времени до первого судорожного приступа (латентный период), частота возникновения клонико-тонических судорог и гибель животных (%). Мышей, выживших в течение 90 мин после инъекции тиосемикарбазида, относили к категории «защищенных» [9, 10].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 10. Распределение полученных величин отличалось от нормального (в соответствии с критерием Шапиро—Уилка), поэтому для множественного сравнения применяли критерий Краскела—Уоллиса, для межгруппового сравнения — U-критерий Уилкоксона—Манна—Уитни, для выявления уровня значимости различий качественных показателей — критерий углового преобразования Фишера (ϕ). Для каждой выборки вычисляли среднее арифметическое значение признака (M) и стандартную ошибку среднего значения (m), которые вместе со значением n (количество животных) представлены

в итоговых таблицах. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p<0,05$ [11].

Результаты

Как видно из **табл. 1**, в условиях эпилептогенеза, вызванного подкожной инъекцией ПТЗ, карбамазепин проявлял выраженную противосудорожную активность: по сравнению с контролем увеличивал латентный период для миоклонических, генерализованных клонических и тонических судорог, значительно снижал количество эпизодов тонических судорог, на фоне статистически значимого (в 1,9 раза) удлинения продолжительности жизни повышал количество выживших мышей с 8,3% в контроле до 33,3% ($p<0,05$).

Тиовюрцин при однократном введении в дозе 50 мг/кг обладал слабой активностью (**см. табл. 1**). Наблюдалось удлинение латентного периода миоклонических судорог (на 29%), клонических судорог (на 71%) и тонических судорог (на 18%), а также увеличение продолжительности жизни животных (на 24%), однако эти изменения достигали лишь уровня статистической тенденции. По некоторым параметрам, например по количеству миоклонических судорог и генерализованных клонических судорог, лекарственное средство статистически значимо ухудшало показатели по сравнению со значениями негативного контроля. Выживаемость животных соответствовала уровню негативного контроля.

Тиовюрцин в дозе 100 мг/кг оказывал выраженный защитный эффект относительно негативного контроля, этот эффект заключался в удлинении латентного периода миоклонических судорог на 92% ($p<0,01$) и клонических судорог на 95% ($p<0,05$). Одним из наиболее значимых проявлений эффективности тиовюрцина в данной модели было статистически значимое увеличение продолжительности жизни мышей — на 73% по сравнению с группой негативного контроля (**см. табл. 1**). Этот результат был сопоставим с эффектом карбамазепина. Согласно основному критерию эффективности — доле выживших животных (%), тиовюрцин обеспечивал выживаемость 41,7% мышей, что превышает показатель в группе карбамазепина (33,3%). Защитный эффект тиовюрцина в дозе 200 мг/кг по сравнению с негативным контролем проявлялся в удлинении латентного периода миоклонических судорог на 65% ($p<0,05$) и снижении количества клонических судорог на 25% ($p<0,05$). Однако вещество в этой дозе не повысило выживаемость мышей, которая осталась на уровне негативного контроля и составила 9,1%. Выявленная противосудорожная активность тиовюрцина в дозе 200 мг/кг оказалась существенно слабее по сравнению с эффектом дозы 100 мг/кг, что может указывать на узкий терапевтический диапазон тиовюрцина.

На модели судорог, вызванных подкожным введением ТСК в дозе 30 мг/кг, эффективность карбамазепина выражалась в статистически значимом увеличении латентного периода всех типов судорог, снижении количества тонических судорог на 25% ($p<0,01$) и повышении продолжительности жизни животных на 48% ($p<0,01$) по сравнению с негативным контролем (**табл. 2**). Значительное увеличение выживаемости мышей, до 70% (против 10% в контроле), подтверждает валидность экспериментальной модели.

Тиовюрцин в исследованных дозах (50—200 мг/кг) не проявил защитного противосудорожного действия, сопоставимого с карбамазепином (**см. табл. 2**). По параметру

Таблица 1. Влияние тиовюрцина при превентивном однократном внутримышечном введении (50 мг/кг, 100 мг/кг и 200 мг/кг) на развитие коразоловых (140 мг/кг п/к) судорог у аутичных мышей-самцов стока CD1 (M±m)
Table 1. Effect of thiowurtzine in preventive single intragastric administration (50, 100, and 200 mg/kg) on corazole-induced (140 mg/kg subcutaneously) seizures in outbred male CD1 mice (M±m)

Группа наблюдения, доза (количество животных)	Миоклонии (стадия 1), с/количество	Клонические судороги (стадия 2), с/количество	Генерализованные клонические судороги (стадия 3), с/количество	Тоническая экстензия (стадия 5), с/количество	Продолжительность жизни, с	Количество выживших животных, %
1. Контроль (n=12)	114,3±9,4/16,3±3,0	362,0±117,7/1,2±0,4	405,7±102,6/1,0±0,3	521,7±87,6/1,0±0,1	659,9±158,4	8,3 (1/12)
2. Карбамазепин, 100 мг/кг (n=12)	153,2±14,3 ^{1-2*} /55,8±8,8 ^{1-2**}	486,4±125,9/3,8±1,2 ^{1-2*}	747,2±115,5 ^{1-2*} /1,3±0,3	1151,6±154,7 ^{1-2**} /0,3±0,1 ^{1-2**}	1229,8±138,1 ^{1-2*}	33,3 (4/12) ^{1-2*}
3. Тиовюрцин, 50 мг/кг (n=11)	147,6±26,5/26,8±7,5 ^{1-3*}	619,6±132,0/0,6±0,3 ^{2-3*}	245,0±34,0 ^{2-3**} /2,4±0,5 ^{1-3*}	484,9±69,1 ^{2-3**} /1,2±0,2 ^{2-3**}	815,8±156,6 ^{2-3*}	9,1 (1/11) ^{2-3*}
4. Тиовюрцин, 100 мг/кг (n=12)	219,7±56,3 ^{1-4**} /13,3±3,9 ^{2-4**}	707,3±199,2 ^{1-4*} /1,4±0,5	307,6±59,9 ^{1-4**} /1,6±0,4	517,9±85,9 ^{1-4**} /1,0±0,0 ^{2-4**}	1141,2±177,8 ^{1-4*}	41,7 (5/12) ^{1-4*}
5. Тиовюрцин, 200 мг/кг (n=11)	188,6±36,4 ^{1-5*} /19,7±7,5 ^{2-5**}	484,8±85,8/0,3±0,1 ^{1-5*} /2-5**	316,1±69,7 ^{2-5**} /1,1±0,3	542,3±69,8 ^{2-5**} /1,0±0,0 ^{2-5**}	726,4±142,0 ^{3-5*}	9,1 (1/11) ^{4-5*}

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p\leq0,05$, ** — $p\leq0,01$, перед уровнем значимости p указаны номера сравниваемых групп.
Note. Here and in Table 2: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$. The numbers of the compared groups are indicated before the significance level.

латентного времени судорог ни в одной из доз тиовюрцина не продемонстрировал стабильного и значимого увеличения времени до наступления всех типов судорог. Показатели в группах исследуемого вещества были либо сравнимы с контролем, либо статистически значимо меньше, чем в группе карбамазепина. Однако введение тиовюрцина в дозе 100 мг/кг приводило к снижению количества наиболее тяжелых тонических судорог на 31% ($p < 0,05$) и увеличению латентного периода их возникновения на 23% ($p > 0,05$) по сравнению с показателями группы негативного контроля. При этом уровень выживаемости животных в этой группе составил 20%, что статистически не отличалось от контроля (10%) и было значимо ниже, чем в группе карбамазепина. Вещество не оказывало влияния на общую продолжительность жизни мышей: во всех опытных группах, получавших тиовюрцин, этот показатель был сопоставим с группой негативного контроля и статистически значимо меньше, чем в группе карбамазепина. Применение тиовюрцина в дозах 50 и 200 мг/кг не повышало выживаемость, которая составила 0%, что также не отличалось от показателя негативного контроля (10%).

Обсуждение

Общность патофизиологических механизмов хронических болевых синдромов и эпилепсии, включающая феномены центральной сенситизации и дисфункцию ионных каналов, обуславливает терапевтическую эффективность антиконвульсантов при нейропатической боли [4, 6]. Выявленная в данном исследовании противосудорожная активность тиовюрцина подтверждает перспективность его использования при коморбидных состояниях, когда эпилепсия и болевые расстройства имеют единый нейрональный субстрат [6].

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — главный тормозной нейромедиатор центральной нервной системы (ЦНС). Ее основная функция заключается в снижении возбудимости нейронов и подавлении избыточной активности. Дисфункция ГАМК-системы представляет собой общий патологический механизм, лежащий в основе развития судорожного синдрома и хронической боли. В связи с этим коррекция этой дисфункции служит ключевым механизмом действия многих высокоэффективных анальгетиков и противоэпилептических препаратов [6, 8, 9].

Ключ к интерпретации результатов противосудорожного действия тиовюрцина в тестах с ПТЗ и ТСК (стандартными химическими проконвульсантами) лежит в понимании механизма действия провоцирующего агента и его антагонизма исследуемым веществом. Пентилентетразол является классическим неконкурентным антагонистом ГАМК-рецепторов, а его проконвульсивное действие обусловлено блокадой хлорных ионных каналов, ассоциированных с этими рецепторами, что не исключает его неспецифического проконвульсивного мембранотропного действия. Применение ПТЗ приводит к снижению тормозного ГАМК-ергического тонуса в ЦНС, смещению баланса в сторону возбуждения и синхронизации разрядов нейронов, что клинически проявляется в характерной последовательности: миоклонические → клонические → тонические судороги. В связи с вышесказанным тест коразоловых судорог позволяет идентифицировать соединения, которые усиливают ГАМКергическую нейротрансмиссию, вызывают

Таблица 2. Влияние тиовюрцина при превентивном однократном его введении на развитие судорог, вызванных введением тиосемикарбазида (30 мг/кг п/к), у мышей-самцов стока CD-1
Table 2. Effect of thiowurtzine in preventive single administration on thiosemicarbazide-induced seizures (30 mg/kg subcutaneously) in male CD-1 mice

Группа наблюдения, доза (количество животных)	Клонические судороги (стадия 2), с / количество	Генерализованные клонические судороги (стадия 3), с / количество	Тонические экстензии (стадия 5), с / количество	Продолжительность жизни, с	Количество выживших животных, %
1. Контроль ($n=10$)	3036,4±275,0/0,1±0,1	2975,8±197,8/0,4±0,2	2523,8±69,6/1,6±0,2	3251,1±362,8	10 (1/10)
2. Карбамазепин, 100 мг/кг ($n=10$)	4164,6±348,3 ^{1-2*} /1,6±0,7 ^{1-2*}	3535,4±126,8 ^{1-2*} /2,1±178,0 ^{1-2*}	4418,2±356,8 ^{1-3**} /0,4±0,2 ^{1-2**}	4815,5±324,1 ^{1-2**}	70 (7/10) ^{1-2**}
3. Тиовюрцин, 50 мг/кг ($n=10$)	2739,0±118,5 ^{2-3**} /1,0±0,5	2940,8±141,6 ^{2-3**} /0,5±0,2 ^{2-3**}	2652,9±59,3 ^{3-3**} /1,6±0,3 ^{2-3**}	3052,2±173,2 ^{2-3**}	0 ^{2-3**}
4. Тиовюрцин, 100 мг/кг ($n=10$)	3050,8±295,0 ^{2-4*} /0,5±0,3	3064,7±253,1/0,5±0,2 ^{2-4**}	3100,3±286,8 ^{2-4*} /1,1±0,2 ^{1-4*}	3413,3±348,9 ^{2-4**}	20 (2/10) ^{2-4**}
5. Тиовюрцин, 200 мг/кг ($n=10$)	2626,6±89,8 ^{2-5**} /0,4±0,2	2536,0±67,6 ^{1-5*} /0,8±0,4	2569,4±81,4 ^{2-5**} /1,5±0,3 ^{2-5**}	2768,2±96,7 ^{2-5**}	0 ^{2-5**}

модуляцию ионных каналов, стабилизацию мембран. Учитывая ранее установленную способность тиовюрцина модулировать активность TRPA1- и TRPV1-рецепторов, а также кальциевых каналов [3], его защитный эффект в этом тесте может быть обусловлен стабилизацией мембран нейронов. Модуляция вольтаж-зависимых кальциевых каналов является признанной стратегией снижения избыточной возбудимости ЦНС, характерной как для эпилептогенеза, так и для формирования болевой гиперчувствительности [5]. Наблюдаемый выраженный защитный эффект тиовюрцина в дозе 100 мг/кг, сопоставимый по продолжительности жизни и даже превосходящий эффект карбамазепина по ключевому параметру — выживаемости (41,7%), позволяет выдвинуть гипотезу о принципиально ином, возможно, прямом или непрямым воздействием на ГАМКергическую передачу. Удлинение латентного периода для всех типов судорог и значительное увеличение продолжительности жизни указывают на то, что тиовюрцин эффективно противодействует начальному триггерному действию коразола. Наиболее вероятным механизмом является потенцирование тормозного действия ГАМК, что могло бы компенсировать блокаду рецепторов коразолом. Вероятно, это могло бы происходить через аллостерическую модуляцию ГАМК-рецептора (по типу бензодиазепинов или барбитуратов); ингибирование обратного захвата ГАМК или подавление ее метаболизма (по типу вальпроатов), не прямое усиление ГАМКергического тонуса через другие системы (по типу прегабалина и габапентина). Слабая и противоречивая активность в дозе 50 мг/кг может свидетельствовать о недостаточной концентрации вещества для эффективной компенсации блокады ПТЗ, а ухудшение некоторых показателей (количество судорог) может указывать на сложную, нелинейную модуляцию нейрональных сетей субтерапевтической дозой. Резкое снижение эффективности и отсутствие улучшения выживаемости в дозе 200 мг/кг, несмотря на сохранения эффекта по повышению латентного периода тонических судорог и снижению количества клонических судорог, является наиболее показательным. Такой куполообразный дозозависимый эффект (с максимумом активности при 100 мг/кг) часто характерен для веществ, действующих на нейромедиаторные рецепторы. В целом настоящее исследование позволяет заключить, что тиовюрцин в оптимальной дозе проявляет высокую активность в модели, патогенез которой связан с угнетением ГАМКергической системы, а его первичный механизм действия может быть обусловлен усилением ГАМК-опосредованного торможения. Вместе с тем узкий терапевтический диапазон и потеря эффективности при высокой дозе требуют определенной осторожности в определении терапевтического окна.

Тиосемикарбазид, являясь ингибитором глутаматдекарбоксилазы, вызывает судороги не напрямую, а опосредованно, через подавление синтеза тормозного нейромедиатора ГАМК в головном мозге, тем самым нарушая баланс между возбуждающими (глутамат) и тормозными (ГАМК) сигналами. Отсутствие значимого антиконвульсивного эффекта тиовюрцина на модели судорог, индуцированных тиосемикарбазидом (ТСК), указывает на то, что соединение не способно компенсировать глубокий дефицит эндогенной ГАМК, возникающий при ингибировании глутаматдекарбоксилазы. В отличие от ПТЗ-модели, где возможны аллостерическая модуляция рецепторов или влияние на ионные токи [10], ГАМК-дефицитные модели более резистентны к препаратам с непрямым механизмом действия,

что позволяет точнее ограничить спектр нейротропной активности тиовюрцина [10]. Таким образом, механизм действия тиовюрцина неэффективен в ГАМК-дефицитной модели судорог, а его действие направлено «в обход» основной причины судорог в этом тесте. Единственный позитивный эффект (снижение тяжелых тонических судорог на 31% при 100 мг/кг) может указывать на то, что механизм действия тиовюрцина имеет очень узкое терапевтическое окно или проявляется лишь в определенных субпопуляциях нейронов. Отсутствие изменения ключевого показателя (выживаемость 20% против 10% в контроле, $p > 0,05$) означает, что даже частичное снижение тяжести судорог не предотвратило летальный исход, связанный с неконтролируемой электрической активностью мозга и/или системными нарушениями. Отсутствие противосудорожного действия тиовюрцина в данной модели является не столько показателем его полной неэффективности, сколько важным фармакологическим маркером, уточняющим и ограничивающим его механизм действия в сравнении с классическим антиконвульсантом. В подтверждение вышесказанного свидетельствуют результаты выраженного противосудорожного действия тиовюрцина на модели коразоловых судорог, более релевантной для его предполагаемого механизма действия. Вместе с тем вероятно, что применяемые вот уже шесть десятилетий стандартные скрининговые модели (ПТЗ, ТСК и др.) выявляют только вещества, аналогичные существующим, и не позволяют обнаружить более эффективные препараты с новыми механизмами действия [8, 10].

Заключение

Проведенное исследование противосудорожного действия разработанного прототипа анальгетика не только представляет академический интерес, но и позволяет прогнозировать с определенной долей вероятности эффективность исследуемого вещества при хронических, особенно нейропатических, болевых синдромах, а также указывает на возможные нейрональные механизмы его действия. Полученные данные дополняют результаты доклинического исследования эффективности и безопасности нового анальгетика, что позволяет улучшить его профиль безопасности, прогнозировать расширение его терапевтических возможностей и потенциал для лечения коморбидных состояний.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ (проект 122020200058-6: «Поиск, разработка и изучение механизмов действия синтетических и природных биологически активных субстанций, полученных, в том числе, на основе биотехнологий, для фармакологической коррекции различных патологических процессов»).

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания ИПХЭТ СО РАН (проект №124021200030-7: «Разработка методов и технологий синтеза биологически активных веществ на основе азотсодержащих полициклических соединений»).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Михайлова А.С. Анальгетический арсенал клинициста. *Фарматека*. 2018;(3):50-56. Mikhaylova AS. Clinician's analgesic arsenal. *Farmateka*. 2018;(3):50-56. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2018.s3.50-56>
2. Kulagina DA, Sysolyatin SV, Krylova SG, Kiseleva EA, Povetyeva TN, Zueva EP, Eremina VV, Alekseeva NA, Strokova SV, Suslov NI, Zhdanov VV. Biological Activity of Hexaazaisowurtzitane Derivatives. *Molecules*. 2023 Dec 14;28(24):8084. PMID: 38138574; PMCID: PMC10745456. <https://doi.org/10.3390/molecules28248084>
3. Agüero S, Megy S, Eremina VV, Kalashnikov AI, Krylova SG, Kulagina DA, Lopatina KA, Fournier M, Povetyeva TN, Vorozhtsov AB, Sysolyatin SV, Zhdanov VV, Terreux R. Discovery of a Novel Non-Narcotic Analgesic Derived from the CL-20 Explosive: Synthesis, Pharmacology, and Target Identification of Thiowurtzine, a Potent Inhibitor of the Opioid Receptors and the Ion Channels. *ACS Omega*. 2021 May 31;6(23):15400-15411. PMID: 34151118; PMCID: PMC8210403. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c01786>
4. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2-S15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>
5. Zamponi GW. Targeting voltage-gated calcium channels in neurological and psychiatric diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016;15(1):19-34. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.5>
6. Shlobin NA, Sander JW. Learning from the comorbidities of epilepsy. *Current Opinion in Neurology*. 2022;35(2):175-180. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001010>
7. Rice ASC, Cimino-Brown D, Eisenach JC, Kontinen VK, Lacroix-Fralish ML, Machin I, Mogil JS, Stöhr T; (on behalf of the Preclinical Pain Consortium). Animal models and the prediction of efficacy in clinical trials of analgesic drugs: a critical appraisal and call for uniform reporting standards. *Pain*. 2008 Oct 15;139(2):243-247. Epub 2008 Sep 23. PMID: 18814968. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.08.017>
8. Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*. 2011;20(5):359-368. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.01.003>
9. Миронов А.Н., ред. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012. Mironov AN, ed. *Preclinical drug research guide*. Part one. Moscow: Grif & K; 2012. (In Russ.).
10. Vogel HG, ed. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2008. <https://doi.org/10.1007/3-540-29837-1>
11. Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б. Проблемы применения непараметрических критериев согласия в задачах обработки результатов измерений. *Системы анализа и обработки данных*. 2021;2(82):47-66. Lemesko BYu, Lemesko SB. Problems of nonparametric goodness-of-fit test application in tasks of measurement results processing. *Sistemy analiza i obrabotki dannykh*. 2021;2(82):47-66 (In Russ.). <https://doi.org/10.17212/2782-2001-2021-2-47-66>

Поступила 26.02.2026

Received 26.02.2026

Принята к печати 25.03.2026

Accepted 25.03.2026

Ноцицептивная чувствительность у крыс в условиях хронического непредсказуемого мягкого стресса при введении блокатора рецепторов врожденного иммунного ответа

© Валерия Дмитриевна Винникова, Анастасия Юрьевна Абрамова, Анна Сергеевна Мартюшева, Ирина Владимировна Алексеева, Галина Алексеевна Назарова, Сергей Сергеевич Перцов

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение ноцицептивной чувствительности у крыс в условиях хронического непредсказуемого мягкого стресса (ХНМС) разной длительности при предварительном введении блокатора рецепторов врожденного иммунного ответа.

Материал и методы. Исследование проведено на половозрелых самцах крыс *Wistar*. Для изучения последствий длительных стрессорных воздействий применяли модель ХНМС в течении 1–4 нед. Животным до ХНМС внутрибрюшинно вводили либо 1% диметилсульфоксид, либо селективный блокатор *Toll*-подобных рецепторов 4-го типа (*TLR4*). Перцептуальный компонент оценивали по латентному периоду реакции отведения хвоста, эмоциональный — по порогу вокализации.

Результаты. Установлено, что на ранних сроках ХНМС (1–2 нед) предварительное системное введение блокатора *TLR4* предупреждает вызванное повторяющимися стрессогенными воздействиями ослабление перцептуального компонента ноцицепции у животных. На поздних сроках исследования (3 нед) после предварительной инъекции блокатора *TLR4* наблюдается ослабление перцептуального компонента ноцицепции относительно такового у особей с изолированными стрессогенными воздействиями. Показано, что выраженность эмоционального компонента ноцицептивной чувствительности крыс на поздних сроках (3 нед) повторяющихся стрессогенных нагрузок в условиях предварительного введения блокатора *TLR4* меньше, чем в исходном состоянии, а также чем у особей с изолированным моделированием ХНМС. Усиления эмоционального компонента ноцицептивной чувствительности на поздних сроках ХНМС (4 нед) не наблюдается в условиях предварительного введения блокатора *TLR4*.

Заключение. Полученные данные могут служить предпосылкой для разработки новых подходов к поиску мишеней для лекарственных средств с целью предупреждения или коррекции стресс-индуцированных изменений болевой чувствительности.

Ключевые слова: хронический непредсказуемый мягкий стресс, ноцицепция, блокатор *Toll*-подобных рецепторов 4-го типа.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Винникова В.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-7508-0338>; e-mail: vinnikova_vd@academpharm.ru
Абрамова А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-5940-3056>; e-mail: abramova_ayu@academpharm.ru
Мартюшева А.С. — <https://orcid.org/0000-0001-8847-0178>; e-mail: martyusheva_as@academpharm.ru
Алексеева И.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9236-5143>; e-mail: alekseeva_iv@academpharm.ru
Назарова Г.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7470-1120>; e-mail: nazarova_ga@academpharm.ru
Перцов С.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5530-4990>; e-mail: pertsov_ss@academpharm.ru
Автор, ответственный за переписку: Винникова В.Д. — e-mail: vinnikova_vd@academpharm.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Винникова В.Д., Абрамова А.Ю., Мартюшева А.С., Алексеева И.В., Назарова Г.А., Перцов С.С. Ноцицептивная чувствительность у крыс в условиях хронического непредсказуемого мягкого стресса при введении блокатора рецепторов врожденного иммунного ответа. *Российский журнал боли*. 2026;24(3):12–17. <https://doi.org/10.17116/pain20262403112>

Nociceptive sensitivity in rats under chronic unpredictable mild stress following administration of innate immune response receptor blocker

© V.D. Vinnikova, A.Yu. Abramova, A.S. Martyusheva, I.V. Alekseeva, G.A. Nazarova, S.S. Pertsov

Federal Research Center for Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To analyze nociceptive sensitivity in rats under chronic unpredictable mild stress (CUMS) following pre-administration of innate immune response receptor blocker.

Material and methods. The study was conducted on adult male Wistar rats. To investigate the effects of prolonged stress exposure,

a CUMS model was applied for 1–4 weeks. Prior to CUMS, the animals were administered either 1% dimethyl sulfoxide or selective Toll-like receptor 4 (TLR4) antagonist via intraperitoneal injection. Perceptual component was assessed by tail-withdrawal response latency, emotional component - by vocalization threshold.

Results. In early stages of CUMS (1–2 weeks), prior systemic administration of a TLR4 blocker prevents attenuation of perceptual component of nociception in animals caused by repeated stressors. In delayed period (3 weeks), TLR4 blocker injection is followed by weakened perceptual component of nociception relative to that in animals exposed to isolated stressors. Intensity of emotional component of nociceptive sensitivity in later stages (3 weeks) of repeated stressors under prior TLR4 blocker administration is lower than baseline state, as well as compared to animals subjected to isolated CUMS. Emotional component of nociceptive sensitivity did not increase in delayed phase of CUMS (4 weeks) after prior TLR4 blocker administration.

Conclusion. Our data can inspire new approaches to identifying new targets for drug aimed at preventing or correcting stress-induced changes in pain sensitivity.

Keywords: chronic unpredictable mild stress, nociception, Toll-like receptor 4 blocker.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Vinnikova V.D. — <https://orcid.org/0000-0002-7508-0338>; e-mail: vinnikova_vd@academpharm.ru

Abramova A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-5940-3056>; e-mail: abramova_ayu@academpharm.ru

Martyusheva A.S. — <https://orcid.org/0000-0001-8847-0178>; e-mail: martyusheva_as@academpharm.ru

Alekseeva I.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9236-5143>; e-mail: alekseeva_iv@academpharm.ru

Nazarova G.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7470-1120>; e-mail: nazarova_ga@academpharm.ru

Pertsov S.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5530-4990>; e-mail: pertsov_ss@academpharm.ru

Corresponding author: Vinnikova V.D. — e-mail: vinnikova_vd@academpharm.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Vinnikova VD, Abramova AY, Martyusheva AS, Alekseeva IV, Nazarova GA, Pertsov SS. Nociceptive sensitivity in rats under chronic unpredictable mild stress following administration of innate immune response receptor blocker. *Russian journal of pain*. 2026;24(3):12–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain2026240312>

Введение

Стресс рассматривают как состояние, при котором возникают нарушения гомеостаза под действием отрицательных эмоциональных факторов [1]. Изменения гомеостаза, обусловленные активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса, сопряжены с перестройкой регуляции продукции стресс-реализующих гормонов и оказывают модулирующее влияние на иммунные функции [2]. Установлено, что острые стрессорные воздействия приводят к кратковременной активации иммунной системы с преобладанием реакций врожденного иммунитета с сопутствующим повышением концентрации цитокинов с провоспалительной активностью (интерлейкин (IL)-1 β , IL-6) [3]. Следует подчеркнуть, что в состоянии острого стресса как провоспалительные цитокины (IL-1 β), так и противовоспалительные цитокины (IL-4) оказывают модулирующее влияние на состояние иммунокомпетентных органов [4]. В свою очередь, длительный стресс характеризуется чрезмерной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса, что связано с развитием глюкокортикоидной резистентности Т-лимфоцитов и их субпопуляций [5]. Стрессорные воздействия оказывают модулирующее влияние на ноцицептивную систему у млекопитающих. В частности, было показано, что продолжительное воздействие стрессоров изменяет функциональную активность лимбических структур мозга, способствует развитию нейровоспаления и нарушению функций антиноцицептивной системы [5, 6]. В предыдущих исследованиях на крысах установлено, что хронические стрессорные нагрузки приводят к изменению различных форм поведения, в частности двигательной и ориентировочно-исследовательской активности [7].

Длительные стрессорные нагрузки сопровождаются высвобождением поврежденными клетками эндогенных молекулярных паттернов, связанных с повреждением (**Damage-associated molecular patterns — DAMPs**): белков теплового шока, **HMGB1 (high-mobility group protein B1)**, амфотерин) и других. В указанных процессах важную роль играют **Toll-подобные рецепторы 4-го типа (Toll-like receptor 4 — TLR4)**, которые обеспечивают распознавание **DAMPs** иммунными клетками [8] и способствуют активации механизмов врожденного иммунитета. Указанные рецепторы локализованы как на иммунных, так и на других типах клеток у млекопитающих. Показано, что у мышей после хронического иммобилизационного стресса (ежедневное 2-часовое ограничение подвижности в течение 2 нед) наблюдается повышение экспрессии указанных рецепторов в гиппокампе, увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в плазме крови и тканях головного мозга [9].

Следует подчеркнуть, что в нейральных клетках микроглии и макрофагах спинномозговых ганглиев **TLR4** опосредованно участвуют в возникновении и реализации ноцицептивных реакций [10]. Кроме того, на модели хронического стресса социального поражения у самцов мышей с нокаутом гена рецепторов врожденного иммунитета было продемонстрировано снижение ноцицептивной чувствительности по сравнению с особями дикого типа [8].

Перспективным подходом к изучению иммунозависимых механизмов формирования ноцицептивных реакций при стрессорных нагрузках является применение ингибиторов **TLR4**. К их числу относится селективный ингибитор **CLI-095**, который широко используется в экспериментах на животных [11].

Для изучения последствий длительных стрессорных воздействий применяют модель хронического непредсказуемого мягкого стресса (ХНМС). Это позволяет

воспроизводить изменения, характерные для состояния длительного стресса, включая дисрегуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса и развитие нейровоспаления [12]. Используемый в данной модели подход основан на последовательном чередовании различных стрессоров, что позволяет исключить адаптацию к повторяющимся отрицательным эмоциогенным нагрузкам [13].

Следует отметить, что в современной научной литературе данные об изменениях ноцицептивной чувствительности при воздействии хронических стрессогенных факторов в условиях подавления иммунного ответа представлены недостаточно.

Цель исследования — изучение ноцицептивной чувствительности у крыс в условиях хронического непредсказуемого мягкого стресса разной длительности при предварительном введении блокатора рецепторов врожденного иммунного ответа.

Материал и методы

Исследование проведено на половозрелых самцах крыс **Wistar** ($n=80$, масса тела $265,5 \pm 23,6$ г). Эксперименты одобрены комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (протокол №2 от 13.02.2024). Все процедуры выполнены в соответствии с требованиями Всемирного общества защиты животных (**WSPA**) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных. Животные содержались в стандартных условиях вивария и прошли 14-дневный период адаптации после доставки из питомника «Столбовая».

Было сформировано 8 групп животных. Крыс всех экспериментальных групп подвергали чередующимся стрессорным воздействиям различной длительности в модифицированной модели ХНМС [14]. Данная модель предусматривает применение мягких стрессоров в течение 7 дней. К используемым стрессорам относились наклон клетки на 30° в течение 7 ч; дневное освещение 17 ч; загрязненная клетка (0,5 мл воды в опилки) 24 ч; питьевая депривация 12 ч; пустая бутылка 12 ч; пищевая депривация 24 ч; тесная клетка ($300 \times 150 \times 150$ мм, 5 особей) 24 ч; удаление подстилки 24 ч. Недельное предъявление последовательности вышеуказанных стрессоров представляло собой одну серию. Было проведено 4 серии (1–4 нед) в зависимости от дизайна исследования.

Особим всех групп до ХНМС получали однократную внутрибрюшинную инъекцию следующих растворов: для четырех групп ДМСО-С (С-ХНМС, 1–4 недели) — 1% диметилсульфоксид (ДМСО) (димексид, ООО «Тульская фармацевтическая фабрика», Россия); для четырех групп **CLI-095-С** (С-ХНМС, 1–4 нед) — селективный блокатор **TLR4** (**CLI-095**, резаторвид, **Invivogen**, Франция) в дозе 2 мг/кг массы тела, растворенный в 0,9% **NaCl** с доведением общего объема до 1 мл [11].

Перцептуальный компонент ноцицепции крыс оценивали по латентному периоду реакции отведения хвоста (ЛПРОХ, с) при светотермальном раздражении [11]. Эмоциональный компонент ноцицептивной чувствительности анализировали по показателю порога вокализации (ПВ, мА) при электрокожном раздражении хвоста [11].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ **GraphPad Prism 8** (**GraphPad Software**, США) и **Microsoft Office Excel 2021** (**Microsoft**, США). Так как распределение данных отличалось от нормального (тест Шапиро—Уилка), для оценки изменений показателей применяли непараметрический парный критерий Уилкоксона для связанных выборок (сравнения типа «до и после»). Поскольку исходные значения изучаемых показателей крыс между группами не различались (критерий Краскела—Уоллиса с поправкой по Данну), межгрупповое сравнение параметров групп ДМСО-С и **CLI-095-С** проводили между показателями после ХНМС к концу каждой недели эксперимента (1–4 нед) с использованием *U*-критерия Манна—Уитни. Данные на **рис. 1, 2** представлены в процентах от исходного уровня (100%). Принятый уровень значимости различий составляет 5%.

Результаты

Изменения ЛПРОХ у животных в разные периоды эксперимента представлены на **рис. 1**, изменения ПВ — на **рис. 2**.

При изучении изменений показателя перцептуального компонента ноцицепции у крыс при внутригрупповом сравнении были получены следующие результаты. По окончании 1-й и 2-й недель многократных стрессогенных воздействий у животных с предварительным введением ДМСО при светотермальном раздражении ЛПРОХ увеличивался на 27,7% ($p=0,009$) и 37,9% ($p=0,019$) соответственно по сравнению с исходными значениями. По окончании 3-й и 4-й недель статистически значимых различий в сравнении с исходными значениями в исследуемых группах не выявлено.

У животных с предварительной инъекцией **CLI-095** до ХНМС статистически значимых различий от исходных значений не обнаружено ни на одном из сроков наблюдений (1–4 нед).

При межгрупповом сравнении показателя ЛПРОХ были установлены следующие различия. По окончании 3-й недели последовательных стрессорных воздействий у особей с предварительной инъекцией **CLI-095** параметр ЛПРОХ при ноцицептивном раздражении был выше на 20,7% ($p=0,006$) по сравнению с животными с предварительным введением ДМСО и последующим ХНМС. По окончании 1-й, 2-й и 4-й недель статистически значимых межгрупповых различий не обнаружено.

На следующем этапе исследования были проанализированы внутригрупповые изменения показателя эмоционального компонента ноцицептивной чувствительности у животных. Установлено, что у особей с введением ДМСО по окончании 1-й, 2-й и 3-й недель стрессогенных воздействий статистически значимых изменений анализируемого показателя не выявлено. Статистически значимые различия были обнаружены у крыс после 4-й недели стрессогенных нагрузок. В этой экспериментальной группе животных ПВ снижался на 41,9% ($p=0,006$) по сравнению с исходными значениями. При анализе изменений показателя ПВ у крыс с инъекцией **CLI-095** и последующими стрессорными нагрузками к концу 1-й, 2-й и 4-й недель изменения изучаемого параметра не были статистически значимыми. К концу 3-й недели у животных с введением блокатора рецепторов врожденного иммунитета показатель ПВ увеличился на 36,6% ($p=0,024$) по сравнению с исходными данными.

При межгрупповом сравнении по окончании 1-й, 2-й и 4-й недель статистически значимых различий ПВ у исследуемых крыс обнаружено не было. К концу 3-й недели у особей с предварительной инъекцией CLI-095 и многократными стрессорными нагрузками показатель ПВ был выше на 38,5% ($p=0,022$) по сравнению с таковым у крыс с введением ДМСО и последующими стрессогенными воздействиями.

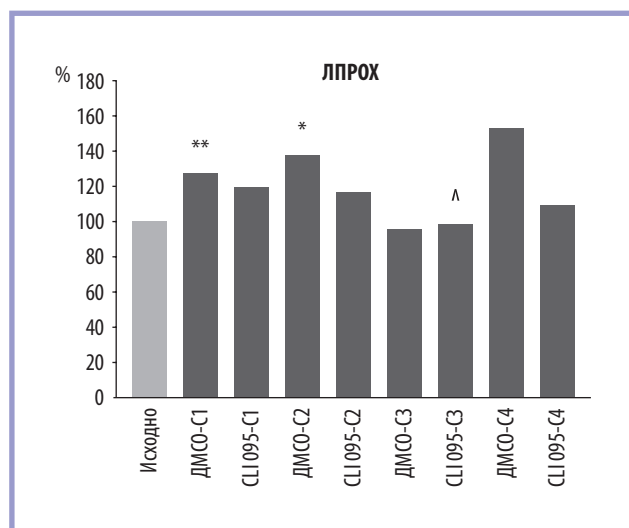


Рис. 1. Латентные периоды реакции отведения хвоста (ЛПРОХ) крыс на разных сроках эксперимента, в процентах от исходного уровня, 100%.

Здесь и на рис. 2: ДМСО — диметилсульфоксид; ХНМС — хронический непредсказуемый мягкий стресс; ДМСО-С — предварительная инъекция ДМСО и ХНМС; CLI-095-С — предварительная инъекция ингибитора TLR4 и ХНМС; С1—С4 — недели эксперимента. * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$ по сравнению с исходным состоянием, ^ — $p<0,05$ по сравнению с ДМСО-С3.

Fig. 1. Tail-withdrawal response latency at different time points of experiment, % of baseline value, 100%.

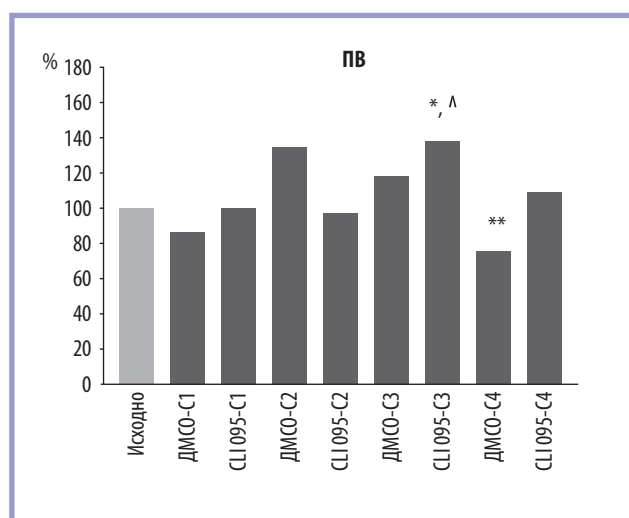


Рис. 2. Пороги вокализации (ПВ) крыс на разных сроках эксперимента, в процентах от исходного уровня, 100%.

Fig. 2. Vocalization thresholds at different time points of experiment, % of baseline value, 100%.

Обсуждение

В представленной работе изучен характер изменений перцептуального и эмоционального компонентов ноцицептивных реакций у крыс в условиях предварительного введения блокатора TLR4 при ХНМС различной длительности.

На ранних этапах эксперимента (1-я и 2-я недели) у животных, подвергнутых только ХНМС, было отмечено снижение перцептуального компонента ноцицепции, что может отражать развитие стресс-индуцированной анальгезии [15], тогда как в более поздние сроки эксперимента (3-я и 4-я недели) показатели ноцицептивной чувствительности не отличались от исходных значений. Известно, что стресс-индуцированная анальгезия опосредована активацией эндогенных опиоидных систем, а также вовлечением серотонинергических и норадренергических эфферентных путей в регуляцию передачи ноцицептивной информации на уровне спинного мозга [16]. Кроме того, стрессогенные воздействия могут оказывать влияние на нейроиммуноэндокринные механизмы регуляции физиологических функций, которые играют важную роль в модуляции болевой чувствительности [5, 17].

Было продемонстрировано, что перцептуальный компонент ноцицепции крыс при повторных стрессорных воздействиях в течение 1-й и 2-й недель не изменяется в условиях предварительного введения TLR4 по сравнению с исходными показателями. Можно предположить, что введение ингибитора рецепторов врожденного иммунного ответа на ранних сроках ХНМС предупреждает стресс-индуцированное снижение ноцицептивной чувствительности. Установлено, что TLR4 экспрессируются, в частности, микроглиальными клетками центральной нервной системы и участвуют в активации сигнальных каскадов с продукцией медиаторов воспаления [18]. В экспериментах на различных моделях хронической боли установлено, что чрезмерная активация рецепторов врожденного иммунного ответа может способствовать развитию центральной сенситизации и усилению ноцицептивной передачи [18, 19]. В условиях блокады рецепторов врожденного иммунитета наблюдается подавление активации микроглии и, как следствие, снижение интенсивности нейровоспалительных процессов. В исследовании на модели хронического иммобилизационного стресса у животных показано, что длительные стрессорные воздействия сопровождаются увеличением болевой чувствительности, а также повышением экспрессии TLR4 в дорсальных корешковых ганглиях [20]. При этом блокада рецепторов врожденного иммунитета приводит к уменьшению выраженности выявленных изменений.

В нашем исследовании установлено, что на 3-й и 4-й неделях эксперимента у животных всех групп не отмечается статистически значимых различий показателя перцептуального компонента ноцицепции по сравнению с исходными значениями, что может косвенно свидетельствовать об адаптации к предъявляемым стрессогенным факторам. Однако при межгрупповом сравнении у крыс с введением ингибитора рецепторов врожденного иммунного ответа по окончании 3-й недели опытов ноцицептивная чувствительность была ниже, чем у особей в условиях изолированного ХНМС. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что блокада TLR4 приводит к снижению ноцицептивной чувствительности в условиях длительных стрессорных воздействий [20].

У животных, находившихся только в условиях ХНМС, эмоциональный компонент ноцицепции не изменялся в 1—3-ю недели эксперимента, но снижался к 4-й неде-

ле стрессогенных воздействий по сравнению с исходными параметрами.

У животных с инъекцией **CLI-095** по окончании 1-й, 2-й и 4-й недель опытов значимых изменений показателя эмоционального компонента ноцицепции не обнаружено. У крыс указанной группы к концу 3-й недели установлено повышение ПВ, что свидетельствует о подавлении эмоционального компонента ноцицептивной чувствительности. В эти сроки эксперимента у животных с введением блокатора **TLR4** наблюдается ослабление эмоционального компонента ноцицепции по сравнению с таковым у животных, подвергнутых изолированным стрессорным воздействиям. Вероятно, указанные различия могут быть связаны с продукцией **DAMPs** и усиленной активацией лимбических структур [11]. Известно, что эмоциональный компонент боли отражает субъективное восприятие, реализация которого происходит в том числе с вовлечением лимбических структур мозга (это миндалина, префронтальная кора, поясная извилина, гиппокамп) [5, 6]. Указанные структуры играют ключевую роль в формировании памяти, в том числе о стрессорных воздействиях или ноцицептивных раздражителях как потенциальной угрозе для организма [21]. Неспецифические медиальные таламические ядра с проекциями в лимбические структуры принимают участие в оценке эмоционального восприятия боли. Указанный механизм лежит в основе изменений вегетативных реакций, гормональных и метаболических процессов, а также активации механизмов памяти, направленной на извлечение опыта по устранению болевых ощущений [22]. Перцептуальный компонент ноцицептивной чувствительности отражает собственно ощущение боли и реализуется преимущественно через специфические латеральные таламо-кортикальные ядра, что обеспечивает быструю обработку ноцицептивных сигналов. Можно предположить, что блокада **TLR4** нивелирует вызванные стрессогенными воздействиями изменения ноцицептивной чувствительности у животных с изолированным ХНМС на 4-й неделе эксперимента.

Полученные данные могут служить предпосылкой для разработки новых подходов к поиску мишеней для лекарственных средств с целью предупреждения или коррекции стресс-индуцированных изменений болевой чувствительности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lu S, Wei F, Li G. The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system. *Cell Stress*. 2021 Apr 26;5(6):76–85. PMID: 34124582; PMCID: PMC8166217. <https://doi.org/10.15698/cst2021.06.250>
2. Chauhan A, Jain CK. Psychosomatic Disorder: The Current Implications and Challenges. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*. 2024;22(4):399–406. PMID: 37873912. <https://doi.org/10.2174/0118715257265832231009072953>
3. Tang L, Cai N, Zhou Y, Liu Y, Hu J, Li Y, Yi S, Song W, Kang L, He H. Acute stress induces an inflammation dominated by innate immunity represented by neutrophils in mice. *Frontiers in Immunology*. 2022 Sept 29;13:1014296. PMID: 36248830; PMCID: PMC9556762. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1014296>
4. Перцов С.С., Коплик Е.В., Калинин Л.С. Сравнительный анализ действия цитокинов на состояние тимуса, надпочечников и селезенки у крыс с разными поведенческими характеристиками. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2010;150(9):244–247. Pertsov SS, Koplik EV, Kalinichenko LS. Comparative Analysis of the Effect of Cytokines on the Thymus, Adrenal Glands, and Spleen in Rats with Various Behavioral Characteristics. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011;150:277–280. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10517-011-1122-5>
5. Walsh CP, Bovbjerg DH, Marsland AL. Glucocorticoid resistance and β 2-adrenergic receptor signaling pathways promote peripheral pro-inflammatory conditions associated with chronic psychological stress: A systematic review across species. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021 Sept;128:117–135. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34116126; PMCID: PMC8556675. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.013>
6. Li M-J, Liu L-Y, Chen L, Cai J, Wan Y, Xing G-G. Chronic stress exacerbates neuropathic pain via the integration of stress-affect-related information with nociceptive information in the central nucleus of the amygdala. *Pain*. 2017 Apr;158(4):717–739. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000827>
7. Перцов С.С. Поведение крыс при смещении светового режима и введении мелатонина. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2005;91(7):802–809.

Заключение

На ранних сроках (1–2 нед) повторяющихся стрессогенных воздействий у крыс наблюдаются изменения перцептуального компонента ноцицептивной чувствительности, тогда как в поздний период (4 нед) — изменения эмоционального компонента ноцицептивной чувствительности.

На ранних сроках хронического непредсказуемого мягкого стресса (1–2 нед) предварительное системное введение блокатора **TLR4** предупреждает вызванное повторяющимися стрессогенными воздействиями ослабление перцептуального компонента ноцицепции у животных.

На поздних сроках (3 нед) хронического непредсказуемого мягкого стресса после предварительной инъекции блокатора **TLR4** у крыс наблюдается ослабление перцептуального компонента ноцицепции по сравнению с таковым у особей с изолированными стрессогенными воздействиями.

Выраженность эмоционального компонента ноцицептивной чувствительности животных на поздних сроках (3 нед) повторяющихся стрессогенных нагрузок в условиях предварительного введения блокатора **TLR4** меньше, чем в исходном состоянии, а также чем у особей с изолированным моделированием хронического непредсказуемого мягкого стресса.

Усиления эмоционального компонента ноцицептивной чувствительности крыс на поздних сроках (4 нед) хронического непредсказуемого мягкого стресса не наблюдается в условиях предварительного введения блокатора **TLR4**.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Исследование системных физиологических механизмов формирования психоэмоционального стресса и болевых реакций» № 122040500027-7.

Funding. The study was carried out within the framework of the state assignment “Study of systemic physiological mechanisms of formation of psychoemotional stress and pain reactions” No. 122040500027-7.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

- Pertsov SS. The behavior of rats in response to changes in the light regime and administration of melatonin. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2006;36(7):767-772. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s11055-006-0086-9>
8. Borges Paes Lemes J, Panichkina A, Franco Malange K, Morado-Urbina CE, Dochnal SA, Jadhav S, Dolmat M, Pagliusi M Jr, Navia-Pealez JM, Corr M, Miller YI, Yaksh TL. Chronic Pain Induced by Social Defeat Stress in Juvenile Mice Depends on TLR4. *Cells*. 2025 Feb 27;14(5):350. PMID: 40072079; PMCID: PMC11898947. <https://doi.org/10.3390/cells14050350>
 9. Medina-Rodríguez EM, Rice KC, Jope RS, Beurel E. Comparison of inflammatory and behavioral responses to chronic stress in female and male mice. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2022 Nov;106:180-197. Epub 2022 Sept 01. PMID: 36058417; PMCID: PMC9561002. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.08.017>
 10. Zhang H, Li Y, de Carvalho-Barbosa M, Kavelaars A, Heijnen CJ, Albrecht PJ, Dougherty PM. Dorsal Root Ganglion Infiltration by Macrophages Contributes to Paclitaxel Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *J Pain*. 2016 July;17(7):775-786. Epub 2016 Mar 12. PMID: 26979998; PMCID: PMC4939513. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.02.011>
 11. Абрамова А.Ю., Перцов С.С., Козлов А.Ю., Никенина Е.В., Коплик Е.В. Влияние ингибитора Toll-подобных рецепторов на ноцицепцию после иммобилизационного стресса. *Российский журнал боли*. 2019;17(4):13-19. Abramova AY, Pertsov SS, Kozlov AY, Nikenina EV, Koplik EV. Effect of inhibitor of Toll-like receptors on the nociceptive sensitivity in rats after a single long-term stress exposure. *Russian Journal of Pain*. 2019;17(4):13-19. (In Russ.). <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.04.36>
 12. Sharma S, Chawla S, Kumar P, Ahmad R, Verma PK. The chronic unpredictable mild stress (CUMS) Paradigm: Bridging the gap in depression research from bench to bedside. *Brain Research*. 2024 Nov 15;1843:149123. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149123>
 13. Скрипкина Д.В., Абрамова А.Ю., Никенина Е.В., Перцов С.С. Ноцицептивная чувствительность и масса тела у крыс в условиях хронического непредсказуемого стресса. *Российский журнал боли*. 2024;22(2):5-10. Skripkina DV, Abramova AY, Nikenina EV, Pertsov SS. Nociceptive sensitivity and body weight in rats under chronic unpredictable stress. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(2):5-10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain2024220215>
 14. Papp M, Willner P. Models of Affective Illness: Chronic Mild Stress in the Rat. *Curr Protoc*. 2023 Mar;3(3):e712. PMID: 36892313. <https://doi.org/10.1002/cpz1.712>
 15. Gamaro GD, Xavier MH, Denardin JD, Pilger JA, Ely DR, Ferreira MB, Dalmaz C. The effects of acute and repeated restraint stress on the nociceptive response in rats. *Physiology & Behavior*. 1998 Feb 15;63(4):693-7. PMID: 9523917. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(97\)00520-9](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(97)00520-9)
 16. Ferdousi M, Finn DP. Chapter 4. Stress-induced modulation of pain: Role of the endogenous opioid system. In: O'Mara S. Progress in Brain Research. Elsevier; 2018;239:121-177. ISSN 0079-6123, ISBN 9780444641670. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.07.002>
 17. Fülöp B, Borbély É, Helyes Z. How does chronic psychosocial distress induce pain? Focus on neuroinflammation and neuroplasticity changes. *Brain, Behavior, & Immunity – Health*. 2025 Feb 10;44:100964. PMID: 40034488; PMCID: PMC11875130. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2025.100964>
 18. Bruno K, Woller S, Miller Y, Yaksh T, Wallace M, Beaton G, Chakravarthy K. Targeting toll-like receptor-4 (TLR4)—an emerging therapeutic target for persistent pain states. *Pain*. 2018;159(10):1908-1915. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001306>
 19. Han X, Shao J, Ren X, Li Y, Yu W, Lin C, Li L, Sun Y, Xu B, Luo H, Zhu C, Cao J, Li Z. The different mechanisms of peripheral and central TLR4 on chronic postsurgical pain in rats. *J Anat*. 2021 July;239(1):111-124. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33730389; PMCID: PMC8197940. <https://doi.org/10.1111/joa.13406>
 20. Rodríguez-Palma EJ, Velázquez-Lagunas I, Salinas-Abarca AB, Vidal-Cantú GC, Escoto-Rosales MJ, Castañeda-Corral G, Fernández-Guasti A, Granados-Soto V. Spinal alarmin HMGB1 and the activation of TLR4 lead to chronic stress-induced nociceptive hypersensitivity in rodents. *European Journal of Pharmacology*. 2023 Aug 5;952:175804. Epub 2023 May 25. PMID: 37244377. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175804>
 21. Николенько В.Н., Осадчий А.С., Лобанова А.К., Исакова Т.А., Жаров Н.А., Жарова Н.В. Функциональная анатомия структур лимбической системы, вовлеченных в развитие посттравматического стрессового расстройства: анализ анатомо-клинических исследований. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):69-75. Nikolenko VN, Osadchii AS, Lobanova AK, Isakova TA, Zharov NA, Zharova NV. Functional anatomy of the limbic system structures involved in the development of post-traumatic stress disorder: analysis of anatomical and clinical studies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):69-75. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-2-69-75>
 22. Groh A, Krieger P, Mease RA, Henderson L. Acute and Chronic Pain Processing in the Thalamocortical System of Humans and Animal Models. *Neuroscience*. 2018;387:58-71. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.09.042>

Поступила 09.06.2026

Received 09.06.2026

Принята к печати 27.06.2026

Accepted 27.06.2026

Сосудистые факторы риска у пациентов с мигренью в реальной клинической практике

© Юлия Александровна Фастовец^{1, 2}, Мария Ильинична Карпова², Ольга Вазиховна Сероусова², Анна Алексеевна Радаева²

¹ГАОУЗ «Городская клиническая больница №11 г. Челябинск», Челябинск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра нервных болезней, Челябинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить частоту встречаемости сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с мигренью, оценить получаемую ими терапию для купирования приступов и профилактики в реальной клинической практике.

Материал и методы. Проведен анализ 121 амбулаторной карты пациентов с мигренью, имевших хотя бы 1 приступ в течение последнего года, первично обратившихся на прием к неврологу поликлиники в 2024 г. Среди них было 106 женщин и 15 мужчин, средний возраст составил 39,27±12,11 года. Оценка сосудистых факторов риска проводилась в соответствии с российскими национальными рекомендациями. Полученные результаты обрабатывали с помощью пакета программ StatTech v. 4.9.5 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Результаты. Установлено, что избыточную массу тела имели 32 (26,5%) пациента, ожирение — 22 (18,2%) пациента. Артериальная гипертензия диагностирована у 35 (28,9%) человек, сахарный диабет 2 типа — у 2 (1,7%) человек. Гиподинамия выявлена у 24 (19,8%), нерациональное питание — у 32 (26,5%), курение — у 25 (20,7%), прием эстрогенсодержащих препаратов — у 10 (8,3%) обследованных. Отмечена более высокая частота встречаемости артериальной гипертензии среди пациентов с хронической мигренью в сравнении с эпизодической: 12 (50%) против 23 (23,7%) ($p=0,022$). Прием препаратов для купирования приступов 4 дня в месяц и чаще был ассоциирован с более частым наличием артериальной гипертензии ($p=0,006$), весом выше нормы ($p=0,028$). Лекарственно индуцированная головная боль наблюдалась у 18 (14,9%) пациентов, из них 9 (50,0%) имели артериальную гипертензию ($p=0,047$). Профилактическое лечение получал 21 (17,4%) пациент.

Заключение. В реальной клинической практике у пациентов с мигренью широко распространены сосудистые факторы риска, которые могут быть сопряжены с тяжелым течением заболевания и нерациональной терапией.

Ключевые слова: мигрень, сердечно-сосудистые факторы риска, хроническая мигрень, артериальная гипертензия, терапия для купирования приступов, профилактическая терапия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Фастовец Ю.А. — <https://orcid.org/0009-0006-3642-7577>; e-mail: dreamkayulya@mail.ru

Карпова М.И. — <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>; e-mail: kmi_2008@mail.ru

Сероусова О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7362-5843>; e-mail: olga_serousova@mail.ru

Радаева А.А. — <https://orcid.org/0009-0004-4942-1233>; e-mail: salashenkoanya@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Фастовец Ю.А. —e-mail: dreamkayulya@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Фастовец Ю.А., Карпова М.И., Сероусова О.В., Радаева А.А. Сосудистые факторы риска у пациентов с мигренью в реальной клинической практике. *Российский журнал боли*. 2026;24(3):18–26. <https://doi.org/10.17116/pain20262403118>

Vascular risk factors in patients with migraine in routine clinical practice

© Yu.A. Fastovets^{1, 2}, M.I. Karpova², O.V. Serousova², A.A. Radaeva²

¹Chelyabinsk City Clinical Hospital No. 11, Chelyabinsk, Russia;

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

ABSTRACT

Objective. To study the incidence of cardiovascular risk factors in migraine patients, acute and preventive therapy of migraine in real clinical practice.

Material and methods. Analysis included 121 outpatient charts of patients with migraine who had at least 1 attack throughout the last year and first referred to neurologist in 2024. There were 106 women and 15 men, mea age was 39.27±12.11 years. Assessment of vascular risk factors was carried out in accordance with national recommendations. Results were processed using StatTech software v. 4.9.5 (Stattekh LLC, Russia).

Results. Thirty-two (26.5%) patients had overweight, 22 (18.2%) — obesity. Arterial hypertension was diagnosed in 35 (28.9%),

type 2 diabetes mellitus — in 2 (1.7%) people. Physical inactivity was detected in 24 (19.8%), unbalanced diet in 32 (26.5%), smoking in 25 (20.7%) cases, intake of estrogen-containing drugs — in 10 (8.3%) patients. There was higher incidence of arterial hypertension among patients with chronic migraine compared to episodic pain (12 (50%) versus 23 (23.7%), $p=0.022$). Acute medication ≥ 4 days per a month was associated with more common arterial hypertension ($p=0.006$) and overweight ($p=0.028$). Medication-overuse headache was observed in 18 (14.9%) patients. Of these, 9 (50.0%) ones had arterial hypertension ($p=0.047$). Prophylactic treatment was prescribed in 21 (17.4%) patients.

Conclusion. In real clinical practice, vascular risk factors potentially associated with severe course of disease and irrational therapy are widespread among patients with migraine.

Keywords: migraine, cardiovascular risk factors, chronic migraine, arterial hypertension, acute therapy, preventive therapy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Fastovets Yu.A. — <https://orcid.org/0009-0006-3642-7577>; e-mail: dreamkayulya@mail.ru

Karpova M.I. — <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>; e-mail: kmi_2008@mail.ru

Serousova O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7362-5843>; e-mail: olga_serousova@mail.ru

Radaeva A.A. — <https://orcid.org/0009-0004-4942-1233>; e-mail: salashenkoanya@mail.ru

Corresponding author: Fastovets Yu.A. — e-mail: dreamkayulya@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Fastovets YuA, Karpova MI, Serousova OV, Radaeva AA. Vascular risk factors in patients with migraine in routine clinical practice. *Russian journal of pain*. 2026;24(3):18–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20262403118>

Введение

Мигрень является одним из самых распространенных неврологических заболеваний в популяции. Этот вариант первичной головной боли диагностируется у подавляющего большинства пациентов, обратившихся за помощью к специалисту амбулаторной практики с целью уточнения диагноза и подбора терапии цефалгии [1]. В последние годы значительно возрос интерес к обсуждению участия сосудистой системы в патофизиологическом каскаде мигренозных приступов, связанного с общими генетическим факторами развития мигрени и сосудистых заболеваний, изменением тонуса сосудов, аномальным высвобождением вазоактивных нейропептидов, эндотелиальной дисфункцией и активацией факторов воспаления [2]. Предполагается, что эти механизмы могут быть причастны к повышению риска развития сосудистых заболеваний у пациентов с мигренью.

В частности, известно, что мигрень сопряжена с увеличением риска инсульта, особенно при наличии ауры, у женщин, в возрастном диапазоне до 50 лет. Кроме того, получено значительное количество доказательств ассоциации мигрени с сердечно-сосудистой патологией [3]. В настоящее время это заболевание считается независимым фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний и включено в качестве одной из клинических переменных в обновленную модель прогнозирования их риска QRISK3 [4]. Это позволяет воспринимать пациентов с мигренью как целевую аудиторию внедрения профилактических интервенций не только для снижения дезадаптации, связанной с бременем цефалгии, но и с целью снижения риска сосудистых событий [5]. Учитывая тот факт, что наибольшая распространенность мигрени наблюдается у молодых женщин, подобный подход представляет особый интерес в контексте возможной прегравидарной подготовки и предупреждения осложнений беременности, которые в значительной степени связаны с сосудистыми факторами риска [6, 7]. Такая стратегия делает актуальной комплексную оценку сосудистых факторов риска у пациентов с мигренью, обра-

щающихся на амбулаторный прием. В этой связи является важным проведение исследований для уточнения распространенности, профиля сосудистых факторов риска у пациентов с мигренью для формирования персонализированной стратегии профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в этой группе пациентов.

Цель исследования — изучить частоту встречаемости сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с мигренью и получаемую ими терапию для купирования приступов и профилактики в реальной клинической практике.

Материал и методы

Были проанализированы все амбулаторные карты пациентов с мигренью, обратившихся на прием к неврологу поликлиники ГАУЗ «Городская клиническая больница №11 г. Челябинск» в 2024 г. Диагноз мигрени устанавливался согласно Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (2018 г.) [8]. В группу исследования включен 121 пациент, из них 106 женщин и 15 мужчин, их возраст составил от 18 до 72 лет, средний возраст $39,27 \pm 12,11$ года. Все включенные в исследование пациенты имели хотя бы 1 приступ мигрени в течение последнего года (активная мигрень). Эпизодическая мигрень (ЭМ) диагностирована у 97 пациентов, хроническая мигрень (ХМ) — у 24 пациентов, лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) — у 18 пациентов; 29 пациентов имели мигрень с аурой (МСА), 92 пациента — без ауры (МБА). Демографические и клинические показатели учитывались на основании анализа электронной амбулаторной карты в медицинской информационной системе «БАРС». Использовались протоколы консультативного приема невролога, специализирующегося на проблеме головной боли, терапевта, кардиолога, отчеты о прохождении профосмотра или диспансеризации за 2024 г. Проводилась оценка особенностей клинических проявлений мигрени. Число дней с головной болью в месяц рассчитывалось как среднее значение за 3 последних месяца, предшествовавших первому в текущем

Таблица 1. Распределение сосудистых факторов риска в зависимости от возрастной группы пациентов, абс. (%)
Table 1. Vascular risk factors depending on patient age, abs. (%)

Сосудистый фактор риска	Молодой возраст (18–44 года), <i>n</i> =77	Средний возраст (45–59 лет), <i>n</i> =44	Пожилой возраст (60–74 года), <i>n</i> =7
Артериальная гипертензия	14 (18,2)	15 (34,1)	6 (85,7)
Курение	21 (27,3)	3 (6,8)	1 (14,3)
Избыточная масса тела и ожирение	29 (37,7)	20 (45,5)	5 (71,4)
Сахарный диабет 2 типа	0	2 (4,5)	0
Паттерн нерационального питания	23 (29,9)	10 (22,7)	0
Гиподинамия	14 (18,2)	9 (20,5)	1 (14,3)
Прием эстрогенсодержащих препаратов	5 (6,5)	5 (11,4)	0

Примечание. *n* — количество пациентов в данной группе; относительные показатели рассчитаны от числа пациентов в данной возрастной группе.

календарном году визиту. Оценка сосудистых факторов риска проводилась в соответствии с российскими национальными рекомендациями [9]. Уточнялось наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета. Статус курения, тип питания, физическая активность, паттерн употребления алкоголя оценивались на основании данных амбулаторного приема терапевта по программе диспансеризации [10]. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по стандартной формуле ($\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$), его интерпретация производилась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации. Как дополнительный фактор риска учитывался факт приема женщинами эстрогенсодержащих препаратов, так как они повышают риск ишемических инсультов и венозных тромбозов [11–14]. Анализируются особенности приема лекарств: злоупотребление лекарственными препаратами для купирования приступов (такими как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), комбинированные анальгетики, триптаны).

Статистический анализ проводился с использованием программы **StatTech v. 4.9.5** (разработчик — ООО «Статтех», Россия) [15]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона при значениях ожидаемого явления более 10 и с помощью точного критерия Фишера при значениях ожидаемого явления менее 10. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

При анализе полученных данных установлено, что наиболее распространенными сосудистыми факторами риска у включенных в исследование пациентов с мигренью были избыточная масса тела и ожирение, а также АГ. Избыточную массу тела имели 32 (26,5%) пациента, 16 (13,2%) пациентов — ожирение I степени, 5 (4,1%) пациентов — ожирение II степени, 1 (0,8%) пациент — ожирение III степе-

ни, что в целом составило 44,6% выборки. Сопутствующая АГ диагностирована у 35 (28,9%) человек. Сахарным диабетом 2 типа страдали 2 (1,7%) пациента. Гиподинамия выявлена у 24 (19,8%) пациентов, нерациональное питание — у 32 (26,5%) пациентов, курение — у 25 (20,7%) пациентов, прием эстрогенсодержащих препаратов — у 10 (8,3%) обследованных. Распределение сосудистых факторов риска у пациентов с мигренью в зависимости от возраста представлено в **табл. 1**.

Наблюдалась тенденция к более высокой распространенности АГ, избыточной массы тела и ожирения в более старших возрастных группах. Напротив, курение и паттерн нерационального питания оказались более характерными для лиц молодого и среднего возраста. Эстрогенсодержащие препараты использовали 5 женщин молодого возраста и 5 женщин среднего возраста, это были комбинированные оральные контрацептивы у 5 (4,7%) женщин, препараты менопаузальной гормональной терапии у 3 (2,8%) женщин, внутриматочная спираль у 2 (1,7%) женщин. Необходимо отметить, что одна пациентка, страдающая МСА, использовала комбинированный оральные контрацептив по рекомендации гинеколога с целью контрацепции, мигренозные атаки с аурой появились на фоне его приема. Сахарный диабет 2 типа диагностирован у 2 пациенток, в обоих случаях он сочетался с ожирением и АГ. Лиц, злоупотребляющих алкоголем, в исследуемой выборке не было. Частота встречаемости сосудистых факторов риска не имела существенных различий в зависимости от пола, за исключением того, что прием эстрогенсодержащих препаратов является специфическим для женщин.

Сравнение изучаемых показателей в группах пациентов с мигренью, сформированных в зависимости от основных клинических особенностей заболевания, показало статистически значимо более высокую частоту встречаемости АГ среди пациентов с ХМ в сравнении с ЭМ: 12 (50%) случаев против 23 (23,7%) случаев ($p = 0,022$) (**табл. 2**).

Большой интерес представляет оценка возможного влияния изучаемых сосудистых факторов риска на формирование фенотипа цефалгии. При сравнении особенностей мигрени в зависимости от наличия или отсутствия каждого из исследованных клинических показателей не выявлено статистически значимых различий. Далее проведение сопоставления групп, сформированных в зависимости от наличия одного или сочетания основных соматических

Таблица 2. Распределение сосудистых факторов риска в зависимости от формы мигрени, абс. (%)
Table 2. Vascular risk factors depending on migraine type, abs. (%)

Сосудистый фактор риска	Мигрень, $n=121$	Мигрень без ауры, $n=92$	Мигрень с аурой, $n=29$	Эпизодическая мигрень, $n=97$	Хроническая мигрень, $n=24$
Артериальная гипертензия	35 (28,9)	31 (33,7)	4 (13,8) $p_1=0,059$	23 (23,7)	12 (50) $p_2=0,022$
Курение	25 (20,7)	17 (18,5)	8 (27,6) $p_1=0,302$	21 (21,6)	4 (16,7) $p_2=0,780$
Избыточная масса тела и ожирение	54 (44,6)	44 (47,8)	10 (34,5) $p_1=0,208$	40 (41,2)	14 (58,3) $p_2=0,131$
Сахарный диабет 2 типа	2 (1,7)	2 (2,2)	0 $p_1=1,000$	1 (1)	1 (4,2) $p_2=0,359$
Паттерн нерационального питания	33 (27,3)	24 (26,1)	9 (31) $p_1=0,636$	28 (28,9)	5 (20,8) $p_2=0,609$
Гиподинамия	24 (19,8)	14 (15,2)	10 (34,5) $p_1=0,033$	18 (18,6)	6 (25) $p_2=0,568$
Прием эстрогенсодержащих препаратов	10 (8,3)	9 (9,8)	1 (3,5) $p_1=0,448$	8 (8,3)	2 (8,3) $p_2=1,000$

Примечание. n — количество пациентов в данной группе; p_1 — достоверность различий между показателями в группах больных мигренью без ауры и мигренью с аурой; p_2 — достоверность различий между показателями больных в группах больных эпизодической мигренью и хронической мигренью (использовался точный критерий Фишера).

заболеваний, сопряженных с нарастанием риска сосудистых событий: АГ, сахарного диабета и избыточной массы тела/ожирения. Таких пациентов в выборке оказалось 67 (55,4%) из 121, у них чаще наблюдалось отсутствие ауры (преобладала МБА, $p=0,030$, хи-квадрат Пирсона). Среди 24 пациентов с ХМ 18 (26,9%) имели данные заболевания, в то время как мигрень была хронической всего у 6 (11,1%) пациентов при отсутствии этих сопутствующих расстройств ($p=0,031$, хи-квадрат Пирсона).

Следующей задачей исследования была оценка применения препаратов для купирования и профилактики атак мигрени. Следует отметить, что учитывались особенности лечения на момент первого обращения к неврологу — специалисту по головной боли на основании беседы с пациентом и анализа медицинской документации. С целью купирования приступов мигрени 87 (71,9%) пациентов принимали НПВП/парацетамол, 66 (54,4%) пациентов — комбинированные обезболивающие препараты (в том числе в 3 случаях — барбитуратсодержащие), 27 (22,3%) пациентов — триптаны, 57 (47,1%) пациентов — комбинации препаратов, 38 (31,4%) пациентов не смогли уточнить название обезболивающих лекарств. При расспросе выяснено, что это препараты группы НПВП или комбинированные анальгетики, но не триптаны. Среди НПВП наиболее популярным был ибупрофен — 25 (21%) человек, среди комбинаций — парацетамол + ацетилсалициловая кислота + кофеин — 13 (11%) пациентов, из триптанов — суматриптан — 18 (15%) пациентов (табл. 3).

Лекарственно-индуцированная головная боль наблюдалась у 18 (14,9%) пациентов, все они использовали комбинации препаратов для купирования мигренозного приступа. Пациенты с ЛИГБ имели АГ в половине случаев, в то время как при более редком и менее длительном приеме анальгетиков (при отсутствии ЛИГБ) АГ диагностирована у 26 (25,2%) пациентов ($p=0,047$, точный критерий Фишера). Подобной закономерности не установлено при

оценке взаимосвязи ЛИГБ и других изучаемых сосудистых факторов риска.

Кроме того, проведен анализ частоты встречаемости АГ, избыточной массы тела/ожирения, нерационального питания, гиподинамии, курения у пациентов с недостаточной компенсацией мигрени и приемом средств для купирования приступов 4 раза в месяц и чаще. Такой паттерн использования терапии на момент включения в исследование зарегистрирован у 56 (46,3%) пациентов. Выявлено, что частый прием анальгетиков ассоциирован с более частым наличием АГ, весом выше нормы (табл. 4).

На момент включения в исследование только 21 (17,4%) пациент получал профилактическое лечение, наиболее часто назначаемым препаратом оказался метопролол — 7 (5,8%) случаев, в 1 случае в комбинации с амитриптилином, еще в 1 случае в комбинации с венлафаксином. Венлафаксин принимали 4 (3,3%) пациента, ботулинический токсин типа А — 3 (2,5%) пациента, кандесартан — 2 (1,7%) пациента, сочетание фреманезумаба и амитриптилина — 1 (0,8%) пациент, сочетание эренумаба и венлафаксина — 1 (0,8%) пациент. Кандесартан и метопролол были назначены только пациентам, у которых мигрень сочеталась с АГ.

Обсуждение

Изучение взаимосвязи мигрени и сосудистых заболеваний не теряет актуальности в течение многих лет. В большинстве исследований показано, что мигрень, особенно при наличии ауры, сопряжена с повышением риска цереброваскулярных и кардиоваскулярных заболеваний. Это позволяет считать их коморбидными расстройствами, связанными общими генетическими факторами и экзогенными воздействиями. Предполагается, что сосудистый риск при мигрени опосредуется иными механизмами, чем при АГ и атеросклерозе, как эндотелийзависимыми, так и эндотелийнезависимыми [16], поэтому мигрень расценива-

ют как независимый фактор, повышающий вероятность ишемического инсульта и ишемической болезни сердца [3]. Следует отметить, что индивидуальный риск острого сосудистого события, связанный с мигренью, невелик в сравнении с воздействием наиболее изученных факторов, например дислипидемии, курения, АГ, однако он является значимым на популяционном уровне ввиду высокой распространенности мигрени [12, 13]. Кроме того, риск сосудистых катастроф может существенно возрастать при наличии дополнительных условий. Так, использование комбинированных гормональных контрацептивов повышает риск инсульта у женщин 20–44 лет при мигрени с аурой в 6 раз, а при статусе активного курения — еще в 7 раз [12, 13]. В то же время соотношение мигрени с традиционными сосудистыми факторами риска остается предметом дискуссий. В некоторых популяционных исследованиях показано, что страдающие мигренью люди имели более высокий профиль сердечно-сосудистого риска, связанный с более высокой распространенностью у них курения, повышенного артериального давления, дислипидемии, семейного анамнеза ранних случаев ишемической болезни сердца и инсульта, а у женщин — еще и использования комбинированных оральных контрацептивов [17]. В ряде исследований наличие мигрени было ассоциировано с более высоким уровнем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [18]. В то же время другие авторы не показали однозначной связи традиционных факторов риска с мигренью, при этом наблюдения различались при анализе в зависимости от пола и возраста [19]. Возможно, разнородность полученных данных во многом может определяться не только дизайном исследования, но и особенностями отбора пациентов, в частности включением лиц с активным статусом заболевания (хотя бы один приступ в течение последнего года) либо с давней историей мигрени [20].

В нашем исследовании отмечена высокая частота встречаемости сосудистых факторов риска у пациентов с мигренью, обратившихся на амбулаторный прием к неврологу — специалисту по головной боли. Учитывались сопутствующие соматические заболевания (АГ, сахарный диабет, избыточная масса тела и ожирение), а также модифицируемые состояния, которые можно отнести к поведенческим факторам (гиподинамия, паттерн нерационального питания, курение). Наиболее распространенными в нашей выборке оказались АГ и избыточная масса тела/ожирение. Полученные результаты согласуются с данными литературы о частом наличии АГ у пациентов с мигренью — в 32–44% случаев [21]. В то же время многими авторами подчеркивается, что взаимоотношения между повышением артериального давления и головной болью сложны и неоднозначны [20, 22, 23]. Можно отметить, что закономерность распространенности сосудистых факторов риска в зависимости от возраста в нашем исследовании в целом соответствовали таковым в общей популяции. АГ, избыточная масса тела и ожирение имеют прямую связь с возрастом пациента [24–27]. Курение и прием комбинированных оральных контрацептивов имеют обратную корреляцию: они ассоциированы с более молодым возрастом [28, 29]. Кроме того, факторы риска очень часто сочетаются между собой.

Обращает на себя внимание то, что в изучаемую выборку, сформированную сплошным методом, вошли преимущественно женщины — 106 (88%) человек и пациенты молодого и среднего возраста — соответственно 77 (63%) и 44 (36%) человека. Такой факт связан с эпидемиологиче-

Таблица 3. Препараты, используемые пациентами с мигренью для купирования приступов мигрени в реальной амбулаторной практике, абс. (%)

Table 3. Medications for acute treatment of migraine in real-world outpatient practice, abs. (%)

Лекарственный препарат	Число пациентов, <i>n</i> =121
НПВП и парацетамол	87 (71,9)
Ибупрофен	25 (20,7)
Парацетамол	13 (10,7)
Нимесулид	8 (6,6)
Кеторолак	7 (5,8)
Другие НПВП и парацетамол	34 (28,1)
Комбинированные анальгетики	66 (54,5)
Парацетамол + ацетилсалициловая кислота + кофеин	13 (10,7)
Метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид	6 (5,0)
Дротаверин + кофеин + напроксен + парацетамол + фенирамин	4 (3,3)
Парацетамол + кофеин	2 (1,7)
Метамизол натрия + фенобарбитал + бендазол + папаверина гидрохлорид	2 (1,7)
Мяты перечной листьев масло + фенобарбитал + этилбромизовалерианат	1 (0,8)
Другие комбинированные анальгетики	32 (26,4)
Триптаны	27 (22,3)
Золмитриптан	8 (6,6)
Ризатриптан	3 (2,5)
Суматриптан	18 (14,9)
НПВП + комбинированный анальгетик	43 (34,5)
НПВП + триптан	11 (9,1)
Комбинированный анальгетик + триптан	1 (0,8)
НПВП + комбинированный анальгетик + триптан	3 (2,3)

Примечание. *n* — количество пациентов в данной группе; доля рассчитывалась от всей выборки, некоторые пациенты принимали несколько разных препаратов/более одного препарата.

скими особенностями мигрени, которая чаще встречается именно у женщин репродуктивного возраста. Следовательно, полученные нами данные, отражающие наблюдения в реальной амбулаторной практике, касаются преимущественно женщин молодого и среднего возраста. Важный вопрос, во многом определяющий терапевтические стратегии, связан с возможностью модификации течения мигрени при воздействии на коморбидные состояния и, наоборот, с наличием и потенциальной пользой успешного лечения мигрени для прогноза соматических заболеваний. Результаты проведенного исследования показали, что АГ значимо чаще встречалась при ХМ, чем при ЭМ. Также выявлена ассоциация ХМ с АГ, сахарным диабетом и/или

Таблица 4. Частота встречаемости сосудистых факторов риска у пациентов с мигренью, использующих препараты для купирования приступов 4 раза в месяц и чаще, абс. (%)**Table 4.** Prevalence of vascular risk factors in migraine patients taking acute medications ≥ 4 times per a month, abs. (%)

Сосудистые факторы риска	Прием препаратов для купирования приступов 4 раза в месяц и чаще		Статистическая значимость, <i>p</i>
	да	нет	
Артериальная гипертензия	23 (41,1)	12 (18,5)	0,006
Избыточная масса тела и ожирение	25 (44,6)	42 (64,6)	0,028
Паттерн нерационального питания	16 (28,6)	17 (26,2)	0,766
Гиподинамия	12 (21,4)	12 (18,5)	0,683
Курение	13 (23,2)	12 (18,5)	0,52

Примечание. Использован критерий хи-квадрат Пирсона.

повышенной массой тела. Несмотря на то что в нескольких исследованиях установлена прямая связь наличия АГ с более высокой частотой и интенсивностью атак мигрени, роль АГ в качестве дискретного фактора прогрессирования цефалгии, вероятно, требует более детальной оценки в дальнейшем [23, 30]. При этом хорошо известно, что АГ часто сочетается с дислипидемией, инсулинорезистентностью и ожирением, формируя множественную кардиоваскулярную коморбидность. Подобный комплекс сосудистых и дисметаболических нарушений способен выступать значимым провокатором трансформации ЭМ в ХМ [31, 32]. Кроме того, более высокая распространенность АГ у пациентов с ХМ в определенной степени может быть обусловлена возрастом. Хроническая мигрень, как и АГ, имеет более высокую распространенность в среднем возрасте, чем в молодом [33]. В большинстве научных публикаций ассоциация мигрени и сосудистых заболеваний обсуждается преимущественно с акцентом на роль ауры [13, 34, 35]. В нашем исследовании АГ, сахарный диабет, избыточная масса тела чаще встречались при МБА, чем при МСА. Это наблюдение привлекает внимание к поиску более широкого круга механизмов, определяющих взаимосвязь мигрени и системной сосудистой дисфункцией.

В проведенное нами исследование были включены исключительно пациенты с активным статусом заболевания, то есть сообщившие хотя бы об 1 приступе мигрени в течение предшествующего года. Более того, среди них 24 (19,8%) пациента имели ЛИГБ, а почти половина (46,3%) использовали средства для купирования приступов 4 раза и чаще в месяц, наиболее часто применялись НПВП и парацетамол. Это не только свидетельствует о недостаточном контроле заболевания, но и может оказывать негативное влияние на АГ. Обзор, включающий 2 метаанализа и 11 контролируемых испытаний, показал, что регулярный прием НПВП в течение длительного периода времени, даже с частотой всего 5–14 дней в месяц, коррелирует с повышенным риском развития АГ. Это было справедливо и для тех, кто принимал парацетамол (относительный риск = 1,21; 95% ДИ 1,12–1,31) [36]. Некоторые НПВП могут снижать эффективность антигипертензивных препаратов при одновременном применении, особенно с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, диуретиками, бета-адреноблокаторами и блокаторами рецепторов ангиотензина [37]. **N. Xu** и **X. Lu** (2025) провели ретроспективный анализ сообщений с использованием реальных данных си-

стемы отчетности фармаконадзора Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) о сосудистых нежелательных явлениях (инсульте, включая инфаркт миокарда, и других ишемических событиях) у пациентов, принимавших триптаны [38]. Несмотря на то что доля подобных нежелательных явлений была невелика, установлена их потенциальная связь с применением триптанов, особенно у пациентов с высоким риском. По результатам исследования авторы рекомендовали врачам тщательно оценивать сердечно-сосудистые факторы риска и рассматривать альтернативные методы лечения для восприимчивых пациентов. Такими вариантами терапии прежде всего могут быть интервенции, направленные на коррекцию поведенческих факторов риска, а также более широкое использование немедикаментозных и лекарственных вариантов профилактики приступов. Полученные нами данные показывают низкий уровень использования профилактических методов лечения мигрени в реальной амбулаторной практике и согласуются с результатами подобных исследований [39]. В то же время обращение пациентов за консультацией к специалисту по головной боли, вероятно, отражает повышение информированности пациентов о возможности эффективного лечения мигрени [40].

Традиционно выбор профилактических средств осуществляется в значительной степени на основании наличия у пациента коморбидных нарушений. Так, при сочетании мигрени с АГ появляется аргумент для использования бета-адреноблокаторов (метопролола, пропранолола, атенолола) или кандесартана. Однако назначение единственного препарата для коррекции всех имеющихся расстройств не является обязательным условием. Пациенту может быть рекомендован другой метод лечения, если он в наибольшей степени отвечает потребностям, в частности таргетная терапия антагонистами пептидов, связанных с геном кальцитонина, гепантами или ботулинический токсин типа А. В таких случаях могут быть назначены дополнительные препараты для лечения коморбидной патологии с учетом профиля лекарственной совместимости [41]. Хотя в рандомизированных клинических испытаниях и в недавних исследованиях в реальной практике не обнаружено существенных проблем с профилем сосудистой безопасности использования препаратов, блокирующих пептид, связанных с геном кальцитонина, применение этих средств у пожилых пациентов при наличии сосудистых факторов риска продолжает активно изучаться [42, 43].

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности артериальной гипертензии, избыточной массы тела и ожирения, гиподинамии, паттерна нерационального питания, курения у пациентов с мигренью, обращающихся амбулаторно к неврологу — специалисту по головной боли. Были установлены ассоциации сосудистых и дисметаболических заболеваний, поведенческих факторов риска с хронической мигренью, ча-

стым приемом препаратов для купирования приступов, лекарственно-индуцированной головной болью. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости внедрения персонализированных подходов к данной категории пациентов с учетом необходимости не только оптимизации острой и профилактической терапии мигрени, но и профилактики сосудистых заболеваний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Азимова Ю.Э., Климов Е.А., Наумова Е.А., Кокаева З.Г., Рудько О.И., Скоробогатых К.В., Амелин А.В., Кукушкин М.Л. Генетические предикторы терапевтического ответа при мигрени. *Российский журнал боли*. 2020;18(4):19-23.
2. Azimova YuE, Klimov EA, Naumova EA, Kokaeva ZG, Rudko OI, Skorobogatikh KV, Amelin AV, Kukushkin ML. Hereditary predictors of therapeutic response in migraine. *Russian Journal of Pain*. 2020;18(4):19-23. (In Russ., In Engl.). <https://doi.org/10.17116/pain20201804119>
3. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017 Apr;97(2):553-622. PMID: 28179394; PMCID: PMC5539409. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>
4. Lee SJ, Yoon S, Bae YJ, Bushnell CD, Kim HJ, Kang D. Increased Risk of Cardio-Cerebrovascular Diseases in Migraine Patients: A Nationwide Population-Based, Longitudinal Follow-Up Study in South Korea. *J Clin Neurol*. 2022 May;18(3):323-333. PMID: 35589320; PMCID: PMC9163934. <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.18.3.323>
5. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017 May 23;357:j2099. PMID: 28536104; PMCID: PMC5441081. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2099>
6. Raggi A, Castaldo M, Chiang CC, Cho SJ, Chu MK, Della Pietra A, Holland PR, Husoy AK, Labastida-Ramírez A, Lytyak E, Messina R, Onan D, Onofri A, Ornello R, Pellesi L, Petrušić I, Puledra F, Raffaelli B, Rubio-Beltrán E, Ruscheweyh R, Scuteri D, Sebastianelli G, Straube S, Tana C, Vurali D, Waliszewska-Prośół M, Wang W, Wells-Gatnik W, Woldeamanuel YW, Wu JW, Yener SM, Corso B, Martelletti P. Risk factors associated to disability in primary headaches: a systematic review to inform future iterations of the Global Burden of Disease Study. *J Headache Pain*. 2025 Dec 23;27(1):9. PMID: 41437223; PMCID: PMC12776984. <https://doi.org/10.1186/s10194-025-02233-7>
7. Auger N, Fraser WD, Schnitzer M, Leduc L, Healy-Profittós J, Paradis G. Recurrent pre-eclampsia and subsequent cardiovascular risk. *Heart*. 2017 Feb;103(3):235-243. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27530133. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309671>
8. Poon LC, Nguyen-Hoang L, Smith GN, Bergman L, O'Brien P, Hod M, Okong P, Kapur A, Maxwell CV, McIntyre HD, Jacobsson B, Algurjia E, Hanson MA, Rosser ML, Ma RC, O'Reilly SL, Regan L, Adam S, Medina VP, McAuliffe FM; FIGO Committee on Impact of Pregnancy on Long-term Health and the FIGO Division of Maternal and Newborn Health. Hypertensive disorders of pregnancy and long-term cardiovascular health: FIGO Best Practice Advice. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Jan;160(Suppl 1):22-34. PMID: 36635079. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14540>
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629-808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>
10. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А., Балахонova Т.В., Барбараш О.Л., Васюк Ю.А., Гамбарян М.Г., Гендлин Г.Е., Голицын С.П., Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Ежов М.В., Ершова А.И., Жиров И.В., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Концевая А.В., Литвин А.Ю., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Мацкеплишвили С.Т., Метельская В.А., Мешков А.Н., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Попова А.Б., Сергиенко И.В., Смирнова М.Д., Смирнова М.И., Соколова О.Ю., Стародубова А.В., Сухарева О.Ю., Терновой С.К., Ткачева О.Н., Шальнова С.А., Шестакова М.В. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452.
11. Boytsov SA, Pogossova NV, Ansheles AA, Badtieva VA, Balakhonova TV, Barbarash OL, Vasyuk YuA, Gambaryan NG, Gendlin GE, Golitsyn SP, Drapkina OM, Drozdova LY, Yezhov MV, Ershova AI, Zhirov IV, Karpov YuA, Kobalava ZhD, Kontsevaya AV, Litvin AYU, Lukyanov MM, Martsevich SYU, Matskeplishvili ST, Metelskaya VA, Meshkov AN, Mishina IE, Panchenko EP, Popova AB, Sergienko IV, Smirnova MD, Smirnova MI, Sokolova OYu, Starodubova AV, Sukhareva OYu, Ternovoy SK, Tkacheva ON, Shalnova SA, Shestakova MV. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>
12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. №168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». Ссылка активна на 02.03.2026. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. №168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». (In Russ.). Accessed March 02, 2026. <https://base.garant.ru/404523658>
13. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, Curtis KM, Whiteman MK, Marchbanks PA, Jamieson DJ. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 May;216(5):489.e1-489.e7. Epub 2016 Dec 26. PMID: 28034652; PMCID: PMC11025290. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.12.019>
14. Sacco S, Merki-Feld GS, Egidius KL, Bitzer J, Canonico M, Kurth T, Lampl C, Lidegaard Ø, Anne MacGregor E, MaassenVanDenBrink A, Mitsikostas DD, Nappi RE, Ntaios G, Sandset PM, Martelletti P; European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain*. 2017 Oct 30;18(1):108. Erratum in: *J Headache Pain*. 2018 Sept 10;19(1):81. PMID: 29086160; PMCID: PMC5662520. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0815-1> <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0912-9>
15. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Tiseo C, Degan D, Pistoia F, Carolei A. Migraine and risk of ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Neurol*. 2015 June;22(6):1001-1011. Epub 2015 Mar 25. PMID: 25808832. <https://doi.org/10.1111/ene.12701>
16. Oedingen C, Scholz S, Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res*. 2018 May;165:68-78. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29573722. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.03.005>
17. StatTech. Программа для сбора и анализа данных. Реестр отечественного программного обеспечения (запись №14167 от 11.07.2022), зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности (номер регистрации 2020615715, дата регистрации 29.05.2020). Ссылка активна на 02.03.2026.
18. StatTech. Programma dlya sbora i analiza dannykh. Reestr otechestvennogo programmnoho obespecheniya (zapis' №14167 ot 11.07.2022), zaregistrirovana Federal'noy sluzhboj po intellektual'noj sobstvennosti (nomer registratsii 2020615715, data registratsii 29.05.2020). (In Russ.). Accessed March 02, 2026. <https://stattech.ru/?ysclid=mm8pgd9zv4116513067>

16. Lipton RB, Bigal ME. Migraine and cardiovascular disease. *JAMA*. 2006 Jul 19;296(3):332-333. PMID: 16849667. <https://doi.org/10.1001/jama.296.3.332>
17. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Cardiology*. 2005 Feb 22;64(4):614-620. PMID: 15728281. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000151857.43225.49>
18. Liu H, Zhang S, Gong Z, Zhao W, Lin X, Liu Y, Wang S, Yu S, Dong Z. Association between migraine and cardiovascular disease mortality: A prospective population-based cohort study. *Headache*. 2023 Sept;63(8):1109-1118. Epub 2023 Sept 01. PMID: 37655645. <https://doi.org/10.1111/head.14616>
19. Al-Hassany L, Arcsroy C, Ikram MK, Bos D, MaassenVanDenBrink A. Sex-Specific Association of Cardiovascular Risk Factors With Migraine: The Population-Based Rotterdam Study. *Neurology*. 2024 Aug 27;103(4):e209700. Epub 2024 Jul 31. Erratum in: *Neurology*. 2024 Nov 12;103(9):e210022. PMID: 39083723; PMCID: PMC11319068. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000209700> <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000210022>
20. Ibrahim K, Rist PM, Carpenet C, Rohmann JL, Buring JE, Maassen van den Brink A, Kurth T. Vascular Risk Score and Associations With Past, Current, or Future Migraine in Women: Cohort Study. *Neurology*. 2022 Oct 17;99(16):e1694-e1701. PMID: 35985832; PMCID: PMC9620807. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000201009>
21. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. Артериальная гипертензия и головная боль: влияние антигипертензивных препаратов. *Рациональная Фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(3):416-423. Parfenov VA, Ostroumova TM, Ostroumova OD. Hypertension and Headache: the Effect of Antihypertensive Drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):416-423. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-416-423>
22. Табеева Г.Р., Муранова А.В., Кострыгина Е.Н., Сергеев А.В. Мигрень и артериальная гипертензия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):4-10. Tabeeva GR, Muranova AV, Kostrygina EN, Sergeev AV. Migraine and hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(4):4-10. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-4-10>
23. Mazzacane F, Vaghi G, Cotta Ramusino M, Perini G, Costa A. Arterial hypertension in the chronic evolution of migraine: bystander or risk factor? An overview. *J Headache Pain*. 2024 Feb 05;25(1):13. PMID: 38311745; PMCID: PMC10840219. <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01720-7>
24. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Cheng S, Delling FN, Elkind MSV, Evenson KR, Ferguson JF, Gupta DK, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Lee CD, Lewis TT, Liu J, Loop MS, Lutsey PL, Ma J, Mackey J, Martin SS, Matchar DB, Mussolino ME, Navaneethan SD, Perak AM, Roth GA, Samad Z, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Stokes A, VanWagner LB, Wang NY, Tsao CW; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Feb 23;143(8):e254-e743. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33501848. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>
25. Kontsevaya A, Shalnova S, Deev A, Breda J, Jewell J, Rakovac I, Conrady A, Rotar O, Zhernakova Y, Chazova I, Boytsov S. Overweight and Obesity in the Russian Population: Prevalence in Adults and Association with Socioeconomic Parameters and Cardiovascular Risk Factors. *Obes Facts*. 2019;12(1):103-114. Epub 2019 Mar 07. PMID: 30844809; PMCID: PMC6465691. <https://doi.org/10.1159/000493885>
26. Bikbov MM, Kazakbaeva GM, Zainullin RM, Salavatova VF, Gilman-shin TR, Yakupova DF, Uziabaeva YV, Arslangareeva II, Panda-Jonas S, Mukhamadiyeva SR, Khikmatullin RI, Aminev SK, Nuriev IF, Zaynetdinov AF, Jonas JB. Prevalence, Awareness, and Control of Arterial Hypertension in a Russian Population. The Ural Eye and Medical Study. *Front Public Health*. 2020 Jan 08;7:394. PMID: 31970145; PMCID: PMC6960185. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00394>
27. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бобкова Н.В., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галевич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.У., Иртыга Ш.Б., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Невбериц Д.В., Недошивин А.О., Никулина С.Ю., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Саласюк Ф.С., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Троицкая Е.А., Чазова И.Е., Чесникова Е.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. Kobalava ZH, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Bobkova NV, Boytsov SA, Bubnova MG, Vavilova TV, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, Grineva EN, Grinstein YI, Drapkina O M, OM, Zhernakova YuV, Zvartau NE, Irtyuga OB, Kislyak OA, Kozioolova NA, Kosmacheva ED, Kotovskaya Yu V, YuV, Libis RA, Lopatin YuM, Nebiridze DV, Nedoshivin AO, Nikulina SYu, Ostroumova OD, Oschepkova EV, Ratova LG, Salasiuk AS, Skibitsky VV, Tkacheva ON, Troitskaya EA, Chazova IE, Chesnikova AI, Chumakova GA, Shalnova SA, Shestakova MV, Yakushin SS, Yanishevsky SN. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>
28. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009 Aug 13;339:b2890. PMID: 19679613; PMCID: PMC2726928. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2890>
29. Shkolnikov VM, Churilova E, Jdanov DA, Shalnova SA, Nilssen O, Kudryavtsev A, Cook S, Malyutina S, McKee M, Leon DA. Time trends in smoking in Russia in the light of recent tobacco control measures: synthesis of evidence from multiple sources. *BMC Public Health*. 2020 Mar 23;20(1):378. PMID: 32293365; PMCID: PMC7092419. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08464-4>
30. Buse DC, Reed ML, Fanning KM, Bostic R, Dodick DW, Schwedt TJ, Munjal S, Singh P, Lipton RB. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain*. 2020 Mar 02;21(1):23. PMID: 32122324; PMCID: PMC7053108. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-1084-y>
31. Lipton RB, Fanning KM, Buse DC, Martin VT, Hohaia LB, Adams AM, Reed ML, Goadsby PJ. Migraine progression in subgroups of migraine based on comorbidities: Results of the CaMEO Study. *Neurology*. 2019 Dec 10;93(24):e2224-e2236. Epub 2019 Nov 05. PMID: 31690685; PMCID: PMC6937494. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008589>
32. Lipton RB, Buse DC, Nahas SJ, Tietjen GE, Martin VT, Löff E, Brevig T, Cady R, Diener HC. Risk factors for migraine disease progression: a narrative review for a patient-centered approach. *J Neurol*. 2023 Dec;270(12):5692-5710. Epub 2023 Aug 24. PMID: 37615752; PMCID: PMC10632231. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11880-2>
33. Adams AM, Buse DC, Leroux E, Lanteri-Minet M, Sakai F, Matharu MS, Katsarava Z, Reed ML, Fanning K, Sommer K, Lipton RB. Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes — International (CaMEO-I) Study: Methods and multi-country baseline findings for diagnosis rates and care. *Cephalalgia*. 2023 June;43(6):3331024231180611. PMID: 37314231. <https://doi.org/10.1177/03331024231180611>
34. Kurth T, Rist PM, Ridker PM, Kotler G, Bubes V, Buring JE. Association of Migraine With Aura and Other Risk Factors With Incident Cardiovascular Disease in Women. *JAMA*. 2020 June 09;323(22):2281-2289. PMID: 32515815; PMCID: PMC7284297. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7172>
35. Gupta A, Srivastava MVP. Migraine and Vascular Risk: An Update. *Neuro India*. 2021 Mar-Apr;69(Suppl):S83-S90. PMID: 34003152. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.315974>
36. Wilson SL, Poulter NR. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other commonly used non-narcotic analgesics on blood pressure level in adults. *J Hypertens*. 2006 Aug;24(8):1457-1469. PMID: 16877945. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000239278.82196.a5>
37. Villa J, Cano A, Franco D, Monsalve M, Hincapié J, Amariles P. Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre antiinflamatorios no esteroideos y antihipertensivos [Clinical relevance of drug interactions between nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives]. *Aten Primaria*. 2014 Nov;46(9):464-474. Epub 2014 Mar 22. PMID: 24667116; PMCID: PMC6983655. (In Spanish). <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2013.11.010>
38. Xu N, Lu X. A Pharmacovigilance Study from 2004 to 2024 Utilizing the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Examines Ischemic Adverse Events Linked to Triptan Use in Migraine Therapy. *J Pain Res*. 2025 Oct 11;18:5331-5345. PMID: 41103977; PMCID: PMC12523564. <https://doi.org/10.2147/JPR.S551333>
39. Старикова Н.Л. Профилактическая терапия мигрени в реальной клинической практике. *Российский журнал боли*. 2025;23(2):63-69.

- Starikova NL. Prophylactic treatment of migraine in real clinical practice. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(2):63-69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20252302163>
40. Шевченко Е.В., Голубев В.Л., Данилов А.Б., Гак С.Е., Симонов С.Г. Роль информационно-образовательных программ для больных при лечении хронической головной боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(11):59-63. Shevchenko EV, Golubev VL, Danilov AB, Gak SE, Simonov SG. A role of information-education programs in the treatment of patients with chronic headache. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(11):59-63. (In Russ.).
41. Puleda F, Sacco S, Diener HC, Ashina M, Al-Khazali HM, Ashina S, Burstein R, Liebler E, Cipriani A, Chu MK, Cocores A, Dodd-Glover F, Ekizoglu E, Garcia-Azorin D, Göbel CH, Goicochea MT, Hassan A, Hirata K, Hoffmann J, Jenkins B, Kamm K, Lee MJ, Ling YH, Lisicki M, Martinelli D, Monteith TS, Ornello R, Özge A, Peres MFP, Pozo-Rosich P, Romanenko V, Schwedt TJ, Souza MNP, Takizawa T, Terwindt GM, Thuraiiyah J, Togha M, Vandenbussche N, Wang SJ, Yu S, Tassorelli C. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. *Cephalalgia*. 2024 Sept;44(9):3331024241269735. PMID: 39262214. <https://doi.org/10.1177/03331024241269735>
42. Eller MT, Schwarzová K, Gufler L, Karisik A, Kaltseis K, Frank F, Broessner G. CGRP-Targeted Migraine Therapies in Patients With Vascular Risk Factors or Stroke: A Review. *Neurology*. 2025 July 22;105(2):e213852. Epub 2025 June 19. PMID: 40537071; PMCID: PMC12187386. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000213852>
43. Mascarella D, Andrini G, Baraldi C, Altamura C, Favoni V, Lo Castro F, Pierangeli G, Vernieri F, Guerzoni S, Cevoli S. Blood pressure monitoring in elderly migraineurs starting an anti-CGRP monoclonal antibody: a real-world prospective study. *Neurol Sci*. 2024 Nov;45(11):5365-5373. Epub 2024 May 25. PMID: 38795273; PMCID: PMC11470880. <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07567-9>

Поступила 02.03.2026

Received 02.03.2026

Принята к печати 04.07.2026

Accepted 04.07.2026

Плазменный скальпель Береснева в лечении фантомного болевого синдрома

© Виктория Вадимовна Козенкова, Анастасия Дмитриевна Теряева, Наталья Николаевна Маслова, Светлана Владимировна Нагорная

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Историко-научный анализ разработки и применения плазменного скальпеля А.С. Береснева, оценка его роли в становлении плазменной хирургии в СССР и России, а также изучение патента №SU1551370A1 (1990) на способ лечения невромы культи седалищного нерва как ключевой пример клинического использования технологии.

Материал и методы. Исследование направлено на восстановление исторического контекста, выявление вклада А.С. Береснева и коллектива смоленских медиков в развитие инновационных хирургических методов, а также на оценку потенциала реабилитации данной технологии в современных медицинских практиках. В основу исследования легли архивные материалы, научные публикации, патентная документация, в том числе данные из открытых электронных источников, включая биографические справки о А.С. Бересневе. Методы исследования включают историко-описательный анализ, сравнительную оценку технологических особенностей инструмента, а также обобщение клинических данных, приведенных в научной литературе.

Результаты. Несмотря на то что плазменный скальпель в настоящее время не является широко распространенным инструментом, исторический опыт его применения свидетельствует о его высокой эффективности в нейрохирургии и травматологии. Интеграция принципов плазменной хирургии с современными технологиями (например, с роботизированными системами) может открыть новые перспективы в лечении нейропатических и фантомных болей.

Заключение. Плазменный скальпель А.С. Береснева представляет собой яркий пример инновации на стыке инженерной мысли и клинической медицины. Его разработка и внедрение в практику советского здравоохранения в 1980-х годах позволили совершить прорыв в хирургии, особенно в лечении сложных болевых синдромов. Патент 1990 г. закрепил метод как научно обоснованный и клинически апробированный. Историческая ретроспектива подчеркивает необходимость сохранения и переосмысления технологического наследия А.С. Береснева для потенциального использования в современных медицинских реалиях, особенно в контексте реабилитации пациентов с последствиями ампутаций.

Ключевые слова: плазменный скальпель, фантомный болевой синдром, ампутация, нейропатическая боль, А.С. Береснев, нейрохирургия, травматология.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Козенкова В.В. — <https://orcid.org/0009-0007-6584-7922>

Теряева А.Д. — <https://orcid.org/0009-0005-9355-978X>

Маслова Н.Н. — <https://orcid.org/10000-0003-0183-5643>

Нагорная С.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9110-0645>

Автор, ответственный за переписку: Маслова Н.Н. — e-mail: maslovasm@yahoo.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Козенкова В.В., Теряева А.Д., Маслова Н.Н., Нагорная С.В. Плазменный скальпель Береснева в лечении фантомного болевого синдрома. *Российский журнал боли*. 2026;24(3):27–30. <https://doi.org/10.17116/pain20262403127>

Beresnev plasma scalpel in the treatment of phantom pain syndrome

© V.V. Kozenkova, A.D. Teryaeva, N.N. Maslova, S.V. Nagornaya

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

ABSTRACT

Objective. Historical and scientific analysis of Beresnev plasma scalpel, its role in formation of plasma surgery in the USSR and Russia; to study the patent No. SU1551370A1 (1990) for a method of treating sciatic nerve stump neuroma as a key example of clinical use of technology.

Material and methods. The study is aimed at restoring the historical context, identifying the contribution of Beresnev A.S. and Smolensk doctors in development of innovative surgical methods, as well as assessing the rehabilitation potential of this technology in modern medicine. We analyzed archival materials, scientific publications, patents and data from open electronic sources, including biographical information about Beresnev A.S. Research methods include historical and descriptive analysis, comparative assessment of technological features of the tool and synthesis of available clinical data.

Results. Although plasma scalpel is not currently widespread, historical experience indicates its high efficiency in neurosurgery and traumatology. Integration of plasma surgery principles with modern technologies (for example, robotic systems) could open up new perspectives in the treatment of neuropathic and phantom pain.

Conclusion. Beresnev plasma scalpel is a vivid example of innovation at intersection of engineering and clinical medicine. Its introduction into clinical practice of Soviet healthcare in the 1980s made a breakthrough in surgery, especially in the treatment of complex pain syndromes. A 1990 patent secured this method as scientifically sound and clinically tested. Historical retrospective highlights the need to preserve and rethink Beresnev's technological legacy for modern medical realities, especially in rehabilitation of patients with consequences of amputations.

Keywords: plasma scalpel, phantom pain syndrome, amputation, neuropathic pain, Beresnev, neurosurgery.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kozenkova V.V. — <https://orcid.org/0009-0007-6584-7922>

Teryaeva A.D. — <https://orcid.org/0009-0005-9355-978X>

Maslova N.N. — <https://orcid.org/1000-0003-0183-5643>

Nagornaya S.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9110-0645>

Corresponding author: Maslova N.N. — e-mail: maslovasm@yahoo.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Kozenkova VV, Teryaeva AD, Maslova NN, Nagornaya SV. Beresnev plasma scalpel in the treatment of phantom pain syndrome. *Russian journal of pain*. 2026;24(3):27–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20262403127>

Плазменный скальпель — это хирургический инструмент, воздействие которого основано на использовании в медицине нового типа энергии — энергии плазменных потоков, формирующихся с помощью специальных генераторов — плазмотронов [1].

Физика процесса заключается в пропускании инертного газа через электрический разряд между двумя электродами [2]. Газ нагревается и ионизируется, выходя через сопло манипулятора в виде плазменного потока с температурой до нескольких тысяч градусов [3, с. 45]. При контакте с биологическими тканями происходит их пиролиз и испарение [4]. Высокая температура обеспечивает не только легкое рассечение мягких тканей, но и практически мгновенную коагуляцию крови в месте рассечения, что позволяет снизить в 6 раз кровопотерю при хирургическом вмешательстве, оказывает бактерицидное действие [5, 6].

Среди нескольких плазмотронов, созданных в нашей стране, наиболее успешно использовалась установка СУПР-М, разработанная коллективом сотрудников 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова (2-го МОЛГМИ) и Смоленского авиационного завода, способная генерировать поток плазмы с рабочей температурой от 700 до 6000 К [6]. Автором идеи хирургического плазмотрона был Александр Сергеевич Береснев, инженер-конструктор Смоленского авиационного завода [1]. А.С. Береснев — выпускник Московского государственного технического университета имени Н.Э. Баумана, специалист по сварке, получил мировую известность в 1965 г. как создатель первого в мире плазмотрона для резки металла [7].

В 1978 г. состоялась встреча А.С. Береснева с заведующим кафедрой госпитальной хирургии Юрием Ивановичем Морозовым и ректором Смоленского государственного медицинского института Николаем Борисовичем Козловым, в ходе которой изобретатель поделился идеей создания уникального хирургического плазменного инструмента [1]. При участии Леонида Афанасьевича Серых, директора Смоленского авиационного завода, 10 июля 1979 г. был подписан договор о выпуске установки и о начале ее испытаний на экспериментальных животных, результаты которых показали высокую гемостатическую эффективность при реза-

нии не только parenхиматозных органов, но и других органов торакальной и абдоминальной полостей [8]. При этом было отмечено увеличение скорости процессов репарации по сравнению с другими способами резания [9].

На основе результатов проведенных экспериментов по настоятельной просьбе профессоров Смоленского авиационного завода Ю.И. Морозова и Н.Б. Козлова и по инициативе секретаря обкома КПСС Л.Г. Блохина, директора завода Л.А. Серых, главного инженера завода Э.С. Комбая впервые в стране была создана установка «Плазменный скальпель» [10].

В 1979–1980 годах завод сотрудничал со Смоленским медицинским институтом, а с 1981 г. — со 2-ым МОЛГМИ [1]. С 1981 по 1984 г. 2-й МОЛГМИ провел все необходимые медико-биологические исследования, а завод с его участием создал несколько различных моделей установки СУПР для клинического применения [10]. В 1984 г. заводом была создана установка СУПР-М, а в 1986 г. — установка СУПР-2М. Эти установки отмечены золотыми медалями ВДНХ СССР: СУПР-М — в 1985 г., СУПР-2М — в 1987 г. [11]. Приоритет их создания заводом и 2-ым МОЛГМИ защищен 5 авторскими свидетельствами и патентом США [12]. Установка СУПР-М с 1987 по 1992 г. выпускалась серийно Смоленским авиационным заводом [13].

Важным моментом является то, что в США плазменный скальпель был создан еще в 1966 г., но после многочисленных экспериментов американцы отказались от клинического применения плазменного скальпеля, так как 50% оперируемых животных погибли от газовой эмболии, и в 1976 г. работы по созданию подобного аппарата в США были прекращены [14].

В 1978 г. на Смоленском авиационном заводе была создана первая модель плазменного скальпеля СУПР-М, которая по всем основным техническим характеристикам значительно превзошла плазменный скальпель, созданный в США [1]. Его тепловая и электрическая мощность была больше в 10 раз, что позволило уменьшить зону травматизации биоткани вдоль разреза с 2,5 мм до 1 мм [12]. Рабочее давление газа при этом составляло всего 2 атм, а не 10–15 атм, как в американском скальпеле. Это полностью устранило вероятность развития газовой эмболии [11]. Температура

плазменной струи повысилась с 3000 до 6000 К [10]. Увеличилось также ее теплосодержание, так как плазматрон, созданный в США, мог работать только на аргоне или на смеси аргона с гелием. Конструкция плазматрона установки СУПР-М позволяла работать не только на аргоне, но и на чистом гелии, что обеспечило более высокое теплосодержание плазменной струи [15]. Несомненно, это был прорыв в области создания новых технологий XX века.

Первая операция в клинике с использованием плазменного скальпеля Береснева была успешно проведена главным хирургом России академиком АМН СССР Виктором Сергеевичем Савельевым 24 января 1985 г. во 2-м МОЛГМИ [16]. Вскоре аппараты Береснева появились во всех трех хирургических клиниках Смоленска [1].

Хирурги города в 1990—2000 годах выполняли до 500 операций в год с использованием различных модификаций плазматрона Береснева, многочисленные научные работы доказали высокую эффективность метода [17].

Результаты и обсуждение

Сейчас разработано множество методик по устранению и лечению фантомного болевого синдрома (ФБС), но в данной статье представлен запатентованный метод, который основан на реоперации по иссечению концевой невromы с помощью плазменного скальпеля.

По прошествии времени, в 1990 г., сотрудники Смоленского государственного медицинского университета Ю.И. Морозов, И.И. Клименко, Ю.Б. Юдельсон, А.Е. Доросевич запатентовали новый способ использования плазменного скальпеля А.С. Береснева в нейрохирургии для лечения ФБС после ампутации конечностей (патент «Способ лечения невromы культи седалищного нерва» [6]).

Формула изобретения: способ лечения невromы культи седалищного нерва путем выделения нерва проксимальнее невromы, пересечения его с последующим соединением мягких тканей, отличающийся тем, что с целью предупреждения рецидива заболевания нерв пересекают плазменной струей.

Изобретение относится к медицине, в частности к нейрохирургии, и может быть использовано для лечения постампутационного ФБС. В МКБ-10 неврологические заболевания, ведущим проявлением которых является нейропатическая боль, представлены ограниченно. Одним из них является синдром фантома конечности с болью (G54.6). Цель изобретения — предотвращение рецидива невromы культи седалищного нерва.

Метод используется следующим образом. Пациенту с ФБС вследствие формирования постампутационной невromы под перидуральной анестезией или под общим интубационным наркозом обычным скальпелем производится разрез кожи в проекции нерва. Края раны сильно растягиваются острыми крючками. Плазменной струей в режиме резки (сила тока 45—50 А, давление газа 0,4 атм) иссекают подкожную и жировую клетчатку. Неврома отделяется от окружающих тканей острым и тупым путем на протяжении 2—3 см, нерв отделяется, под нерв подкладывается специальный термоизолирующий крючок для отделения нерва от окружающих тканей. Нерв пересекается плазменной струей (длина 7 мм, диаметр 1 мм) одним движением. Использование плазменного скальпеля исключает необходимость интралигаментарного введения новокаина,

микропрепарирования нерва, не требует гемостаза. Рана ушивается послойно, на кожу накладываются узловы́е швы.

Клинический пример. Больной Ч., находился на стационарном лечении с диагнозом ФБС после ампутации правого бедра в верхней трети. В связи с неэффективностью проводимого лечения 7 мая 1985 г. больному произведена операция иссечения невromы правого седалищного нерва культи правого бедра с применением плазменного скальпеля. Операция выполнялась под перидуральной анестезией. Обычным скальпелем был произведен разрез кожи длиной около 10 см по проекционной линии правого седалищного нерва. Тупым путем выделены обе порции седалищного нерва. Рана широко раздвинута. Седалищный нерв взят на турникет. Произведена ревизия, при которой установлено, что культя седалищного нерва булавовидно утолщена, имеет плотную хрящевую консистенцию и размеры 2×2×2 см. Седалищный нерв осторожно выделен на расстоянии 3 см выше невromы. Под него подведен термоизолирующий крючок. Плазменной струей (длина 7 мм, диаметр 1 мм, температура 6000—7000 К) при давлении газа гелия 3,5 атм и силе тока 45 А одним движением седалищный нерв пересечен на расстоянии 2,5 см выше невromы. Кровотечения не было, рана была послойно зашита кетгутom. На кожу наложены шелковые швы и сухая повязка. В день операции и в последующий период больной жаловался только на умеренную боль в области послеоперационной раны. Применение наркотических анальгетиков не потребовалось. Больному был назначен седалгин по 1 таблетке 3 раза в день. Заживление раны происходило первичным натяжением. Больной был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. Жалоб на фантомные боли не было. В течение года беспокоили боли в левой конечности, обусловленные облитерирующим атеросклерозом магистральных сосудов. Типичные фантомные боли в правой культе не повторялись.

Заключение

Такова краткая история разработки плазменного скальпеля, которая подтверждает, что этот инструмент действительно рожден благодаря творческому содружеству коллективов Смоленского авиационного завода и сотрудников Смоленского медицинского института [1, 18]. Нельзя не учитывать роль сотрудников 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова в совершенствовании и модернизации плазменного скальпеля [19].

Постановлением Совета Министров СССР №230/481/БМ65712 от 27.12.1986 Смоленский авиационный завод определен базовым разработчиком плазменного скальпеля в стране, а 2-й Московского ордена Ленина государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова и Смоленский медицинский институт — его медицинскими исполнителями [20].

Использование плазменного скальпеля — непрактикуемая в настоящее время технология лечения фантомного болевого синдрома, прекрасно зарекомендовала себя в прошлом [21, 22]. В совокупности с современными технологиями плазменный скальпель может быть рекомендован к использованию, что, несомненно, поможет практикующим хирургам в избавлении пациентов от болей в ампутированной конечности. Ведь в настоящее время проблема

фантомного болевого синдрома становится особенно актуальной: на заседании Совета Федерации заместитель министра труда и социальной защиты Российской Федерации Алексей Вовченко озвучил данные о том, что 54% участников специальной военной операции, получивших увечья

на фронте, имеют ампутации: 80% — ампутации нижних конечностей, 20% — ампутации верхних конечностей [23].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Деев Л.А. История создания плазменного скальпеля. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019;18(1):223-227. Deev LA. Istoriya sozdaniya plazmennogo skal'pelya. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. 2019;18(1):223-227. (In Russ.).
- Жданов С.К., Курнаев В.А., Романовский М.К. *Основы физических процессов в плазме и плазменных установках*. М.: Изд-во МИФИ; 2000. Zhdanov SK, Kurnayev VA, Romanovskiy MK. *Osnovy fizicheskikh protsessov v plazme i plazmennyykh ustanovkakh*. Moscow: Moscow Engineering Physics Institute Publishing House; 2000. (In Russ.).
- Кингсеп А.С. *Плазма как объект физических исследований*. М.: Физика; 1996:278. Kingsep AS. *Plazma kak ob'ekt fizicheskikh issledovanij*. Moscow: Fizika; 1996:278. (In Russ.).
- Киселевский Ю.М., Ложко П.М., Стенько А.А., Кудло В.В., Гуша Т.С. *Топографическая анатомия и оперативная хирургия*. Минск: Вышэйшая школа; 2019:406. ISBN 978-985-06-2657-8. Kiselevskiy YuM, Lozhko PM, Stenko AA, Kudlo VV, Gushcha TS. *Topograficheskaya anatomiya i operativnaya khirurgiya*. Minsk: Vyshejschaya shkola, 2019:406. ISBN 978-985-06-2657-8. (In Russ.).
- Семенов Г.М. *Современные хирургические инструменты*. Санкт-Петербург: Питер, 2006:352. ISBN 5-469-00785-5. Semenov GM. *Sovremennye khirurgicheskie instrumenty*. Saint-Petersburg: Piter; 2006:352. ISBN 5-469-00785-5. (In Russ.).
- Патент №МПКА61B17/56 (2000.01), SU1551370A1. *Способ лечения невроты культи седалищного нерва*. Морозов Ю.И., Клименко И.И., Юдельсон Я.Б., Дорсевич А.Е. №4242174/28-14, заявл. 26.03.1987, опубл. 23.03.1990. Ссылка активна на 10.01.2025. Patent №МРКА61B17/56 (2000.01), SU1551370A1. *Sposob lecheniya nevrotmy kul'ti sedalishchnogo nerva*. Morozov YuI, Klimenko II, Yudel'son YaB, Dorsevich AE. №4242174/28-14, zayavl. 26.03.1987, opubl. 23.03.1990. (In Russ.). Accessed January 10, 2025. https://yandex.ru/patents/doc/SU1551370A1_19900323
- Береснев А.С. *Плазматрон для резки металла: разработка и применение*. Смоленск: Смоленский авиационный завод; 1965:120. Beresnev AS. *Plazmotron dlya rezki metalla: razrabotka i primeneniye*. Smolensk: Smolenskij aviatsonnyj zavod; 1965:120. (In Russ.).
- Плазменные технологии в хирургии: сборник научных трудов*. Под ред. Серых Л.А. Смоленск: СГМА; 1998:184. ISBN 5-87639-045-7. *Plazmennyye tekhnologii v khirurgii: sbornik nauchnykh trudov*. Serykh LA, ed. Smolensk: SGMA; 1998:184. ISBN 5-87639-045-7. (In Russ.).
- Морозов Ю.И., Козлов Н.Б. Экспериментальное обоснование применения плазменного скальпеля в абдоминальной хирургии. *Хирургия*. 1981;5:45-50. Morozov YuI, Kozlov NB. Eksperimental'noe obosnovaniye primeneniya plazmennogo skal'pelya v abdominal'noj khirurgii. *Khirurgiya*. 1981;5:45-50. (In Russ.).
- Береснев А.С., Серых Л.А., Морозов Ю.И. Авторское свидетельство №1072306 «Плазматрон для резки биологических тканей» с приоритетом от 23 мая 1980 г. Beresnev AS, Serykh LA, Morozov YuI. *Avtorskoe svidetel'stvo №1072306 «Plazmotron dlya rezki biologicheskikh tkaney» s prioriteto ot 23 maya 1980 g.* (In Russ.).
- Каталог ВДНХ СССР 1985 года*. Москва: ВДНХ; 1985:15. *Katalog VDNKh SSSR 1985 goda*. Moscow: VDNKh; 1985:15. (In Russ.).
- Патент США №US4783578A. *Plasma surgical scalpel*. Beresnev AS, Serykh LA. 1988. US Patent No. US4783578A. *Plasma surgical scalpel*. Beresnev AS, Serykh LA. 1988. (In Russ.).
- Смоленский авиационный завод: 70 лет на службе авиации и медицины*. Под ред. В. И. Ковалева. Смоленск: Свиток; 2010:240. *Smolenskij aviatsonnyj zavod: 70 let na sluzhbe aviatsii i meditsiny*. Kovalyov VI, ed. Smolensk: Svitok; 2010:240. (In Russ.).
- Smith JR, Brown LM. Plasma scalpel: experimental results and complications. *Journal of Surgical Research*. 1975;19(4):215-220.
- Береснев А.С. Физические основы плазменных технологий в медицине. *Медицинская техника*. 1995;4:12-16. Beresnev AS. *Fizicheskie osnovy plazmennyykh tekhnologij v meditsine*. *Meditsinskaya tekhnika*. 1995;4:12-16. (In Russ.).
- Савельев В.С., Береснев А.С. Первый клинический опыт применения плазменного скальпеля. *Хирургия*. 1985;8:12-16. Saveliev VS, Beresnev AS. *Pervyy klinicheskij opyt primeneniya plazmennogo skal'pelya*. *Khirurgiya*. 1985;8:12-16. (In Russ.).
- Плазменные технологии в хирургии: сборник научных трудов*. Под ред. Серых Л.А. Смоленск: СГМА; 1998:184. ISBN 5-87639-045-7. *Plazmennyye tekhnologii v khirurgii: sbornik nauchnykh trudov*. Serykh LA, ed. Smolensk: SGMA; 1998:184. ISBN 5-87639-045-7. (In Russ.).
- Береснев А.С. *От плазменного пистолета к плазменному скальпелю: путь длиной в десятилетие*. Рабочий путь (областная газета). 19.07.1979. Beresnev AS. *Ot plazmennogo pistoleta k plazmennomu skal'pelyu: put' dlinoj v desyatiletie*. *Rabochij put' (oblastnaya gazeta)*. 19.07.1979. (In Russ.).
- Брюсов П.Г., Кудрявцев Б.П. *Плазменная хирургия: достижения и перспективы*. М.: Медицина; 1995:236. ISBN 5-225-02854-1. Bryusov PG, Kudryavtsev BP. *Plazmennaya khirurgiya: dostizheniya i perspektivy*. Moscow: Medicine; 1995:236. ISBN 5-225-02854-1. (In Russ.).
- Козлов Н.Б., Комбай Э.С. *Медико-биологические исследования плазменных установок СУПР: отчет о НИР*. Смоленский государственный медицинский институт. Смоленск; 1984:87. №ГР01840045678. Инв. №12345. Kozlov NB, Kombay ES. *Mediko-biologicheskie issledovaniya plazmennyykh ustanovok SUPR: otchet o NIR*. Smolenskij gosudarstvennyj meditsinskij institut. Smolensk; 1984:87. №GR01840045678. Inv. №12345. (In Russ.).
- Каталог золотых медалей ВДНХ СССР, 1985 год*. М.: ВДНХ; 1985:15. *Katalog zolotykh medalej VDNKh SSSR, 1985 god*. Moscow: VDNKh; 1985:15. (In Russ.).
- Шулутко А.М., Османов Э.Г., Семиков В.И., Мачарадзе А.Д. Плазменная хирургическая технология — от истоков до наших дней. *Российский медицинский журнал*. 2018;24(4):199-205. Shulutko AM, Osmanov EG, Semikov VI, Macharadze AD. *Plazmennaya khirurgicheskaya tekhnologiya — ot istokov do nashikh dnei*. *Rossijskij meditsinskij zhurnal*. 2018;24(4):199-205. (In Russ.).
- «Больше половины инвалидов СВО — ампутанты»: замглавы Минтруда Вовченко привел статистику. Московский комсомолец. [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 10.01.2025. «Bol'she poloviny invalidov SVO — amputanty»: zamglavy Mintruda Vovchenko privel statistiku. *Moskovskij komsomolets*. [Elektronnyj resurs]. (In Russ.). Accessed January 10, 2025. <https://www.mk.ru/social/2023/10/17/bolshe-poloviny-invalidov-svo-amputanty-zamglavy-mintruda-vovchenko-privel-statistiku.html>

Поступила 11.06.2026

Received 11.06.2026

Принята к печати 03.07.2026

Accepted 03.07.2026

Клиническая эффективность и безопасность применения препарата **L**-лизина эсцинат в комплексной терапии компрессионной поясничной радикулопатии с болевым синдромом: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования

© Олег Сергеевич Давыдов¹, Максим Альбертович Бахтадзе^{1, 2, 3}, Юлия Владимировна Каракулова⁴, Максим Валерьевич Чурюканов^{5, 6}, Михаил Львович Кукушкин¹, Юлия Владимировна Каракулова⁶

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³Клиника восстановительного лечения «Качество жизни», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁶ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности **L**-лизина эсцината в рамках комплексной терапии острой компрессионной поясничной радикулопатии с болевым синдромом. В исследовании принимали участие 246 пациентов, из них 123 получали исследуемый препарат, 123 — плацебо. По результатам исследования было показано, что включение 10-дневного курса **L**-лизина эсцината в схему стандартной терапии острой компрессионной поясничной радикулопатии обеспечивало дополнительное снижение интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале в среднем на 13,7 мм (нижняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) — 11 мм); достоверные различия появлялись уже на 5-й день терапии и сохранялись к 11-му дню от момента начала лечения. **L**-лизина эсцинат, добавленный в схему стандартной терапии, в 11 раз чаще (27 vs. 2,4% пациентов) обеспечивал полное избавление от боли по сравнению со стандартной терапией в комбинации с плацебо. Добавление **L**-лизина эсцината в стандартную схему лечения радикулопатии обеспечивало дополнительное улучшение показателей повседневной жизнедеятельности пациентов. Величина дополнительного улучшения на 11-й день от начала лечения составила в среднем 9,6% (нижняя граница 95% ДИ — 7,4%) по опроснику Освестри, в среднем 2,8 балла (нижняя граница 95% ДИ — 2,0 балла) по опроснику Роланда—Морриса; достоверные различия отмечались уже на 5-й день терапии и сохранялись. Кроме того, включение 10-дневного курса **L**-лизина эсцината в схему стандартной терапии по сравнению со стандартной терапией в комбинации с плацебо приводило к уменьшению в 2,4 раза (15 vs. 37%) доли пациентов, испытывавших трудности или нуждавшихся в посторонней помощи при выполнении повседневных задач, и к увеличению в 6,8 раза (28 vs. 4%) доли пациентов, которые могли справиться со всеми повседневными задачами, а также к увеличению в 10,5 раза (34 vs. 3%) доли пациентов с отсутствием нарушений жизнедеятельности. Описанные выше клинические улучшения достигались при приемлемой безопасности в виде доли нежелательных реакций 4,5% при отсутствии серьезных нежелательных явлений и фактов отмены препарата вследствие его непереносимости. Таким образом, включение препарата **L**-лизина эсцинат в схему стандартной терапии острой компрессионной поясничной радикулопатии позволяет повысить эффективность лечения, обеспечивает дополнительные преимущества в виде достоверно более значимого уменьшения интенсивности боли и улучшения показателей повседневной жизнедеятельности пациентов при приемлемой безопасности такого лечения.

Ключевые слова: **L**-лизина эсцинат, пояснично-крестцовая радикулопатия, компрессионная радикулопатия, многоцентровое плацебо-контролируемое исследование.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Давыдов О.С. — <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>

Бахтадзе М.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>

Каракулова Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

Чурюканов М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6542-1963>

Кукушкин М.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Каракулова Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

Автор, ответственный за переписку: Давыдов О.С. — e-mail: oleg35_69@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Давыдов О.С., Бахтадзе М.А., Каракулова Ю.В., Чурюканов М.В., Кукушкин М.Л., Каракулова Ю.В. Клиническая эффективность и безопасность применения препарата **L**-лизина эсцинат в комплексной терапии компрессионной поясничной радикулопатии с болевым синдромом: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Российский журнал боли*. 2026;24(3):31–44. <https://doi.org/10.17116/pain20262403131>

Clinical efficacy and safety of L-lysine aescinate in the complex therapy of painful radiculopathy due to lumbar compression: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study

© O.S. Davydov¹, M.A. Bakhtadze^{1, 2, 3}, Yu.V. Karakulova⁴, M.V. Churyukanov^{5, 6}, M.L. Kukushkin¹, Yu.V. Karakulova⁶

¹Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Rehabilitation Clinics "Quality of Life", Moscow, Russia;

⁴Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

⁵Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁶Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia;

⁶Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

ABSTRACT

A randomized, placebo-controlled study was conducted to evaluate the efficacy and safety of L-lysine aescinate as part of the combination therapy for acute lumbar compressive radiculopathy with pain. The study included 246 patients, 123 of whom received the study drug and 123 received placebo. The study showed that the inclusion of a 10-day course of L-lysine aescinate in the standard therapy regimen for acute lumbar compressive radiculopathy provided an additional reduction in pain intensity according to the visual analogue scale by an average of 13.7 mm (lower limit of 95% Confidence Interval (CI) is 11 mm); reliable differences appeared as early as the 5th day of therapy and persisted by the 11th day from the start of treatment. L-lysine aescinate added to the standard therapy regimen provided complete pain relief 11 times more often (27% vs. 2.4% of patients) compared to standard therapy in combination with placebo. The addition of L-lysine aescinate to the standard treatment regimen for radiculopathy provided additional improvement in patients' daily living parameters. The magnitude of additional improvement on the 11th day from the start of treatment averaged 9.6% (lower limit of 95% CI is 7.4%) according to the Oswestry questionnaire, on average 2.8 points (lower limit of 95% CI is 2.0 points) according to the Roland-Morris questionnaire; reliable differences were noted as early as the 5th day of therapy and were maintained. Furthermore, the inclusion of a 10-day course of L-lysine aescinate in the standard therapy regimen, compared with standard therapy in combination with placebo, resulted in a 2.4-fold decrease (15% vs. 37%) in the proportion of patients experiencing difficulty or requiring assistance in performing daily activities, a 6.8-fold increase (28% vs. 4%) in the proportion of patients who could cope with all daily activities, and a 10.5-fold increase (34% vs. 3%) in the proportion of patients with no impairments in daily activities. The clinical improvements described above were achieved with acceptable safety, represented by an adverse reaction rate of 4.5% and the absence of serious adverse events and drug discontinuations due to intolerance. Thus, the inclusion of L-lysine aescinate in the standard treatment regimen for acute lumbar radiculopathy can increase the effectiveness of treatment and provide additional benefits in the form of a significantly more significant reduction in pain intensity and improvement in the daily functioning of patients with acceptable safety of such treatment.

Keywords: L-lysine aescinate, lumbosacral radiculopathy, compressive radiculopathy, multicenter placebo-controlled study.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Davydov O.S. — <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>

Bakhtadze M.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>

Karakulova Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

Churyukanov M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6542-1963>

Kukushkin M.L. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Karakulova Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

Corresponding authors: Davydov O.S. — e-mail: oleg35_69@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Davydov OS, Bakhtadze MA, Karakulova YuV, Churyukanov MV, Kukushkin ML, Karakulova YuV. Clinical efficacy and safety of L-lysine aescinate in complex treatment of compressive lumbar radiculopathy with pain syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Russian journal of pain*. 2026;24(3):31–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20262403131>

Введение

Болевые синдромы в области спины являются глобальной медицинской и социальной проблемой, одной из главных причин нетрудоспособности и снижения качества жизни населения в современном мире. Пациенты с болью в спине лидируют по числу обращений за медицинской помощью; считается, что на протяжении жизни хотя бы один эпизод боли в спине возникает у 75% населения. В Российской Федерации, согласно недавно опубликованному репрезентативному опросу, 16% популяции жалуются на хроническую боль в пояснице [1–3].

Одной из причин болевых синдромов в области позвоночника являются радикулопатии, среди которых наиболее часто встречается пояснично-крестцовая радикулопатия. В типичном случае радикулопатии сопровождаются интенсивным болевым синдромом, хотя описаны и безболевые формы радикулопатии [4, 5].

Пояснично-крестцовая радикулопатия — это повреждение поясничных или первого крестцового корешков спинномозговых нервов (СМН) (L1–S1), которое, как правило, проявляется иррадиацией боли в ногу и/или чувствительными расстройствами в соответствующих дерматоматах, слабостью в соответствующих миотомах (индика-

торных мышцах), снижением или утратой коленного или ахиллова рефлексов. У абсолютного большинства пациентов в возрасте 25—55 лет поражаются корешки L5 и S1. Повреждение корешков СМН наиболее часто вызывается вертеброгенными причинами, прежде всего это компрессия корешка грыжей межпозвоночного диска или вследствие патологических изменений иных структур позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) (гипертрофия желтой связки, наличие остеофитов, дегенеративные изменения фасеточных суставов и др.) [6—8].

Ежегодная заболеваемость пояснично-крестцовой радикулопатией может составлять до 5—20 человек на 1000 населения, частота увеличивается с возрастом, наиболее подвержен риску развития радикулопатии человек в возрасте 45—64 лет. Пик дебюта заболевания у мужчин приходится на возраст 40—45 лет, у женщин — на более старший возраст — 50—60 лет. Существует устойчивое представление, что мужчины болеют пояснично-крестцовой радикулопатией в 1,3—6,6 раза чаще, хотя некоторые исследования говорят об обратном [4, 5, 9].

Частота радикулопатии составляет не более 10% от всех случаев боли в пояснице, в то же время для радикулопатии характерна большая интенсивность боли и более длительные сроки нетрудоспособности по сравнению с неспецифической болью в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. У пациентов с радикулопатией значительно снижаются функциональные возможности и качество жизни, такие пациенты повышают нагрузку на систему здравоохранения за счет затрат на более дорогостоящее интервенционное и хирургическое лечение [5, 10—12].

В лечении пояснично-крестцовой радикулопатии применяют как консервативный, так и хирургический подход. Применение хирургического подхода абсолютно показано в случае развития синдрома поражения корешков конского хвоста, может обсуждаться в случае быстрой и нарастающей прогрессии двигательного дефекта. Большинство авторов сходятся во мнении, что оптимальным сроками хирургического вмешательства при впервые возникшей грыже диска с радикулопатией являются 6—12 нед со времени момента начала клинических проявлений корешковой компрессии при условии неэффективности правильно подобранной консервативной терапии. По многочисленным данным, хирургическое лечение по сравнению с консервативным в большинстве случаев обеспечивает более быстрый регресс боли и других симптомов пояснично-крестцовой радикулопатии. Однако на практике оперируют не более 7—10% пациентов, что, по-видимому, обусловлено как достаточной эффективностью консервативной терапии, так и спонтанным регрессом грыжи диска, обуславливающим уменьшение симптомов радикулопатии [7, 13—16].

Метод эпидурального введения местных анестетиков и глюкокортикоидов (ГК) в практике лечения пояснично-крестцовой радикулопатии используется достаточно часто (у порядка 20—25% пациентов), он способен у ряда больных кратковременно уменьшить острую боль и улучшить функциональную активность. В то же время отдаленная эффективность этого метода остается малоизученной. Показано, что применение эпидуральных инъекций ГК не влияет на потребность в анальгетиках и частоту последующих хирургических операций. Современный стандарт эпидурального введения ГК — использование рентгенологического или ультразвукового контроля. Это повышает точность процедуры, но требует наличия помещения, ап-

паратуры и специально подготовленного персонала, что является препятствием к повсеместному использованию данного метода [17, 18].

Схемы консервативного лечения пояснично-крестцовой радикулопатии с позиций доказательной медицины остаются предметом дискуссий, не существует унифицированных и общепризнанных международных рекомендаций по этому вопросу. Недавний анализ 23 рекомендаций показал, что рекомендации разных стран и различных международных организаций отличаются большим разнообразием предлагаемых методов фармакотерапии и нелекарственного лечения пояснично-крестцовой радикулопатии, при этом по многим пунктам отмечается большой процент несовпадений [19, 20].

Несмотря на наличие противоречий в зарубежных руководствах по лечению, в рекомендациях Российского общества по изучению боли сформулирован ряд принципиальных положений, касающихся фармакотерапии и нелекарственного лечения дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии, а именно: рекомендуется информировать пациента о доброкачественном характере заболевания, возможности самопроизвольного регресса грыжи диска, целесообразности сохранять приемлемую социальную и бытовую активность, избегать длительного постельного режима. Лечебные упражнения (кинезитерапия) рекомендуются пациентам при ослаблении боли, при этом необходимы контроль специалиста, избегание неадекватных состоянию пациента нагрузок и по возможности сохранение физической активности. Среди методов фармакотерапии предлагается использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), центральные миорелаксанты, витамины группы В, антиконвульсанты, антидепрессанты, опиоиды (трамадол, тапентадол) и эпидуральные инъекции ГК [7, 8].

Пояснично-крестцовая радикулопатия имеет относительно благоприятное течение, на фоне 4 нед консервативной терапии у 70% пациентов значительно уменьшается интенсивность боли и улучшается функциональный статус, 60% пациентов возвращаются к труду, хотя у части пациентов симптомы радикулопатии могут сохраняться до года [11, 15, 21].

Несмотря на достаточно хорошую эффективность терапии, частота повторных грыж диска и возобновления симптомов радикулопатии может составлять от 0,5 до 21%. Пациентам, прооперированным по поводу грыж диска, проводится повторное оперативное вмешательство в 5,2—19% случаев. Согласно последним катamnестическим наблюдениям, более 40% пациентов с дискогенной радикулопатией испытывают различную по интенсивности хроническую боль в спине в отдаленном периоде заболевания (от 2 до 27 лет), вне зависимости от подхода к лечению (консервативный или оперативный) в острой стадии [22].

Приведенные факты обуславливают важность поиска новых лекарственных средств и методов терапии острой радикулопатии, способных не только уменьшать симптомы, но и обеспечивать патогенетически обоснованное лечение. Несмотря на то, что не существует единой точки зрения относительно патогенеза радикулопатии, многие исследователи и клиницисты придерживаются мнения о двустадийном механизме развития этого состояния. В качестве запускающего фактора рассматривается компрессия и/или растяжение корешка СМН, артерии или вены посредством того или иного структурного элемента позвоночника, что, в свою очередь, приводит к возникновению ишемии, вос-

палительной реакции, отека, к нарушению венозного оттока и венозному застою. При этом венозному застою в патогенезе радикулопатии в силу появления многочисленных новых доказательств в последнее время отводится ведущая роль [23, 24].

С учетом значения венозных нарушений представляет интерес возможность эффективного использования препаратов с противоотечным и венотоническим действием в рамках комплексного лечения радикулопатии. Одним из таких препаратов является российское лекарственное средство **L**-лизина эсцинат (ПУ ЛП-№(007046)-(РГ-**RU**) от 30.09.2024). На момент публикации статьи препарат имеет официальные показания для лечения: посттравматических и послеоперационных отеков мягких тканей различной локализации; отека головного или спинного мозга травматического или послеоперационного происхождения; нарушений периферического венозного кровообращения, сопровождающихся отеками. Действующее вещество препарата — эсцина лизинат (код АТХ: **C05CX** — прочие капилляростабилизирующие средства) — представляет собой природную смесь пентациклических (пять углеводородных колец) тритерпеновых сапонинов, обладающую уникальным комплексным механизмом действия. Препарат оказывает антиэкссудативное (противоотечное), противовоспалительное, венотоническое и обезболивающее действие [25—28].

За последние 15 лет накоплен обширный опыт использования **L**-лизина эсцината при лечении боли в спине в реальной клинической практике в России, на Украине, в Беларуси, Казахстане и других странах, отраженный в многочисленных научных публикациях и систематизированный в недавнем обзоре литературы, в который было включено 19 клинических исследований (8 из них рандомизированные) с участием более 1500 пациентов [29].

Несколько рандомизированных и открытых проспективных исследований было посвящено изучению эффективности **L**-лизина эсцината при пояснично-крестцовых радикулопатиях, обнадеживающие результаты этих исследований явились базисом для проведения настоящего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, спланированного с целью получения доказательств эффективности и безопасности самого высокого уровня [30—33].

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности применения препарата **L**-лизина эсцинат в форме концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения 1 мг/мл (ООО «Озон», Россия) в сравнении с препаратом плацебо (ООО «Озон», Россия) в комплексном лечении острой компрессионной поясничной радикулопатии с болевым синдромом.

Для достижения поставленной цели было запланировано последовательное решение ряда задач:

- оценить клиническую эффективность препарата **L**-лизина эсцинат в форме концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения 1 мг/мл в сравнении с препаратом плацебо в комплексной терапии пациентов с острой компрессионной поясничной радикулопатией;
- оценить безопасность применения и возможные побочные эффекты препарата **L**-лизина эсцинат в форме концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения 1 мг/мл в сравнении с препаратом плацебо в комплексной терапии пациентов с острой компрессионной поясничной радикулопатией.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели с 30.04.2025 по 11.10.2025 проводилось проспективное слепое сравнительное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование **III** фазы. В исследовании принимали участие два центра. На проведение исследования было получено разрешение №163 от 8 апреля 2025 г., выданное Министерством здравоохранения Российской Федерации. Исследование проводилось в соответствии с протоколом (идентификационный номер протокола: **LLA**-01-2024, версия 1.1 от 10.03.2025), этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеа, Бразилия, 2013 г.), трехсторонним соглашением по надлежащей клинической практике (**ICH GCP**) и регламентировалось действующим законодательством и применимыми нормативными актами Российской Федерации. Протокол исследования, брошюра исследователя, информационный листок пациента с формой информированного добровольного согласия были одобрены Советом по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (протокол №377 от 11 февраля 2025 г.) и независимыми локальными этическими комитетами до включения пациентов в исследование.

В исследовании соблюдалась конфиденциальность информации о пациентах, для этого в документах исследования (за исключением первичной медицинской документации) пациенты идентифицировались по первым буквам фамилии, имени и отчества пациента, дате рождения, скрининговому и рандомизационному номеру. Выплата денежных компенсаций пациентам за участие в настоящем исследовании не предусматривалась. Исследуемый лекарственный препарат, врачебные осмотры, лабораторные и инструментальные обследования, медицинские манипуляции для пациентов были бесплатными.

Документирование клинической части исследования осуществлялось посредством записей в специально созданных формах документации исследования (индивидуальная регистрационная карта пациента, журнал и файл исследователя). Первичная документация оформлялась в соответствии с порядком, принятым в исследовательском центре (на бумажных носителях и в автоматизированной системе учреждения).

В исследование было включено 246 пациентов с установленным диагнозом острой компрессионной радикулопатии в поясничном отделе позвоночника (код по МКБ-10: **M51.1** — поражение межпозвонковых дисков поясничного и других отделов с радикулопатией с дополнительным шифром **G55.1** — сдавление нервных корешков и сплетений при нарушениях в межпозвонковых дисках). В исследование включали пациентов с длительностью боли/обострения, не превышающей 3 мес, всех пациентов проверяли на соответствие критериям включения/исключения.

Критерии включения пациентов в исследование:

- подписанное информированное добровольное согласие на участие пациента в клиническом исследовании;
- пациенты мужского и женского пола в возрасте от 30 до 65 лет включительно;
- наличие острой (до 3 мес от момента начала) компрессионной радикулопатии в поясничном отделе позвоночника. Этот диагноз устанавливался на основании жалоб пациента и анамнеза заболевания, данных клинико-неврологического обследования, данных нейро-

- визуализации (магнитно-резонансной томографии — МРТ)/компьютерной томографии — КТ), соотносенных с клинической картиной заболевания.
- интенсивность боли не менее 30 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ);
 - ограничение жизнедеятельности по опроснику Освестри от 20 до 60%;
 - отрицательные результаты анализов крови на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), сифилис и гепатит или анамнестические сведения об отрицательных результатах таких анализов давностью не более 14 дней;
 - согласие на применение адекватных методов контрацепции в течение всего периода исследования.
- Критерии невключения пациентов в исследование:
- известная гиперчувствительность к **L**-лизина эсцинату и/или другим компонентам препарата;
 - наличие признаков специфических причин боли в спине (признаков перелома позвоночника, злокачественных новообразований, инфекционных и других заболеваний, которые могут проявляться болью в спине);
 - наличие кифосколиотической деформации позвоночника **II—IV** степени;
 - установленный диагноз или подозрение на наличие тревожного или депрессивного расстройства, или результат тестирования по шкале депрессии Бека 16 баллов или выше;
 - наличие онкологического заболевания, в том числе в анамнезе;
 - установленный диагноз нейродегенеративного или аутоиммунного заболевания центральной нервной системы (ЦНС), включая болезнь Паркинсона, деменции, рассеянный склероз, а также наличие другой патологии ЦНС, не позволяющей проводить объективную оценку эффективности терапии;
 - наличие травмы позвоночника или оперативных вмешательств на позвоночнике в анамнезе;
 - наличие секвестрированной грыжи диска по данным нейровизуализации (МРТ/КТ);
 - наличие синдрома поражения корешков конского хвоста;
 - выраженное ожирение (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м²);
 - хирургическое лечение, проведенное за 1 мес до начала исследования или планируемое в течение 1 мес после окончания исследования;
 - наличие противопоказаний к проведению МРТ/КТ (например, наличие ферромагнитных металлических имплантатов, первый триместр беременности и т.д.);
 - наличие соматических заболеваний значительной степени тяжести или в стадии декомпенсации (цирроз печени, ВИЧ-инфекция, сифилис, гепатиты **B** и **C**, декомпенсированный сахарный диабет, неконтролируемая артериальная гипертензия, феохромоцитома, инфаркт миокарда менее чем за 6 мес до момента включения в исследование, нестабильная стенокардия, прогностически неблагоприятные нарушения ритма и проводимости, заболевания щитовидной железы с нарушением функции и любые другие заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, затрудняют интерпретацию результатов лечения);
 - наличие признаков печеночной недостаточности (повышение уровней аспаратаминотрансферазы, алани-

наминотрансферазы или щелочной фосфатазы более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы или повышение общего билирубина более чем в 2 раза относительно верхней границы нормы);

- клинически регистрируемые нарушения функции почек или наличие тяжелой декомпенсированной почечной недостаточности;
- наличие в анамнезе психических заболеваний, фактов злоупотребления или зависимости от алкоголя или других психоактивных веществ, которые, по мнению исследователя, мешают успешно выполнять процедуры исследования;
- период беременности и лактации;
- участие в конкурентном исследовании какого-либо иного лекарственного средства одновременно или в течение 90 дней до момента рандомизации;
- необходимость приема запрещенных протоколом препаратов.

Критерии исключения пациентов из исследования: отказ от участия, ошибочное включение, развитие непереносимых нежелательных явлений, или серьезных нежелательных явлений, или обострения сопутствующего заболевания, беременность и др.; фактически досрочно исключенных из исследования пациентов не было.

На протяжении всего исследования было запрещено применение следующих препаратов: лекарственных средств на основе эсцина, в том числе для местного применения (эскузан, веноплант и др.); венотонизирующих средств из группы биофлавоноидов (флебодиа, детралекс и др.); глюкокортикоидов; аминокликозидов; антибиотиков цефалоспоринового ряда; антикоагулянтов; любых НПВП, центральных миорелаксантов, витаминов группы **B**, кроме используемых по протоколу исследования в качестве стандартной терапии.

Процедура рандомизации. Пациенты, соответствовавшие критериям включения/невключения, были вслепую рандомизированы в две группы в соотношении 1:1 — основную и контрольную. Пациенты основной группы получали исследуемый препарат и стандартную терапию, пациенты контрольной группы получали плацебо и стандартную терапию. Для рандомизации использовали специальный пакет компьютеризированной системы динамической рандомизации, каждому пациенту случайным образом присваивался индивидуальный рандомизационный номер, предварительно (в момент производства) обозначенный на упаковке препарата/плацебо. В дальнейшем, в процессе лечения, пациенту вводился препарат только из упаковки с этим индивидуальным номером.

Схема назначения исследуемого препарата/плацебо. Исследуемый препарат, **L**-лизина эсцинат, применяли 1 раз в сутки внутривенно капельно на протяжении курса длительностью 10 дней. Длительность и кратность применения были определены на основании результатов предыдущих пилотных исследований препарата при неспецифических болях в спине и пояснично-крестцовой радикулопатии [30—33].

Для приготовления раствора для инфузии препарат объемом 10 мл разводили в 100 мл 0,9% физиологического раствора в соответствии с действующей инструкцией по медицинскому применению препарата **L**-лизина эсцинат. У пациентов контрольной группы применяли плацебо по той же схеме, что и **L**-лизина эсцинат (внутривенно капельно, 10 мл на 100 мл 0,9% физиологического раствора, 1 раз в сутки в течение 10 дней). Меры по обеспечению соблюдения режима

лечения протоколом не предусматривались, так как введение сравниваемых препаратов осуществляли в исследовательском центре под контролем медицинского персонала.

Стандартная терапия. Все пациенты получали стандартную терапию — унифицированную базисную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями «Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия» (КР ID 777), кратность приема и длительность определял врач-исследователь индивидуально. Назначались НПВП (мелоксикам, таблетки 7,5 мг 1—2 раза в день); витамины группы В (витамин В₁ в комбинации с витаминами В₆ и/или В₁₂, раствор для внутримышечного введения 2 мл 1 раз в день); миорелаксанты центрального действия (толперизон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг 1—3 раза в день). Лекарственные препараты стандартной терапии применяли в соответствии с утвержденными инструкциями по их медицинскому применению.

Схема исследования включала 5 последовательных визитов пациентов (рис. 1):

— На визите 1 (скрининговый визит) осуществлялись сбор исходной информации о пациенте и оценка критериев включения/невключения пациента в исследование. Длительность скрининга для одного пациента составляла не более 3 сут. Любой пациент, который подписал форму информированного добровольного согласия, но не соответствовал всем критериям включения или отвечал критериям не включения по результатам процедур отбора, рассматривался как выбывший во время скрининга, в индивидуальную регистрационную карту данные таких пациентов не вносили (по факту таких пациентов не было).

— Визит 2 (рандомизация и назначение терапии) проводился не позднее 3 сут от визита 1. К этому времени бы-

ли получены результаты лабораторных и инструментальных методов обследования и проведена их оценка. Если визит 2 был совмещен со скрининговым визитом, то проводили все необходимые процедуры, относящиеся к визиту 1. Кроме того, на визите 2 осуществлялась процедура рандомизации, назначались препараты стандартной терапии, регистрировалась сопутствующая терапия. На визите 2 проводилась первая инфузия исследуемого препарата/плацебо.

— Визит 3 включал промежуточные оценки состояния пациента и эффективности лечения, а также регистрацию нежелательных явлений, он проводился на 5-й день терапии.

— Визит 4 включал финальные оценки состояния пациента и эффективности лечения, а также регистрацию нежелательных явлений и проводился на 11-й день от момента начала лечения.

— Визит 5 (катамнестическое наблюдение) проводился дистанционно на 17-й $\pm$ 1 день от момента начала терапии. По телефону регистрировались жалобы пациента и уточнялась выраженность нежелательных явлений при их наличии. При необходимости пациента могли пригласить в медицинскую организацию для дополнительного обследования по поводу нежелательных явлений, но на практике этого не потребовалось.

Методы диагностики и оценки, применявшиеся в исследовании:

- регистрация жалоб пациента (визиты 1—5);
- физическое обследование, включавшее в том числе опросник для исключения симптомов опасности при болях в спине и оценку показателей жизненно важных функций (артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД), температуры тела) (визиты 1—4);

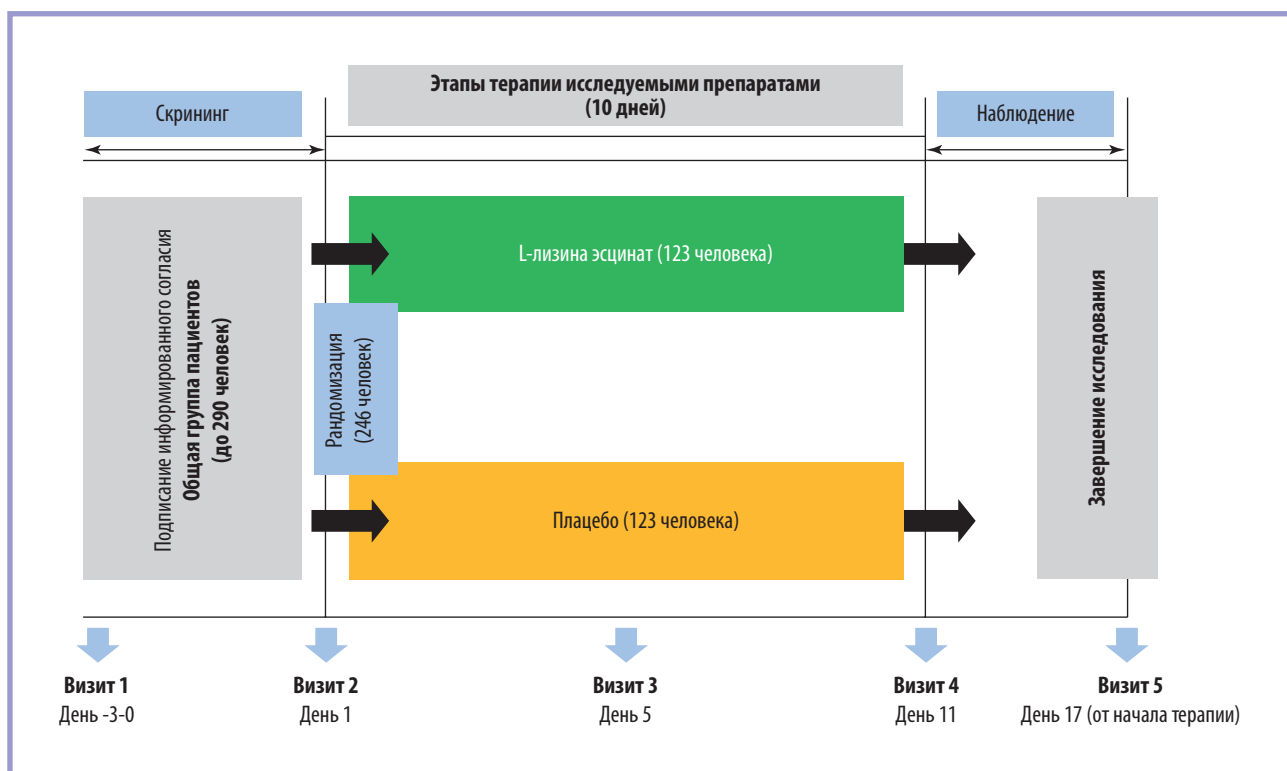


Рис. 1. Схема исследования.
Fig. 1. Study flowchart.

- клинико-неврологическое обследование с исследованием чувствительности (визиты 1—4);
- методы нейровизуализации — МРТ или КТ (визит 1);
- общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (визиты 1 и 4);
- вирусологическое исследование сыворотки крови (гепатиты В и С, ВИЧ), серологическая реакция на сифилис (визит 1);
- расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле **СКД-EPI** (визит 1);
- регистрация предшествующей терапии (визит 1) и сопутствующей терапии (визиты 1—4);
- регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях (визиты 1—4);
- регистрация и оценка выраженности нежелательных явлений (визиты 2—5);
- анализ мочи на беременность (только у женщин, способных к деторождению) (визит 1).

Анкетные методы включали:

- оценку интенсивности боли по ВАШ (мм) (визиты 2—4) [34];
- оценку степени ограничения жизнедеятельности из-за боли в нижней части спины по опроснику Освестри (**Oswestry Disability Index** — **ODI**, степень оценивалась в %) (визиты 1, 2 и 4) [35—37];
- оценку степени влияния боли на жизнедеятельность по опроснику Роланда—Морриса (**Roland-Morris Disability Questionnaire** — **RMDQ**, баллы) (визиты 2 и 4) [34, 38];
- оценку выраженности депрессии по шкале депрессии Бека (**Beck Depression Inventory** — **BDI**, баллы) (визит 1) [39, 40].

Критерии оценки эффективности. В качестве *первичной конечной точки* была выбрана величина снижения интенсивности боли по ВАШ (в мм) на 11-й день от момента начала терапии. Вид сравнения по первичной конечной точке — исследование превосходящей эффективности.

Вторичные конечные точки:

- величина снижения интенсивности боли по ВАШ (в мм) на 5-й день от начала терапии;
- величина снижения индекса Освестри на 5-й и 11-й дни от момента начала терапии;
- величина снижения балла по опроснику Роланда—Морриса на 5-й и 11-й дни от начала терапии.

Оценка безопасности и переносимости терапии предусматривала регистрацию нежелательных явлений на основании прицельного опроса и анализа жалоб пациентов, данных физического и клинико-неврологического обследований, оценки основных жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела), регистрации ЭКГ в 12 отведениях, результатов лабораторных исследований (общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови). С целью оценки безопасности и переносимости терапии был запланирован анализ частоты, длительности, тяжести и исходов нежелательных явлений, оценка их связи с принимаемым препаратом.

Определение размера выборки. Требуемое количество пациентов (246 человек — по 123 человека в группе) было обосновано на этапе разработки протокола исследования с учетом его параллельного дизайна, необходимости обеспечения 80% мощности **superiority**-теста по первичной конечной точке эффективности при уровне значимости $\alpha=5\%$ и возможного выбывания в процессе исследования до 26 пациентов.

Статистические методы. С целью подтверждения гипотезы о превосходящей эффективности (**superiority**-тест) исследуемого препарата рассчитывали двусторонние 95% доверительные интервалы (ДИ) различий между основной и контрольной группами. Для статистического анализа применяли описательную статистику (количество и доля пациентов в процентах с тем или иным признаком в виде таблиц и диаграмм; для количественных показателей с распределением, близким к нормальному, — среднее значение $\pm$ стандартное отклонение; для количественных показателей с распределением, отличающимся от нормального, и для порядковых данных — медиана, нижний (первый) квартиль, верхний (третий) квартиль; для количественных показателей, независимо от их распределения, и для порядковых данных — показатели размаха (минимум и максимум); ДИ в табличном и/или графическом представлении (где применимо), ковариационный анализ (**ANCOVA**) и непараметрические методы проверки гипотез (**U**-критерий Манна—Уитни, дисперсионный анализ Фридмана, критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера, критерий Фримана—Холтона, метод Ньюкомба—Вилсона). Для оценки влияния различных факторов на частоту нежелательных явлений и нежелательных реакций использовали обобщенную линейную модель для бинарных исходов. Расчеты проводили с помощью статистических программ **SAS** и **AtteStat**.

Результаты

На этапе скрининга в исследование были включены 246 пациентов, подписавших информированное добровольное согласие на участие. Все 246 пациентов полностью соответствовали критериям включения, не отвечали критериям не включения и завершили исследование, отклонений от протокола не зарегистрировано. Возраст пациентов варьировал в диапазоне от 30 до 65 лет, мужчины составили 42%, женщины — 58%. Все пациенты жаловались на боль в поясничном отделе позвоночника (оценка интенсивности по ВАШ варьировала в диапазоне от 30 до 93 мм) и по результатам клинико-неврологического обследования и данным нейровизуализации (МРТ/КТ), соответственным с клинической картиной заболевания, имели подтвержденный диагноз острой компрессионной радикулопатии в поясничном отделе позвоночника. Длительность последнего обострения варьировала от 3 до 63 дней. Как и предписывалось протоколом, пациенты были рандомизированы в основную и контрольную группы в соотношении 1:1. Основная и контрольная группы на момент рандомизации по всем клинико-демографическим характеристикам были сопоставимы (статистически значимо не различались при $p>0,05$) (**таблица**).

Динамика интенсивности боли по ВАШ в основной и контрольной группах на фоне терапии

Как показано в **таблице**, до начала лечения интенсивность боли в основной и контрольной группах была сопоставимой. На фоне терапии в обеих группах наблюдался регресс боли от исходного значения ($p<0,01$ согласно дисперсионному анализу Фридмана) (**рис. 2**).

На 5-й день терапии (визит 3) снижение абсолютных значений интенсивности боли по сравнению с визитом 2

Клинико-демографические характеристики пациентов, принимавших участие в исследовании, на момент рандомизации Clinical and demographic characteristics of patients participating in the study at the time of randomization

Признак	Основная группа, <i>n</i> =123	Контрольная группа, <i>n</i> =123	<i>p</i> *
Пол:			
мужской, <i>n</i> (%)	57 (46)	47 (38)	0,197 (χ^2)
женский, <i>n</i> (%)	66 (54)	76 (62)	
Возраст, лет:			
Me (Q_1 — Q_3)	49 (41—56)	48 (40—56)	0,631 (<i>U</i>)
min—max	31—65	30—65	
Масса, кг:			
Me (Q_1 — Q_3)	78 (70—87)	77 (69—85)	0,639 (<i>U</i>)
min—max	48—105	53—121	
Рост, см:			
Me (Q_1 — Q_3)	171,0 (165—178)	169,0 (165—178)	0,645 (<i>U</i>)
min—max	150—187	150—194	
ИМТ, кг/м ² :			
Me (Q_1 — Q_3)	25,7 (24—29)	26,1 (24—29)	0,887 (<i>U</i>)
min—max	18,3—37,6	19,2—36,4	
Длительность обострения, дней:			
Me (Q_1 — Q_3)	10 (7—20)	11 (7—20)	0,883 (<i>U</i>)
min—max	3—39	2—63	
Интенсивность боли по ВАШ, мм:			
Me (Q_1 — Q_3)	57 (47—69)	61 (51—70)	0,092 (<i>U</i>)
min—max	40—88	30—93	
Оценка по опроснику Освестри, %:			
Me (Q_1 — Q_3)	44 (36—50)	46 (36—50)	0,857 (<i>U</i>)
min—max	24—60	22—60	
Степень тяжести нарушений по опроснику Освестри, <i>n</i> (%):			
минимальная (0—20%)	0 (0)	0 (0)	0,967 (Ω)
умеренная (21—40%)	51 (41)	49 (40)	
тяжелая (41—60%)	72 (59)	74 (60)	
очень тяжелая (61—80%)	0 (0)	0 (0)	
Оценка по опроснику Роланда—Морриса, баллов:			
Me (Q_1 — Q_3)	13 (11—15)	13 (11—15)	0,692 (<i>U</i>)
min—max	4—21	6—22	
Оценка по шкале депрессии Бека, баллов:			
Me (Q_1 — Q_3)	5 (2—9)	6 (2,5—10)	0,262 (<i>U</i>)
min—max	0—15	0—15	

Примечание. *n* — объем выборки; **Me** — медиана; Q_1 — нижний квартиль; Q_3 — верхний квартиль; **min—max** — размах; ИМТ — индекс массы тела; ВАШ — визуально-аналоговая шкала. * — значение *p* согласно: критерию хи-квадрат Пирсона (χ^2), *U*-критерию Манна—Уитни (*U*), критерию Фримана—Холтона (Ω).

Note. *n* — sample size; **Me** — median; Q_1 — lower quartile; Q_3 — upper quartile; **min—max** — range; **ИМТ** — body mass index; VAS — visual analogue scale. * — *p*-value according to: Pearson's chi-squared test (χ^2), Mann-Whitney *U* test (*U*), Freeman-Halton test (Ω).

(до начала лечения) составило: в основной группе от 2 мм до 72 мм (в среднем 34 мм), в контрольной группе от плюс 2 мм (усиление боли) до 58 мм (в среднем 21 мм). Средне-квадратическая разница оценок по ВАШ на момент до начала лечения и на 5-й день терапии составила: в основной группе 34,4 (95% ДИ 32,3; 36,5) мм, в контрольной группе 20,7 (95% ДИ 18,6; 22,8) мм, различия достоверны ($p < 0,001$). В основной группе снижение интенсивности боли было бóльшим на 13,7 (95% ДИ 10,8; 16,7) мм, чем в контрольной группе. Результаты статистического анализа свидетельствуют о том, что **L**-лизина эсцинат превосходил плацебо по эффективности во вторичной конечной точке (на 5-й день терапии).

На 11-й день от момента начала лечения (визит 4) снижение абсолютных значений интенсивности боли по ВАШ

по сравнению с визитом 2 (до лечения) составило: в основной группе от 11 мм до 90 мм (в среднем 49 мм), в контрольной группе от 8 мм до 87 мм (в среднем 37 мм).

По результатам ковариационного анализа (**ANCOVA**) было выявлено, что величина эффекта терапии боли на 11-й день от момента начала лечения зависела от назначенного препарата (**L**-лизина эсцинат или плацебо), исследовательского центра и длительности обострения. При этом фактор «центр» и ковариата «длительность обострения» оказались конфаундерами, или «мешающими факторами», влияющими на исход. Скорректированные на действие этих факторов (ковариат) двусторонние 95% ДИ продемонстрировали превосходство в эффективности **L**-лизина эсцината над плацебо — нижние границы 95% ДИ межгрупповых различий были строго больше нуля, при этом с увеличени-

ем длительности обострения заболевания эффективность лечения боли повышалась. Среднеквадратическая разница оценок по ВАШ в мм на момент до начала лечения и на 11-й день от начала терапии составила: в основной группе 49,6 (95% ДИ 47,7; 51,6) мм, в контрольной группе 36,2 (95% ДИ 34,2; 38,1) мм, различия достоверны ($p < 0,001$). В основной группе было получено дополнительное снижение интенсивности боли на 13,5 (95% ДИ 10,7; 16,2) мм. Результаты статистического анализа свидетельствуют о том, что **L**-лизина эсцинат превосходил плацебо по эффективности в первичной конечной точке (через 10 дней терапии).

С целью оценки устойчивости полученных результатов в первичной конечной точке дополнительно было проведено сравнение основной и контрольной групп с помощью одномерного статистического анализа — непараметрических двусторонних 95% ДИ межгрупповых различий. Медиана, первый и третий квартили снижения интенсивности боли по ВАШ составили: в основной группе 47,0 (38,0—59,0) мм, в контрольной группе 37,0 (22,0—47,5) мм, различия достоверны ($p < 0,001$). В основной группе медианное значение снижения интенсивности боли было большим на 13,0 (8,0—10,7) мм, чем в контрольной группе. Эффект от применения исследуемого препарата (межгрупповые различия по величине снижения интенсивности боли по ВАШ) не зависел от пола, возраста и ИМТ пациента.

Анализ доли пациентов без боли по окончании 10-дневного курса терапии показал, что у 27,6% (34 из 123) пациентов основной группы отмечалось полное отсутствие боли (оценка по ВАШ = 0 мм), тогда как в контрольной группе таких пациентов было в 11 раз меньше — 2,4% (3 из 123) пациентов.

Динамика степени ограничения жизнедеятельности из-за боли в нижней части спины по опроснику Освестри в основной и контрольной группах на фоне терапии

До начала терапии абсолютное большинство (99,2%) пациентов основной и контрольной групп испытывали значительные трудности или нуждались в помощи при выполнении задач повседневной жизни; индекс Освестри варь-

ровал в диапазоне от 24 до 78% при отсутствии межгрупповых различий. На фоне терапии в обеих группах отмечалась статистически значимая положительная динамика индекса Освестри ($p < 0,01$ согласно дисперсионному анализу Фридмана) (рис. 3).

На 5-й день лечения (визит 3) снижение индекса Освестри в абсолютных значениях составило: в основной группе от 0% (отсутствие результата) до 50% (в среднем 21,0%), в контрольной группе от плюс 4% (ухудшение) до 36% (в среднем 12,4%). Среднеквадратическая разница снижения индекса Освестри по сравнению с исходным уровнем составила: в основной группе 21,08 (95% ДИ 19,57; 22,59)%, в контрольной группе 12,38 (95% ДИ 10,87; 13,89)%, различия достоверны ($p < 0,001$).

На 11-й день от начала лечения (визит 4) снижение индекса Освестри в абсолютных значениях составило: в основной группе от 12 до 52% (в среднем 33,7%), в контрольной группе от 2 до 54% (в среднем 24,1%).

По результатам ковариационного анализа (ANCOVA) было выявлено, что величина эффекта терапии на 11-й день от момента начала лечения зависела от назначенного препарата (**L**-лизина эсцинат или плацебо), исследовательского центра и исходной оценки по шкале Освестри. При этом фактор «центр» оказался конфаундером, или «мешающим фактором», влияющим на исход. Скорректированные на действие этих факторов (ковариат) двусторонние 95% ДИ продемонстрировали превосходство эффективности **L**-лизина эсцината над плацебо по вторичной конечной точке — нижние границы 95% ДИ межгрупповых различий были строго больше нуля. Среднеквадратическая разница значений индекса Освестри на момент до начала лечения и на 11-й день от начала терапии составила: в основной группе 33,72% (95% ДИ 32,22; 35,23), в контрольной группе 24,17% (95% ДИ 22,66; 25,68), различия достоверны ($p < 0,001$). В основной группе снижение индекса Освестри было большим на 9,55% (95% ДИ 7,42; 11,68), чем в контрольной группе.

По окончании лечения доля пациентов, которые не испытывали ограничений жизнедеятельности из-за боли в нижней части спины (индекс Освестри = 0%) составила в основной группе 28% (34 из 123), что 6,8 раза больше,

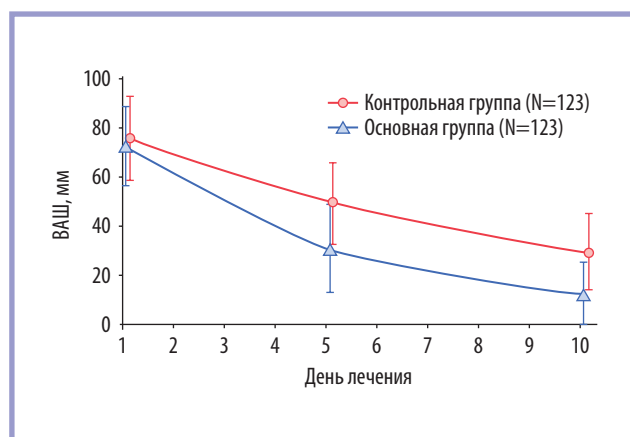


Рис. 2. Динамика интенсивности боли в основной и контрольной группах (среднее значение, стандартное отклонение; $p < 0,001$ на 5-й и 11-й дни).

Fig. 2. Dynamics of pain intensity in the study and control groups (mean, standard deviation; $p < 0,001$ on days 5 and 11).

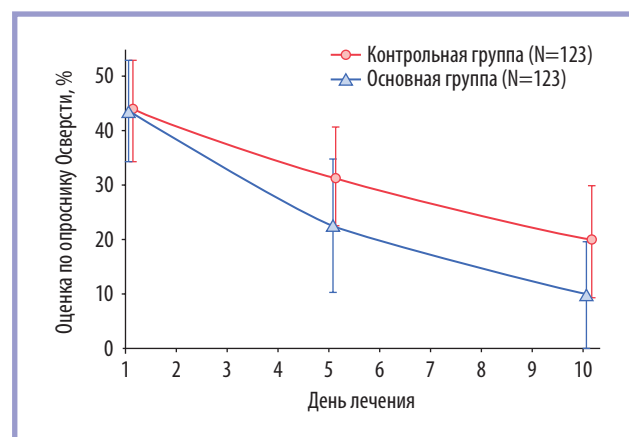


Рис. 3. Динамика индекса Освестри в основной и контрольной группах (среднее значение, стандартное отклонение; $p < 0,001$ на 5-й и 11-й дни).

Fig. 3. Dynamics of the Oswestry index in the study and control groups (mean, standard deviation; $p < 0,001$ on days 5 and 11).

чем в контрольной группе (4% (5 из 123)). У части пациентов контрольной группы по окончании терапии сохранялись ограничения жизнедеятельности (индекс Освестри от 21 до 60%), в основной группе доля таких пациентов была в 2,4 раза меньше, чем в контрольной группе (15 vs. 37%).

Динамика степени ограничения жизнедеятельности из-за боли в нижней части спины по опроснику Роланда—Морриса в основной и контрольной группах на фоне терапии

Как показано в **таблице**, исходно (перед началом лечения) результаты балльной оценки по опроснику Роланда—Морриса в сравниваемых группах были сопоставимы. На фоне терапии в основной и контрольной группах балл по опроснику Роланда—Морриса достоверно снижался по сравнению с исходными значениями ($p < 0,01$ согласно дисперсионному анализу Фридмана) (**рис. 4**).

На 5-й день лечения (визит 3) снижение балла по опроснику Роланда—Морриса по сравнению с визитом 2 составило: в основной группе от 0 до 16 баллов (в среднем 6,6 балла), в контрольной группе от плюс 2 баллов (ухудшение жизнедеятельности) до 12 баллов (в среднем 3,6 балла). Среднеквадратическая разница снижения балла по опроснику Роланда—Морриса по сравнению с исходным уровнем составила: в основной группе 6,60 (95% ДИ 6,10; 7,11) балла, в контрольной группе 3,62 (95% ДИ 3,12; 4,12) балла, различия достоверны ($p < 0,001$).

На 11-й день от начала лечения (визит 4) снижение балла по опроснику Роланда—Морриса в абсолютных значениях составило: в основной группе от 0 до 19 баллов (в среднем 9,9 балла), в контрольной группе от плюс 3 баллов (ухудшение жизнедеятельности) до 17 баллов (в среднем 7,1 балла).

По результатам ковариационного анализа (ANCOVA) было выявлено, что величина эффекта терапии на 11-й день от момента начала лечения зависела от назначенного препарата (L-лизина эсцинат или плацебо) и исследо-

вательского центра. При этом фактор «центр» оказался конфаундером, или «мешающим фактором», влияющим на исход. Скорректированные на действие этих факторов (ковариат) двусторонние 95% ДИ продемонстрировали превосходство эффективности L-лизина эсцината над плацебо в отношении улучшения жизнедеятельности — нижние границы 95% ДИ межгрупповых различий были строго больше нуля.

Среднеквадратическая разница снижения балла по опроснику Роланда—Морриса на момент до начала лечения и на 11-й день от начала терапии составила: в основной группе 9,92 (95% ДИ 9,38; 10,45) балла, в контрольной группе 7,11 (95% ДИ 6,57; 7,65) балла, различия достоверны ($p < 0,001$). В основной группе снижение балла по опроснику Роланда—Морриса было большим на 2,81 (95% ДИ: 7,42; 11,68) балла, чем в контрольной группе.

С целью проверки устойчивости полученных результатов оценки по опроснику Роланда—Морриса на 11-й день от начала лечения дополнительно было проведено сравнение основной и контрольной групп с помощью одномерного статистического анализа — непараметрических двусторонних 95% ДИ межгрупповых различий. Нижняя граница непараметрического 95% ДИ была строго больше нуля, что подтверждает результаты ковариационного анализа (ANCOVA) и доказывает, что эффективность L-лизина эсцината в отношении улучшения жизнедеятельности превосходила эффективность плацебо на 11-й день от момента начала терапии. Медиана, первый и третий квартили снижения балла по опроснику Роланда—Морриса составили: в основной группе 10,0 (8,0—12,0) балла, в контрольной группе 7,0 (4,0—10,0) балла, различия достоверны ($p < 0,001$). В основной группе медианное значение улучшения жизнедеятельности было большим на 3,0 (2,0—4,0) балла, чем в контрольной группе.

В конце 10-дневного курса терапии 34% (42 из 123) пациентов основной группы отмечали отсутствие нарушений жизнедеятельности в связи с болью в спине (балл по опроснику Роланда—Морриса была равен нулю), что в 10,5 раза больше, чем в контрольной группе (3% (4 из 123) пациентов).

Анализ нежелательных явлений

В анализ безопасности были включены пациенты, получившие как минимум одну дозу назначенного препарата, то есть по факту все рандомизированные пациенты — 246 человек. У 17 (7%) пациентов было зарегистрировано 44 нежелательных явления легкой и средней степени выраженности, серьезных нежелательных явлений не отмечено. Ни один пациент не выбыл из исследования по причине нежелательных явлений. В основной группе нежелательные явления развились у 8% (10 из 123) пациентов, в контрольной группе — у 6% (7 из 123) пациентов. Частота и продолжительность нежелательных явлений в группах статистически значимо не различалась (при $p = 0,704$ согласно U-критерию Манна—Уитни). Наибольшая доля нежелательных явлений (кодирование проводилось в соответствии со словарем **Medical Dictionary for Regulatory Activities — MedDRA**) отмечалась со стороны нервной системы (головная боль, болезненность в руке во время введения) — 70,5% случаев. Другие нежелательные явления проявлялись в виде инфекционных и паразитарных заболеваний

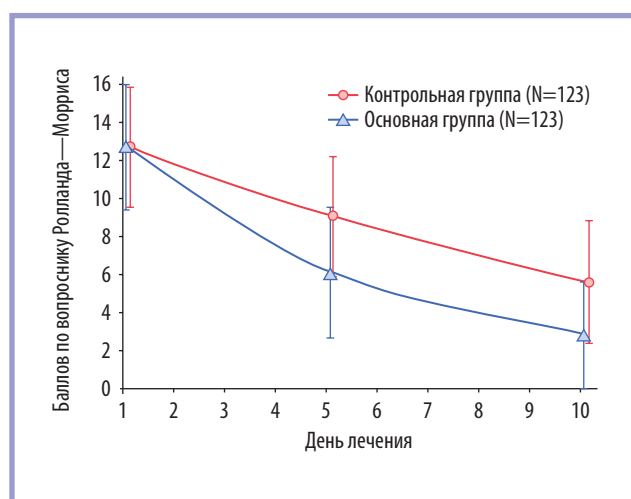


Рис. 4. Динамика балла по опроснику Роланда—Морриса в основной и контрольной группах (среднее значение, стандартное отклонение; $p < 0,001$ на 5-й и 11-й дни).

Fig. 4. Dynamics of the Roland-Morris Questionnaire score in the study and control groups (mean, standard deviation; $p < 0,001$ on days 5 and 11).

(острая респираторная вирусная инфекция, боль в горле, ринорея) — у 9,1% пациентов и в виде изменений в клиническом анализе крови — также у 9,1% пациентов. Во всех случаях нежелательных явлений отмечался клинический исход «полное выздоровление», в одном случае назначалась дополнительная корригирующая терапия. Связь нежелательных явлений с применением препарата по классификации Всемирной организации здравоохранения следующая: в 20 случаях — «вероятная», в 18 случаях — «возможная», в 6 случаях — «сомнительная». Нежелательные реакции имелись у 11 (4,5%) пациентов. Риск испытать нежелательную реакцию после введения исследуемого препарата и после введения плацебо был одинаковым. Курсовой 10-дневный прием исследуемого препарата не оказал какого-либо негативного влияния на показатели сердечной деятельности и гемодинамики, морфологический состав периферической крови, уровни ее основных биохимических констант, характеризующих функциональное состояние печени и почек, на показатели общего анализа мочи.

Обсуждение

Дополнительное обезболивание, полученное при добавлении **L**-лизина эсцина в схему комплексной терапии острой болевой поясничной радикулопатии и продемонстрированное в настоящем исследовании, объясняется, по всей видимости, не только венотоническим эффектом, а связано с комплексным разноплановым механизмом действия эсцина на различные звенья патогенеза болевой радикулопатии.

Среди описанных механизмов действия эсцина — противовоспалительное действие за счет ингибирования активности фосфолипазы **A2**, предотвращения повреждения клеточных мембран, высвобождения из них арахидоновой кислоты и торможения запуска воспалительного каскада. Препарат также оказывает ангиопротекторное воздействие, нормализуя повышенную сосудисто-тканевую проницаемость и проницаемость плазмалимфатического барьера, восстанавливает микроциркуляцию, благоприятно влияет на трофику тканей, оказывая противоотечное действие. Устраняет венозную дисциркуляцию, улучшая эластичность вен, повышая тонус венозных сосудов и сплетений, нормализует реологические показатели крови, стимулирует антитромботическую активность сыворотки крови [25, 26, 41, 42].

Согласно одной из гипотез, ведущую роль в патогенезе боли при дискогенной радикулопатии играет не компрессия и растяжение корешка, а воспалительный процесс, который может возникать вследствие выхода медиаторов воспаления непосредственно из самого пульпозного ядра. Такими медиаторами воспаления при радикулопатиях являются фосфолипаза **A2**, цитокины интерлейкин (ИЛ)-1 и ИЛ-6, простагландин **E2**, оксид азота, иммуноглобулины и др. Как было упомянуто выше, эсцин эффективно ингибирует активность фосфолипазы **A2**, подавляя воспалительные реакции [23, 41, 42].

К одним из важных звеньев патогенеза радикулопатии относят разрыв фиброзного кольца, вследствие чего пульпозное ядро вступает во взаимодействие с иммунной системой, которая воспринимает его как инородное тело, провоцируя аутоиммунные реакции с активацией **B**-лимфоцитов и продукцией аутоантител и цитотоксиче-

ских **T**-лимфоцитов. Это вызывает, в свою очередь, сложный каскад иммунологических реакций с выделением цитокинов, таких как ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли (ФНО)- α , и простагландина **E2**, поддерживающих воспаление и способствующих возникновению боли. Новые данные указывают на то, что эсцин способен оказывать противовоспалительное и противоотечное действие за счет глюкокортикоид-подобной активности (повышение экспрессии глюкокортикоидных рецепторов и подавление синтеза ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , простагландина **E2** и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)) без метаболических и эндокринных побочных эффектов, присущих глюкокортикоидам [23, 41, 43].

Боль при радикулопатии носит не только ноцицептивный характер, обусловленный активацией ноцицепторов в поврежденном диске и окружающих его тканях, содержащих свободные нервные окончания, но и сочетается с нейропатической болью, вызванной повреждением корешка при его компрессии, отеке, ишемии, с формированием интраневрального воспаления. Из доклинических данных известно, что эсцин может уменьшать выраженность нейропатической боли, в том числе при радикулопатии, смоделированной у животных посредством сдавления седалищного нерва. В этом эксперименте применение эсцина приводило к снижению выраженности аллодинии и температурной гипералгезии (согласно тесту горячей пластины), что связывают с подавлением высвобождения провоспалительных цитокинов, подавлением сигнального пути **Toll**-подобных рецепторов 4-го типа (**TLR**-4), ядерного фактора каппа би (**NF- κ B**) и со снижением уровня фактора роста нервов (**NGF**) [7, 8, 44].

Методами сетевой фармакологии и молекулярного докинга выявлены мишени эсцина при нейропатической боли. К ним относятся матриксная металлопротеиназа (ММП)-9, простагландин **G/H** синтаза 2-го типа, митоген-активируемые киназы, тирозин-киназы и другие пути, способные подавлять нейровоспаление и регулировать иммунный ответ при нейропатической боли [45].

Существенную роль в возникновении клинических проявлений радикулопатии играет нарушение венозного кровотока. В межпозвонковом отверстии треть объема занимают корешковые артерии и нервный корешок, а две трети объема — венозное сплетение, поэтому нарушение венозного оттока, как правило, возникает с первых минут обострения заболевания вследствие внешних и внутренних причин, связанных с застоем в эпидуральном венозном сплетении. Атония венозного русла и повышенная агрегация тромбоцитов при радикулопатии провоцируют застой и тромбоз в локальных венозных сосудах.

Вероятным механизмом венотонизирующего действия эсцина является воздействие на кальциевые каналы мембран эндотелиоцитов, повышающее их проницаемость для ионов **Ca**²⁺, что приводит к увеличению тонуса сосудов. Одновременно с этим эсцин может снижать реактивность стенок вен и артерий на действие эндогенных констрикторов, таких как норадреналин и ангиотензин **II**, посредством прямого взаимодействия с соответствующими рецепторами и/или благодаря ингибированию эндотелиальной циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и образования тромбосанов [24, 41, 46].

Для грыж межпозвонковых дисков характерна спонтанная резорбция; по данным систематического обзора 11 когортных исследований, 66% грыж межпозвонковых

дисков спонтанно рассасываются. В клинко-нейровизуализационном исследовании было показано, что уменьшение размера грыжи диска более чем на 50% у 88% пациентов происходит в период от 3 до 12 мес после появления симптомов. Современное понимание механизмов, участвующих в резорбции, включает в себя дегидратацию содержимого диска и уменьшение его объема, а также иммунологические реакции, такие как инфильтрация макрофагов, неоваскуляризация и активация ММП. Если предположить, что L-лизина эсцинат за счет противовоспалительного, противоотечного, ангиопротекторного действия, восстановления микроциркуляции в тканях диска ускоряет резорбцию грыжи, то тогда находит объяснение факт лучшей эффективности терапии у пациентов с большей длительностью заболевания от момента начала обострения [16, 47, 48].

Результаты настоящего исследования согласуются с данными, опубликованными М. Орос и соавт. в 2019 г., полученными в ходе проведения двойного слепого рандомизированного клинического исследования по изучению эффективности L-лизина эсцината при острой пояснично-крестцовой радикулопатии [30]. Исследование проводилось с участием 90 пациентов, получавших в течение 5 дней L-лизина эсцинат в дозе 5 или 10 мл или дексаметазон 8 мг внутривенно болюсно. По итогам проведенного исследования было показано достоверное снижение интенсивности боли на 15-е и 30-е сутки от исходного уровня, но не было выявлено различий между группами. Снижение интенсивности боли по ВАШ составило на 15-й день в среднем 2,30 балла, на 30-й день в среднем 4,83 балла для группы, получавшей дексаметазон, а эффективность в обеих группах, получавших L-лизина эсцинат (5 мл и 10 мл), не отличалась от эффективности дексаметазона ($p=0,93$ и $p=0,75$ соответственно). В настоящем исследовании снижение интенсивности боли в группе, получавшей L-лизина эсцинат 10 мл в составе комплексной терапии, составило на 5-й день 34,4 (95% ДИ 32,3; 36,5) мм ($p<0,001$ от исходного уровня), на 11-й день 49,6 (95% ДИ 47,7; 51,6) мм ($p<0,001$ от исходного уровня). Как видно, результаты обезболивания (оценки по ВАШ) в двух исследованиях сопоставимы, однако в настоящем исследовании указанный эффект был получен на 5-й день, а в сравниваемом исследовании — на 30-й день от начала терапии.

Сходные результаты были получены в работе Ф.А. Хабирова и соавт., изучавших эффективность 10-дневного курса терапии L-лизина эсцинатом (5 мл L-лизина эсцината разводили в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно 1 раз в сутки) в сравнении с эффективностью стандартной терапии у пациентов в комплексной терапии острых компрессионно-ишемических радикулопатий, обусловленных дистрофическими изменениями межпозвонкового диска, в рамках нерандомизированного исследования с участием 180 пациентов [33]. В результате 10-дневного курса терапии в группе, где стандартная терапия была дополнена курсом L-лизина эсцината, отмечался более быстрый регресс симптомов натяжения (тест Ласега), большее увеличение подвижности пораженного отдела позвоночника по сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию. Разница в интенсивности боли по сравнению с исходным уровнем составила 36 мм по ВАШ в группе L-лизина эсцинат + стандартная терапия и 19 мм по ВАШ

в группе стандартной терапии, межгрупповые различия были достоверны. В настоящем исследовании снижение интенсивности боли на 11-й день составило 49,6 (95% ДИ 47,7; 51,6) мм ($p<0,001$ от исходного), что, вероятно, связано с использованием более высокой дозировки (10 мл) L-лизина эсцината.

Заключение

Включение 10-дневного курса L-лизина эсцината в схему стандартной терапии острой компрессионной поясничной радикулопатии обеспечивало дополнительное снижение интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале в среднем на 13,7 мм (нижняя граница 95% доверительного интервала — 11 мм); достоверные различия появлялись уже на 5-й день терапии и сохранялись к 11-му дню от момента начала лечения. L-лизина эсцинат, добавленный в схему стандартной терапии, в 11 раз чаще (27% vs. 2,4% пациентов) обеспечивал полное избавление от боли по сравнению со стандартной терапией в комбинации с плацебо. Добавление L-лизина эсцината в стандартную схему лечения радикулопатии обеспечивало дополнительное улучшение показателей повседневной жизнедеятельности пациентов. Величина дополнительного улучшения на 11-й день от начала лечения составила в среднем 9,6% (нижняя граница 95% доверительного интервала — 7,4%) по опроснику Освестри, в среднем 2,8 балла (нижняя граница 95% доверительного интервала — 2,0 балла) по опроснику Роланда—Морриса; достоверные различия отмечались уже на 5-й день терапии и сохранялись. Кроме того, включение 10-дневного курса L-лизина эсцината в схему стандартной терапии по сравнению со стандартной терапией в комбинации с плацебо приводило к уменьшению в 2,4 раза (15 vs. 37%) доли пациентов, испытывавших трудности или нуждавшихся в посторонней помощи при выполнении повседневных задач, и к увеличению в 6,8 раза (28 vs. 4%) доли пациентов, которые могли справляться со всеми повседневными задачами, а также к увеличению в 10,5 раза (34 vs. 3%) доли пациентов с отсутствием нарушений жизнедеятельности. Описанные выше клинические улучшения достигались при приемлемой безопасности в виде доли нежелательных реакций 4,5% при отсутствии серьезных нежелательных явлений и фактов отмены препарата вследствие его непереносимости.

Таким образом, результаты настоящего исследования показывают, что включение препарата L-лизина эсцинат в схему стандартной терапии острой компрессионной поясничной радикулопатии позволяет повысить эффективность лечения, обеспечивает дополнительные преимущества в виде достоверно более значимого уменьшения интенсивности боли и улучшения показателей повседневной жизнедеятельности пациентов при приемлемой безопасности такого лечения.

Конфликт интересов. Статья спонсируется компанией ООО «Фармактив Капитал». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Conflict of interest. This article is sponsored by Farmaktiv Capital LLC. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- GBD 2021 Low Back Pain Collaborators. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990–2020, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023 May 22;5(6):e316–e329. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00098-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00098-X)
- Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Woolf A, Vos T, Buchbinder R. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum*. 2012 June;64(6):2028–2037. <https://doi.org/10.1002/art.34347>
- Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Яхно Н.Н. Распространенность хронической боли у взрослого населения Российской Федерации: результаты всероссийского эпидемиологического исследования. *Российский журнал боли*. 2025;23(2):54–62. Churyukanov MV, Davydov OS, Kukushkin ML, Yakhno NN. Prevalence of chronic pain in adult population of the Russian Federation: an all-Russian epidemiological study. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(2):54–62. (In Russ.). In Engl.). <https://doi.org/10.17116/pain20252302154>
- Kim Y-K, Kang D, Lee I, Kim S-Y. Differences in the Incidence of Symptomatic Cervical and Lumbar Disc Herniation According to Age, Sex and National Health Insurance Eligibility: A Pilot Study on the Disease's Association with Work. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Sept 25;15(10):2094. PMID: 30257414; PMCID: PMC6210730. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102094>
- Hincapié CA, Kroismayr D, Hofstetter L, Kurmann A, Cancelliere C, Raja Rampersaud Y, Boyle E, Tomlinson GA, Jadad AR, Hartvigsen J, Côté P, Cassidy JD. Incidence of and risk factors for lumbar disc herniation with radiculopathy in adults: a systematic review. *Eur Spine J*. 2025 Jan;34(1):263–294. <https://doi.org/10.1007/s00586-024-08528-8>
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. *Боль в спине*. ГЭОТАР-Медиа; 2010:368. Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine*. GEOTAR-Media; 2010:368. (In Russ.).
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С. и др. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):15–24. Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):15–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-15-24>
- Клинические рекомендации «Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия» 2023–2024–2025 (08.12.2023). Утверждены Минздравом России. Официально применяются с 01.01.2024 в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 17.11.2021 №1968. *Klinicheskie rekomendatsii «Diskogennaya poynasichno-kreststsoyaya radikulopatiya» 2023–2024–2025 (08.12.2023). Utverzhdeny Minzdravom Rossii. Ofitsial'no primenyayutsya s 01.01.2024 v sootvetstviy s Postanovleniem Pravitel'stva RF ot 17.11.2021 №1968.* (In Russ.).
- Pojkic M, Bisson E, Oertel J, Takami T, Zygorakis C, Costa F. Lumbar disc herniation: Epidemiology, clinical and radiologic diagnosis WFNS spine committee recommendations. *World Neurosurg X*. 2024 Feb 20;22:100279. <https://doi.org/10.1016/j.wnsx.2024.100279>
- Seddio AE, Jabbouri SS, Gouzoulis MJ, Sanchez JG, Day W, Varthi AG, Rubio DR, Grauer JN. The incidence, providers involved, and patient factors associated with diagnosis of specific lumbar spine pathology subsequent an initial nonspecific low back pain diagnosis. *Spine J*. 2024 Nov 04;S1529-9430(24)01109-4. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2024.10.008>
- Yaman O, Guchkha A, Vaishya S, Zileli M, Zygorakis C, Oertel J. The role of conservative treatment in lumbar disc herniations: WFNS spine committee recommendations. *World Neurosurg X*. 2024 Feb 13;22:100277. <https://doi.org/10.1016/j.wnsx.2024.100277>
- Ademi Z, Gloy V, Glinz D, Raatz H, Van Stiphout J, Bucher HC, Schwenkgenks M. Cost-effectiveness of primarily surgical versus primarily conservative treatment of acute and subacute radiculopathies due to intervertebral disc herniation from the Swiss perspective. *Swiss Med Wkly*. 2016 Dec 05;146:w14382. <https://doi.org/10.4414/smw.2016.14382>
- Deyo RA, Mirza SK. Herniated Lumbar Intervertebral Disk. *The New England Journal of Medicine*. 2016 May 05;374(18):1763–1772. <https://doi.org/10.1056/NEJMcip1512658>
- Costa F, Oertel J, Zileli M, Restelli F, Zygorakis CC, Sharif S. Role of surgery in primary lumbar disc herniation: WFNS spine committee recommendations. *World Neurosurg X*. 2024 Feb 23;22:100276. <https://doi.org/10.1016/j.wnsx.2024.100276>
- Bhandutia A, Yang M, Liu Q, Gao Y, Liu J, Liu S, Guo A, Chauhan K. Real-world treatment patterns and management gaps of lumbar disc herniation in the United States. *N Am Spine Soc J*. 2025 June 21;23:100757. <https://doi.org/10.1016/j.xnsj.2025.100757>
- Cunha C, Yang H, Buser Z, Rojas C, Cunha M, Pereira P, Han IH, Jin L, Li X; AO Spine Knowledge Forum Degenerative. Lumbar Disc Herniation Resorption: When and How Does It Occur? *Neurospine*. 2026 Jan;23(1):82–93. <https://doi.org/10.14245/ns.2551538.769>
- Armon C, Narayanaswami P, Potrebic S, Gronseth G, Bačkonja MM, Cai VL, Dorman J, Gilligan C, Heller SA, Silsbee HM, Smith DB. Epidural Steroids for Cervical and Lumbar Radicular Pain and Spinal Stenosis Systematic Review Summary: Report of the AAN Guidelines Subcommittee. *Neurology*. 2025 Mar 11;104(5):e213361. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000213361>
- Wang X, Martin G, Sadeghirad B, Chang Y, Florez ID, Couban RJ, Mehra F, Crandon HN, Eshfahi MA, Sivananthan L, Sengupta N, Kum E, Rathod P, Yao L, Morsi RZ, Genevay S, Buckley N, Guyatt GH, Rampersaud YR, Standaert CJ, Agoritis T, Busse JW. Common interventional procedures for chronic non-cancer spine pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2025 Feb 19;388:e079971. <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-079971>
- Khorami AK, Oliveira CB, Maher CG, Bindels PJE, Machado GC, Pinto RZ, Koes BW, Chiarotto A. Recommendations for Diagnosis and Treatment of Lumbosacral Radicular Pain: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *J Clin Med*. 2021 June 03;10(11):2482. <https://doi.org/10.3390/jcm10112482>
- Price MR, Mead KE, Cowell DM, Troutner AM, Barton TE, Walters SA, Daniels CJ. Medication recommendations for treatment of lumbosacral radiculopathy: A systematic review of clinical practice guidelines. *PM&R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation*. 2024 Oct;16(10):1128–1142. <https://doi.org/10.1002/pmrj.13142>
- Casey E. Natural history of radiculopathy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2011 Feb;22(1):1–5. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2010.10.001>
- Wong T, Patel A, Golub D, Kirnaz S, Goldberg JL, Sommer F, Schmidt FA, Nangunoori R, Hussain I, Härtl R. Prevalence of Long-Term Low Back Pain After Symptomatic Lumbar Disc Herniation. *World Neurosurg*. 2023 Feb;170:163–173.e1. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.11.029>
- Dower A, Davies MA, Ghahreman A. Pathologic Basis of Lumbar Radicular Pain. *World Neurosurg*. 2019 Aug;128:114–121. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.04.147>
- Berthelot JM, Douane F, Ploteau S, Le Goff B, Darrieutort-Laffite C. Venous congestion as a central mechanism of radiculopathies. *Joint Bone Spine*. 2022 Mar;89(2):105291. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105291>
- Sirtori CR. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res*. 2001 Sept;44(3):183–93. <https://doi.org/10.1006/phrs.2001.0847>
- Gallelli L. Escin: a review of its anti-edematous, anti-inflammatory, and venotonic properties. *Drug Des Devel Ther*. 2019 Sep 27;13:3425–3437. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S207720>
- Талибов О.Б. Фармакология препаратов, применяющихся при хронических заболеваниях вен. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;(2):106–109. Talibov OB. Pharmacology of the drugs prescribed for chronic venous diseases. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019;(2):106–109. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia2019021106>
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата L-лизина эсцинат ЛП-№(007046)-(РГ-РУ)-300924 от 30.09.2024. Instructions for medical use of the medicinal product L-lysine aescinate LP-No. (007046)-(RG-RU)-300924 dated September 30, 2024. (In Russ.).
- Лукина Ю.В., Кутищенко Н.П., Марцевич С.Ю., Шукин И.А. Применение L-лизина эсцината при боли в спине. Систематический обзор. *Российский журнал боли*. 2024;22(4):46–54.

- Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, Shchukin IA. L-lysine aescinate for back pain: a systematic review. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(4):46-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20242204146>
30. Oros M, Oros Jar M, Grabar V. Steroids and L-Lysine Aescinate for Acute Radiculopathy Due to a Herniated Lumbar Disk. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(11):736. PMID: 31739434; PMCID: PMC6915681. <https://doi.org/10.3390/medicina55110736>
 31. Хабиров Ф.А., Кочергина О.С., Гранатов Е.В., Хайбуллин Т.И., Кадырова Л.Р., Ахмедова Г.М., Рогожин А.А., Каменев В.М., Зиятдинова Л.Н., Камзеев Д.В. Клинико-нейрофизиологическая оценка эффективности L-лизина эсцината в сочетанной терапии острых компрессионно-ишемических радикулопатий. *Неврологический вестник*. 2021;XLIV(4):60-64.
Khabirov FA, Kochergina OS, Granatov EV, Khaibullin TI, Kadyrova LR, Akhmedova GM, Rogozhin AA, Kamenev VM, Ziyatdinova LN, Kamzееv DV. Clinical and neurophysiological evaluation of the effectiveness of L-lysine aescinate in the combined therapy of acute compression-ischemic radiculopathy. *Neurological Bulletin*. 2021;XLIV(4):60-64. (In Russ.).
 32. Скоромец А.А., Бубнова Е.В., Ендальцева С.М. и др. L-лизина эсцинат при дискогенно-венозной люмбосакральной радикуломиелоишемии. *Журнал международной медицины*. 2014;4(9):2-11.
Skoromets AA, Bubnova EV, Endaltseva SM, et al. L-lysine escinate in discogenic-venous lumbosacral radiculomyeloischemia. *Journal of International Medicine*. 2014;4(9):2-11. (In Russ.).
 33. Хабилов Ф.А., Хайбуллина Д.Х., Кадырова Л.Р., Рогожин А.А. L-лизина эсцинат в комплексной терапии острых компрессионно-ишемических радикулопатий. *PMЖ. Неврология*. 2015;1:1-4.
Khabirov FA, Khaibullina DKH, Kadyrova LR, Rogozhin AA. L-lysine escinate in the complex therapy of acute compression-ischemic radiculopathy. *RMJ. Neurology*. 2015;1:1-4. (In Russ.).
 34. Бахтадзе М.А., Лусникова И.В., Канаев С.П., Расстригин С.Н. Боль в нижней части спины: какие шкалы и опросники выбрать? *Российский журнал боли*. 2020;18(1):22-28.
Bakhtadze MA, Lusnikova IV, Kanaev SP, Rasstrigin SN. Low back pain: which scales and questionnaires are preferable? *Russian Journal of Pain*. 2020;18(1):22-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20201801122>
 35. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy*. 1980 Aug;66(8):271-273. PMID: 6450426.
 36. Бахтадзе М.А., Болотов Д.А., Кузьминов К.О. Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в нижней части спины (опросник Освестри): оценка надежности и валидности русской версии. *Мануальная терапия*. 2016;4:24-33.
Bakhtadze MA, Bolotov DA, Kuzminov KO. Low Back Pain Disability Index (Oswestry questionnaire): assessment of reliability and validity of the Russian version. *Manual Therapy*. 2016;4:24-33. (In Russ.).
 37. Черепанов В.А. Русская версия опросника Освестри: культурная адаптация и валидность. *Хирургия позвоночника*. 2009;(3):93-98.
Cherepanov VA. Russian version of the Oswestry questionnaire: cultural adaptation and validity. *Spinal Surgery*. 2009;(3):93-98. (In Russ.).
 38. Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1983 Mar;8(2):141-144. <https://doi.org/10.1097/00007632-198303000-00004>
 39. Елшанский С.П., Ануфриев А.Ф., Ефимова О.С., Семенов Д.В. Особенности ретестовой надежности шкалы депрессии А. Бека. *Психология, социология и педагогика*. 2016;4. [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 08.07.2026.
Elshansky SP, Anufriev AF, Efimova OS, Semenov DV. Features of test-retest reliability of the A. Beck Depression Scale. *Psychology, Sociology and Pedagogy*. 2016;4. [Electronic resource]. (In Russ.). Accessed July 08, 2026. <https://psychology.snauka.ru/2016/04/6649>
 40. Андрищенко АВ, Дробизhev МЮ, Добровольский АВ. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;103(5):11-18.
Andryushchenko AV, Drobizhev MYu, Dobrovolsky AV. Comparative evaluation of the CES-D, BDI, and HADS(d) scales in the diagnosis of depression in general medical practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2003;103(5):11-18. (In Russ.).
 41. Амелин А.В., Антипенко Е.А., Баранцевич Е.Р. и др. Резолюция Совета экспертов по лечению дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии «Новые подходы к терапии боли в спине, использование L-лизина эсцината». *Российский журнал боли*. 2025;23(1):84-90.
Amelin AV, Antipenko EA, Barantsevich ER, et al. Resolution of the Council of Experts on the Treatment of Radiculopathy "New approaches to the treatment of back pain". *Russian Journal of Pain*. 2025;23(1):84-90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20252301184>
 42. Marciano G, Vocca C, Diraçoğlu D, Sevgin RÖ, Gallelli L. Escin's Action on Bradykinin Pathway: Advantageous Clinical Properties for an Unknown Mechanism? *Antioxidants (Basel)*. 2024 Sept 19;13(9):1130. <https://doi.org/10.3390/antiox13091130>
 43. Gallelli L, Cione E, Wang T, Zhang L. Glucocorticoid-Like Activity of Escin: A New Mechanism for an Old Drug. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021;15:699-704. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S297501>
 44. Zhang L, Chen X, Wu L, Li Y, Wang L, Zhao X, Zhao T, Zhang L, Yan Z, Wei G. Ameliorative effects of escin on neuropathic pain induced by chronic constriction injury of sciatic nerve. *J Ethnopharmacol*. 2021 Mar 01;267:113503. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113503>
 45. Li X, Wu Y, Wang H, Li Z, Ding X, Dou C, Hu L, Du G, Wei G. Deciphering the Molecular Mechanism of Escin against Neuropathic Pain: A Network Pharmacology Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2023 Oct 16;2023:3734861. <https://doi.org/10.1155/2023/3734861>
 46. Приходько В.А., Оковитый С.В. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики противоотечного средства эсцина лизината. *Анестезиология и реаниматология*. 2025;(4):81-86.
Prikhodko VA, Okovityi SV. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of the anti-edematous agent escin lysinate. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2025;(4):81-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202504181>
 47. Zhong M, Liu JT, Jiang H, Mo W, Yu PF, Li XC, Xue RR. Incidence of Spontaneous Resorption of Lumbar Disc Herniation: A Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2017 Jan-Feb;20(1):E45-E52. PMID: 28072796.
 48. Takada E, Takahashi M, Shimada K. Natural history of lumbar disc hernia with radicular leg pain: Spontaneous MRI changes of the herniated mass and correlation with clinical outcome. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2001 June;9(1):1-7. <https://doi.org/10.1177/230949900100900102>

Поступила 17.07.2026

Received 17.07.2026

Принята к печати 27.07.2026

Accepted 27.07.2026

Немоторные проявления у пациентов с цервикальной дистонией. Обзор литературы и результаты пилотного однокрупного исследования эффективности фиксированной комбинации миртазапина и тизанидина (Дорсумио) в коррекции немоторных проявлений у пациентов с цервикальной дистонией

© Зулейха Абдуллазяновна Залялова^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Республика Татарстан, Россия;

²ООО «Центр научной медицины "Сихат"», Казань, Республика Татарстан, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор литературы немоторных нарушений и результаты однокрупного интервенционного исследования препаратом Дорсумио болевого и аффективных проявлений при цервикальной дистонии. Цервикальная дистония традиционно рассматривается как двигательное расстройство, однако современные исследования подчеркивают высокую распространенность ее немоторных проявлений, которые в значительной степени определяют качество жизни пациентов. Применение ботулинического токсина типа А не всегда корригирует немоторные расстройства. Применение традиционных антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина) является ограниченным из-за риска ухудшения дистонического гиперкинеза. Комбинация миртазапина (обладающего анксиолитическим и анальгетическим действием) и тизанидина (центрального миорелаксанта) может оказывать синергический эффект в отношении болевого и аффективных синдромов.

Цель исследования. Оценить безопасность и эффективность фиксированной комбинации миртазапина (15 мг) и тизанидина гидрохлорида (6 мг) (Дорсумио) для купирования боли, тревоги и депрессии у пациентов с цервикальной дистонией, получающих стабильную терапию ботулиническим токсином типа А.

Материал и методы. Проведено однокрупное интервенционное исследование, включившее 22 пациента (19 женщин, 3 мужчин, средний возраст пациентов 51±2,9 года) с цервикальной дистонией. Все пациенты регулярно получали инъекции ботулинического токсина типа А с подтвержденным положительным эффектом в отношении двигательных проявлений (по шкале оценки спастической кривошеи Западного Торонто (TWSTRS — [Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale](#)). При сохранении немоторных симптомов (таких как боль, тревога, снижение настроения) дополнительно назначался препарат Дорсумио по 1 таблетке вечером курсом 2 мес. Оценка боли проводилась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), оценка тревоги и депрессии — по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS — [Hospital Anxiety and Depression Scale](#))). Статистический анализ выполнен с использованием парного *t*-критерия Стьюдента и критерия Уилкоксона.

Результаты. На фоне терапии ботулиническим токсином типа А в комбинации с препаратом Дорсумио отмечено значимое уменьшение двигательных проявлений цервикальной дистонии (по шкале TWSTRS 42,77±9,80 балла до лечения, 33,64±8,37 балла после лечения; разница 9,14±1,04; *p*<0,001). Добавление Дорсумио привело к статистически значимому снижению боли по ВАШ (с 7,05±1,62 балла до 4,27±1,67 балла; *p*<0,01), тревоги по HADS (с 12,67±1,80 балла до 8,42±2,08 балла; *p*<0,001) и депрессии по HADS (с 7,14±2,40 балла до 5,76±1,93 балла; *p*<0,01). Нежелательные явления (сонливость — у 13,6% пациентов, сухость во рту — у 23,0% пациентов, повышение аппетита — у 23,0% пациентов) были негрубыми и не привели к отказу от лечения.

Заключение. Анализ данных литературы о структуре психических, сенсорных и диссомнических нарушений при цервикальной дистонии показал, что тревожно-депрессивные расстройства встречаются в 20–63,6% случаев, обсессивно-компульсивные расстройства — в 6,7–21,1% случаев, болевой синдром — до 88,9% случаев, а инсомния — в 65–72% случаев. Фиксированная комбинация миртазапина и тизанидина (Дорсумио) может рассматриваться как безопасный и эффективный вариант дополнительной терапии для коррекции болевого синдрома и аффективных расстройств у пациентов с цервикальной дистонией, у которых на фоне адекватной моторной коррекции ботулиническим токсином типа А сохраняются немоторные нарушения. Полученные данные требуют подтверждения в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Ключевые слова: цервикальная дистония, немоторные симптомы, миртазапин, тизанидин, Дорсумио, боль, тревога, ботулинический токсин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Залялова З.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>; e-mail: z.zalyalova@gmail.com

Автор, ответственный за переписку: Залялова З.А. — e-mail: z.zalyalova@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Залялова З.А. Немоторные проявления у пациентов с цервикальной дистонией. Обзор литературы и результаты пилотного однокрупного исследования эффективности фиксированной комбинации миртазапина и тизанидина (Дорсумио) в коррекции немоторных проявлений у пациентов с цервикальной дистонией. *Российский журнал боли*. 2026;??(?):45–52. <https://doi.org/10.17116/pain20262403145>

Non-motor manifestations in patients with cervical dystonia. A literature review and results of a pilot single-arm study on the efficacy of a fixed-dose combination of mirtazapine and tizanidine (Dorsumio) in the management of non-motor manifestations in patients with cervical dystonia

© Z.A. Zalyalova^{1,2}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia;

²Sikhat Center for Scientific Medicine LLC, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia

ABSTRACT

The article presents a literature review of non-motor disorders and the results of a single-arm interventional study evaluating the effects of Dorsumio on pain and affective manifestations in cervical dystonia. Although cervical dystonia is traditionally considered a motor disorder, contemporary studies highlight a high prevalence of its non-motor manifestations, which significantly determine the patients' quality of life. The use of botulinum toxin type A does not always correct non-motor disorders. Furthermore, the use of conventional antidepressants (selective serotonin reuptake inhibitors) is limited due to the risk of worsening dystonic hyperkinesia. The combination of mirtazapine (exhibiting anxiolytic and analgesic properties) and tizanidine (a central muscle relaxant) may exert a synergistic effect on pain and affective syndromes.

Objective. To evaluate the safety and efficacy of a fixed-dose combination of mirtazapine (15 mg) and tizanidine hydrochloride (6 mg) (Dorsumio) for the management of pain, anxiety, and depression in patients with cervical dystonia receiving stable botulinum toxin type A therapy.

Material and methods. A single-arm interventional study was conducted, which included 22 patients (19 women, 3 men; mean age 51 ± 2.9 years) with cervical dystonia. All patients regularly received botulinum toxin type A injections with a confirmed positive effect on motor manifestations (evaluated by the TWSTRS scale). In cases where non-motor symptoms (such as pain, anxiety, low mood) persisted, Dorsumio was additionally prescribed at a dose of 1 tablet in the evening for a 2-month course. Pain assessment was performed using the Visual Analogue Scale (VAS), while anxiety and depression were evaluated using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Statistical analysis was performed using the paired Student's *t* test and the Wilcoxon signed-rank test.

Results. Against the background of botulinum toxin type A therapy in combination with Dorsumio, a significant reduction in motor manifestations of cervical dystonia (clinical improvement) was noted (TWSTRS score: 42.77 ± 9.80 before treatment vs. 33.64 ± 8.37 after treatment; difference: 9.14 ± 1.04 ; $p < 0.001$). The addition of Dorsumio led to a statistically significant reduction in: pain on the VAS (from 7.05 ± 1.62 points to 4.27 ± 1.67 points; $p < 0.01$), anxiety on the HADS (from 12.67 ± 1.80 points to 8.42 ± 2.08 points; $p < 0.001$), and depression on the HADS (from 7.14 ± 2.40 points to 5.76 ± 1.93 points; $p < 0.01$). Adverse events (somnolence in 13.6% of patients, dry mouth in 23.0% of patients, and increased appetite in 23.0% of patients) were mild and did not lead to treatment discontinuation.

Conclusion. Analysis of the literature data on the structure of mental, sensory, and dyssomnic disorders in cervical dystonia showed that anxiety-depressive disorders occur in 20–63.6% of cases, obsessive-compulsive disorders in 6.7–21.1% of cases, pain syndrome in up to 88.9% of cases, and insomnia in 65–72% of cases. The fixed-dose combination of mirtazapine and tizanidine (Dorsumio) can be considered a safe and effective adjunct therapy option for the management of pain syndrome and affective disorders in patients with cervical dystonia who have persistent non-motor disorders despite adequate motor correction with botulinum toxin type A. The obtained data warrant confirmation in randomized controlled trials.

Keywords: cervical dystonia, non-motor symptoms, mirtazapine, tizanidine, Dorsumio, pain, anxiety, botulinum toxin.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Zalyalova Z.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>; e-mail: z.zalyalova@gmail.com

Corresponding author: Zalyalova Z.A. — e-mail: z.zalyalova@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Zalyalova ZA. Non-motor manifestations in patients with cervical dystonia. A literature review and results of a pilot single-arm study on the efficacy of a fixed-dose combination of mirtazapine and tizanidine (Dorsumio) in the management of non-motor manifestations in patients with cervical dystonia. *Russian Journal of Pain*. 2026;24(3):45–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20262403145>

Введение

Цервикальная дистония (ЦД) характеризуется инвалидизирующими непроизвольными сокращениями мышц шеи. Хотя в клинической картине преобладают моторные паттерны, все большее внимание уделяется немоторной сфере. Согласно данным Е. Moraru и соавт., сопутствующие психические расстройства выявляются у 55% пациентов с ЦД, включая депрессивные и тревожные состояния, начавшиеся еще до дебюта двигательных симптомов в 42,5% случаев [1].

Психэмоциональные и обсессивно-компульсивные расстройства

Аффективные нарушения занимают центральное место в структуре немоторных симптомов ЦД. Е. Moraru и соавт. сообщили, что смешанная депрессия диагностируется у 37,5% пациентов, а тревожное расстройство — у 40% пациентов. Распределение депрессии по степени тяжести в их выборке было следующим: легкая — 30%, умеренная — 7,5%, тяжелая — 5% [1]. Данные о связи депрессии с длительностью заболевания противоречивы: часть

исследований не находят такой корреляции, в то время как другие авторы указывают на ее наличие [2–5]. Исследование J. Yang и соавт. показало распространенность депрессии и тревоги при ЦД на уровне 20 и 28,3% соответственно, причем указанные состояния не коррелировали с тяжестью двигательной дисфункции [6]. В то же время С.Е. Scheidt и соавт. также выявили более высокие показатели депрессии — 23% и тревоги — 28%, отметив корреляцию депрессии с латероколлизом по индексу Цуи [7]. В отдельных работах самоотчеты пациентов демонстрируют еще более высокую частоту симптомов: о депрессии сообщали 47,5–63,6% больных, о тревоге — 62,6% больных [8]. Особого внимания заслуживают обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР), распространенность которых при первичной фокальной дистонии варьирует от 6,7 до 21,1% [9]. ОКР статистически чаще регистрируются у женщин (63,5%). Пациенты с высокими баллами по шкале Йеля—Брауна (Y-BOCS) имеют большую длительность заболевания. Среди навязчивостей преобладают мысли о чистоте, а среди компульсий — проверяющие действия [9]. Важно отметить, что в отличие от тревоги и депрессии тяжесть ОКР не снижается на фоне инъекций ботулинического токсина типа А (БТА), что может указывать на независимые от сенсомоторной петли базальных ганглиев механизмы [9].

Болевой синдром и его механизмы

Боль является одним из наиболее инвалидизирующих немоторных симптомов, она встречается у 54,6–88,9% пациентов с ЦД [10–14]. Субъективно пациенты описывают боль как «колющую», «тянущую», «иррадирующую» и «изнурительную» [11]. Патофизиология боли выходит за пределы локального мышечного спазма, его механизмы в том числе включают компенсаторные позы и перенапряжение соседних регионов, потенциально аномальные ноцицептивные пути, усиливающие восприятие боли в зонах, удаленных от дистонического очага, а также компрессию суставов и корешков [11, 14, 15]. Различные формы головной боли регистрируются у 10–20% пациентов с ЦД. Боль чаще всего локализуется (в порядке убывания) в затылочной, шейной, височной, лобной, теменной и ретроорбитальной областях [11, 16, 17]. Дистонические движения также признаются распространенным триггером мигрени [18]. При ЦД типична и боль в спине. Причины болей остаются не определенными. Основными причинами страдания нижележащих отделов позвоночника считаются нарушение центральных механизмов модуляции боли и феномен кинетической компенсации [14, 15, 19].

Нарушения сна: клинические и полисомнографические корреляции

Бессонница (инсомния) существенно снижает качество жизни при ЦД. Клинически пациенты предъявляют жалобы на трудности засыпания, поддержания сна и на отсутствие чувства бодрости после пробуждения [20]. По данным Питтсбургского опросника качества сна (PSQI) сниженная эффективность сна выявляется у 72% пациентов [21], а нарушения сна в целом — у 65% пациентов против 31% в контроле [22]. Ряд исследователей предполагают,

что плохое качество сна связано не столько с самой дистонией, сколько с коморбидной депрессией: корреляция между тяжестью ЦД и баллом PSQI исчезает после поправки на суммарный балл по шкале депрессии Бека (BDI) [23]. Однако в некоторых работах показатель PSQI коррелирует с продолжительностью симптомов, что указывает на возможный вклад хронического болевого стресса в ухудшение как качества сна и настроения, так и общего состояния здоровья и качества жизни. Таким образом, оценка и лечение жалоб, связанных с бессонницей и тревожно-депрессивными расстройствами (депрессией), должны учитываться в комплексных планах лечения пациентов [23, 24]. Объективные полисомнографические находки подтверждают органическую основу бессонницы (инсомнии). У пациентов с ЦД регистрируются низкая эффективность сна, редукция фазы быстрого сна (REM), а также увеличение латентности REM-сна [25]. Специфическим электрографическим паттерном является преходящая активность шейных мышц во время REM-сна в виде всплеск [26]. Описаны веретенообразные волны высокой амплитуды (50–100 мкВ) без изменения частоты [27], при этом у пациентов с генерализованной дистонией подобная активность коррелировала с тяжестью расстройства [28]. Среди защитных теорий выдвигается гипотеза, что сон служит средством восстановления гомеостаза перенапряженных мышц шеи. На нейрохимическом уровне обсуждается роль усиления ГАМКергического торможения во сне и функционального разобщения базальных ганглиев с корой [21, 29].

Немоторные проявления, включая боль, тревогу, депрессию и нарушения сна, присутствуют у подавляющего большинства пациентов с ЦД и зачастую опережают развитие моторных симптомов [30]. Несмотря на эффективность ботулинотерапии в отношении аффективных и болевых расстройств, обсессивно-компульсивная симптоматика и бессонница (инсомния) нередко требуют дополнительных терапевтических стратегий. Помимо базовой ботулинотерапии при резистентных немоторных проявлениях ЦД целесообразно рассмотрение адъювантной фармакотерапии, направленной на конкретные симптомокомплексы: бессонница (инсомния), тревожно-депрессивное расстройство и мышечно-тонический болевой синдром. Доказано, что депрессия положительно коррелирует с бессонницей (инсомнией) [6, 21], а тяжесть диссомнии по шкале PSQI зачастую перестает коррелировать с моторными симптомами после поправки на суммарный балл по шкале депрессии BDI [23]. Это указывает на то, что плохой сон при ЦД во многом вторичен по отношению к аффективному расстройству.

Миртазапин — норадренергический и специфический серотонинергический антидепрессант (NaCCA). Применение миртазапина патогенетически обосновано структурой немоторных нарушений при ЦД. Миртазапин обладает рядом преимуществ именно для данной когорты больных. Таковыми преимуществами являются:

- выраженный гипнотический эффект: блокада H_1 -гистаминовых рецепторов способствует быстрому засыпанию и улучшению архитектуры сна, увеличивая продолжительность медленноволновой фазы, что крайне важно, учитывая выявленную у пациентов с ЦД низкую эффективность сна и редукцию REM-фазы [25]; в отличие от бензодиазепинов миртазапин не вызывает выраженного угнетения REM-сна;

- анксиолитическое действие: реализуется на первой неделе терапии, что выгодно отличает миртазапин от селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), особенно у пациентов с высоким уровнем реактивной тревоги, вызванной физическим дискомфортом и социальной дезадаптацией;
- влияние на болевой синдром: двойное воздействие на норадренергическую и серотониновую (5-HT₁) системы потенциально модулирует нисходящие антиноцицептивные пути, что может способствовать уменьшению хронической боли, которой страдают до 88,9% пациентов с ЦД [10, 11]. Следует учитывать, что миртазапин не влияет на обсессивно-компульсивную симптоматику, а его способность вызывать прибавку массы тела требует осторожности.

Хотя основным методом воздействия на мышечный гипертонус при ЦД остается БТА, тизанидин (агонист альфа-2-адренорецепторов центрального действия) может рассматриваться как симптоматическое средство для коррекции остаточных или сопутствующих сенсомоторных нарушений благодаря:

- миорелаксирующему действию: тизанидин угнетает полисинаптические рефлексы на уровне спинного мозга, это может помочь в снятии компенсаторного перенапряжения мышц, которое, согласно описанию, является одним из механизмов распространения боли за пределы шеи при ЦД [11];
- анальгетическому потенциалу: уменьшая высвобождение глутамата и субстанции Р в ноцицептивных путях, тизанидин может снижать интенсивность «иррадирующей» и «колющей» боли, которую пациенты описывают как изнурительную [11, 18];
- полисомнографическим параллелям: с учетом данных о преходящей активации шейных мышц во время REM-сна в виде всплеск [26] миорелаксирующее действие тизанидина в низких дозах на ночь может способствовать уменьшению ночных дистонических феноменов и облегчению поддержания сна [21].

Препарат Дорсумио, представляющий собой фиксированную комбинацию миртазапина (15 мг) и тизанидина гидрохлорида (6 мг), не заменяет БТА. На фоне стабильного контроля моторных симптомов с помощью БТА комбинация миртазапина и низких доз тизанидина может рассматриваться как рациональная стратегия для таргетного воздействия на кластер «депрессия — бессонница (инсомния) — хроническая боль», который оказывает наибольшее влияние на качество жизни пациентов с ЦД.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и переносимость препарата Дорсумио в коррекции боли, тревоги и депрессии у пациентов с цервикальной дистонией, получающих стабильную терапию ботулиническим токсином типа А.

Материал и методы

В 2025—2026 гг. проведено проспективное одностороннее интервенционное пилотное исследование на базе ООО «Центр научной медицины "Сихат"», Казань, Россия. Назначение препарата было согласовано на врачебно-контрольной комиссии, все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз цервикальной дистонии; возраст от 18 до 65 лет; регулярное получение инъекций БТА не реже 1 раза в 3—4 мес с подтвержденным положительным эффектом в отношении двигательных проявлений (улучшение по шкале оценки спастической кривошеи Западного Торонто — **TWSTRS** — **Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale**); наличие сохраняющихся немоторных симптомов, таких как боль по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) ≥ 4 баллов, тревога или депрессия по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (**HADS** — **Hospital Anxiety and Depression Scale**) ≥ 8 баллов.

Критерии невключения в исследование: одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы; применение ингибиторов изофермента **CYP1A2** (флувоксамина, ципрофлоксацина); беременность и период лактации; возраст младше 18 и старше 65 лет; нарушение функции печени; артериальная гипотензия; нарушение мочеиспускания, гиперплазия предстательной железы; острая закрытоугольная глаукома; сахарный диабет; индекс массы тела > 30 кг/м².

В исследование были включены 22 пациента: 19 (86,4%) женщин и 3 (13,6%) мужчин; возраст пациентов составил от 35 до 65 лет (средний возраст $51,0 \pm 2,9$ года). Длительность заболевания варьировала от 3 до 20 лет (средняя длительность 3,2 года). Все пациенты продолжали получать инъекции БТА в прежнем режиме (средняя доза и интервалы между инъекциями оставались неизменными на протяжении всего периода наблюдения). Для коррекции немоторных симптомов пациентам назначался препарат Дорсумио (регистрационный номер ЛП-№(004208)-(РГ-**RU**), держатель регистрационного удостоверения АО «Валента Фарм» (Россия), производитель «Доппель Фармачеутичи С.р.л.» (Италия) в фиксированной дозе: 1 таблетка (содержит миртазапина 15 мг и тизанидина гидрохлорида 6 мг) 1 раз в день вечером. Курс терапии составил 2 мес (8 нед).

Оценка проводилась дважды: исходно (до начала приема препарата Дорсумио, на фоне стабильной терапии БТА) и через 2 мес терапии. Двигательные нарушения оценивались с использованием шкалы **TWSTRS**. Болевой синдром оценивался с помощью ВАШ: респондент отмечал степень выраженности боли в момент осмотра по 10-балльной системе (0 — отсутствие боли, 10 — невыносимая боль). Тревога и депрессия анализировались с **HADS**. Шкала включает 14 утверждений, разделенных на две подшкалы: подшкалу тревоги (**HADS-A**) и подшкалу депрессии (**HADS-D**). Итоговый балл для каждой подшкалы: 0—7 баллов — норма, 8—10 баллов — субклиническая выраженность, от 11 баллов и больше — клинически выраженная тревога/депрессия. Регистрация нежелательных явлений проводилась путем активного опроса пациентов.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программного пакета **Statistica v. 10.0** (**StatSoft Inc.**, США). Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро—Уилка. Для сравнения показателей до и после лечения применялся парный *t*-критерий Стьюдента при нормальном распределении и непараметрический *T*-критерий Уилкоксона для связанных выборок при распределении, отличающемся от нормального. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а также медианы (*Me*). Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Немоторные нарушения до и после лечения препаратом Дорсумио Non-motor disorders before and after treatment with Dorsumio

Шкала	До лечения		После лечения		Уровень значимости, <i>p</i>
	Среднее значение $\pm$ <i>SD</i> (95%-ДИ)	Медиана, <i>Me</i>	Среднее значение $\pm$ <i>SD</i> (95%-ДИ)	Медиана, <i>Me</i>	
ВАШ, баллов	7,05 $\pm$ 1,62	7,0	4,27 $\pm$ 1,67	5,0	<0,01
HADS-A , баллов	12,67 $\pm$ 1,80	12,0	8,42 $\pm$ 2,08	8,0	<0,001
HADS-D , баллов	7,14 $\pm$ 2,40	7,5	5,76 $\pm$ 1,93	6,0	<0,01

Примечание. ВАШ — визуально-аналоговая шкала; **HADS-A** — подшкала тревоги Госпитальной шкалы тревоги и депрессии; **HADS-D** — подшкала депрессии госпитальной шкалы тревоги и депрессии; *M* — среднее значение; *SD* — стандартное отклонение; *Me* — медиана.

Note. **ВАШ** — Visual Analogue Scale; **HADS-A** — Hospital Anxiety and Depression Scale anxiety subscale; **HADS-D** — Hospital Anxiety and Depression Scale depression subscale; *M* — mean; *SD* — standard deviation; *Me* — median.

Результаты

Динамика двигательных нарушений (по шкале оценки спастической кривошеи Западного Торонто — TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale))

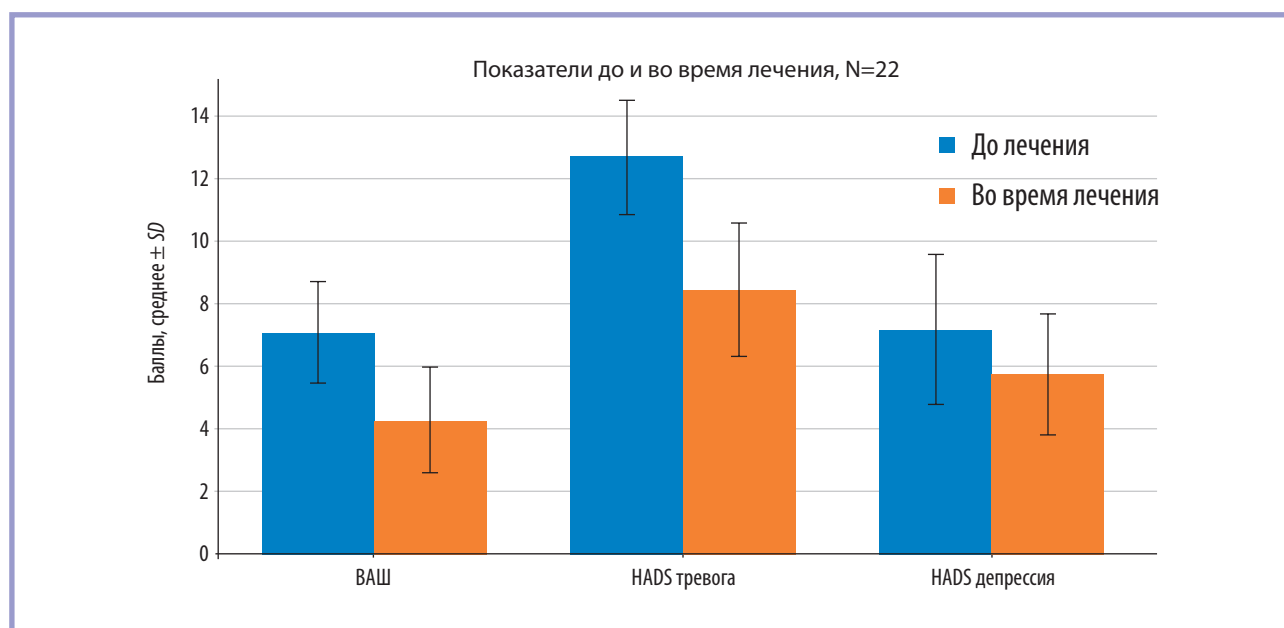
В рамках настоящего исследования подтверждена эффективность базовой терапии БТА в комбинации с препаратом Дорсумио в отношении моторных проявлений ЦД. Суммарная оценка по шкале **TWSTRS** до лечения составила от 27 до 62 баллов (среднее значение 42,77 $\pm$ 9,80 балла), после лечения — от 18 до 47 баллов (среднее значение 33,64 $\pm$ 8,37 балла). Средняя разница составила 9,14 $\pm$ 1,04 (95% доверительный интервал 6,97—11,30) балла ($p<0,001$), что подтверждает стабильный двигательный ответ на терапию БТА и позволяет рассматривать изменения немоторных симптомов как результат добавления к терапии БТА препарата Дорсумио, а не прогрессирования/регресса заболевания.

Динамика немоторных симптомов

Добавление препарата Дорсумио к терапии БТА привело к статистически значимому улучшению всех оцениваемых немоторных параметров. Полученные данные представлены на **рисунке** и в **таблице**.

Как видно из представленных данных, исходно пациенты испытывали выраженную боль (в среднем 7,05 балла по ВАШ), клинически выраженную тревогу (12,67 балла по **HADS-A**) и субклинические проявления депрессии (7,14 балла по **HADS-D**). После 2 мес терапии отмечены следующие изменения: снижение интенсивности боли на 39,4%, до 4,27 балла ($p<0,01$); редукция тревоги на 33,5% — показатель снизился с клинически выраженного до субклинического уровня ($p<0,001$); уменьшение депрессивной симптоматики на 19,3% ($p<0,01$).

Препарат Дорсумио продемонстрировал благоприятный профиль безопасности. Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе исследования, были невыраженными, тран-



Немоторные нарушения до и после лечения препаратом Дорсумио.
Non-motor disorders before and after treatment with Dorsumio.

зиторными и не привели к отказу от лечения. Структура нежелательных явлений: сухость во рту — у 5 (23,0%) пациентов; повышение аппетита — у 5 (23,0%) пациентов (у пациентов с исходно сниженной массой тела и нарушением пищевого поведения такой эффект рассматривался как дополнительное преимущество); сонливость — у 3 (13,6%) пациентов. Серьезных нежелательных явлений, требующих госпитализации или отмены препарата, не зафиксировано. Ухудшения двигательных проявлений ЦД (по шкале **TWSTRS**) ни в одном случае не наблюдалось.

Обсуждение

Цервикальная дистония является наиболее распространенной формой фокальной дистонии и характеризуется непроизвольными мышечными сокращениями, приводящими к насильственным движениям и патологическим позам в шейном отделе [31]. Традиционно в фокусе внимания клиницистов находятся двигательные проявления заболевания, однако в последние годы все большее значение придается немоторным симптомам, которые часто вносят сопоставимый, а иногда и больший вклад в снижение качества жизни пациентов [4, 30]. Согласно литературным данным, боль в области шеи, затылка и спины встречается у 97,5% больных с ЦД, тревожно-депрессивные расстройства — у 77,5%, нарушения сна — у 80,83% [5]. Эти симптомы могут сохраняться даже при достижении хорошего моторного ответа на инъекции БТА, что указывает на их независимый от двигательных нарушений патогенез [32]. Более того, анализ качества жизни демонстрирует у пациентов с ЦД достоверную депривацию по физическому функционированию ($p=0,0048$) и социальному функционированию ($p=0,0014$) по сравнению с пациентами с цервикалгией [33]. Проблема фармакотерапии немоторных симптомов при ЦД осложняется тем, что многие психотропные препараты, в частности СИОЗС и нейролептики, способны провоцировать или ухудшать течение экстрапирамидных нарушений [20, 34]. Это создает потребность в поиске альтернативных лекарственных средств, которые одновременно обладали бы миорелаксирующим, анальгетическим, анксиолитическим, тимолептическим и седативно-гипнотическим действием, но при этом не влияли негативно на двигательную сферу.

Настоящее пилотное исследование впервые демонстрирует эффективность фиксированной комбинации миртазапина и тизанидина (Дорсумио) для коррекции немоторных симптомов у пациентов с ЦД, получающих стандартную терапию БТА. Полученные результаты имеют как теоретическое, так и практическое значение. Ключевым результатом настоящего исследования является статистически и клинически значимое снижение тревоги — с 12,67 до 8,42 балла ($p<0,001$), то есть переход из категории клинически выраженной тревоги в субклиническую. Это особенно важно, учитывая, что анксиолитики из группы бензодиазепинов имеют ограничения для длительного применения (риск привыкания, седация, влияние на когнитивные функции), а СИОЗС и нейролептики, как упоминалось ранее, могут ухудшать дистонический гиперкинез [20, 34]. Миртазапин, входящий в состав препарата Дорсумио, благодаря своему уникальному рецепторному профилю (антагонизм к 5-**HT**2A, 5-**HT**2C, **H**₁-рецепторам и α_2 -адренорецепторам) оказывает не только антидепрессивное и анксиолитическое, но и анальгетическое действие [35, 36]. Отсутствие у миртазапина значимого влияния

на дофаминергическую систему делает его теоретически безопасным в отношении экстрапирамидных побочных эффектов, что подтверждается и нашими данными: ни у одного пациента не отмечено ухудшения по шкале **TWSTRS**. Тизанидин, второй компонент препарата Дорсумио, является центральным миорелаксантом, снижающим мышечный тонус за счет угнетения полисинаптических рефлексов на уровне спинного мозга, а также уменьшающим центральную сенситизацию и боль [37]. Синергическое взаимодействие миртазапина и тизанидина в отношении болевого синдрома ранее было продемонстрировано в исследовании А.Б. Данилова и соавт. (2024), по данным которого комбинация миртазапина и тизанидина уменьшила боль на 86,7% по цифровой рейтинговой шкале и на 74,5% по шкале МакГилла через 30 дней, а также снизила депрессию на 60,5% [38]. В нашем исследовании достигнуто снижение боли на 39,4%, что несколько скромнее, но сопоставимо с данными других работ по хронической боли при дистонии и, вероятно, связано с меньшей длительностью наблюдения и особенностями болевого синдрома при ЦД (в основном мышечно-тонического происхождения). Профиль безопасности в нашем исследовании соответствовал известным данным: наиболее частыми нежелательными явлениями были сухость во рту (23%), повышение аппетита (23%) и сонливость (13,6%) [38, 39]. Важно отметить, что сонливость возникала преимущественно в первую неделю терапии и в большинстве случаев редуцировалась самостоятельно, а повышение аппетита в ряде случаев рассматривалось как желаемый эффект у пациентов с дефицитом массы тела.

Ограничения исследования. Настоящая работа имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, это открытое нерандомизированное исследование с одной группой, что не позволяет полностью исключить эффект плацебо и естественное течение симптомов. Во-вторых, небольшой размер выборки ($n=22$) ограничивает возможность проведения дополнительного стратифицированного анализа. В-третьих, отсутствие контрольной группы, пациенты которой получали бы плацебо или монотерапию миртазапином/тизанидином, не позволяет оценить вклад каждого компонента в достигнутый эффект. В-четвертых, небольшая продолжительность наблюдения (2 мес) не дает возможности судить о долгосрочной эффективности и безопасности препарата. Полученные результаты следует рассматривать как предварительные и требующие подтверждения в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Тем не менее наше исследование восполняет существующий пробел в литературе, касающийся фармакологической коррекции немоторных симптомов при ЦД, и предлагает безопасную альтернативу традиционным психотропным средствам.

Заключение

Фиксированная комбинация миртазапина (15 мг) и тизанидина гидрохлорида (6 мг) — препарат Дорсумио — в качестве дополнительной патогенетической терапии к инъекциям ботулинического токсина типа **A** у пациентов с цервикальной дистонией эффективно, статистически значимо: — уменьшает двигательные проявления цервикальной дистонии, что способствует увеличению функциональной активности (по шкале оценки спастической кривошеи Западного Торонто, **TWSTRS**, $p<0,001$);

- уменьшает интенсивность боли (по визуально-аналоговой шкале, $p < 0,01$), что оказывает положительное влияние на увеличение двигательной активности;
- снижает клинически выраженную тревогу (по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, **HADS-A**), $p < 0,001$) и депрессивные проявления (по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, **HADS-D**), $p < 0,01$), что благоприятно отражается в патогенетически важной коррекции немоторных, психических симптомов;
- обладает благоприятным профилем безопасности, не усугубляет двигательные расстройства и хорошо переносится пациентами.

Таким образом, препарат Дорсумио может рассматриваться как перспективный вариант патогенетически обоснованной терапии немоторных нарушений при цервикальной дистонии у пациентов трудоспособного возраста, получающих ботулинический токсин типа А.

Для окончательного подтверждения эффективности препарата Дорсумио и внедрения его в клиническую практику необходимы дальнейшие исследования с более высоким уровнем доказательности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Moraru E, Schnider P, Wimmer A, et al. Relation between depression and anxiety in dystonic patients: Implications for clinical management. *Depress Anxiety*. 2002;16:100-103.
- Lewis L, Butler A, Jahanshahi M. Depression in focal, segmental and generalized dystonia. *J Neurol*. 2008;255:1750-1755.
- Jahanshahi M, Marsden C. Depression in torticollis: A controlled study. *Psychol Med*. 1988;18:925-933.
- Хаятова З.Г., Залылова З.А. Клинические варианты аффективных, диссомнических и двигательных проявлений краниоцервикальной дистонии (обзор литературы). *Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2020;(2):47-56.
- Khaitova ZG, Zalyalova ZA. Clinical variety of affective, sleep and motor manifestations in craniocervical dystonia (a literature review). *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2020;(2):47-56. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-47-56>
- Дружинина О.А., Жукова Н.Г., Шперлинг Л.П., Новотный Д.А. Цервикальная дистония: немоторные аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(3):69-74.
- Druzhinina OA, Zhukova NG, Shperling LP, Novotnyi DA. Cervical dystonia: non-motor aspects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):69-74. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-69-74>
- Yang J, Shao N, Song W, Wei Q, Ou R, Wu Y, Shang H-F. Nonmotor symptoms in primary adult-onset cervical dystonia and blepharospasm. *Brain Behav*. 2016 Dec 18;7(2):e00592. PMID: 28239516; PMCID: PMC5318359. <https://doi.org/10.1002/brb3.592>
- Scheidt CE, Heinen F, Nickel T, Rayki O, Wissel J, Poewe W, Benecke R, Arnold G, Oertel W, Dengler R, Deuschl G. Spasmodic torticollis — a multicentre study on behavioural aspects IV: psychopathology. *Behav Neurol*. 1996;9(2):97-103. PMID: 24487493. <https://doi.org/10.3233/BEN-1996-9206>
- Ray S, Pal PK, Yadav R. Non-Motor Symptoms in Cervical Dystonia: A Review. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020 July-Aug;23(4):449-457. https://doi.org/10.4103/aiian.AIAN_27_20
- Barahona-Corrêa B, Bugalho P, Guimarães J, Xavier M. Obsessive-compulsive symptoms in primary focal dystonia: A controlled study. *Mov Disord*. 2011;26:2274-2278.
- Junker J, Hall J, Berman BD, et al. Longitudinal predictors of health-related quality of life in isolated dystonia. *J Neurol*. 2024;271(2):852-863. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12022-4>
- Avenali M, De Icco R, Tinazzi M, Defazio G, Tronconi L, Sandrini G, Tassorelli C. Pain in focal dystonias — a focused review to address an important component of the disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;54:17-24. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.04.030>
- Tinazzi M, Erro R, Mascia MM, et al. Demographic and clinical determinants of neck pain in idiopathic cervical dystonia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(10):1435-1439. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02245-4>
- Junker J, Berman BD, Hall J, et al. Quality of life in isolated dystonia: non-motor manifestations matter. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(6):622-628. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325193>
- Залылова З.А., Абдулгалимова Д.М. Болевой синдром до и после применения Диспорта у пациентов со спастической кривошеей. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2010;11:62-65.
- Zalyalova ZA, Abdulgalimova DM. Pain syndrome before and after the application of Disport in patients with spastic torticollis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;11:62-65. (In Russ.).
- Martino D, Achen B, Morgante F, Erro R, Fox SH, Edwards MJ, Schrag A, Stamelou M, Appel-Cresswell S, Defazio G, Ray-Chaudhuri K, Poplawski-Domaszewicz K, Richardson SP, Jinnah HA, Bruno VA. External Factors Modulating Pain and Pain-Related Functional Impairment in Cervical Dystonia. *Mov Disord Clin Pract*. 2024;11(12):1559-1570. <https://doi.org/10.1002/mdc3.14235>
- Zolin A, Broner SW, Yoo A, et al. Dystonia phenomenology and treatment response in migraine. *Headache*. 2023;63(2):255-263. <https://doi.org/10.1111/head.14467>
- Barbanti P, Fabbrini G, Pauletti C, Defazio G, Cruccu G, Berardelli A. Headache in cranial and cervical dystonia. *Neurology*. 2005;64(7):1308-1309.
- Liang Y, Lin J, Hou Y, Zhang L, Ou R, Li C, Wei Q, Cao B, Liu K, Jiang Z, Yang T, Yang J, Zhang M, Kang S, Xiao Y, Jiang Q, Yang J, Song W, Chen X, Zhao B, Wu Y, Shang H. Health-Related Quality of Life in Cervical Dystonia Using EQ-5D-5L: A Large Cross-Sectional Study in China. *Front Neurol*. 2022;13:895272. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.895272>
- Сальникова В.А., Антипенко Е.А., Ерохина М.Н. Болевой синдром при мышечных дистониях. Возможности ботулинотерапии. *Российский журнал боли*. 2019;17(1):17-21.
- Salnikova VA, Antipenko EA, Erokhina MN. Pain in muscular dystonia, the possibility of botulinum therapy. *Russian Journal of Pain*. 2019;17(1):17-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.01.03>
- Smit M, Kamphuis ASJ, Bartels AL, Han V, Stewart RE, Zijdwind I, Tijssen MA. Fatigue, sleep disturbances, and their influence on quality of life in cervical dystonia patients. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4(4):517-523.
- Antelmi E, Ferri R, Provini F, Scaglione CML, Mignani F, Rundo F, Vandi S, Fabbri M, Pizzi F, Plazzi G, Martinelli P, Liguori R. Modulation of the Muscle Activity During Sleep in Cervical Dystonia. *Sleep*. 2017 July 01;40(7). PMID: 28525628. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx088>
- Eichenseer SR, Stebbins GT, Comella CL. Beyond a motor disorder: A prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:405-408.
- Avanzino L, Martino D, Marchese R, Aniello MS, Minafra B, Superbo M, Defazio G, Abbruzzese G. Quality of sleep in primary focal dystonia: a case-control study. *Eur J Neurol*. 2010 Apr;17(4):576-581. Epub 2009 Dec 18. PMID: 20039936. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02884.x>
- Mahajan A, González DA, Comella CL. Investigating sleep concerns in cervical dystonia. *Mov Disord Clin Pract*. 2026;13(1). <https://doi.org/10.1002/mdc3.70393>
- Rondot P, Marchand M, Dellatolas G. Spasmodic torticollis — review of 220 patients. *Can J Neurol Sci*. 1991;18:143-151.
- Forgach L, Eisen A, Fleetham J, Calne DB. Studies on dystonic torticollis during sleep. *Neurology*. 1986;36(Suppl 1):120.
- Jankel WR, Allen RP, Niedermeyer E, Kalsher MJ. Polysomnographic findings in dystonia musculorum deformans. *Sleep*. 1983;6:281-285.
- Jankel WR, Niedermeyer E, Graf M, Kalsher M. Polysomnography of torsion dystonia. *Arch Neurol*. 1984;41:1081-1083.

29. Novaretti N, Cunha ALN, Bezerra TC, et al. The prevalence and correlation of non-motor symptoms in adult patients with idiopathic focal or segmental dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov*. 2019;9:596. <https://doi.org/10.7916/fhnv-v355>
30. Smit M, Kuiper A, Han V, et al. Non-motor symptoms in primary adult-onset cervical dystonia. *J Neurol*. 2016;263(6):1134-1142. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8106-5>
31. Jankovic J. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov Disord*. 2004;19(S8):S109-S115. <https://doi.org/10.1002/mds.20020>
32. Charles PD, Adler CH, Stacy M, et al. Cervical dystonia and pain: characteristics and treatment with botulinum toxin. *Neurology*. 2002;59(6):892-897. <https://doi.org/10.1212/WNL.59.6.892>
33. Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA. Extrapyramidal symptoms associated with selective serotonin reuptake inhibitors. *CNS Drugs*. 2000;14(5):367-379. <https://doi.org/10.2165/00023210-200014050-00004>
34. Залялова З.А., Богданов Э.И. Острые лекарственные экстрапирамидные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;103(4):48-54. Zalyalova ZA, Bogdanov EI. Ostrye lekarstvennye ekstrapyramidnye narusheniya. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2003;103(4):48-54. (In Russ).
35. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD006528. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006528.pub2>
36. Schreiber S, Rigai T, Katz Y, Pick CG. The antinociceptive effect of mirtazapine in mice is mediated through serotonergic, noradrenergic and opioid mechanisms. *Brain Res Bull*. 2002;58(6):601-605. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(02\)00828-2](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(02)00828-2)
37. Kamen L, Henney HR, Runyan JD. A practical overview of tizanidine use for spasticity. *Neurologist*. 2008;14(6):334-339. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e318181bb1e>
38. Данилов А.Б., Якупов Э.З., Сиволап Ю.П., Козлов И.Г., Широков В.А. Мультивалентное действие на хроническую боль в спине: результаты рандомизированных клинических исследований препарата Дорсумио. *Российский журнал боли*. 2024;22(3):63-73. Danilov AB, Yakupov EZ, Sivolap YuP, Kozlov IG, Shirokov VA. Multivalent effect on chronic back pain: results of randomized clinical trials of Dorsumio. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(3):63-73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20242203163>
39. Гончаров А.С., Григорьев А.В., Глобенко А.А., Гончаров И.С., Муратов К.А., Ярошенко Д.В., Сидорова А.А., Капашин А.В., Ковчан О.В., Башкатова А.И., Пасько М.А. Изучение фармакокинетических параметров, безопасности и межлекарственного взаимодействия мirtазапина и тизанидина в составе нового оригинального лекарственного препарата Дорсумио. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):80-88. Goncharov AS, Grigoriev AV, Globenko AA, Goncharov IS, Muratov KA, Yaroshenko DV, Sidorova AA, Kapashin AV, Kovchan OV, Bashkatova AI, Pasko MA. Pharmacokinetic parameters, safety and drug-drug interactions of mirtazapine and tizanidine, combined in the new original drug Dorsumio. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):80-88. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-4-80-88>

Поступила 15.08.2026

Received 15.08.2026

Принята к печати 23.08.2026

Accepted 23.08.2026

Хронические болевые синдромы у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы

© Николай Николаевич Спирин, Дмитрий Владимирович Киселев, Наталия Сергеевна Баранова, Екатерина Германовна Шипова, Екатерина Алексеевна Вехина

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ

У пациентов с рассеянным склерозом (РС) и заболеваниями спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) уже на ранних стадиях с высокой частотой встречаются разнообразные по механизмам развития, клинической симптоматике и локализации хронические болевые синдромы (БС). Как правило, они патогенетически связаны с демиелинизирующим заболеванием и являются следствием очагового поражения центральной нервной системы (ЦНС) и/или формирующихся у пациентов неврологических нарушений. Тот факт, что возникновение боли в ряде случаев отражает активное течение демиелинизирующего процесса, может иметь важное значение для ранней диагностики и своевременной терапии дебюта и обострений РС и ЗСОНМ. Сформировавшись, хронические БС в значительной степени снижают качество жизни, нарушают социальную адаптацию пациентов и усугубляют их инвалидизацию. В обзоре представлены краткие сведения о патогенезе РС и ЗСОНМ, а также освещены современные представления о наиболее типичных для пациентов с РС и ЗСОНМ хронических БС (таких как центральные нейропатические БС, феномен Лермитта, тригеминальная невралгия, головные боли, скелетно-мышечные боли, болезненные тонические спазмы, боли при спастичности). Приведены сравнительные данные эпидемиологических исследований о распространенности хронических БС при РС и ЗСОНМ, актуальные представления об основных патофизиологических механизмах и роли структурных повреждений ЦНС на различных уровнях в развитии хронических БС; описаны клинические проявления хронических БС при РС и ЗСОНМ. Помимо этого в обзоре рассмотрена роль патогенетической терапии демиелинизирующих процессов в формировании хронических БС у пациентов с РС и ЗСОНМ, а также существующие подходы к их симптоматической медикаментозной и немедикаментозной терапии, нейрохирургическим методам лечения.

Ключевые слова: рассеянный склероз, заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), нейропатические боли, головные боли, скелетно-мышечные боли, болезненные тонические спазмы, боли при спастичности.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Спирин Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-9078-589X>; e-mail: nnspirin@yandex.ru
Киселев Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7007-2419>; e-mail: dkiselev74@yandex.ru
Баранова Н.С. — <https://orcid.org/0000-0003-1745-5354>; e-mail: baranova_ns@mail.ru
Шипова Е.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-2193-0816>; e-mail: shipova_k@mail.ru
Вехина Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6314-2706>; e-mail: ekavehha@ya.ru
Автор, ответственный за переписку: Киселев Д.В. — e-mail: dkiselev74@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Спирин Н.Н., Киселев Д.В., Баранова Н.С., Шипова Е.Г., Вехина Е.А. Хронические болевые синдромы у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы. *Российский журнал боли*. 2026;24(3):53–64.
<https://doi.org/10.17116/pain20262403153>

Chronic pain syndromes in patients with demyelinating diseases of the central nervous system

© N.N. Spirin, D.V. Kiselev, N.S. Baranova, E.G. Shipova, E.A. Vekhina

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

ABSTRACT

Early chronic pain syndromes (CPS) of various mechanisms, locations and clinical features are common in patients with multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). These CPS are typically linked to demyelinating diseases resulting from focal central nervous system (CNS) lesions and/or neurological symptoms. Pain sometimes demonstrates active demyelinating process, and this may be very important for early diagnosis and appropriate therapy for MS and NMOSD. CPSs significantly reduce the quality of life, social adaptation of patients and worsen disability. The review provides data on MS and NMOSD pathogenesis and current understanding of the most typical CPS in MS and NMOSD (central neuropathic pain, trigeminal neuralgia, Lhermitte's sign, headaches, musculoskeletal pains, painful tonic spasms, pain associated with spasticity). Comparative epidemiological data on the prevalence of chronic pain in MS and NMOSD are presented. The authors analyze pathophysiologic mechanisms of CPS, role of structural CNS damage and clinical manifestations of CPS in MS and NMOSD. The review discusses

the role of disease modifying treatment for CPS and available approaches to symptomatic drug and non-drug therapy of CPS, as well as neurosurgical methods.

Keywords: multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), neuropathic pain, headaches, musculoskeletal pain, painful tonic spasms, spasticity pain.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Spirin N.N. — <https://orcid.org/0000-0001-9078-589X>; e-mail: nnspirin@yandex.ru

Kiselev D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7007-2419>; e-mail: dkiselev74@yandex.ru

Baranova N.S. — <https://orcid.org/0000-0003-1745-5354>; e-mail: baranova_ns@mail.ru

Shipova E.G. — <https://orcid.org/0000-0003-2193-0816>; e-mail: shipova_k@mail.ru

Vekhina E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6314-2706>; e-mail: ekavehha@ya.ru

Corresponding author: Kiselev D.V. — e-mail: dkiselev74@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Spirin NN, Kiselev DV, Baranova NS, Shipova EG, Vekhina EA. Chronic pain syndromes in patients with demyelinating diseases of the central nervous system. *Russian journal of pain*. 2026;24(3):53–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20262403153>

Введение

В последние годы все большее внимание клиницистов и исследователей проблемы демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) привлекают патогенетически связанные с этой патологией хронические болевые синдромы (БС), наблюдающиеся у пациентов закономерно чаще, чем в популяции. Разнообразные по локализации и патогенезу, эти БС значительно снижают качество жизни больных, усугубляют инвалидизацию и при этом вызывают значительные сложности как на этапе диагностики, так и в процессе лечения [1–8].

Наиболее распространенной нозологией этой группы является рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунно-воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению ЦНС [8]. По данным эпидемиологических исследований, различные хронические БС выявляются у 29–86% больных с РС, при этом у 44% пациентов они значительно нарушают повседневную активность, а для 12% больных являются наиболее дезадаптирующим проявлением заболевания [9–11]. Отличительной чертой хронических БС при РС является разнообразие их патогенетических вариантов (нейропатические, ноцицептивные, смешанные) и нередкое присутствие нескольких БС у одного и того же пациента [1]. В сочетании с объективными сложностями лечения хронических болей это приводит к тому, что две трети пациентов с РС и хроническими БС остаются не удовлетворены получаемой анальгетической терапией [11].

Значительно реже, чем РС, встречаются заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — группа хронических воспалительных аутоиммунных заболеваний ЦНС с распространенностью 0,1–5,0 случая на 100 тыс. населения, при которых преимущественно поражаются зрительные нервы и/или спинной мозг [12, 13]. ЗСОНМ принципиально отличаются от РС по патогенезу, они представляют собой астроцитопатию, вызванную продукцией антител к аквапорино-4 (AQP4) — основному белку водных каналов ЦНС. Его повреждение приводит к нарушениям проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и активной воспалительной реакции с развитием демиелини-

зирующих и некротических очаговых изменений в участках ЦНС с высокой экспрессией AQP4 [14–16].

К типичным проявлениям ЗСОНМ относят оптический неврит, поперечный миелит и синдром *area postrema*; реже наблюдаются синдромы поражения диэнцефальной области, ствола и полушарий головного мозга. Для ЗСОНМ характерно клинически более тяжелое по сравнению с РС течение, при повторных обострениях приводящее к быстрому нарастанию инвалидизации пациентов [17, 18]. Нередко в клинической практике ЗСОНМ ошибочно диагностируется как РС [19], что может вести к неадекватной терапевтической тактике, поскольку большинство препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), либо неэффективны при ЗСОНМ, либо ухудшают течение заболевания. Для лечения обострений ЗСОНМ используют глюкокортикостероиды (ГКС) и плазмаферез, а для их предупреждения — патогенетическую иммуносупрессивную терапию (сатрализумаб, экулизумаб, равулизумаб и др.) [20, 21].

Хронические БС при ЗСОНМ наблюдаются с распространенностью от 72 до 86% — чаще, чем при РС и при большинстве других неврологических заболеваний [22–25]. Для 25% пациентов с ЗСОНМ хронические БС являются наиболее дезадаптирующим проявлением заболевания, при этом успешный контроль боли при ЗСОНМ считается чрезвычайно сложной терапевтической задачей [4, 23, 24].

Существующие классификации и перечни типичных для пациентов с РС и пациентов с ЗСОНМ хронических БС практически идентичны [4, 24]. Краткому анализу патогенеза, клинических проявлений, современных подходов к лечению наиболее распространенных из них посвящен данный обзор.

Нейропатические болевые синдромы

У пациентов с РС и ЗСОНМ в качестве наиболее тяжелых рассматриваются нейропатические БС, значительно снижающие качество жизни больных и трудно поддающиеся терапии [4, 26, 27]. Среди нейропатических БС, закономерно возникающих при РС и ЗСОНМ на фоне очагового поражения ЦНС, выделяют центральные нейропатические боли (ЦНБ), феномен Лермитта (ФЛ) и тригеминальную невралгию (ТН) [1, 28].

Центральные нейропатические боли

ЦНБ при РС выявляются у 14—64% пациентов и могут возникать как при обострениях (в том числе в дебюте), так и в стадии ремиссии [29, 30]. ЦНБ описываются как «жгучие», «стреляющие», «электрические» боли либо как «болезненное ощущение холода»; при этом нередко у одного пациента присутствуют несколько дескрипторов. Для ЦНБ характерны зависимость от внешних факторов (это температура воздуха, стресс, физические нагрузки и др.), хронический характер течения и высокая частота коморбидных расстройств (тревоги, депрессии, инсомний) [31, 32].

Вариантом ЦНБ, наиболее характерным для пациентов с РС, считаются постоянные боли в конечностях (ПБК), наблюдающиеся у 12—28% пациентов [33, 34]. Развитие ПБК обусловлено повреждением спиноталамических трактов с формированием механизмов деафферентации и центральной сенситизации [30, 35]. Пациенты описывают ПБК как «постоянные жгучие боли в руках и ногах, преимущественно в стопах». Своеобразная локализация болей (в дистальных отделах нижних конечностей) связана с характерной для РС особенностью — более частым очаговым поражением чувствительных проводников, несущих афферентную информацию от голени и стоп [36]. Как правило, при осмотре областям локализации болей соответствуют зоны гипестезии, а при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) спинного мозга визуализируются очаги на шейном и грудном уровнях [29, 30, 37].

Наряду с ПБК у пациентов с РС встречаются и другие варианты локализации ЦНБ, определяющиеся особенностями очагового поражения ноцицептивных путей на уровне ЦНС. В исследовании *S. Feketová* и соавт. у 89% пациентов боли одновременно наблюдались в трех и более областях тела, у 74,5% пациентов они локализовывались в ногах, у 64,4% — в руках, у 43,3% — в правой или левой половине тела, у 34,4% — в области туловища [30].

У пациентов с ЗСОНМ ЦНБ являются самым частым типом хронических БС, они встречаются у 80% больных (чаще, чем при РС). Для них характерны значительная выраженность (половина пациентов описывают ЦНБ как «тяжелые») и постоянный характер (у двух третей больных). Обычно ЦНБ возникают через несколько недель или месяцев после развития миелита и могут сохраняться в течение многих лет, ассоциируясь с большей частотой депрессии, низкими показателями качества жизни и повседневной активности больных [4, 6, 23, 24, 27, 38]. Показано, что при ЗСОНМ наличие и тяжесть ЦНБ не коррелируют с возрастом и *AQP4-IgG*-статусом пациентов, длительностью заболевания и количеством рецидивов [27, 39].

Значительные частота и выраженность ЦНБ при ЗСОНМ обусловлены развитием миелита с формированием протяженных (более трех сегментов) и обширных очагов в шейном и грудном отделах спинного мозга, способствующих тяжелым поражениям спиноталамических путей [19, 40—43]. Кроме того, в отличие от РС очаги при ЗСОНМ вовлекают не только белое, но и серое вещество спинного мозга с формированием на уровне задних рогов агрегатов сенситизированных ноцицептивных нейронов, способных генерировать разряды болевых импульсов в ответ на слабую периферическую стимуляцию [44, 45].

Как правило, при ЗСОНМ боли локализируются в дерматоматах, соответствующих пораженным сегментам спинного мозга и очагам миелита, выявляемым на МРТ [19, 22].

По данным *G. Tackley* и соавт., на грудном уровне обычно наблюдается более выраженный болевой синдром, чем при очагах шейной локализации [27]. Боли при поражении грудных сегментов имеют опоясывающий характер, захватывают область трех или четырех дерматомов, часто сопровождаются гипестезией и механической аллодинией [24, 46]. При ЗСОНМ также могут наблюдаться ЦНБ по всей длине ног и в области таза (при редких поражениях конуса) [22, 47].

Важная патогенетическая роль в развитии ЦНБ при ЗСОНМ может принадлежать поражениям ствола, повреждающим ноцицептивные и/или антиноцицептивные структуры и наблюдающимся у 27% пациентов с ЗСОНМ и миелитом [27, 48]. Так, по данным *Y. Wang* и соавт., ЦНБ значительно чаще отмечаются у пациентов с ЗСОНМ с поражениями продолговатого мозга, чем без таковых (у 65,9 против 29,4%) [49]. Помимо этого, у пациентов с ЗСОНМ описаны атрофические изменения гиппокампа, бледного шара, *nucleus accumbens* и таламуса, способные влиять на риск развития и выраженность ЦНБ [50].

Особым типом ЦНБ у пациентов с ЗСОНМ является нейропатический зуд (НЗ), выявляющийся у 27—64% пациентов [51, 52]. НЗ может возникать во время или после обострений ЗСОНМ на любом участке головы и тела [51]. Пароксизмы НЗ характеризуются внезапным началом, высокой интенсивностью, продолжительностью от секунд до минут [51]. Развитие НЗ связывают с поражениями специфической субпопуляции нейронов в области задних рогов спинного мозга, опосредующей ощущение зуда, а также чувствительных ядер тройничного нерва и периаквадуктального серого вещества (ПАСВ) [51, 53].

Следует отметить, что периферические нейропатические БС, обусловленные аутоиммунным поражением периферических нервов и корешков, при РС наблюдаются относительно редко: в 2—2,4% случаев [29, 30]. В то же время у пациентов с ЗСОНМ отмечается высокая частота радикулярного болевого синдрома (до 33% случаев), вероятно, аутоиммунного генеза [40, 54, 55].

Непосредственной причиной развития ЦНБ являются поражения соматосенсорной системы, но очевидно, что патофизиология ЦНБ при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС гораздо сложнее. В частности, важная роль отводится процессам нейровоспаления: избыточная активность микроглии, взаимодействующей с иммунокомпетентными клетками, приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, способствующих развитию и хронизации ЦНБ [56—61]. В связи с этим воздействие на иммунопатологические процессы, лежащие в основе РС и ЗСОНМ, представляет собой самостоятельное направление в лечении ЦНБ при этих заболеваниях. У пациентов с РС пульс-терапия ГКС и назначение ПИТРС рассматриваются в качестве подходов, влияющих как на риск развития, так и на течение ЦНБ [31]. У пациентов с ЗСОНМ уменьшение выраженности ЦНБ было отмечено как на фоне терапии обострений (назначение ГКС и плазмафереза), так и в ходе проведения патогенетической терапии тоцилизумабом и микофенолата мофетиллом [28, 62—64].

С другой стороны, патогенетическое лечение может быть причиной ятрогенных БС, возникающих как нежелательные явления (НЯ) терапии [1]. Известно, что у пациентов с РС назначение препаратов бета-интерферонов может инициировать мигрень или ухудшить течение мигрени [65—68]; у пациентов с ЗСОНМ лечение микофенолата

мофетилом и ритуксимабом вызывает головные и абдоминальные боли, а инебилизумабом — боли в туловище и конечностях [69–72].

Данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по симптоматической терапии ЦНБ у пациентов с РС немногочисленны, а у пациентов с ЗСОНМ отсутствуют, в связи с чем в клинической практике используются общепринятые подходы к лечению ЦНБ. Ведущая роль отводится фармакотерапии — применению антиконвульсантов (АК), таких как прегабалин, габапентин, карбамазепин, ламотриджин, антидепрессантов (АД), опиоидных анальгетиков (ОА), каннабиноидов. При этом подчеркивается, что во многих случаях фармакотерапия оказывается недостаточно эффективной, а попытки использования высоких доз и комбинаций препаратов нередко приводят к выраженным НЯ терапии [6, 31, 73–75].

Из немедикаментозных методов лечения пациентов с РС и ЦНБ рекомендуется использование чрескожной электростимуляции (ЧЭС), метода функциональной нейрохирургии — хронической электростимуляции спинного мозга (**Spinal Cord Stimulation — SCS**) и психотерапии [31, 73, 74]. У пациентов с ЗСОНМ и ЦНБ эффективность ЧЭС продемонстрирована в РКИ, применение **SCS** не изучалось, а данные об эффективности психотерапии неоднозначны [6, 75, 76].

Большой интерес представляют результаты сравнительного исследования двух групп пациентов с РС и ЗСОНМ, сопоставимых по полу, длительности заболевания и частоте атак миелита в анамнезе. Было показано, что у пациентов с ЗСОНМ ЦНБ встречались чаще (39,3 против 23,4%), выраженность болей была выше ($5,0 \pm 1,8$ против $4,0 \pm 1,6$ балла по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)), негативное влияние ЦНБ на повседневную активность было значительно более выраженным, а эффективность ОА и АК была существенно ниже: неудовлетворительный результат терапии (<30% по ВАШ) отмечался у 38 и 13% пациентов соответственно. Полученные данные подтверждают представления о большей тяжести ЦНБ у пациентов с ЗСОНМ и о необходимости максимально активного мультидисциплинарного индивидуализированного терапевтического подхода [55].

Феномен Лермитта

ФЛ встречается у 9–41% пациентов с РС и у 35–60% пациентов с ЗСОНМ [24, 30, 40, 46, 78]. Этим термином обозначают возникающие при сгибании шеи (реже при ее разгибании) непродолжительные ощущения «электрического тока», «вибрации», «покалывания иголок», распространяющиеся сверху вниз вдоль позвоночника и/или конечностей [77]. Развитие ФЛ связано с очаговым поражением задних канатиков спинного мозга на шейном уровне. Возникающие при этом участки гипервозбудимости мембран аксонов обуславливают появление болевых пароксизмов по механизму патологической эктопической импульсации [79, 80].

У пациентов с РС боль при ФЛ, как правило, имеет невысокую интенсивность и самопроизвольно регрессирует спустя несколько недель [9]. Напротив, у пациентов с ЗСОНМ ФЛ нередко проявляется интенсивными болями, вызывающими значительный дискомфорт [24, 40, 46]. Препаратами выбора для лечения ФЛ при РС и ЗСОНМ являются АК (карбамазепин, окскарбазепин, габапентин)

[1, 81]. Есть данные об эффективности внутривенного введения лидокаина, применения слабых электромагнитных полей и метода **SCS** [82, 83, 84].

Тригеминальная невралгия

РС рассматривается в качестве наиболее частой причины вторичной ТН. Она встречается у 1,9–4,9% пациентов и в отличие от классической ТН характеризуется рядом особенностей: дебютом в более молодом возрасте, возможным изолированным вовлечением первой ветви, нередкой (у 18% пациентов) билатеральной локализацией боли [33, 85, 86]. В ряде случаев наряду с типичными приступами у пациентов наблюдаются постоянные умеренные «тупые», «жгучие» боли той же локализации [85, 86]. Как и для любой вторичной ТН, типичны тригеминальные чувствительные нарушения, однако их отсутствие не исключает развития ТН на фоне РС [87].

По современным представлениям, в основе развития ТН при РС лежит механизм двойного повреждения корешка: первичного (в области очага на уровне моста) и вторичного (в зоне нейроваскулярного конфликта); эти патогенетические механизмы могут присутствовать по отдельности или сочетаться, потенцируя негативный эффект друг друга [88]. Участки локальной демиелинизации корешка становятся источниками спонтанной эктопической активности, приводящей к возникновению болевых пароксизмов и развитию центральной сенситизации на уровне чувствительного ядра спинномозгового пути [89, 90].

Из-за отсутствия РКИ по фармакотерапии ТН у пациентов с РС в клинической практике в основном используются карбамазепин и окскарбазепин, являющиеся препаратами выбора при классической ТН [73, 87]. При неэффективности карбамазепина и окскарбазепина возможно применение других АК (прегабалина, ламотриджина, топирамата), а также баклофена и простагландина E1 [91, 92]. При наличии постоянных болей в межприступный период оправдано использование комбинаций карбамазепина/окскарбазепина с препаратами, ингибирующими процессы центральной сенситизации (габапентиноиды и АД) [91]. У пациентов с РС и ТН потенциально могут быть эффективны ботулинотерапия и транскраниальная магнитная стимуляция [93, 94]. Нейрохирургические методы лечения пациентов с РС и ТН значительно менее эффективны, чем при классической ТН; тем не менее оперативные вмешательства сохраняют свое значение у больных с РС в качестве методов резерва при фармако-резистентной ТН [85].

Данные по распространенности ТН при ЗСОНМ крайне ограничены, а РКИ по лечению отсутствуют. Известно, что поражения ствола мозга при ЗСОНМ могут вызывать ТН, при этом, как и при РС, обсуждается возможная роль двойного механизма повреждения корешка [4, 95, 96].

Хронические головные боли

По данным эпидемиологических исследований, распространенность первичных головных болей (ГБ) у пациентов с РС составляет от 35,5 до 70% [97, 98]. В исследовании J. Möhrke и соавт. отмечена большая частота первичных ГБ у молодых, менее инвалидизированных пациентов,

у женщин, у пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС) и ремиттирующим течением РС [99].

Считается, что у пациентов с РС по сравнению с популяцией головные боли напряжения (ГБН) встречаются примерно с той же частотой (от 20 до 34%) [1], а мигрень наблюдается значительно чаще (у 34 и 10% соответственно) [100]. Высокую распространенность мигрени при РС подтверждают и результаты исследований «случай—контроль». В частности, в метаанализе J. Pakpoor и соавт. у пациентов с РС мигрень наблюдалась в 2 раза чаще, чем в контрольной группе [101]. Данные о распространенности кластерных ГБ при РС крайне ограничены; в исследовании D. D'Amico и соавт. она оценивается в 0,8% [102].

В качестве возможных объяснений частого сочетания мигрени и РС рассматриваются общие для этих заболеваний генетические и средовые факторы риска, а также то влияние, которое очаговые поражения ЦНС способны оказывать на развитие мигрени [1, 103, 104].

Важную патогенетическую роль могут играть эктопические лимфоидные фолликулоподобные структуры, формирующиеся при РС в оболочках мозга; сопровождающие их воспалительные изменения и патологическая стимуляция тригеминоvascularной системы способны приводить к развитию различных ГБ, в том числе мигренозного характера [105—107]. Существенное значение может иметь стволовая и кортикальная локализация очагов демиелинизации, отмечающаяся у 40—50% пациентов с РС и ГБ [108—110]. В ряде исследований продемонстрирована очевидная связь частоты мигрени у пациентов с РС с наличием очагов в области среднего мозга, что может быть обусловлено поражением ПСВ — важнейшего образования антиноцицептивной системы [109, 111, 112]; очаги корковой локализации, в свою очередь, могут способствовать развитию распространяющейся корковой депрессии [99, 113, 114].

Важным аспектом проблемы коморбидности мигрени и РС является возможное влияние мигрени на развитие и течение демиелинизирующего процесса [115]. Так, в исследовании Nurses's Health Study II (2012) у женщин с мигренью относительный риск развития РС был в 1,39 раза выше, чем у женщин без мигрени [116]. Механизмом, объясняющим патогенетическую роль мигрени, может быть связанная с приступами индукция активности матриксных металлопротеиназ, приводящая к повышению проницаемости ГЭБ [117]. Эти данные дают основания полагать, что адекватная терапия мигрени может иметь значение не только для поддержания качества жизни пациентов с РС, но и для снижения риска обострений РС. В лечении мигрени у больных с РС используются общепринятые подходы, при этом на практике пациенты с РС редко активно обращаются к врачу для подбора противомигренозной терапии, а назначенное лечение не всегда соответствует современным рекомендациям [1, 110, 118].

Вопросом, имеющим важное теоретическое и практическое значение, является рассмотрение хронических ГБ у ряда пациентов с РС в качестве проявления основного заболевания [104]. В исследованиях продемонстрировано, что у половины пациентов с радиологически изолированным синдромом (РИС) именно появление ГБ является причиной проведения первого МРТ-исследования, а у каждого четвертого пациента с РС дебют или ухудшение течения хронических ГБ наблюдается после клинического дебюта РС [110, 119]. Ввиду того что изменения на МРТ у пациен-

тов с РИС и в дебюте РС практически идентичны, оценка ГБ как клинического симптома РС может иметь важное значение для ранней диагностики РС и адекватной оценки активности демиелинизирующего процесса в последующем [120, 121]. Несомненно, что реализация этого подхода возможна при условии выделения и описания «ГБ, типичных для РС» — цефалгий, развивающихся вследствие демиелинизирующего поражения ЦНС как клинический симптом РС [104, 122]. Предпосылками к выделению «ГБ, типичных для РС» являются данные ряда исследований, в которых выявленные у значительной части пациентов с РС хронические ГБ расценивались как «не соответствующие критериям диагностики первичных ГБ» либо как «неклассифицируемые ГБ», «возможная мигрень», «пульсирующие ГБ» [99, 102, 104, 114, 123].

Данные эпидемиологических исследований о частоте первичных ГБ у пациентов с ЗСОНМ отсутствуют. При этом вторичные ГБ считаются частым клиническим проявлением ЗСОНМ, имеющим смешанный (нейропатический и ноцицептивный) генез. Они могут возникать как симптом обострения и сохраняться длительное время, а в их развитии основное значение придается поражениям ствола с вовлечением ПСВ и тригеминоvascularной системы [96, 124—127]. По своим клиническим проявлениям вторичные ГБ могут напоминать цервикогенные ГБ, пароксизмальную гемикранию или ГБ в рамках описанного при ЗСОНМ менингоэнцефалитоподобного синдрома [96, 124, 128—130]. В отдельных сообщениях указывается на регресс вторичных ГБ при ЗСОНМ на фоне лечения ГКС [128].

Скелетно-мышечные боли у пациентов с рассеянным склерозом

Скелетно-мышечные боли (СМБ) являются одним из наиболее распространенных вариантов хронических БС у пациентов с РС; к ним относятся боли в нижней части спины (БНС), боли в шее (БШ) и боли при остеоартрите (ОА) [131, 132].

Распространенность БНС оценивается в 10—52,4%, а БШ — в 41,7—67,5% [34, 132—135], что позволяет предполагать большую распространенность БНС и БШ у пациентов уже на ранних стадиях РС по сравнению с общей популяцией [131, 134, 135]. Распространенность ОА при РС не отличается от общей популяции, увеличивается с возрастом и составляет от 2,97 до 26,0% [136—138].

Основными механизмами развития хронических СМБ при РС считаются нарушения биомеханики опорно-двигательного аппарата и формирование патологического двигательного стереотипа. У пациентов с парезами и спастическим гипертонусом наблюдаются асимметричное распределение веса тела в покое и при движениях, нарушения осанки и походки, что приводит к повышенной нагрузке на отдельные связки, суставы и мышцы, к формированию мышечно-тонических, нейроdistрофических нарушений и хронических СМБ [1, 131]. Отмечается, что у пациентов с РС вертебральный синдром формируется в сравнительно молодом возрасте, нередко сразу в двух-трех отделах позвоночника на фоне нарушений его статики; при этом выраженность вертебрального синдрома соответствует степени пирамидных, координаторных, тазовых расстройств и соотносится с наличием спинальных оча-

гов [139]. Очевидно, что СМБ у пациентов с РС, развиваясь на фоне неврологического дефицита, могут, в свою очередь, усугублять постуральную неустойчивость и нарушения походки, значительно ограничивая повседневную активность больных [131].

У пациентов с ЗСОНМ среди СМБ наиболее часто встречаются БНС [125, 140—142]. В ряде случаев они могут иметь нейропатический характер и являться проявлениями миелита или радикулита. Значительно чаще БНС имеет смешанный патогенез, включающий в себя наряду с нейропатическим спастический и собственно скелетно-мышечный компоненты боли, обусловленные нарушениями биомеханики позвоночника (вследствие парезов и нарушений тонуса мышц), значительными ограничениями подвижности пациентов, а также развитием остеопороза на фоне длительной терапии ГКС [143].

Из-за отсутствия данных РКИ по лечению СМБ у пациентов с РС и ЗСОНМ в клинической практике используются традиционные медикаментозные и немедикаментозные подходы, среди которых методы лечебной физкультуры рассматриваются как наиболее патогенетически обоснованные [1].

Болезненные тонические спазмы

Болезненными тоническими спазмами (БТС) называются приступы непроизвольных стереотипных болезненных сокращений мышц лица, туловища, конечностей, которые длятся менее 2 мин и возникают с частотой до нескольких раз в сутки. Пароксизмы могут развиваться спонтанно, в состоянии покоя (в том числе во время сна) или возникать как реакция на физическую нагрузку, психоэмоциональный стресс, гипервентиляцию, тактильные стимулы. БТС наблюдаются в течение недель и месяцев, после чего могут спонтанно прекращаться, а впоследствии возникать повторно [144, 145].

Появление БТС при РС и ЗСОНМ обусловлено очаговым поражением пирамидных путей с формированием феноменов спонтанной эктопической активности и эфпатической передачи импульсов. Вследствие патологической пирамидной импульсации возникают сокращения мышц с появлением ишемической (ноцицептивной) боли, регрессирующей после спонтанного прекращения спазмов и восстановления нормального кровоснабжения мышечной ткани [1, 34, 145]. В некоторых классификациях БТС рассматриваются как боли, имеющие нейропатический компонент, однако с учетом отсутствия повреждений соматосенсорных путей такой подход вряд ли можно считать правомерным [1, 34].

Распространенность БТС при РС оценивается от 6 до 11%; они чаще встречаются при первично- и вторично-прогрессирующем течении РС, у пациентов более старшего возраста, при длительном течении заболевания и выраженной инвалидизации [33, 146]. Развитие БТС, вероятно, связано с воспалением в области очагов, в связи с чем БТС могут считаться маркером активности демиелинизирующего процесса. БТС, возникающие в дебюте РС, имеют наибольшую диагностическую ценность и в то же время наиболее сложны для распознавания в качестве симптома РС [144, 146].

При ЗСОНМ БТС встречаются чаще, чем при РС, у 22—40% пациентов, нередко характеризуются значительной

выраженностью и являются одним из наиболее дезадаптирующих симптомов заболевания [22, 147—149]. Обычно БТС развиваются в период восстановления после первой атаки миелита (в среднем через полтора месяца), без появления новых очагов на МРТ; реже БТС возникают как симптом повторного спинального эпизода [39, 147, 148, 150]. Появление БТС у пациентов с миелитом рассматривается как диагностический признак, очень характерный именно для ЗСОНМ [40, 148]. БТС при ЗСОНМ не всегда сопровождаются спастичностью, но, как правило, сочетаются с нейропатическими БС [148, 151].

Рекомендации по лечению БТС при РС включают карбамазепин и другие АК (препараты вальпроевой кислоты, тиагабин, леветирacetам), лидокаин (внутривенно), мексилетин, каннабиноиды [1, 81, 144, 152—155]. При рефрактерных БТС применяют интратекальное введение баклофена и инъекции ботулотоксина [5, 156, 157].

В исследованиях у пациентов с ЗСОНМ БТС наиболее эффективно купировались приемом АК (фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин); в отдельных наблюдениях отмечена эффективность топирамата, лакосамида и интратекального введения баклофена [5, 147, 148, 151, 158—160].

Боли, связанные со спастичностью

В результате повреждения пирамидного и ретикуло-спинального трактов у 60—84% пациентов с РС формируется спастическое повышение тонуса в различных группах мышц, нередко сопровождающееся болевыми ощущениями [1, 161]. Обычно у больных с РС тонус в ногах превалирует над тонусом в руках, а его выраженность нарастает со временем, при обострениях и вторичном прогрессировании РС. Степень спастичности при РС может изменяться в течение суток под действием внешних факторов: изменений температуры тела, воздуха, физического и эмоционального напряжения и др. [162, 163].

В ряде классификаций боли при спастичности у пациентов с РС по своему патогенезу отнесены к смешанным БС. И если их нейропатическая составляющая представляется дискуссионной, то ноцицептивная составляющая обусловлена двумя механизмами активации ноцицепторов [1]. Механическая стимуляция ноцицепторов закономерно возникает при длительном сокращении мышц, а химическая — при структурных повреждениях спазмированных мышечных волокон и высвобождении тканевых альгогенов [164, 165].

У пациентов с РС в лечении болей, связанных со спастичностью, традиционно применяются лечебная физкультура, физиотерапия и наиболее широко фармакотерапия. При этом назначение традиционных анальгетиков малоэффективно, а наиболее обосновано применение препаратов, уменьшающих выраженность спастичности, прежде всего миорелаксантов центрального действия (МР). Следует учитывать, что эффективность МР оценивается как ограниченная, а переносимость — как неоптимальная. Кроме того, в случаях, когда спастичность частично компенсирует опорную функцию паретичных нижних конечностей, назначение МР может приводить к ухудшению походки [156, 166, 167].

В метаанализе [S. Otero-Romero](#) и соавт. к первой линии терапии спастичности у пациентов с РС отнесены МР

(баклофен, тизанидин) и габапентин; при их недостаточной эффективности могут быть использованы диазепам, дантролен и набиксимол; при выраженной спастичности рекомендуется интратекальное введение баклофена [156]. У больных с РС и спастичностью приводящих мышц бедра могут быть эффективны локальные инъекции ботулинического токсина типа А [168, 169].

Традиционно в клинической практике для купирования спастичности у больных с РС используется широкий спектр немедикаментозных методов лечения: пассивная гимнастика, гидрокинезотерапия, массаж, рефлексотерапия, криотерапия, специальные укладки паретичных конечностей и др.; при этом доказательства эффективности получены главным образом для различных программ физической активности [170, 171].

Считается, что у пациентов с ЗСОНМ распространенность спастичности выше, чем у пациентов с РС, что обусловлено большей частотой и тяжестью поражений спинного мозга [40, 75]. По причине отсутствия данных РКИ для коррекции спастичности у больных с ЗСОНМ используются терапевтические подходы, аналогичные таковым при РС, за исключением назначения бензодиазепинов, способных усиливать экспрессию AQP4 и увеличивать риск рецидивов ЗСОНМ [66, 172]. Подчеркивается, что и при РС, и при ЗСОНМ эффективная терапия спастичности, как правило, требует использования комбинированной фармакотерапии в сочетании с физиотерапией и лечебной гимнастикой [75, 173].

Выводы

Подводя итог, можно выделить несколько основных аспектов в проблеме хронических болевых синдромов у пациентов с рассеянным склерозом и заболеваниями спектра оптиконевромиелита:

1. Не менее половины больных с с рассеянным склерозом и заболеваниями спектра оптиконевромиелита испытывают разнообразные по локализации и патогенезу хронические болевые синдромы, значительно снижающие качество их жизни, усиливающие инвалидизацию пациентов, требующие активного выявления и проведения комплексной патогенетически обоснованной персонифицированной терапии.
2. Развитие у пациентов ряда типичных болевых синдромов (нейропатических болей, мигреноподобных головных болей, болезненных тонических спазмов и др.) может быть указанием на дебют или обострение демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы.
3. Необходимо проведение у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы тщательно спланированных рандомизированных контролируемых исследований для уточнения патогенеза ряда хронических болевых синдромов и разработки обоснованных и детализированных подходов к их лечению.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013;260(2):351–367. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6579-2>
2. Спирин Н.Н., Киселев Д.В., Баранова Н.С., Карпова М.С. Ноцицептивные и смешанные болевые синдромы у пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(7-2):44–51. Spirin NN, Kiselev DV, Baranova NS, Karpova MS. Nociceptive and mixed pains in patients with multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special Issues*. 2022;122(7-2):44–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212207244>
3. Спирин Н.Н., Киселев Д.В., Карпова М.С. Нейропатические болевые синдромы у пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(7-2):22–30. Spirin NN, Kiselev DV, Karpova MS. Neuropathic pain syndromes in patients with multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special Issues*. 2021;121(7-2):22–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112107222>
4. Assever S, Schmidt F, Chien C, et al. Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Multi Scler J Exp Transl Clin*. 2018;4(3):2055217318796684. Published 2018 Aug 30. <https://doi.org/10.1177/2055217318796684>
5. Abboud H, Salazar-Camelo A, George N, et al. Symptomatic and restorative therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol*. 2022;269(4):1786–1801. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10783-4>
6. Mealy MA, Kozachik SL, Levy M. Review of Treatment for Central Spinal Neuropathic Pain and Its Effect on Quality of Life: Implications for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Pain Manag Nurs*. 2019;20(6):580–591. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2019.03.003>
7. Racke MK, Frohman EM, Frohman T. Pain in Multiple Sclerosis: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Management Through Clinical Vignettes. *Front Neurol*. 2022;12:799698. Published 2022 Jan 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.799698>
8. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д. *Рассеянный склероз. Справочник*. М.: РеалТайм; 2009.
9. Gusev EI, Boiko AN, Stolyarov ID. *Rasseyannyj skleroz. Spravochnik*. M.: RealTime; 2009. (In Russ.).
9. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, D'Amico E, Toscano S, Patti F. An update on the pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(18):2249–2263. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1757649>
10. Brochet B, Deloire MS, Ouallet JC, et al. Pain and quality of life in the early stages after multiple sclerosis diagnosis: a 2-year longitudinal study. *Clin J Pain*. 2009;25(3):211–217. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181891347>
11. Pöhlmann W, Feneberg W, Erasmus LP. Schmerzen bei Multipler Sklerose — ein immer noch unterschätztes Problem. Einjahresprävalenz von Schmerzsyndromen, ihr Stellenwert und die Versorgungsqualität bei stationär behandelten MS-Patienten [Pain in multiple sclerosis — a still underestimated problem. The 1 year prevalence of pain syndromes, significance and quality of care of multiple sclerosis inpatients]. *Nervenarzt*. 2004;75(2):135–140. (In German). <https://doi.org/10.1007/s00115-003-1656-5>
12. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol*. 2020;11:501. Published 2020 Jun 26. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00501>
13. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177–189. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>
14. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol*. 2014;176(2):149–164. <https://doi.org/10.1111/cei.12271>
15. He D, Zhang A, Li Y, Cai G, Li Y, Guo S. Autoimmune aquaporin-4 induced damage beyond the central nervous system. *Multi Scler Relat Disord*. 2017;18:41–46. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.09.013>
16. Bennett JL, Owens GP. Neuromyelitis Optica: Deciphering a Complex Immune-Mediated Astrocytopathy. *J Neuroophthalmol*. 2017;37(3):291–299. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000508>

17. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(2):137-145. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313300>
18. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*. 2003;60(5):848-853. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000049912.02954.2c>
19. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012;9:14. Published 2012 Jan 19. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-14>
20. Симанив Т.О., Васильев А.В., Аскарова Л.Ш., Захарова М.Н. Оптиконейромиелит и заболевания спектра оптиконейромиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(10-2):35-48.
Simaniv TO, Vasilyev AV, Askarova LSh, Zakharova MN. Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special Issues*. 2019;119(10-2):35-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910235>
21. Симанив Т.О., Бахтиярова К.З., Белова А.Н., Гончарова З.А., Сиверцева С.А., Спиринов Н.Н., Тотолян Н.А., Трушников Т.Н., Турова Е.Л., Хайбуллин Т.И., Шерман М.А., Бойко А.Н. Заболевания спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ) — диагностические критерии и подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(Прил. 1):71-75.
Simaniv TO, Bakhtiyarova KZ, Belova AN, Goncharova ZA, Sivertseva SA, Spirin NN, Totolyan NA, Trushnikova TN, Turova EL, Khaibullin TI, Sherman MA, Boiko AN. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD) — Diagnostic Criteria and Therapeutic Approaches. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(Suppl 1):71-75. (In Russ.).
22. Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, et al. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study. *Neurology*. 2011;77(7):652-658. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318229e694>
23. Zhao S, Mutch K, Elson L, Nurmikko T, Jacob A. Neuropathic pain in neuromyelitis optica affects activities of daily living and quality of life. *Mult Scler*. 2014;20(12):1658-1661. <https://doi.org/10.1177/1352458154522103>
24. Qian P, Lancia S, Alvarez E, Klawiter EC, Cross AH, Naismith RT. Association of neuromyelitis optica with severe and intractable pain. *Arch Neurol*. 2012;69(11):1482-1487. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.768>
25. Borsook D. Neurological diseases and pain. *Brain*. 2012;135(Pt 2):320-344. <https://doi.org/10.1093/brain/awr271>
26. Khan N, Smith MT. Multiple sclerosis-induced neuropathic pain: pharmacological management and pathophysiological insights from rodent EAE models. *Inflammopharmacology*. 2014;22(1):1-22. <https://doi.org/10.1007/s10787-013-0195-3>
27. Tackley G, Vecchio D, Hamid S, et al. Chronic neuropathic pain severity is determined by lesion level in aquaporin 4-antibody-positive myelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(2):165-169. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314991>
28. Assemer S, Cooper G, Paul F. Pain in NMOSD and MOGAD: A Systematic Literature Review of Pathophysiology, Symptoms, and Current Treatment Strategies. *Front Neurol*. 2020;11:778. Published 2020 Aug 21. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00778>
29. Osterberg A, Boivie J, Thuomas KA. Central pain in multiple sclerosis — prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain*. 2005;9(5):531-542. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.005>
30. Feketoová S, Waczuliková I, Valkovič P, et al. Central Pain in Patients with Multiple sclerosis. *J Mult Scler (Foster City)*. 2017;4(3):208-214. <https://doi.org/10.4172/2376-0389.1000208>
31. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018;(4):5-41.
Davydov OS, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Russian Journal of Pain*. 2018;(4):5-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025>
32. Ferini-Strambi L. Neuropathic Pain and Sleep: A Review. *Pain Ther*. 2017;6(Suppl 1):19-23. <https://doi.org/10.1007/s40122-017-0089-y>
33. Nurmikko TJ, Gupta S, MacIver K. Multiple sclerosis-related central pain disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(3):189-195. <https://doi.org/10.1007/s11916-010-0108-8>
34. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain*. 2008;137(1):96-111. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.024>
35. Данилов А.Б., Давыдов О.С. *Нейропатическая боль*. М.: Боргес; 2007.
Danilov AB, Davydov OS. *Neuropathic pain*. М.: Borges; 2007. (In Russ.).
36. Morales Y, Parisi JE, Lucchinetti CF. The pathology of multiple sclerosis: evidence for heterogeneity. *Adv Neurol*. 2006;98:27-45.
37. Osterberg A, Boivie J. Central pain in multiple sclerosis — sensory abnormalities. *Eur J Pain*. 2010;14(1):104-110. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.03.003>
38. Mutch K, Methley A, Moore P, Jacob A. Life on hold: the experience of living with neuromyelitis optica. *Disabil Rehabil*. 2014;36(13):1100-1107. <https://doi.org/10.3109/09638288.2013.833301>
39. Bradl M, Kanamori Y, Nakashima I, et al. Pain in neuromyelitis optica — prevalence, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(9):529-536. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.129>
40. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53(5):1107-1114. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.5.1107>
41. Chien C, Scheel M, Schmitz-Hübisch T, et al. Spinal cord lesions and atrophy in NMOSD with AQP4-IgG and MOG-IgG associated autoimmunity. *Mult Scler*. 2019;25(14):1926-1936. <https://doi.org/10.1177/13524581518815596>
42. Hayashida S, Masaki K, Yonekawa T, et al. Early and extensive spinal white matter involvement in neuromyelitis optica. *Brain Pathol*. 2017;27(3):249-265. <https://doi.org/10.1111/bpa.12386>
43. Nakamura M, Miyazawa I, Fujihara K, et al. Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis optica. An MRI study. *J Neurol*. 2008;255(2):163-170. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0545-z>
44. Pekcevik Y, Mitchell CH, Mealy MA, et al. Differentiating neuromyelitis optica from other causes of longitudinally extensive transverse myelitis on spinal magnetic resonance imaging. *Mult Scler*. 2016;22(3):302-311. <https://doi.org/10.1177/135245815591069>
45. Centonze D. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: multiple sclerosis spasticity nervous pathways. *Eur Neurol*. 2014;72(Suppl 1):6-8. <https://doi.org/10.1159/000367615>
46. Muto M, Mori M, Sato Y, et al. Current symptomatology in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2015;22(2):299-304. <https://doi.org/10.1111/ene.12566>
47. Loschner AL, Snyder JE. Pelvic pain as an unusual first presentation of a demyelinating disease. *J Gen Intern Med*. 2008;23(11):1917-1920. <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0767-x>
48. Asgari N, Skejoe HP, Lillevang ST, Steenstrup T, Stenager E, Kyvik KO. Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a population-based, descriptive study. *BMC Neurol*. 2013;13:33. Published 2013 Apr 08. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-33>
49. Wang Y, Zhang L, Zhang B, et al. Comparative clinical characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorders with and without medulla oblongata lesions. *J Neurol*. 2014;261(5):954-962. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7298-7>
50. Wang T, Lian Z, Wu X, Kong Y, Zhou H, Wei M. Subcortical structural abnormalities in female neuromyelitis optica patients with neuropathic pain. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;37:101432. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101432>
51. Elson L, Townsend T, Mutch K, Das K, Boggild M, Nurmikko T, Jacob A. Neuropathic pruritus (itch) in neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2013 Apr;19(4):475-479. Epub 2012 Aug 30. PMID: 22936333. <https://doi.org/10.1177/13524581512457720>
52. He Z, Ren M, Wang X, Guo Q, Qi X. Pruritus may be a common symptom related to neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;13:1-3. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.01.011>
53. Lee S, Lee H, Baek S. Paroxysmal pruritus as the first relapsing symptom of neuromyelitis optica. *Neurol Asia*. 2010;15(2):185-187.
54. Zhang W, Jiao Y, Cui L, Liu L, Zhang L, Jiao J. Etiological, clinical, and radiological features of longitudinally extensive myelopathy in Chinese patients. *J Clin Neurosci*. 2016;32:61-66. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.12.048>

55. Hyun JW, Jang H, Yu J, et al. Comparison of Neuropathic Pain in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Multiple Sclerosis. *J Clin Neurol*. 2020;16(1):124-130. <https://doi.org/10.3988/jcn.2020.16.1.124>
56. Tian Z, Zhang Q, Wang L, et al. Progress in the mechanisms of pain associated with neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*. 2024;102:102579. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102579>
57. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(7):533-548. <https://doi.org/10.1038/nrd4334>
58. Walker AK, Kavelaars A, Heijnen CJ, Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev*. 2013;66(1):80-101. Published 2013 Dec 11. <https://doi.org/10.1124/pr.113.008144>
59. Parusel S, Yi MH, Hunt CL, Wu LJ. Chemogenetic and Optogenetic Manipulations of Microglia in Chronic Pain. *Neurosci Bull*. 2023;39(3):368-378. <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00937-3>
60. McBenedict B, Goh KS, Yau RCC, et al. Neuropathic Pain Secondary to Multiple Sclerosis: A Narrative Review. *Cureus*. 2024;16(6):e61587. Published 2024 June 03. <https://doi.org/10.7759/cureus.61587>
61. Ebersberger A. The analgesic potential of cytokine neutralization with biologicals. *Eur J Pharmacol*. 2018;835:19-30. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.040>
62. Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology*. 2014;82(15):1302-1306. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000317>
63. Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, et al. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol*. 2015;72(7):756-763. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0533>
64. Huang Q, Wang J, Zhou Y, et al. Low-Dose Mycophenolate Mofetil for Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Prospective Multicenter Study in South China. *Front Immunol*. 2018;9:2066. Published 2018 Sept 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02066>
65. Villani V, Prosperini L, De Giglio L, Pozzilli C, Salvetti M, Sette G. The impact of interferon beta and natalizumab on comorbid migraine in multiple sclerosis. *Headache*. 2012;52(7):1130-1135. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02146.x>
66. Patti F, Nicoletti A, Pappalardo A, et al. Frequency and severity of headache is worsened by Interferon- β therapy in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2012;125(2):91-95. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01532.x>
67. Beckmann Y, Türe S. Headache characteristics in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:112-116. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.09.022>
68. Khromov A, Segal M, Nissinoff J, Fast A. Migraines linked to interferon-beta treatment of multiple sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005;84(8):644-647. <https://doi.org/10.1097/01.phm.0000171012.86932.10>
69. Borisow N, Mori M, Kuwabara S, Scheel M, Paul F. Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOG-Encephalomyelitis. *Front Neurol*. 2018;9:888. Published 2018 Oct 23. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00888>
70. Zabad RK, Stewart R, Healey KM. Pattern Recognition of the Multiple Sclerosis Syndrome. *Brain Sci*. 2017;7(10):138. Published 2017 Oct 24. <https://doi.org/10.3390/brainsci7100138>
71. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol*. 2013;12(6):554-562. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70076-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70076-0)
72. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1352-1363. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31817-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31817-3)
73. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-1123. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x>
74. Di Stefano G, De Stefano G, Di Lionardo A, Cruccu G, Truini A. Pharmacotherapeutic Options for Managing Pain in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2020;34(7):749-761. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00731-7>
75. Abboud H, Salazar-Camelo A, George N, et al. Symptomatic and restorative therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol*. 2022;269(4):1786-1801. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10783-4>
76. Mealy MA, Kozachik SL, Cook LJ, et al. Scrambler therapy improves pain in neuromyelitis optica: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2020;94(18):e1900-e1907. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009370>
77. Chu DT, Hauteceur P, Santoro JD, Jacques Jean Lhermitte and Lhermitte's sign. *Mult Scler*. 2020;26(4):501-504. <https://doi.org/10.1177/1352458518820628>
78. Спирин Н.Н., Шипова Е.Г., Шумаков Е.И., Степанов И.О. Вертебральный синдром при рассеянном склерозе: причины, клинические особенности и вопросы дифференциальной диагностики. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Рассеянный склероз*. 2006;3:50-55. Spirin NN, Shipova EG, Shumakov EI, Stepanov IO. Vertebral'nyj sindrom pri rasseyannom skleroze: prichiny, klinicheskie osobennosti i voprosy differentsial'noj diagnostiki. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Multiple Sclerosis*. 2006;3:50-55. (In Russ.).
79. Saguil A, Kane S, Farnell E. Multiple sclerosis: a primary care perspective. *Am Fam Physician*. 2014;90(9):644-652.
80. Beckmann Y, Özakbaş S, Bülbül NG, et al. Reassessment of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2015;115(4):605-608. <https://doi.org/10.1007/s13760-015-0466-4>
81. Ekbohm K. Carbamazepine: A Symptomatic Treatment of the Paresthesiae Associated with Lhermitte's Sign. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017;20(2):166. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_21_17
82. Sakurai M, Kanazawa I. Positive symptoms in multiple sclerosis: their treatment with sodium channel blockers, lidocaine and mexiletine. *J Neurol Sci*. 1999;162(2):162-168. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(98\)00322-0](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(98)00322-0)
83. Sandyk R, Dann LC. Resolution of Lhermitte's sign in multiple sclerosis by treatment with weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci*. 1995;81(3-4):215-224. <https://doi.org/10.3109/00207459509004888>
84. Yakovlev AE, Parmentier AM. Resolution of Lhermitte's sign with spinal cord stimulation. *Pain Med*. 2014;15(1):167-169. <https://doi.org/10.1111/pme.12215>
85. Di Stefano G, Maarbjerg S, Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options. *J Headache Pain*. 2019;20(1):20. Published 2019 Feb 19. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0969-0>
86. Cruccu G, Biasiotta A, Di Rezze S, et al. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. *Pain*. 2009;143(3):186-191. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.12.026>
87. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol*. 2008;15(10):1013-1028. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02185.x>
88. Truini A, Prosperini L, Calistri V, et al. A dual concurrent mechanism explains trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2016;86(22):2094-2099. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002720>
89. Truini A, Garcia-Larrea L, Cruccu G. Reappraising neuropathic pain in humans — how symptoms help disclose mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(10):572-582. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.180>
90. Obermann M, Yoon MS, Eise D, et al. Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. *Neurology*. 2007;69(9):835-841. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000269670.30045.6b>
91. Di Stefano G., Truini A. Pharmacological treatment of trigeminal neuralgia. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(10):1003-1011. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1370375>
92. DMKG study group. Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2003;250(5):542-545. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-1032-1>
93. Rubis A, Juodzbals G. The Use of Botulinum Toxin A in the Management of Trigeminal Neuralgia: a Systematic Literature Review. *J Oral Maxillofac Res*. 2020;11(2):e2. Published 2020 June 30. <https://doi.org/10.5037/jomr.2020.11202>

94. Leung A., Donohue M., Xu R. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain*. 2009;10(12):1205-1216. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.03.010>
95. Kremer L, Mealy M, Jacob A, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler*. 2014;20(7):843-847. <https://doi.org/10.1177/1352458513507822>
96. Masters-Israilov A, Robbins MS. Headache in Neuromyelitis Optica. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(4):20. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0620-1>
97. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2013;154(5):632-642. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.12.002>
98. Moisset X, Ouchchane L, Guy N, Bayle DJ, Dallel R, Clavelou P. Migraine headaches and pain with neuropathic characteristics: comorbid conditions in patients with multiple sclerosis. *Pain*. 2013;154(12):2691-2699. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.050>
99. Möhrke J, Kropp P, Zettl UK. Headaches in multiple sclerosis patients might imply an inflammatory process. *PLoS One*. 2013;8(8):e69570. Published 2013 Aug 05. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069570>
100. Olesen J, Baker MG, Freund T, et al. Consensus document on European brain research. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(Suppl 1):i1-i49.
101. Pakpoor J, Handel AE, Giovannoni G, Dobson R, Ramagopalan SV. Meta-analysis of the relationship between multiple sclerosis and migraine. *PLoS One*. 2012;7(9):e45295. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045295>
102. D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia*. 2004;24(11):980-984. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00790.x>
103. Sá MJ. Recognizing migraine in patients with multiple sclerosis improves the quality of health care. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(9):599-600. Published 2019 Sept 23. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190101>
104. Gebhardt M, Kropp P, Jürgens TP, Hoffmann F, Zettl UK. Headache in the first manifestation of Multiple Sclerosis — Prospective, multicenter study. *Brain Behav*. 2017;7(12):e00852. Published 2017 Nov 16. <https://doi.org/10.1002/brb3.852>
105. Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007;130(Pt 4):1089-1104. <https://doi.org/10.1093/brain/awm038>
106. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2755-2771. <https://doi.org/10.1093/brain/awr182>
107. Levy D. Migraine pain, meningeal inflammation, and mast cells. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13(3):237-240. <https://doi.org/10.1007/s11916-009-0040-y>
108. Bourgeois-Rambur L, Beynac L, Villanueva L. Mécanismes de régulation cérébrale impliqués dans la crise migraineuse [Brain network dysfunctions as substrates of primary headaches]. *Biol Aujourd'hui*. 2019;213(1-2):43-49. (In French). <https://doi.org/10.1051/jbio/2019022>
109. Tortorella P, Rocca MA, Colombo B, Annovazzi P, Comi G, Filippi M. Assessment of MRI abnormalities of the brainstem from patients with migraine and multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2006;244(1-2):137-141. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.01.015>
110. Frago YD, Adoni T, Alves-Leon SV, et al. Migraine in 746 patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(9):617-621. Published 2019 Sept 23. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190100>
111. Gee JR, Chang J, Dublin AB, Vijayan N. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache*. 2005;45(6):670-677. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05136.x>
112. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness?. *Headache*. 2001;41(7):629-637. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.041007629.x>
113. Husain F, Pardo G, Rabadi M. Headache and Its Management in Patients With Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(4):10. Published 2018 Mar 24. <https://doi.org/10.1007/s11940-018-0495-4>
114. Merkler D, Klinker F, Jürgens T, et al. Propagation of spreading depression inversely correlates with cortical myelin content. *Ann Neurol*. 2009;66(3):355-365. <https://doi.org/10.1002/ana.21746>
115. Tabby D, Majeed MH, Youngman B, Wilcox J. Headache in multiple sclerosis: features and implications for disease management. *Int J MS Care*. 2013;15(2):73-80. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2012-035>
116. Kister I, Munger KL, Herbert J, Ascherio A. Increased risk of multiple sclerosis among women with migraine in the Nurses' Health Study II. *Mult Scler*. 2012;18(1):90-97. <https://doi.org/10.1177/1352458511416487>
117. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. 2004;113(10):1447-1455. <https://doi.org/10.1172/JCI21227>
118. Villani V, De Giglio L, Sette G, Pozzilli C, Salvetti M, Prosperini L. Determinants of the severity of comorbid migraine in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2012;33(6):1345-1353. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1119-5>
119. Granberg T, Martola J, Kristoffersen-Wiberg M, Aspelin P, Fredrikson S. Radiologically isolated syndrome — incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Mult Scler*. 2013;19(3):271-280. <https://doi.org/10.1177/1352458512451943>
120. Azevedo CJ, Overton E, Khadka S, et al. Early CNS neurodegeneration in radiologically isolated syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(3):e102. Published 2015 Apr 09. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000102>
121. De Stefano N, Stromillo ML, Rossi F, et al. Improving the characterization of radiologically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *PLoS One*. 2011;6(4):e19452. Published 2011 Apr 29. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019452>
122. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*. 2014;72(Suppl 1):1-5. <https://doi.org/10.1159/000367614>
123. Киселев Д.В., Спиринов Н.Н., Баранова Н.С., Карпова М.С., Гриш М.С. Рассеянный склероз и мигрень: клинико-патогенетические аспекты коморбидности. *Нервные болезни*. 2023;4:35-42. Kiselev DV, Spirin NN, Baranova NS, Karпова MS, Gris MS. Multiple Sclerosis and Migraine: Clinical and Pathogenetic Aspects of Comorbidity. *Nervnye bolezni*. 2023;4:35-42. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2023-13044>
124. Asseger S, Schmidt F, Chien C, et al. Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018;4(3):2055217318796684. Published 2018 Aug 30. <https://doi.org/10.1177/2055217318796684>
125. Jarius S, Rupprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):280. Published 2016 Sept 27. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0718-0>
126. Doi H, Matsushita T, Isobe N, Ishizu T, Ohya Y, Kira J. Frequency of chronic headaches in Japanese patients with multiple sclerosis: with special reference to opticospinal and common forms of multiple sclerosis. *Headache*. 2009;49(10):1513-1520. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01427.x>
127. Leone M, Bussone G, Besta NC. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. *Lancet Neurol*. 2009;8:755-764. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70133-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70133-4)
128. Choi SI, Lee YJ, Kim DW, Yang JY. A case of neuromyelitis optica misdiagnosed as cervicogenic headache. *Korean J Pain*. 2014 Jan;27(1):77-80. Epub 2013 Dec 31. PMID: 24478906; PMCID: PMC3903806. <https://doi.org/10.3344/kjp.2014.27.1.77>
129. Mathew T, Nadimpally US, Sarma GRK, Nadig R. Trigeminal autonomic cephalalgia as a presenting feature of Neuromyelitis Optica: "A rare combination of two uncommon disorders". *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Mar;6:73-74. Epub 2016 Feb 04. PMID: 27063627. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.01.006>
130. Zhou L, Zhang Bao J, Li H, Li X, Huang Y, Wang M, et al. Cerebral cortical encephalitis followed by recurrent NS demyelination in a patient with concomitant anti-MOG and anti-NMDA receptor antibodies. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;18:90-92. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.09.023>

131. Massot C, Donze C, Guyot MA, Leteneur S. Low back pain in patients with multiple sclerosis: A systematic review and the prevalence in a French multiple sclerosis population. *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(4):349–358. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.07.018>
132. Marrie RA, Reider N, Stuve O, et al. The incidence and prevalence of comorbid gastrointestinal, musculoskeletal, ocular, pulmonary, and renal disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*. 2015;21(3):332–341. <https://doi.org/10.1177/1352458514564488>
133. Solaro C, Brichetto G, Amato MP, et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology*. 2004;63(5):919–921. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000137047.85868.d6>
134. ShayestehAzar M, Kariminasab MH, Saravi MS, et al. A Survey of Severity and Distribution of Musculoskeletal Pain in Multiple Sclerosis Patients; a Cross-Sectional Study. *Arch Bone Jt Surg*. 2015;3(2):114–118.
135. Odzimek M, Lipiński H, Błaszczyk M, et al. Cervical Spine Pain and the Impact on the Quality of Life of Patients with Multiple Sclerosis. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(12):1923. Published 2024 Nov 22. <https://doi.org/10.3390/medicina60121923>
136. Horton M, Rudick RA, Hara-Cleaver C, Marrie RA. Validation of a self-report comorbidity questionnaire for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2010;35(2):83–90. <https://doi.org/10.1159/000311013>
137. Marrie R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(8):1091–1098. <https://doi.org/10.1177/1352458508092263>
138. Finlayson M, Preissner K, Cho C. Impact of comorbidity on fatigue management intervention outcomes among people with multiple sclerosis: an exploratory investigation. *Int J MS Care*. 2013;15(1):21–26. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2012-011>
139. Шипова Е.Г., Спирин Н.Н., Баранова Н.С. и др. Дифференциальная диагностика хронического болевого синдрома в шейном отделе позвоночника у пациентов молодого возраста. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2008;2:62–64, Shipova EG, Spirin NN, Baranova NS, et al. Differentsial'naya diagnostika khronicheskogo boleвого sindroma v sheinom otdele pozvonochnika u patients molodogo vozrasta. *Nevrologiya i revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2008;2:62–64. (In Russ.).
140. Jarius S, Wildemann B. Devic's index case: a critical reappraisal—AQP4-IgG-mediated neuromyelitis optica spectrum disorder, or MOG encephalomyelitis? *J Neurol Sci*. 2019;407:116396. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.07.014>
141. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology*. 2012;79:1273–1277. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826aac4e>
142. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Clinch M, Clinch M. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1366:20–39. <https://doi.org/10.1111/nyas.12794>
143. Solaro C, Trabucco E, Uccelli MM. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;13:1–9. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0320-5>
144. Al Dehailan AS. Paroxysmal dystonia as an initial presentation of multiple sclerosis posing a diagnostic challenge. *Neurosciences (Riyadh)*. 2019;24(3):236–239. <https://doi.org/10.17712/nsj.2018.3.20190025>
145. Spissu A, Cannas A, Ferrigno P, Pelaghi AE, Spissu M. Anatomic correlates of painful tonic spasms in multiple sclerosis. *Mov Disord*. 1999;14(2):331–335. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199903\)14:2<331::aid-mds1020>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199903)14:2<331::aid-mds1020>3.0.co;2-h)
146. Waubant E, Alizé P, Tourbah A, Agid Y. Paroxysmal dystonia (tonic spasm) in multiple sclerosis. *Neurology*. 2001;57(12):2320–2321. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.12.2320>
147. Kim SM, Go MJ, Sung JJ, Park KS, Lee KW. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. *Arch Neurol*. 2012;69:1026–1031. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.112>
148. Abboud H, Fernandez HH, Mealy MA, Levy M. Spinal Movement Disorders in Neuromyelitis Optica: An Under-recognized Phenomenon. *Mov Disord Clin Pract*. 2016;3(6):596–602. Published 2016 Feb 11. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12321>
149. Li QY, Wang B, Yang J, et al. Painful tonic spasm in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: Prevalence, subtype, and features. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102408. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102408>
150. Carnero Contentti E, Leguizamón F, Hryb JP, Celso J, Pace JL, Ferrari J, et al. Neuromyelitis optica: association with paroxysmal painful tonic spasms. *Neurologia*. 2015;31:511–515. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2014.12.015>
151. Abboud H, Yu XX, Knusel K, Fernandez HH, Cohen JA. Movement disorders in early MS and related diseases: A prospective observational study. *Neurol Clin Pract*. 2019;9(1):24–31. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000560>
152. Solaro C, Tanganelli P. Tiagabine for treating painful tonic spasms in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(2):341.
153. Cosentino C, Torres L, Flores M, Cuba JM. Paroxysmal kinesigenic dystonia and spinal cord lesion. *Mov Disord*. 1996;11(4):453–455. <https://doi.org/10.1002/mds.870110422>
154. Hawker K, Frohman E, Racke M. Levettiracetam for phasic spasticity in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2003;60(12):1772–1774. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.12.1772>
155. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65(6):812–819. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000176753.45410.8b>
156. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Mult Scler*. 2016;22(11):1386–1396. <https://doi.org/10.1177/1352458516643600>
157. Restivo DA, Tinazzi M, Patti F, Palmeri A, Maimone D. Botulinum toxin treatment of painful tonic spasms in multiple sclerosis. *Neurology*. 2003;61(5):719–720. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000080081.74117.e4>
158. Liu J, Zhang Q, Lian Z, et al. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica spectrum disorders: Prevalence, clinical implications and treatment options. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;17:99–102. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.07.004>
159. Iida S, Nakamura M, Wate R, Kaneko S, Kusaka H. Successful treatment of paroxysmal tonic spasms with topiramate in a patient with neuromyelitis optica. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(5):457–459. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.07.011>
160. Baheerathan A, Brownlee WJ, Rugg-Gunn F, Chard DT, Trip SA. Neuromyelitis optica spectrum disorder related tonic spasms responsive to lacosamide. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;13:73–74. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.02.009>
161. Hugos CL, Cameron MH. Assessment and Measurement of Spasticity in MS: State of the Evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(10):79. Published 2019 Aug 30. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0991-2>
162. Zwiell HL. Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis. *Adv Ther*. 2009;26(12):1043–1057. <https://doi.org/10.1007/s12325-009-0082-x>
163. Cheung J, Rancourt A, Di Poce S, et al. Patient-identified factors that influence spasticity in people with stroke and multiple sclerosis receiving botulinum toxin injection treatments. *Physiother Can*. 2015;67(2):157–166. <https://doi.org/10.3138/ptc.2014-07>
164. Newham DJ, McPhail G, Mills KR, Edwards RH. Ultrastructural changes after concentric and eccentric contractions of human muscle. *J Neurol Sci*. 1983;61(1):109–122. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(83\)90058-8](https://doi.org/10.1016/0022-510x(83)90058-8)
165. Wissel J, Müller J, Dressnandt J, et al. Management of spasticity associated pain with botulinum toxin A. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20(1):44–49. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(00\)00146-9](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(00)00146-9)
166. Костенко Е.В., Бойко А.Н. Коррекция спастического повышения мышечного тонуса при рассеянном склерозе с использованием ботулинотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(7):89–93. Kostenko EV, Boiko AN. Treatment of a spastic increase of muscle tone in multiple sclerosis with botulinum toxin. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(7):89–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181187189>
167. Meca-Lallana JE, Hernández-Clares R, Carreón-Guarnizo E. Spasticity in multiple sclerosis and role of glatiramer acetate treatment. *Brain Behav*. 2015;5(9):e00367. <https://doi.org/10.1002/brb3.367>

168. Hyman N, Barnes M, Bhakta B, et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(6):707-712. <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.6.707>
169. Gusev YI, Banach M, Simonow A, et al. Efficacy and Safety of Botulinum Type A Toxin in Adductor Spasticity Due to Multiple Sclerosis. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 2008;16(3):175-188. <https://doi.org/10.1080/10582450802161952>
170. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Костенко Е.В. *Спастичность: клиника, диагностика и комплексная реабилитация с применением ботулинотерапии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. Gusev EI, Boiko AN, Kostenko EV. *Spastichnost': klinika, diagnostika i kompleksnaya reabilitatsiya s primeneniem botulinoterapii*. М.: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.).
171. Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD012732. Published 2019 Jan 14. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012732.pub2>
172. Jarius S, Aktas O, Wildemann B. Gamma-aminobutyric acid receptor agonists, aquaporin-4, and neuromyelitis optica: a potential link. *Med Hypotheses*. 2015;85(5):628-630. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.08.003>
173. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningero J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2004;10(5):589-595. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1085oa>

Поступила 27.04.2026

Received 27.04.2026

Принята к печати 26.06.2026

Accepted 26.06.2026

Боль и кожа: междисциплинарный взгляд на безопасные методы обезболивания

© Фуркат Абдулахатович Юсупов, Мухаммадйусуф Шкуратович Абдыкадыров

Ошский государственный университет, медицинский факультет, Ош, Кыргызская Республика

РЕЗЮМЕ

Трансдермальное обезболивание представляет собой неинвазивный метод доставки лекарственных средств через кожу для лечения различных болевых синдромов. В данном обзоре литературы рассматриваются основные принципы трансдермальной доставки, классификация анальгетиков (опиоидных, неопиоидных), их применение и эффективность в различных клинических ситуациях, включая послеоперационное обезболивание, лечение хронической и острой боли, онкологические заболевания и нейропатическую боль. Обзор подчеркивает преимущества трансдермального обезболивания, такие как длительное и контролируемое высвобождение лекарственного средства, избегание метаболизма первого прохождения через печень, улучшение приверженности пациентов к лечению и снижение риска системных нежелательных лекарственных реакций. Рассмотрены недостатки, включая ограничения по физико-химическим свойствам лекарственных средств, отсроченное начало действия некоторых препаратов и возможность местных кожных реакций. В обзоре также освещаются современные достижения и перспективы развития трансдермальных систем обезболивания, включая активные системы доставки (ионофорез, ультразвук), микроигльные технологии и «умные» трансдермальные терапевтические системы, которые могут повысить эффективность и расширить спектр применения трансдермальных анальгетиков. Клиническая значимость трансдермального обезболивания заключается в его способности предоставлять эффективную альтернативу традиционным методам введения анальгетиков, особенно при хронической боли и у пациентов с затруднениями при пероральном или инъекционном применении.

Ключевые слова: трансдермальное обезболивание, анальгетики, НПВС, лидокаин, боль, доставка лекарств, пластырь, кожа.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Юсупов Ф.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

Абдыкадыров М.Ш. — <https://orcid.org/0000-0001-5549-3832>

Автор, ответственный за переписку: Абдыкадыров М.Ш. — e-mail: aratingo@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Юсупов Ф.А., Абдыкадыров М.Ш. Боль и кожа: междисциплинарный взгляд на безопасные методы обезболивания. *Российский журнал боли*. 2026;24(3):65–72. <https://doi.org/10.17116/pain20262403165>

Pain and skin: an interdisciplinary perspective on safe analgesic methods

© F.A. Yusupov, M.Sh. Abdykadyrov

Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic

ABSTRACT

Transdermal analgesia is a non-invasive method of drug delivery through the skin for the treatment of various pain syndromes. This review examines fundamental principles of transdermal drug delivery, classification of analgesics (opioid and non-opioid), their application, and effectiveness in different clinical scenarios, including postoperative pain management, treatment of chronic and acute pain, cancers and neuropathic pain. The review highlights the advantages of transdermal analgesia, such as prolonged and controlled drug release, avoidance of first-pass metabolism in liver, improved patient adherence to treatment, and lower risk of systemic side effects. Limitations are also discussed, including constraints related to physicochemical properties of drugs, delayed onset of action for certain medications, and potential for local skin reactions. Additionally, the review explores recent advancements and future prospects in transdermal analgesic systems, including active delivery technologies (iontophoresis, ultrasound), microneedle technologies, and “smart” patches that may enhance efficacy and expand the range of transdermal analgesic applications. Clinical significance of transdermal analgesia lies in its ability to provide an effective alternative to traditional analgesic methods, particularly for chronic pain and in patients with difficult oral or injectable drug intake.

Keywords: transdermal analgesia, analgesics, NSAIDs, lidocaine, pain, drug delivery, patch, skin.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Yusupov F.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

Abdykadyrov M.Sh. — <https://orcid.org/0000-0001-5549-3832>

Corresponding author: Abdykadyrov M.Sh. — e-mail: aratingo@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Yusupov FA, Abdykadyrov MSh. Pain and skin: an interdisciplinary perspective on safe analgesic methods. *Russian journal of pain*. 2026;24(3):65–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20262403165>

Боль представляет собой сложный и многоаспектный феномен, включающий сенсорные, эмоциональные, когнитивные и мотивационные компоненты, которые оказывают существенное влияние на качество жизни, что является одной из основных причин обращения за медицинской помощью [1]. Ежегодно наблюдается рост числа людей, страдающих от болевых синдромов, при этом распространенность и влияние боли охватывают различные возрастные группы и популяции [2]. С научной точки зрения боль характеризуется как неприятное ощущение или переживание, возникающее в связи с повреждением тканей или потенциальной угрозой их повреждения и обусловленное сложной интеграцией сигналов, передаваемых как периферическими, так и центральными нейронными системами [3]. Продолжительное воздействие болевых стимулов может приводить к развитию хронической боли, снижению функциональной способности организма и в конечном итоге к инвалидизации, что подчеркивает значимость данной патологии с социальной точки зрения.

На периферическом уровне болевой процесс начинается с активации специализированных чувствительных окончаний — ноцицепторов, расположенных в коже, мышечной ткани, суставах и внутренних органах [4]. Ноцицепторы реагируют на разнообразные стимулы, включая механические, термические и химические воздействия. Когда интенсивность стимула превышает определенный порог, ноцицепторы генерируют нервные импульсы, которые затем передаются по тонким миелинизированным и немиелинизированным афферентным волокнам в спинной мозг [5]. В стволе спинного мозга происходит первичная обработка информации. Здесь через синаптическую передачу в ряду нейронов (например, в задних рогах спинного мозга) импульсы направляются по восходящим трактам, в том числе по спиноталамическому пути, к высшим центрам обработки — таламусу, который играет роль реле и распределителя. Таламическая передача включает в себя проекции в соматосенсорную кору, ответственную за локализацию и характеристику боли, а также в лимбическую систему, определяющую эмоциональную окраску болевых ощущений [6].

При острой боли воспринимаются четкие механические и термические сигналы, часто сопровождающиеся рефлексивными оборонительными реакциями. Однако при хронической боли происходит так называемая центральная сенситизация — усиление восприимчивости центральной нервной системы к болевым стимулам, что приводит к снижению порога боли и ее афферентному усилению [7]. Молекулярные механизмы, участвующие в этом процессе, включают изменение функции **NMDA**-рецепторов, а также дисфункцию эндогенной опиоидной системы.

Таким образом, боль представляет собой результат сложного и динамичного взаимодействия периферических рецепторов, нейронных цепочек спинного мозга и высших центров головного мозга. Ее восприятие определяется мно-

жеством факторов — генетическими, биохимическими, физиологическими и психологическими, что подчеркивает важность всестороннего изучения этого явления для разработки более эффективных методов обезболивания.

С учетом сложности механизмов передачи болевых сигналов в настоящее время применяются различные подходы к лечению боли, включая фармакологические и нефармакологические методы, каждый из которых обладает определенными преимуществами и ограничениями. Среди фармакологических стратегий особое внимание уделяется разработке и внедрению инновационных систем доставки лекарственных средств, направленных на повышение эффективности обезболивания и минимизацию нежелательных лекарственных реакций (НЛР). При этом современные методы введения препаратов преимущественно основаны на энтеральном, парентеральном и трансдермальном путях. Энтеральные (пероральные) препараты, однако, имеют ограниченное применение у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта или затруднениями при приеме внутрь [8]. Парентеральные методы, включая внутримышечные, подкожные и внутривенные инъекции, сопряжены с образованием острых биологически опасных отходов и повышенным риском передачи инфекционных агентов при повторном использовании игл, особенно в странах с ограниченными ресурсами [9, 10]. Кроме того, данные способы введения часто сопровождаются системными НЛР и значительными колебаниями концентрации активного вещества в плазме крови [11–13].

С учетом перечисленных проблем трансдермальный путь введения представляет собой наиболее эффективную неинвазивную методику доставки лекарственных средств. Этот метод основан на проникновении молекул препарата через роговой слой кожи, что обеспечивает контролируемое высвобождение активного вещества. Для оценки эффективности трансдермального обезболивания необходимо детально рассмотреть ключевые аспекты трансдермальной доставки лекарственных средств, включая анатомо-физиологические особенности кожи, механизмы проникновения препаратов и факторы, влияющие на этот процесс.

Кожа — это самый крупный орган человека, выполняющий жизненно важные функции защиты, регуляции температуры, сенсорного восприятия и иммунной защиты [14, 15]. С научной точки зрения кожа представляет собой сложную многослойную структуру, состоящую из нескольких функционально и морфологически различающихся слоев, каждый из которых играет свою роль в обеспечении целостности и барьерных свойств организма: эпидермис, дерма и гиподерма [16, 17]. Эпидермис составляет внешний слой, непосредственно контактирующий с окружающей средой, и состоит преимущественно из кератиноцитов. Верхний его слой, называемый роговым, состоит из плотно упакованных кератинсодержащих корнеоцитов, окруженных липидной матрицей, что делает его

труднопроницаемым для многих веществ, то есть он обеспечивает физический барьер против потери влаги, проникновения патогенов и агрессивных химических веществ [18]. Под роговым слоем располагаются несколько выстроенных слоев живых клеток: зернистый, шиповатый и базальный слои. Базальный слой отвечает за регенерацию клеточного состава эпидермиса, так как здесь активно протекают процессы деления и созревания клеток. Под эпидермисом находится дерма — толстый соединительнотканый слой, состоящий из коллагеновых и эластических волокон, обеспечивающих механическую прочность и эластичность кожи. Дерма содержит обширную сеть кровеносных и лимфатических сосудов, нервные окончания, а также специализированные структуры, такие как волосные фолликулы, потовые и сальные железы. Эти элементы играют ключевую роль в терморегуляции, сенсорном восприятии и поддержании гомеостаза. Наиболее глубокий слой, гиподерма, в первую очередь состоит из жировой ткани. Она участвует в теплоизоляции организма, амортизации механических нагрузок, а также служит энергетическим резервуаром. Помимо этого гиподерма обеспечивает механическое соединение кожи с подлежащими структурами, способствуя общему структурному единству [19]. Проникновение лекарственных средств через кожу может осуществляться посредством нескольких механизмов [20]. Основным считается межклеточный (интерцеллюлярный) путь, при котором активные вещества диффундируют через липидную матрицу, расположенную между корнеоцитами рогового слоя [20]. Этот механизм является преобладающим для большинства лекарственных препаратов. Альтернативным путем является трансклеточный (интрацеллюлярный) транспорт, при котором молекулы лекарственного средства проникают непосредственно через корнеоциты, преодолевая их цитоплазматические и мембранные барьеры [21]. Данный путь является более сложным, поскольку молекулам необходимо преодолеть как гидрофильные, так и гидрофобные структуры клеток, что значительно ограничивает его эффективность для большинства фармакологических соединений [21]. Кроме того, существует трансэпидермальный (шунтовый) путь, который включает проникновение лекарственных веществ через придатки кожи, такие как волосные фолликулы, потовые и сальные железы [20]. Количество, объем и диаметр устьев этих структур играют важную роль в транспорте активных компонентов, обеспечивая альтернативный механизм доставки препаратов, особенно для молекул с высокой молекулярной массой или низкой липофильностью.

Трансдермальные системы основаны на способности лекарственного средства проникать через роговой слой эпидермиса посредством диффузионных процессов [22]. В основе этого механизма лежит закон Фика [23], согласно которому движение молекул осуществляется из области с высокой концентрацией в область с низкой концентрацией [24], с последующим всасыванием активного вещества в кровотоки из дермы и его равномерным распределением по организму.

На трансдермальную проницаемость лекарственных средств влияет множество факторов, которые можно разделить на физико-химические свойства лекарственного средства, свойства лекарственной формы и состояние кожи [25]. Физико-химические характеристики препарата играют ключевую роль в его способности преодолевать кожный барьер. Одним из наиболее значимых параметров является

молекулярная масса, которая, как правило, не должна превышать 500 Да для эффективной трансдермальной доставки [21]. Лекарственные средства с большей молекулярной массой испытывают значительные затруднения при проникновении через плотную структуру рогового слоя, что делает трансдермальную доставку менее подходящей для крупных молекул, таких как пептиды или макромолекулы [26].

Помимо молекулярной массы липофильность и гидрофильность лекарственного средства также играют решающую роль в его трансдермальной проницаемости. Для успешного преодоления кожного барьера препарат должен обладать оптимальным балансом между растворимостью в липидах и воде. Коэффициент распределения между октанолом и водой, который имитирует липидный и водный компоненты кожи, обычно должен находиться в диапазоне от 1 до 3 [21]. Такой баланс необходим для того, чтобы лекарственное средство сначала проникло через богатый липидами роговой слой, а затем перешло в водную среду более глубоких слоев кожи и кровеносного русла. Высоколипфильные препараты могут задерживаться в роговом слое, а высокогидрофильные могут не преодолеть его вовсе, что ограничивает их эффективность при трансдермальном введении.

Степень ионизации лекарственного средства также играет важную роль в его способности проникать через кожный барьер. Как правило, неионизированные формы обладают большей способностью проникать через липидные структуры кожи по сравнению с ионизированными формами [25]. pH кожи также оказывает влияние на трансдермальную абсорбцию некоторых обезболивающих препаратов, поскольку изменение кислотности может приводить к изменению заряда молекулы лекарственного средства, что, в свою очередь, влияет на его взаимодействие с липидным барьером и способность к проникновению. Концентрация лекарственного средства в трансдермальной системе является важным параметром, определяющим эффективность абсорбции. Увеличение градиента концентрации способствует усилению диффузии препарата [35]. Чем выше концентрация активного вещества в трансдермальной терапевтической системе (ТТС), тем больше разница между его содержанием в лекарственной форме и коже, что приводит к усилению процесса пассивной диффузии. Молекулярная форма и стабильность лекарственного средства также оказывают влияние на его трансдермальную проницаемость. Свойства лекарственной формы, такие как система высвобождения и состав, играют ключевую роль в абсорбции препарата [25]. Скорость высвобождения активного вещества из трансдермальной системы определяет количество препарата, доступного для абсорбции, а состав основы ТТС, включая вспомогательные вещества, может существенно влиять на проникновение лекарственного средства.

Разработка усилителей проницаемости является важным направлением в совершенствовании трансдермальных систем [20]. Химические усилители способны временно изменять структуру рогового слоя, облегчая проникновение лекарственных средств. Физические методы, такие как ионофорез, ультразвуковая стимуляция и микропропунная стимуляция, также применяются для повышения трансдермальной доставки [20, 27].

Ионофорез — это эффективный метод трансдермальной доставки лекарственных средств, основанный на

использовании слабого электрического тока для активного перемещения заряженных молекул через кожный барьер. Лекарственное средство, имеющее определенный (положительный или отрицательный) заряд, растворяется или диспергируется в подходящем носителе и наносится на подготовленную область кожи. Оптимизация состава препарата с учетом его ионизации важна для обеспечения эффективного электрофоретического переноса. После нанесения препарата на кожу производится размещение электродов. Один из электродов (анод или катод) непосредственно контактирует с областью нанесения лекарства, в то время как второй электрод размещается на другом участке тела для создания замкнутой электрической цепи. Применяемый ток обычно имеет низкую интенсивность (порядка нескольких миллиампер на квадратный сантиметр), что позволяет избежать повреждения тканей. При подаче постоянного электрического тока зарядные молекулы лекарства начинают двигаться в сторону электрода с противоположным зарядом: положительно заряженные молекулы направляются к катоду, а отрицательно заряженные — к аноду. Этот процесс, известный как электрофорез, способствует активному переносу вещества через роговой слой эпидермиса, который является основной преградой для пассивной диффузии. Помимо электрофоретической миграции электрический ток вызывает электроосмотический поток — движение жидкой среды через поры кожи. Этот поток способствует переносу не только заряженных, но и нейтральных молекул, обеспечивая дополнительное усиление доставки препарата. Под действием электрического поля лекарственное средство проходит через роговой слой эпидермиса, затем достигает более глубоких слоев дермы. В дерме препарат поступает в капиллярную сеть, что способствует его дальнейшему распространению по системному кровотоку. При этом микроанатомические структуры кожи, такие как волосяные фолликулы и потовые железы, могут служить дополнительными путями для проникновения активных компонентов. После прохождения через кожный барьер активное вещество, попадая в кровеносную систему, начинает распределяться по организму, обеспечивая терапевтический эффект. Точная настройка параметров тока и времени воздействия позволяет контролировать концентрационную динамику препарата в крови, что способствует стабильному и предсказуемому фармакокинетическому профилю.

Ультразвуковая трансдермальная доставка лекарственных средств основывается на использовании звуковых волн высокой частоты для повышения проницаемости кожного барьера. При воздействии ультразвука на ткань возникают несколько взаимосвязанных процессов, обеспечивающих эффективное проникновение активных веществ: ультразвуковые волны вызывают формирование, рост и последующий коллапс микропузырьков в межклеточной жидкости. Этот процесс, называемый кавитацией, приводит к локальному механическому разрушению структуры рогового слоя эпидермиса, результатом чего является образование временных микропор. Эти микропоры значительно увеличивают проницаемость кожи, позволяя лекарственному средству проникать в более глубокие слои [28]. Помимо кавитации ультразвуковые волны индуцируют акустический поток — микроконвекционные движения жидкости в межклеточных пространствах. Эти микропотоки способствуют равномерному распределению лекарственного препарата и ускоряют его транспортировку через временно расши-

ренные межклеточные щели. Еще одним сопутствующим механизмом является локальное повышение температуры за счет поглощения ультразвуковой энергии тканями. Небольшое увеличение температуры влияет на липидный состав рогового слоя, повышая его текучесть и, соответственно, диффузионную способность лекарственного вещества. Термический эффект синергирует с механическими процессами, способствуя дальнейшему проникновению препарата. Сочетание кавитационного, акустического и термического эффектов создает синергетическое воздействие, позволяющее существенно увеличить проницаемость кожи. Это обеспечивает эффективную и контролируемую транспортировку лекарственных средств через кожный барьер к капиллярной сети дермы, что ведет к оптимальному распределению препарата по организму при минимальном повреждении тканей.

Микропрорывная система — это метод улучшения трансдермальной доставки лекарственных средств, основанный на создании контролируемых микроскопических перфораций (микропор) в роговом слое кожи. Эти временные нарушения барьерной функции позволяют активным компонентам препарата проникать в более глубокие слои эпидермиса и дермы. Создание микроперфораций возможно с помощью микроигл.

Микроиглы — это минимально инвазивный метод, при котором используются иглы микронного размера для разрушения рогового слоя путем создания микроканалов в коже [29, 30]. Длина иглы спроектирована таким образом, чтобы избежать попадания в нервные окончания, тем самым обеспечивается безболезненная доставка лекарства. Гидрофильные микроканалы, создаваемые микроиглами, обеспечивают усиленную доставку не только гидрофильных препаратов (малых молекул, пептидов, белков, вакцин), но и гидрофобных молекул за счет уменьшения физиологических кожных барьеров, с которыми сталкиваются эти соединения. В последние несколько лет наблюдается экспоненциальный рост исследований, связанных с микроиглами, особенно в области применения препаратов длительного действия для лечения таких заболеваний, как вирус иммунодефицита человека, неврологические расстройства, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, контрацепция, рак и др. [31, 32]. Разрабатываются «умные» микроигольные ТТС с сенсорами и механизмами контролируемого высвобождения лекарственных средств [33]. Микроигольные технологии обладают огромным потенциалом для расширения применимости трансдермальной доставки на более широкий спектр анальгетиков и для создания более совершенных и адаптивных систем обезболивания. «Умные» ТТС оснащены датчиками для мониторинга состояния пациента (например, уровня глюкозы, pH раны) и регулирования доставки лекарственного средства в соответствии с полученными данными [34]. Они открывают перспективы для персонализированного и адаптивного лечения боли. Разработка «умных» ТТС, которые обеспечивают мониторинг в режиме реального времени и индивидуальное введение препаратов для оптимального контроля боли и улучшения результатов лечения пациентов, представляет собой будущее трансдермальной доставки лекарственных средств. Эти технологии позволяют активизировать транспорт лекарственных средства через кожный барьер, увеличивая его биодоступность.

Состояние кожи пациента также является важным фактором, влияющим на трансдермальную абсорбцию. Гидра-

тация кожи может увеличивать проницаемость рогового слоя, делая его более рыхлым. Окклюзионные повязки могут способствовать гидратации. Повышение температуры кожи может увеличивать скорость проникновения лекарственного средства за счет усиления его диффузии [25]. Возраст и состояние здоровья пациента могут влиять на свойства кожи: например, более тонкий барьер у новорожденных, изменения у пожилых людей, кожные заболевания. Эти физиологические различия подчеркивают необходимость учета индивидуальных особенностей пациента при использовании трансдермального обезболивания, поскольку скорость абсорбции может различаться. Структурные и функциональные характеристики кожи не являются однородными у всех людей и на разных этапах жизни, что приводит к изменчивости в процессе трансдермальной абсорбции лекарственных средств. Место нанесения трансдермальной системы на теле также может влиять на проницаемость кожи. Например, кожа гениталий обычно более проницаема, чем кожа рук и ног. Наличие повреждений кожи, таких как порезы или раздражение, может значительно увеличить абсорбцию лекарственного средства, что потенциально может привести к передозировке.

Трансдермальные анальгетики можно классифицировать на несколько основных групп в зависимости от их фармакологических свойств и механизма действия. К ним относятся опиоидные анальгетики и неопиоидные анальгетики (включая местные анестетики и нестероидные противовоспалительные средства — НПВС).

Опиоидные анальгетики являются мощными средствами для лечения умеренной и сильной боли. В трансдермальной форме наиболее часто используются фентанил и бупренорфин. Фентанил в виде трансдермальных ТТС широко применяется для лечения хронической боли, особенно у онкологических больных [26]. Эти ТТС обеспечивают длительное высвобождение препарата — в течение 72 ч. Исследования показывают эффективность, удобство использования и экономическую целесообразность применения ТТС с фентанилом для купирования хронического болевого синдрома у онкологических больных, нуждающихся в паллиативной помощи [35]. Фентанил обладает высокой липофильностью и низкой молекулярной массой, что делает его пригодным для трансдермальной доставки, при этом обеспечивается непрерывный контроль боли без необходимости частого приема препаратов. Однако, несмотря на высокую эффективность, применение фентаниловых ТТС может сопровождаться НЛР, такими как сонливость, тошнота и рвота, которые наблюдались у значительной доли пациентов в некоторых исследованиях [36]. В послеоперационном периоде трансдермальный фентанил может быть эффективен в составе мультимодальных схем обезболивания, особенно у ортопедических пациентов [37]. Некоторые исследования демонстрируют его сопоставимую эффективность с пациент-контролируемой анальгезией морфином при меньшем количестве НЛР и возможности более ранней выписки пациентов из стационара [37]. Однако из-за отсроченного начала действия трансдермальный фентанил обычно не рекомендуется в качестве средства первой линии для лечения острой послеоперационной боли. В лечении онкологической боли трансдермальный фентанил является распространенным и эффективным вариантом, часто предпочтительным по сравнению с пероральным морфином из-за потенциально меньшего количества НЛР, таких как запоры. Трансдермальный фентанил обходит

метаболизм первого прохождения через печень, что позволяет использовать более низкие дозы препарата и снизить частоту некоторых НЛР. Бупренорфин также применяется в трансдермальной форме для лечения хронической боли [38]. Он является частичным агонистом опиоидных рецепторов и обладает высоким анальгетическим потенциалом. Бупренорфин может иметь более низкий риск развития толерантности по сравнению с полными агонистами опиоидных рецепторов. Исследования показывают устойчивый обезболивающий эффект трансдермального бупренорфина при длительном применении [38]. В некоторых исследованиях трансдермальный бупренорфин демонстрирует многообещающие результаты в лечении острой боли в послеоперационном периоде, показывая сопоставимую эффективность с другими анальгетиками, такими как трамадол. В одном исследовании было отмечено хорошее обезболивающее действие трансдермального бупренорфина в послеоперационном периоде после челюстно-лицевых операций [39].

При анализе механизмов действия трансдермальных форм анальгетиков принципиально важным является разделение систем на препараты системного и локального воздействия. ТТС, содержащие опиоидные анальгетики (в частности, фентанил), разработаны для обеспечения контролируемого транспорта действующего вещества в системный кровоток с целью воздействия на рецепторный аппарат центральной нервной системы [40—44]. В противоположность им лекарственные формы для накожного применения, такие как НПВС и местные анестетики, ориентированы на создание терапевтической концентрации непосредственно в подлежащих тканях (мышцах, суставах, связках) при минимизации системной экспозиции. Так, при аппликации накожных форм диклофенака системной абсорбции подвергается не более 6% препарата, в то время как его концентрация в очаге воспаления может в 20 раз превышать таковую в плазме крови. Аналогичная закономерность характерна и для лидокаина в форме пластыря: в системный кровоток поступает лишь $3 \pm 2\%$ препарата, что нивелирует риск развития системных НЛР и подтверждает его высокий профиль безопасности при таргетном обезболивании [45—49].

Лидокаин в форме ТТС одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения боли при постгерпетической невралгии [50]. ТТС с лидокаином оказывают местное обезболивающее действие за счет блокирования нервных сигналов в области применения [50]. Низкая системная экспозиция лидокаина при использовании ТТС является особенно полезной для пациентов, принимающих множество лекарств или имеющих низкую толерантность к системным анальгетикам. Безрецептурные ТТС с лидокаином также доступны для облегчения незначительной мышечной и суставной боли. Некоторые исследования предполагают потенциальную пользу лидокаиновых ТТС при хронической мышечно-скелетной боли, хотя данные об их эффективности при острой мышечно-скелетной боли менее убедительны [51].

НПВС в трансдермальной форме применяются для местного облегчения боли при острых и хронических мышечно-скелетных состояниях. Трансдермальные НПВС могут иметь преимущества перед пероральными формами, снижая риск системных НЛР [52]. Исследования показывают, что они могут обеспечивать кратковременное и дол-

временное облегчение боли при острых и хронических мышечно-скелетных состояниях, хотя клиническая значимость долговременного облегчения основана на данных с низкой степенью достоверности [53]. Трансдермальное введение НПВС может быть эффективным для обезболивания при переломах ребер, хотя начало действия может оказаться более медленным по сравнению с внутривенным введением [54].

Таким образом, трансдермальное обезболивание обладает рядом преимуществ как для пациентов, так и для медицинского персонала. К преимуществам относятся неинвазивность и безболезненность процедуры, обеспечение длительного и контролируемого высвобождения лекарственного средства [55], что приводит к стабильным концентрациям в плазме крови и пролонгированному обезболиванию. Трансдермальная доставка позволяет избежать метаболизма первого прохождения через печень, повышая биодоступность препарата. Улучшается приверженность пациентов к лечению благодаря удобству использования и снижению частоты приема препаратов. Потенциально снижается количество системных НЛР по сравнению с пероральным приемом. Существует возможность быстрого прекращения введения препарата путем удаления ТТС. Снижается риск лекарственных взаимодействий и нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с пероральными препаратами [56–58]. Пациент может самостоятельно применять трансдермальные системы. Трансдермальное обезболивание особенно полезно для пациентов, которые не могут принимать препараты перорально (например, из-за дисфагии, тошноты, рвоты). По сравнению с внутривенными системами трансдермальные формы могут улучшить мобильность пациентов. Однако существуют и определенные ограничения и потенциальные НЛР трансдермального обезбоживания. Применение трансдермальных систем ограничено препаратами с определенными физико-химическими свойствами (это, например, низкая молекулярная масса, достаточная липофильность). Для некоторых препаратов, особенно опиоидов, характерно отсроченное начало действия. Возможны местные кожные реакции, такие как раздражение, сенсибилизация, сыпь или зуд в месте нанесения ТТС. Трансдермальное обезболивание подходит не для всех пациентов (например, оно не для лиц с нарушением периферического кровообращения). Существует риск случайного воздействия или неправильного использования, особенно в случае сильнодействующих опиоидов, таких как фентанил. ТТС могут содержать значительное количество препарата даже после использования. Стоимость трансдермальных систем может быть относительно выше по сравнению с другими способами доставки лекарственных средств. Трансдермальное введение не подходит для препаратов, требующих высоких концентраций в крови или пульс-доставки. Возможно связыва-

ние препарата с кожей, что может влиять на абсорбцию. Существует риск угнетения дыхания, особенно при использовании опиоидных ТТС у пациентов, ранее не получавших опиоиды, или при неправильном дозировании.

Заключение

Данный обзор литературы показал, что трансдермальное обезболивание является важным и перспективным направлением в лечении болевых синдромов различной этиологии. Трансдермальные анальгетики, включая опиоиды, местные анестетики и нестероидные противовоспалительные средства, находят широкое применение в клинической практике для лечения послеоперационной, хронической, острой, онкологической и нейропатической боли, а также в педиатрии. Эффективность трансдермальных анальгетиков подтверждается многочисленными исследованиями, демонстрирующими их способность обеспечивать адекватное обезбоживание в различных клинических ситуациях.

Трансдермальное обезболивание обладает рядом значительных преимуществ, таких как неинвазивность, длительное и контролируемое высвобождение лекарственного средства, избегание метаболизма первого прохождения через печень и улучшение приверженности пациентов к лечению. Однако существуют и ограничения, включая пригодность только для определенных лекарственных средств, отсроченное начало действия некоторых препаратов и вероятность возникновения местных кожных реакций.

Современные достижения в области трансдермальной доставки, такие как активные системы (ионофорез, ультразвук, электропорация), микроигльные технологии и «умные» трансдермальные терапевтические средства, открывают новые перспективы для повышения эффективности и расширения возможностей трансдермального обезбоживания. Эти инновации позволяют преодолевать некоторые ограничения традиционных трансдермальных терапевтических средств и разрабатывать более совершенные системы для лечения боли.

Клиническая значимость трансдермального обезбоживания заключается в его способности предоставлять ценный инструмент в арсенале средств для лечения боли, особенно хронической боли, и у пациентов с затруднениями при пероральном или инъекционном введении препаратов. Для обеспечения безопасности и эффективности применения трансдермальных анальгетиков необходимы тщательный отбор пациентов, правильный выбор препарата и надлежащее обучение пациентов правилам использования и утилизации трансдермальных систем.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абрамова А.Ю., Перцов С.С. Современные представления о боли. *Медицинская сестра*. 2017;(8):20–25. Abramova AY, Persov SS. Modern concepts of pain. *Meditsinskaya sestra*. 2017;(8):20–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25879979-2019-06-03>
2. Евзиков Г.Ю., Белозерских К.А., Егоров О.Е., Парфенов В.А. Радиочастотная невротомия крестцово-подвздошного сочленения в лечении хронического пояснично-крестцового болевого синдрома. *Нейрохирургия*. 2020;22(1):49–55. Evzikov GYu, Belozerskikh KA, Egorov OE, Parfenov VA. Radiofrequency neurotomy of the sacroiliac joint in the treatment of chronic lumbosacral pain syndrome. *Neurosurgery*. 2020;22(1):49–55. (In Russ.).
3. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for

- the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sept 01;161(9):1976-1982. PMID: 32694387; PMCID: PMC7680716. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
4. Mears L, Mears J. The pathophysiology, assessment, and management of acute pain. *Br J Nurs*. 2023 Jan 26;32(2):58-65. PMID: 36715521. <https://doi.org/10.12968/bjon.2023.32.2.58>
 5. Глухова Д.А., Евстифеева С.В., Суркина К.О. Боль — история и современность. *Medicus*. 2024;5(59):14-17. Glukhova DA, Evstifeeva SV, Surkina KO. Pain — history and modernity. *Medicus*. 2024;5(59):14-17. (In Russ.).
 6. Мурадова Э.Ю. Физиологические основы боли. *Символ науки: международный научный журнал*. 2024;3(5-1):28-30. Muradova EYu. Physiological foundations of pain. *Simvol nauki: mezhdunarodnyj nauchnyj zhurnal*. 2024;3(5-1):28-30. (In Russ.).
 7. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*. 2021;97(10289):2082-2097. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00393-7)
 8. Khan MS, Roberts MS. Challenges and innovations of drug delivery in older age. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018;135:3-38. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.09.003>
 9. Jin J, Zhu L, Chen M, Xu H, Wang H, Feng X, Zhu X, Zhou Q. The optimal choice of medication administration route regarding intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. *Patient Preference and Adherence*. 2015;9:923-942. <https://doi.org/10.2147/ppa.s87271>
 10. Kim J, De Jesus O. *Medication Routes of Administration*. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
 11. Jain SK, Sahu A, Keservani RK. Chapter 21. *Oral Drug Delivery System. An Overview on Recent Advances in Novel Drug Delivery System*. In: Advances in Novel Formulations for Drug Delivery. 2023:383-400. <https://doi.org/10.1002/9781394167708.ch21>
 12. de los Rios P, Okoli C, Punekar Y, Allan B, Muchenje M, Castellanos E, Richman B, Corbelli GM, Hardy WD, Young B, Van de Velde N. Prevalence, determinants, and impact of suboptimal adherence to HIV medication in 25 countries. *Preventive Medicine*. 2020;139:106182. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2020.106182>
 13. Smith S, Sestak I, Forster A, Partridge A, Side L, Horne R, Wardle J, Cuzick J. Abstract PD1-08: Factors affecting uptake and adherence to breast cancer chemoprevention: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Research*. 2016;76(4 Suppl):PD1-08. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs15-pd1-08>
 14. Dalvi M, Kharat P, Thakor P, Bhavana V, Singh SB, Mehra NK. Panorama of dissolving microneedles for transdermal drug delivery // *Life Sciences*. 2021. T. 284. P. 119877. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119877>
 15. Амануллаева Б., Сафарова М. Рубцы кожи: современные представления об их образовании. *The World Of Science and Education*. 2024;15: 83-90. Amanullaeva B, Safarova M. Skin scars: modern concepts of their formation. *The World of Science and Education*. 2024;15:83-90. (In Russ.).
 16. Yu J, Kalaria DR, Kalia YN. Erbium:YAG fractional laser ablation for the percutaneous delivery of intact functional therapeutic antibodies. *Journal of Controlled Release*. 2011;156(1):53-59. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.07.024>
 17. Lee JW, Gadiraju P, Park J-H, Allen MG, Prausnitz MR. Microsecond thermal ablation of skin for transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2011;154(1):58-68. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.05.003>
 18. Zeng D, Wu N, Qian L, Shi H, Kang Y. A Novel Controllable Pneumatic Needle-Free Injection System for Larger-Volume Drug Delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;109(5):1772-1779. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.02.003>
 19. Sabbagh F, Kim BS. Recent advances in polymeric transdermal drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*. 2022;341:132-146. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.11.025>
 20. Review On Proniosomal Transdermal Drug Delivery System. *Advances in Nanoscience and Nanotechnology*. 2023;7(1). <https://doi.org/10.33140/ann.07.01.06>
 21. Vaseem RS, D'cruz A, Shetty S, - H, Vardhan A, R SS, Marques SM, Kumar L, Verma R. Transdermal Drug Delivery Systems: A Focused Review of the Physical Methods of Permeation Enhancement. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2024 Mar;14(1):67-85. Epub 2023 Oct 14. PMID: 38585458; PMCID: PMC10997930. <https://doi.org/10.34172/apb.2024.018>
 22. Das C, Olmsted PD. The physics of stratum corneum lipid membranes. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 2016;374(2072):20150126. <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0126>
 23. Артиков А.А., Баракаев Н.Р., Нарзиев М.С., Талабов М.Д. Разработка математической модели исследования процесса теплообмена между воздухом и яйцом при инкубировании. *Universum: технические науки*. 2024;6(4/121):15-17. Artikov AA, Barakaev NR, Narziev MS, Talabov MD. Development of a mathematical model for studying the heat exchange process between air and an egg during incubation. *Universum: tekhnicheskie nauki*. 2024;6(4/121):15-17. (In Russ.).
 24. Wiedersberg S, Guy RH. Transdermal drug delivery: 30+ years of war and still fighting! *Journal of Controlled Release*. 2014;190:150-156. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.05.022>
 25. Sivadasan D, Madkhali OA. The Design Features, Quality by Design Approach, Characterization, Therapeutic Applications, and Clinical Considerations of Transdermal Drug Delivery Systems — A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals*. 2024;17(10):1346. <https://doi.org/10.3390/ph17101346>
 26. Mastrangelo S, Capozza MA, Triarico S, Attinà G, Maurizi P, Romano A, Ruggiero A. Opioid transdermal delivery system: a useful method for pain management in children. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(2):185. <https://doi.org/10.21037/atm-20-2619>
 27. Paudel KS, Milewski M, Swadley CL, Brogden NK, Ghosh P, Stinchcomb AL. Challenges and Opportunities in dermal/transdermal Delivery. *Therapeutic Delivery*. 2010;1(1):109-131. <https://doi.org/10.4155/tde.10.16>
 28. Transdermal Drug Delivery Using Ultrasound: Penetration Mechanisms and Applications. *International Journal of Biology, Pharmacy and Allied Sciences*. 2020;9(4). <https://doi.org/10.31032/ijbpas/2020/9.4.5001>
 29. Jung JH, Jin SG. Microneedle for transdermal drug delivery: current trends and fabrication // *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2021. T. 51, No. 5. P. 503–517. <https://doi.org/10.1007/s40005-021-00512-4>
 30. Dandekar AA, Garimella HT, German CL, Banga AK. Microneedle Mediated Iontophoretic Delivery of Tofacitinib Citrate. *Pharmaceutical Research*. 2022;40(3):735-747. <https://doi.org/10.1007/s11095-022-03190-5>
 31. Li W, Tang J, Terry RN, Li S, Brunie A, Callahan RL, Noel RK, Rodríguez CA, Schwendeman SP, Prausnitz MR. Long-acting reversible contraception by effervescent microneedle patch. *Science Advances*. 2019;5(11). <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw8145>
 32. Mc Crudden MTC, Larrañeta E, Clark A, Jarrahan C, Rein-Weston A, Lachau-Durand S, Niemeijer N, Williams P, Haec C, McCarthy HO, Zeh-rung D, Donnelly RF. Design, formulation and evaluation of novel dissolving microarray patches containing a long-acting rilpivirine nanosuspension. *Journal of Controlled Release*. 2018;292:119-129. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.11.002>
 33. Cammarano A, Dello Iacono S, Meglio C, Nicolais L. Advances in Transdermal Drug Delivery Systems: A Bibliometric and Patent Analysis. *Pharmaceutics*. 2023;15(12):2762. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15122762>
 34. Wong WF, Ang KP, Sethi G, Looi CY. Recent Advancement of Medical Patch for Transdermal Drug Delivery. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2023;59(4):778. <https://doi.org/10.3390/medicina59040778>
 35. Лебедева М.В., Кононова С.В. Использование трансдермальных наркотических анальгетиков для купирования хронического болевого синдрома онкологических больных, нуждающихся в паллиативной помощи. *Инновационная наука*. 2015;(11-3):236-241. Lebedeva MV, Kononova SV. The use of transdermal narcotic analgesics for the relief of chronic pain syndrome in cancer patients in need of palliative care. *Innovatsionnaya nauka*. 2015;(11-3):236-241. (In Russ.).
 36. Hemati K, Zaman B, Hassani V, Imani F, Dariaie P. Efficacy of Fentanyl Transdermal Patch in the Treatment of Chronic Soft Tissue Cancer Pain. *Anesthesiology and Pain Medicine*. 2015;5(1). <https://doi.org/10.5812/aapm.22900>
 37. Niculae A, Checherita IA, Peride I, Tiglis M, Ene R, Neagu TP, Ene D. Transdermal Fentanyl Patch Effectiveness in Postoperative Pain Management in Orthopedic Patients: Literature Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(24):7646. <https://doi.org/10.3390/jcm13247646>

38. Papa A, Salzano AM, Di Dato MT, Desiderio V, Buonavolontà P, Mango P, Saracco E, Tammaro D, Luongo L, Maione S. Long-term efficacy and reduced side-effects of buprenorphine in patients with moderate and severe chronic pain. *Frontiers in Pharmacology*. 2024 Aug 08;15:1454601. Erratum in: *Frontiers in Pharmacology*. 2024 Sept 30;15:1491886. PMID: 39175543; PMCID: PMC11338866. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1454601>
39. N M, Navaneetham R, Sham ME, Menon S, Kumar V, S A. Efficacy of Transdermal Buprenorphine Patch in Postoperative Pain Management in Oral and Maxillofacial Surgery. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. 2024 Oct;23(5):1234-1239. Epub 2022 Nov 11. PMID: 39376767; PMCID: PMC11455775. <https://doi.org/10.1007/s12663-022-01818-y>
40. Арбух Д.М., Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С. Опиоидные анальгетики в терапии болевых синдромов (часть 2). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017;14(4):61-71. Arbukh DM, Abuzarova GR, Alekseeva GS. Opioids in pain syndrome management (part 2). *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2017;14(4):61-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-4-61-71>
41. McPherson M.L. Demystifying Opioid Conversion Calculations. 2nd ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. <https://doi.org/10.37573/9781585284306>
42. Argo CE. Topical analgesics in the management of acute and chronic pain. *Mayo Clinic Proceedings*. 2013;88(2):195-205. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.11.015>
43. Fu Q, Han N, Li N, Gui L, Shi C, Rong P, Zeng F, Rao H, Chen Y; Cancer Rehabilitation and Palliative Treatment Professional Committee of Hubei Anti Cancer Association. Guidelines for Rational Clinical Use of Fentanyl Transdermal Patch. *Drug Design, Development and Therapy*. 2024 Feb 01;18:233-255. PMID: 38362136; PMCID: PMC10869233. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S414318>
44. Defraeye T, Bahrami F, Ding L, Malini RI, Terrier A, Rossi RM. Predicting Transdermal Fentanyl Delivery Using Mechanistic Simulations for Tailored Therapy. *Frontiers in Pharmacology*. 2020 Sept 29;11:585393. PMID: 33117179; PMCID: PMC7550783. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.585393>
45. Seefried L, Blyth M, Maheshwari R, McDonnell SM, Frappin G, Hagen M, Maybaum N, Moreira S, Pandit H. Penetration of topical diclofenac into synovial tissue and fluid of osteoarthritic knees: a multicenter, randomized, placebo-controlled, pharmacokinetic study. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2020 Aug 29;12:1759720X20943088. PMID: 32922524; PMCID: PMC7457412. <https://doi.org/10.1177/1759720X20943088>
46. Baron R, Allegri M, Correa-Illanes G, Hans G, Serpell M, Mick G, Mayoral V. The 5% lidocaine-medicated plaster: its inclusion in international treatment guidelines for treating localized neuropathic pain, and clinical evidence supporting its use. *Pain and Therapy*. 2016;5:149-169. <https://doi.org/10.1007/s40122-016-0060-3>
47. Voute M, Morel V, Pickering G. Topical lidocaine for chronic pain treatment. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021;15:4091-4103. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S328228>
48. Lionberger DR, Brennan MJ. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain due to soft tissue injury: diclofenac epolamine topical patch. *Journal of Pain Research*. 2010;3:223-233. <https://doi.org/10.2147/JPR.S13238>
49. Каратеев А.Е., Лиля А.М. Локальные формы НПВП: современный взгляд на эффективность и безопасность. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(11-12):75-80. Karateev AE, Lila AM. Local forms of NSAIDs: modern view on efficacy and safety. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;3(11-12):75-80. (In Russ.).
50. Lidocaine (transdermal). *Pharmacotherapy First Drug Information*. 2017. <https://doi.org/10.21019/pfdi.lidocaine>
51. Lee D, Campbell RE, Leider ML, Pepe MM, Tucker BS, Tjoumakaris FP. Efficacy of transdermal 4% lidocaine patches for postoperative pain management after arthroscopic rotator cuff repair: a prospective trial. *JSES International*. 2021;6(1):104-110. <https://doi.org/10.1016/j.jseint.2021.09.006>
52. Leppert W, Malec-Milewska M, Zajackowska R, Wordliczek J. Transdermal and Topical Drug Administration in the Treatment of Pain. *Molecules*. 2018;23(3):681. <https://doi.org/10.3390/molecules23030681>
53. Sánchez MB, Callaghan MJ, Selfe J, Twigg M, Smith T. Efficacy of transdermal anti-inflammatory patches for musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain Management*. 2024 Oct-Nov;14(10-11):557-569. Epub 2024 Nov 22. PMID: 39574250; PMCID: PMC11730417. <https://doi.org/10.1080/17581869.2024.2421153>
54. Kottareddygar VS, Shashirekha CA, Baig AN, Suryateja N, Sreeramulu PN. Effectiveness of transdermal NSAID administration in analgesia for rib fracture patients: a comparative study with intravenous NSAID administration. *International Surgery Journal*. 2018;5(5):1856. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20181597>
55. Vora D, Dandekar AA, Srivastava RK, Athar M, Banga AK. Development and Evaluation of a Topical Foam Formulation for Decontamination of Warfare Agents. *Molecular Pharmaceutics*. 2022;19(12):4644-4653. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00636>
56. Developments in transdermal delivery open the pores to a new range of drugs. *Pharmaceutical Journal*. 2012. <https://doi.org/10.1211/pj.2025.1.349035>
57. Jindal AB, Bhide AR, Salave S, Rana D, Benival D. Long-acting parenteral drug delivery systems for the treatment of chronic diseases. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2023;198:114862. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114862>
58. Agrahari V, Anderson SM, Peet MM, Wong AP, Singh ON, Doncel GF, Clark MR. Long-acting HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) approaches: recent advances, emerging technologies, and development challenges. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2022;19(10):1365-1380. <https://doi.org/10.1080/17425247.2022.2135699>

Поступила 31.01.2026

Received 31.01.2026

Принята к печати 17.03.2026

Accepted 17.03.2026

Криоанальгезия в лечении боли в крупных суставах

© Иван Васильевич Андрийчук^{2, 3}, Эдуард Эдуардович Антипин^{1, 2, 3}, Алексей Андреевич Ушаков^{1, 2, 3}, Иван Федорович Вдовин⁴

¹Научно-исследовательский центр медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике — филиал ФГБУН ФИЦ «Кольский научный центр Российской академии наук», Апатиты, Россия;

²Многопрофильный центр лечения боли и реабилитации «Анеста», Архангельск, Россия;

³ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия;

⁴ГБУЗ «Сахалинский клинический онкодиспансер», Южно-Сахалинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Обобщить и оценить имеющиеся данные о пользе и безопасности криоанальгезии как метода лечения боли в крупных суставах.

Материал и методы. Выполнен поиск литературы в медицинских информационных системах PubMed, Cochrane Data base of Systematic Reviews, eLibrary, Google Scholar, Springer Library, NCBИ с 1960 по 2024 г. по следующим ключевым словам: «криоанальгезия», «крионевролиз», «крионейроабляция», «колено», «боль», «плечевой сустав», «тазобедренный сустав», «крестцово-подвздошный сустав», «мультимодальная анальгезия», «ортопедическая хирургия», «обезболивание», «послеоперационная боль». Найдено и проанализировано 10 статей, посвященных применению криоанальгезии крупных суставов. В настоящем обзоре рассмотрены патофизиологические особенности криоанальгезии крупных суставов, а также точки приложения данного метода обезболивания.

Результаты. Криоанальгезия крупных суставов привлекает все большее внимание как перспективная альтернатива консервативной терапии, включая опиоидную, что особенно актуально в последние годы, учитывая увеличение использования опиоидов для лечения хронической боли и рост хирургических вмешательств. Криоанальгезия обладает широким спектром терапевтического применения, минимальной инвазивностью, низкими рисками и ограниченным числом противопоказаний, она частично сохраняет структуру нерва и обеспечивает обратимый эффект. Эти преимущества выделяют криоанальгезию среди других методов лечения болевого синдрома.

Заключение. Несмотря на обнадеживающие результаты, необходимо отметить, что в настоящее время существует дефицит высококачественных рандомизированных контролируемых исследований, изучающих метод криоанальгезии в лечении боли. Тем не менее опубликованные данные указывают на потенциал для расширения области применения этого метода. Следует добавить, что имеющийся риск систематической ошибки и клинической гетерогенности найденной литературы на данный момент исключает возможность надежной количественной оценки любых показателей эффективности криоанальгезии в лечении боли, ограничивает научную воспроизводимость и требует осторожности при интерпретации результатов.

Ключевые слова: крионевролиз, колено, боль, криоанальгезия, крионейроабляция, крионевролиз, плечевой сустав, тазобедренный сустав, крестцово-подвздошный сустав, мультимодальная анальгезия, ортопедическая хирургия, обезболивание, послеоперационная боль.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Андрийчук И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0103-3643>

Антипин Э.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-2386-9281>

Ушаков А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1437-7162>

Вдовин И.Ф. — <https://orcid.org/0009-0003-3328-0344>

Автор, ответственный за переписку: Андрийчук И.В. — e-mail: andrii4uk.iwan@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Андрийчук И.В., Антипин Э.Э., Ушаков А.А., Вдовин И.Ф. Криоанальгезия в лечении боли в крупных суставах. *Российский журнал боли*. 2026;24(3):73–78. <https://doi.org/10.17116/pain20262403173>

Cryoanalgesia in the treatment of pain in large joints

© I.V. Andriychuk^{2, 3}, E.E. Antipin^{1, 2, 3}, A.A. Ushakov^{1, 2, 3}, I.F. Vdovin⁴

¹Research Institute of Biomedical Problems of Human Adaptation in the Arctic, Apatity, Russia;

²Multidisciplinary Pain Treatment and Rehabilitation Center “Anesta”, Arkhangelsk, Russia;

³Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

⁴Sakhalin Clinical Oncology Center, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia

ABSTRACT

Objective. To summarize available data on benefits and safety of cryoanalgesia as a method of treating pain in large joints.

Material and methods. We screened PubMed, Cochrane Data base of Systematic Reviews, eLibrary, Google Scholar, Springer Library and National Center for Biotechnology Information (NCBI) databases between 1960–2024 using the following keywords: “cryoanalgesia”, “cryoneurolysis”, “cryoneuroablation”, “knee”, “pain”, “cryoneurolysis”, “shoulder joint”, “hip joint”, “sacroiliac joint”, “multimodal analgesia”, “orthopedic surgery”, “anesthesia”, “postoperative pain”. We found 10 articles devoted to cryoanalgesia of large joints. This review examines pathophysiological features of cryoanalgesia of large joints, as well as application points for this anesthesia.

Results. Cryoanalgesia of large joints is attracting attention as a promising alternative to conservative therapy, including opioid therapy. This is especially relevant in recent years due to active consumption of opioids for chronic pain treatment and great number of surgical interventions. Cryoanalgesia has a wide range of therapeutic applications, minimal invasiveness, low risks and small number of contraindications. It partially preserves nerve structure and provides reversible effect. These advantages distinguish cryoanalgesia from other pain management methods.

Conclusion. Despite the encouraging results, there are few high-quality randomized controlled trials investigating cryoanalgesia for pain. Nevertheless, available data indicate potentials for this method. Risk of systematic error and clinical heterogeneity of literature data preclude significant quantification of any indicators of effectiveness of cryoanalgesia in the treatment of pain, limit scientific reproducibility and require caution in interpreting the results.

Keywords: cryoneurolysis, knee, pain, cryoanalgesia, cryoneuroablation, cryoneurolysis, shoulder joint, hip joint, sacroiliac joint, multimodal analgesia, orthopedic surgery, pain management, postoperative pain.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Andriychuk I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0103-3643>

Antipin E.E. — <https://orcid.org/0000-0002-2386-9281>

Ushakov A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1437-7162>

Vdovin I.F. — <https://orcid.org/0009-0003-3328-0344>

Corresponding author: Andriychuk I.V. — e-mail: andrii4uk.iwan@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Andriychuk IV, Antipin EE, Ushakov AA, Vdovin IF. Cryoanalgesia in the treatment of pain in large joints. *Russian journal of pain.* 2026;24(3):73–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20262403173>

Введение

Обзор посвящен оценке эффективности криоанальгезии (крионевролиза, крионейроабляции) в лечении боли в крупных суставах. В литературе все чаще упоминается применение криоанальгезии для лечения боли при широком спектре патологий с благоприятными результатами [1–4], однако данных о лечении боли в крупных суставах относительно немного. Криоанальгезия как новый метод обезболивания представляет собой перспективное направление в интервенционной медицине. Данная методика основана на разрушении нервов при низких температурах, что обеспечивает продолжительное обезболивание. Сравнение с другими методами обезболивания показывает преимущества криоанальгезии, такие как: меньшее повреждение тканей и обратимость эффекта [5–8].

Описывается механизм действия криоанальгезии на нервы [9]. Область применения криоанальгезии потенциально широка, что делает данную методику весьма перспективной для лечения болевых синдромов, в том числе в крупных суставах.

Криоанальгезия крупных суставов привлекает все больше внимания как перспективная альтернатива консервативной терапии, включая опиоидную, что особенно актуально в последние годы, учитывая увеличение использования опиоидов для лечения хронической боли и рост количества хирургических вмешательств [10–11].

Остеоартрит является основной причиной инвалидизации и источником социальных расходов у пожилых людей. Он проявляется хроническим болевым синдро-

мом, а в связи со старением и ростом ожирения населения остеоартрит становится еще более распространенным, чем в предыдущие десятилетия [12]. Распространенность хронической боли в европейской популяции у взрослого населения колеблется от 12 до 48% [13]. Остеоартроз крупных суставов представляет собой одну из наиболее распространенных причин хронической боли в суставах. Традиционные методы консервативной терапии зачастую оказываются недостаточно эффективными в лечении боли. Применение опиоидов в качестве крайней меры консервативного лечения сопряжено с риском развития опиоидной зависимости, а интервенционная анальгезия с использованием местных анестетиков обладает кратким временем действия. Использование помп и катетеров для непрерывной инфузии анестетиков не является предпочтительным методом в повседневной практике из-за технической сложности, высокой стоимости и риска инфицирования. В настоящее время все чаще появляются публикации о криоанальгезии среди методов интервенционного лечения боли. Принцип работы криоанальгезии основан на таком физическом явлении как дросселирование (эффект Джоуля—Томсона) [14]. Устройство криозонда представляет собой две полые трубки разного диаметра, вставленные одна в другую. Наружная трубка термоизолирована от окружающей среды на всем протяжении, за исключением небольшого участка на своем рабочем конце. Сжатый газ ($\text{CO}_2/\text{N}_2\text{O}$) под высоким давлением (50–60 атм) подается криоаблятором из баллона в криозонд и двигается по внутренней (более узкой) трубке. На дистальном конце газ проходит через дроссельное отверстие в камеру

расширения. При этом давление газа резко падает, и его температура значительно снижается (эффект Джоуля—Томсона), что приводит к охлаждению неизолированного участка рабочего конца криозонда, являющегося источником холода. Отработанный газ отводится обратно в аппарат по наружной (более широкой) трубке [15]. Охлажденный газ под низким давлением выходит во внешнюю среду, не контактируя с тканями пациента. Резкое изменение температуры помогает сформировать шарик льда. Его диаметр будет зависеть от диаметра самого криозонда [16]. Температура на рабочем конце зонда постоянно контролируется датчиком, подающим сигнал в аппарат, регулирующий скорость подачи газа в наружную трубку. Низкие температуры вызывают некроз клеток через микроциркуляторные нарушения [17—20]. В первом цикле заморозки возникает вазоспазм эпинеуральных сосудов [21—23], а при оттаивании повреждение эндотелия ведет к эндоневральному отеку. Повторный цикл усугубляет поражение и вазодилатацию [24]. Через 90 мин после криолиза давление эндоневральной жидкости растет на 20 мм рт.ст. Сочетание холода, циклов заморозки и отека запускает валлерову дегенерацию: шванновские клетки гибнут, но эндоневрий и базальные пластинки остаются интактными [25]. Это исключает риск формирования невротомы и обеспечивает регенерацию нерва (1—1,5 мм/нед) [26, 27]. Целью криоанальгезии является достижение второй степени повреждения по Сандерленду — аксонотмезиса. Помимо прочего, важную роль играют аутоиммунные механизмы: высвобождение секвестрированных протеинов запускает таргетный ответ, что объясняет пролонгированный эффект криоанальгезии [28—30]. Эффективность воздействия (степень повреждения нерва) напрямую зависит от объема ледяного шарика, размера зонда, глубины промерзания и точности его подведения к мишеням [31]. Криоанальгезия уже показала успешные результаты в лечении невралгии периферических нервов [32—48], в лечении боли в послеоперационном периоде [49—58] и боли, ассоциированной с ожоговым повреждением [59]. В данном литературном обзоре мы предприняли попытку оценить эффективность криоанальгезии в лечении боли в крупных суставах.

Цель исследования — обобщить и оценить имеющиеся данные о пользе и безопасности криоанальгезии как метода лечения боли в крупных суставах.

Материал и методы

Обзор литературных источников был проведен с использованием традиционных медицинских электронных баз данных в апреле 2026 г. Поиск литературы проводился в базах данных [PubMed](#), [Cochrane Data base of Systematic Reviews](#), [eLibrary.ru](#), [Google Scholar](#), [Springer Library](#) и [NCBI](#). Поиск охватывал период с 1960 по 2026 г. Использовались следующие ключевые слова: «криоанальгезия», «крионевролиз», «крионейроабляция», «колено», «остеоартрит», «артроскопия», «[cryoanalgesia](#)», «[cryoablation](#)», «[cryoneurolysis](#)», «[shoulder joint](#)», «[hip joint](#)», «[sacroiliac joint](#)», «[multimodal analgesia](#)», «[knee replacement](#)», «[total knee arthroplasty](#)», «[orthopedic surgery](#)», «[pain management](#)», «[postoperative pain](#)».

Полученные данные были проанализированы и представлены с использованием ограничений периода публикации, типа исследования и языка.

Результаты и обсуждение

В этот обзор мы включили статьи, обзоры и исследования, в которых были упоминания о криоанальгезии при лечении боли в крупных суставах. Мы включили исследования с участием пациентов всех возрастов, оценивая эффективность криоанальгезии как метода обезболивания при боли в крупных суставах, вне зависимости от причины.

Критерии исключения статей из анализа: использование криоанальгезии для лечения внесуставной боли и для лечения мелких суставов, таких как фасеточные суставы, височно-нижнечелюстной сустав.

Коленный сустав

[V. Dasa](#) и соавт. (2016) в ретроспективном исследовании описали, что периоперационная криоанальгезия инфрапателлярной ветви подкожного нерва и переднего кожного нерва бедра в сочетании с мультимодальным обезболиванием значительно улучшает исход у пациентов после тотального эндопротезирования коленного сустава [60].

Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [R. Radnovich](#) и соавт. (2017) показывают, что крионевролиз инфрапателлярной ветви подкожного нерва привел к статистически значимому уменьшению боли в колене [61].

[B.E. Lung](#) и соавт. (2022) в ретроспективном исследовании описали, что пациентам, перенесшим криоанальгезию инфрапателлярной ветви подкожного нерва и переднего кожного нерва бедра, в среднем назначалось меньше опиоидных анальгетиков (в морфиновом эквиваленте в миллиграммах), в периоперационном периоде у них улучшались исходы, также не было повышенного риска инфекций, тромбоза глубоких вен или неврологических осложнений [62]. [B.R. Jennewine](#) и соавт. в 2023 г. опубликовали ретроспективный обзор типа телосложения пациентов, перенесших криоанальгезию. Авторы заявляют, что тип телосложения не влияет на эффективность криоанальгезии инфрапателлярной ветви подкожного нерва и переднего кожного нерва бедра в контроле послеоперационной боли после тотального эндопротезирования коленного сустава [63].

В пилотном рандомизированном контролируемом исследовании [M.W. Swisher](#) и соавт. (2022) описывают, что предоперационная криоанальгезия инфрапателлярной ветви подкожного нерва под ультразвуковым контролем может обеспечить обезболивающий эффект в течение нескольких недель после тотального эндопротезирования коленного сустава [64].

[N.-P.B. Nygaard](#) и соавт. в 2021 г. опубликовали результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. В исследование включено 94 пациента, которые были разделены на две равные группы: группу криоанальгезии, стандартизированного обучения и физических упражнений; группу плацебо, стандартизированного обучения и физических упражнений. В группе криоанальгезии болевой синдром был достоверно ниже, чем в группе плацебо [65].

Плечевой сустав

[A.R. Stogicza](#) и [P. Peng](#) (2022) описали серию из четырех клинических случаев: четверым пациентам провели криоа-

нальгезию акромиальной, верхней и нижней ветвей надлопаточного нерва, передней ветви подмышечного нерва, подлопаточного нерва, суставной ветви латерального грудинного нерва для лечения боли в плечевом суставе. В результате у всех четырех пациентов наблюдалось облегчение боли минимум на 60% с улучшением функции сустава в течение 6—12 мес после процедуры без двигательных нарушений [66].

В.М. Ilfeld и соавт. (2017) описали применение криоанальгезии для послеоперационного обезболивания при операциях на коленном и плечевом суставах. Пяти пациентам, которым предстояли ортопедические операции на плечевом суставе ($n=2$) и коленном суставе ($n=3$), была проведена предоперационная криоанальгезия под ультразвуковым контролем. В результате у пациентов с повреждением ротаторной манжеты плечевого сустава полное восстановление двигательной функции происходило примерно через 2—3 нед после операции, а у пациентов, перенесших операцию на коленном суставе, не было отмечено грубого двигательного дефицита, при этом кожная чувствительность восстановилась в течение 4 мес. Побочных явлений, связанных с криоанальгезией, не наблюдалось [67].

Крестцово-подвздошный сустав

D. Gautam и соавт. (2023) в ретроспективном исследовании описали, что криоанальгезия и внутрисуставные инъекции стероидов обеспечивают значительное облегчение боли сразу, через 1 мес, 3 мес и 6 мес после вмешательства, но криоанальгезия приводила к значительно большему облегчению боли по сравнению с изолированным внутрисуставным введением стероидов [68].

M. Bellini и **M. Barbieri** (2015) описали серию случаев влияния криоанальгезии на боль в фасеточных суставах, крестцово-подвздошных суставах и колене. У большинства пациентов после криоанальгезии наблюдалось клинически значимое уменьшение болевого синдрома и улучшение функций суставов [69].

Голеностопный сустав

А.А. Ушаков и соавт. (2023) описали серию клинических случаев применения криоанальгезии для лече-

ния боли в голеностопном суставе. Описанные клинические случаи указывают на то, что криоанальгезия голеностопного сустава возможна для любой категории пациентов, даже для лиц с тяжелой сопутствующей патологией и тяжелой деформацией сустава и мягких тканей вокруг него [70].

Тазобедренный сустав

На момент написания обзорной статьи мы не нашли материалов, посвященных криоанальгезии тазобедренного сустава, которые можно было бы включить в обзор.

Закключение

Криоанальгезия крупных суставов — перспективная альтернатива консервативной терапии, в частности опиоидам. Это актуально на фоне роста числа хирургических вмешательств и расширения практики применения анальгетиков для лечения хронической боли. Криоанальгезия обладает широким спектром терапевтического применения, минимальной инвазивностью, низкими рисками и ограниченным числом противопоказаний, она частично сохраняет структуру нерва и обеспечивает обратимый эффект. Эти преимущества выделяют криоанальгезию среди других методов лечения болевого синдрома. Несмотря на обнадеживающие результаты, необходимо отметить, что в настоящее время существует дефицит высококачественных рандомизированных контролируемых исследований, изучающих метод криоанальгезии в лечении боли. Тем не менее опубликованные данные указывают на потенциал для расширения области применения этого метода. Следует добавить, что имеющийся риск систематической ошибки и клинической гетерогенности найденной литературы на данный момент исключает возможность надежной количественной оценки любых показателей эффективности криоанальгезии в лечении боли, ограничивает научную воспроизводимость и требует осторожности при интерпретации результатов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gabriel RA, Finneran JJ, Asokan D, Trescot AM, Sandhu NS, Ilfeld BM. Ultrasound-Guided Percutaneous Cryoneurolysis for Acute Pain Management: A Case Report. *A & A Case Reports*. 2017 Sept 01;9(5):129-132. <https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000000546>
- Myers RR, Heckman HM, Powell HC. Axonal viability and the persistence of thermal hyperalgesia after partial freeze lesions of nerve. *J Neurol Sci*. 1996 July;139(1):28-38. PMID: 8836969.
- Martell B, Jesse MK, Lowry P. CT-Guided Cryoablation of a Peripheral Nerve Sheath Tumor. *J Vasc Interv Radiol*. 2016 Jan;27(1):148-150. PMID: 26723927. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2015.06.022>
- Ramsook RR, Spinner D. Ultrasound-Guided Cryoablation of a Traumatic Hip Disarticulation Neuroma. *Pain Pract*. 2017 Sept;17(7):941-944. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28035780. <https://doi.org/10.1111/papr.12534>
- Lloyd JW, Barnard JD, Glynn CJ. Cryoanalgesia. A new approach to pain relief. *Lancet (London, England)*. 1976;2(7992):932-934. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)90893-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)90893-x)
- Filippiadis D, Tselikas L, Tsitskari M, Kelekis A, de Baere T, Ryan AG. Percutaneous neurolysis for pain management in oncological patients. *Cardio-vasc Interv Radiol*. 2019;42:791-799.
- Cadaval Gallardo C, Martínez J, Bellía-Munzon G, Nazar M, Sanjurjo D, Toselli L, Martínez-Ferro M. Thoracoscopic cryoanalgesia: A new strategy for postoperative pain control in minimally invasive pectus excavatum repair. *Cirugía pediátrica: organo oficial de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica*. 2020 Jan 20;33(1):11-15. PMID: 32166917.
- Tanaka A, Al-Rstum Z, Leonard SD, Gardiner B'AD, Yazij I, Sandhu HK, Miller CC III, Safi HJ, Estrera AL. Intraoperative Intercostal Nerve Cryoanalgesia Improves Pain Control Post-Descending, TAAA Repairs. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2020;109:249-254. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.07.083>
- Trescot AM. Cryoanalgesia in interventional pain management. *Pain Physician*. 2003;6(3):345-360. PMID: 16880882.

10. Marshall B, Bland MK, Hulla R, et al. Considerations in addressing the opioid epidemic and chronic pain within the USA. *Pain Manag.* 2019;9(2):131–138. <https://doi.org/10.2217/pmt-2018-0070>
11. Pao AG, Chan PH, Prentice HA, et al. Risk factors for opioid use after anterior cruciate ligament reconstruction. *American Journal of Sports Medicine.* 2019;47(9):2130–2137. <https://doi.org/10.1177/0363546519854754>
12. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 2019 Apr 27; 393(10182):1745–1759. PMID: 31034380. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9)
13. Rometsch C, Martin A, Junne F, Cosci F. Chronic pain in European adult populations: a systematic review of prevalence and associated clinical features. *Pain.* 2025 Apr 01;166(4):719–731. Epub 2024 Oct 08. PMID: 40101218; PMCID: PMC11921450. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003406>
14. Landau LD, Lifshitz EM. *Statistical physics: Part 1.* Oxford: Pergamon Press; 1980.
15. Garamy G. *Engineering aspects of cryosurgery.* In: Rand RW, Rinfret A, von Leden H, eds. Cryosurgery. Springfield: Charles C. Thomas; 1968.
16. Trescot MA, Mansano A. *Techniques of Neurolysis.* Springer International Publishing; 2016:15–31.
17. Chandler JR. Cryosurgery for recurrent carcinoma of the oral cavity. *Arch Otolaryngol.* 1973;97:319–321. <https://doi.org/10.1001/archotol.1973.00780010329007>
18. Gill W, Long WB. A critical look at cryosurgery. *Int Sur.* 1971;56:344–351.
19. Harly S, Aastrup J. Cryosurgery. Principles and application to tonsillectomy. *Acta Radiol Suppl.* 1972;313:253–259.
20. Miller D. Cryosurgery as a therapeutic modality in treatment of tumours of the head and neck. *Proc R Soc Med.* 1974 Jan;67(1):69–72. PMID: 4821609; PMCID: PMC1645649. <https://doi.org/10.1177/003591577406700148>
21. Mundt ED. *Studies on the pathogenesis of cold injury: microcirculatory changes in tissue injured by freezing.* Proceedings of the Symposium on Arctic Biology and Medicine. 1964;4:51–72.
22. Quintanella R, Krusen F, Essex H. Studies on frostbite with special reference to treatment and the effect on minute blood vessels. *Am J Physiol.* 1947;149:149–161.
23. Zaccarian SA, Stone D, Clater M. Effects of cryogenic temperatures on microcirculation in the golden hamster cheek pouch. *Cryobiology.* 1970;7:27–39. [https://doi.org/10.1016/0011-2240\(70\)90042-8](https://doi.org/10.1016/0011-2240(70)90042-8)
24. Evans PJ, Lloyd JW, Green CJ. Cryoanalgesia: The response to alterations in freeze cycle and temperature. *Br J Anaesth.* 1981;53:1121–1126. <https://doi.org/10.1093/bja/53.11.1121>
25. Myers RR, Powell HC, Heckman HM, et al. Biophysical and pathological effects of cryogenic nerve lesion. *Ann Neurol.* 1981;10:478–485.
26. Evans PJ, Lloyd JW, Jack TM. Cryoanalgesia for intractable perineal pain. *J R Soc Med.* 1981;74:804–809.
27. Sunderland S. *Nerves and Nerve Injuries.* 2nd ed. L.: Livingstone; 1978.
28. Holden H. *Practical Cryosurgery.* L.: Pitman; 1975:9.
29. Gonder MJ, Soanes WA, Smith V. Experimental prostate cryosurgery. *Invest Urol.* 1964 May;1:610–619. PMID: 14142906.
30. Soanes WA, Ablin RJ, Gander MJ. Remission of metastatic lesions following cryosurgery in prostate cancer: Immunologic considerations. *J Urol.* 1970;104:154.
31. Myers RR, Heckman HM, Powell HC. Axonal viability and the persistence of thermal hyperalgesia after partial freeze lesions of nerve. *J Neurol Sci.* 1996;139:28–38.
32. Evans PJ, Lloyd JW, Jack TM. Cryoanalgesia for intractable perineal pain. *J R Soc Med.* 1981;74:804–809.
33. Kim PS, Ferrante FM. Cryoanalgesia: A novel treatment for hip adductor spasticity and obturator neuralgia. *Anesthesiology.* 1998;89:534–536.
34. Zakrzewska JM, Nally FF. The role of cryotherapy (cryoanalgesia) in the management of paroxysmal trigeminal neuralgia: a six year experience. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1988;26(1):18–25. [https://doi.org/10.1016/0266-4356\(88\)90145-3](https://doi.org/10.1016/0266-4356(88)90145-3)
35. Ilfeld BM, Preciado J, Trescot AM. Novel cryoneurolysis device for the treatment of sensory and motor peripheral nerves. *Expert Review of Medical Devices.* 2016;13(8):713–725. <https://doi.org/10.1080/17434440.2016.1204229>
36. Cahani D, Chacko J, Hahn B. Myonecrosis: a rare complication of cryoneurolysis. *Journal of Emergency Medicine.* 2019;57(3):73–76. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.06.017>
37. Shah SB, Bremner S, Esparza M, et al. Does cryoneurolysis result in persistent motor deficits? A controlled study using a rat peroneal nerve injury model. *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* 2020;45(4):287–292. <https://doi.org/10.1136/rapm-2019-101141>
38. Tidwell CM, DeMarco PJ. Temperature-Mediated Neural Interventions in Knee Osteoarthritis: A Review of Cryoneurolysis and Cooled Radiofrequency Ablation with Ultrasound Guidance. *Curr Rheumatol Rep.* 2024;26(3):89–95. <https://doi.org/10.1007/s11926-023-01127-4>
39. Kashif NM, Nathan C, Justin C, Matthew B. Interventional Techniques for the Management of Knee Osteoarthritis: A Literature Review. *Cureus.* 2023;15(10):e47133. <https://doi.org/10.7759/cureus.47133>
40. De Oliveira Paes Leme M, Yuan SLK, Oliveira Magalhães M, Ferreira de Meneses SR, Marques AP. Pain and quality of life in knee osteoarthritis, chronic low back pain and fibromyalgia: a comparative cross-sectional study. *Reumatismo.* 2019;71(2):68–74. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2019.1104>
41. Kim PS, Ferrante FM. Cryoanalgesia: a novel treatment for hip adductor spasticity and obturator neuralgia. *Anesthesiology.* 1998;89(2):534–546. <https://doi.org/10.1097/0000542-199808000-00036>
42. Sullivan RJ, Thomas PS, Geel CV. Pain clinic No. 15. Treatment of sciatic nerve causalgia following pelvic fracture. *Orthop Rev.* 1990;19(6):553–558. PMID: 2367147.
43. Goldman DT, Piechowiak R, Nissman D, Bagla S, Isaacson A. Current Concepts and Future Directions of Minimally Invasive Treatment for Knee Pain. *Curr Rheumatol Rep.* 2018 July 23;20(9):54. PMID: 30033492. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0765-x>
44. Nehme AE, Warfield CA. Cryoanalgesia: freezing of peripheral nerves. *Hosp Pract (Off Ed).* 1987 Jan 30;22(1A):71–72, 77. PMID: 3100555.
45. Filippidis D, Efthymiou E, Tsochatzis A, Kelekis A, Prologo JD. Percutaneous cryoanalgesia for pain palliation: Current status and future trends. *Diagnostic and Interventional Imaging.* 2021 May;102(5):273–278. Epub 2020 Dec 03. PMID: 33281081. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.11.007>
46. Daubié S, Pilleul F, Thivolet A, Kalenderian AC, Cuinet M, Ricoeur A, Schiffler C, Bouhamama A, Chvetzoff G, Mastier C. Cryoneurolysis in Patients with Dorsal Neuropathic Pain Secondary to Tumor Invasion. *J Vasc Interv Radiol.* 2020 June;31(6):917–924. Epub 2020 May 04. PMID: 32376175. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2020.01.018>
47. Kim CH, Hu W, Gao J, Dragan K, Whealton T, Julian C. Cryoablation for the treatment of occipital neuralgia. *Pain Physician.* 2015;18:E363–E368.
48. Weber G, Saad K, Awad M, Wong TH. Case report of cryoneurolysis for the treatment of refractory intercostobrachial neuralgia with post-herpetic neuralgia. *Local Reg Anesth.* 2019;12:103–107.
49. Khirya RC, Davenport HT, Jones JG. Cryoanalgesia for pain after herniorrhaphy. *Anaesthesia.* 1986;41(1):73–76. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1986.tb12709.x>
50. Callesen T, Bech K, Thorup J, Andersen J, Nielsen R, Roikjaer O, Kehlet H. Cryoanalgesia: effect on postherniorrhaphy pain. *Anesth Analg.* 1998 Oct;87(4):896–899. PMID: 9768790. <https://doi.org/10.1097/0000539-199810000-00028>
51. Orr IA, Keenan DJ, Dundee JW, Patterson CC, Greenfield AA. Post-thoracotomy pain relief: combined use of cryoprobe and morphine infusion techniques. *Ann R Coll Surg Engl.* 1983 Nov;65(6):366–369. PMID: 6638849; PMCID: PMC2494419.
52. Ilfeld BM, Gabriel RA, Trescot AM. Ultrasound-guided percutaneous cryoneurolysis providing postoperative analgesia lasting many weeks following a single administration: a replacement for continuous peripheral nerve blocks? A case reports. *Korean Journal of Anesthesiology.* 2017;70(5):567–570. <https://doi.org/10.4097/kjae.2017.70.5.567>
53. Katz J, Nelson W, Forest R, et al. Cryoanalgesia for postthoracotomy pain. *Lancet.* 1980;1(8167):512–523. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(80\)92766-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)92766-x)
54. Harbaugh CM, Johnson KN, Kein CE, Jarboe MD, Hirschl RB, Geiger JD, Gadepalli SK. Comparing outcomes with thoracic epidural and intercostal nerve cryoablation after Nuss procedure. *Journal of Surgical Research.* 2018 Nov;231:217–223. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.05.048>

55. Sujka J, Benedict LA, Fraser JD, Aguayo P, Millsbaugh DL, St Peter SD. Outcomes using cryoablation for postoperative pain control in children following minimally invasive pectus excavatum repair. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2018;28(11):1383–1386. <https://doi.org/10.1089/lap.2018.0111>
56. Dekonenko C, Dorman RM, Duran Y, Juang D, Aguayo P, Fraser JD, Oyetunji TA, Snyder CL, Holcomb GW 3rd, Millsbaugh DL, St Peter SD. Post-operative pain control modalities for pectus excavatum repair: A prospective observational study of cryoablation compared to results of a randomized trial of epidural vs patient-controlled analgesia. *J Pediatr Surg*. 2020 Aug;55(8):1444–1447. Epub 2019 Oct 26. PMID: 31699436. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.09.021>
57. Graves CE, Moyer J, Zobel MJ, Mora R, Smith D, O'Day M, Padilla BE. Intraoperative intercostal nerve cryoablation During the Nuss procedure reduces length of stay and opioid requirement: A randomized clinical trial. *J Pediatr Surg*. 2019 Nov;54(11):2250–2256. Epub 2019 Mar 17. PMID: 30935731; PMCID: PMC6920013. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.02.057>
58. Prologo JD, Gilliland CA, Miller M, Harkey P, Knight J, Kies D, Hawkins CM, Corn D, Monson DK, Edalat F, Dariushnia S, Brewster L. Percutaneous Image-Guided Cryoablation for the Treatment of Phantom Limb Pain in Amputees: A Pilot Study. *J Vasc Interv Radiol*. 2017 Jan;28(1):24.e4–34.e4. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27887967; PMCID: PMC5746047. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.09.020>
59. Finneran JJ IV, Swisher MW, Gabriel RA, Fiallo A, Hamilton JR, Lee JG, Ilfeld BM. Ultrasound-guided lateral femoral cutaneous nerve cryoneurolysis for analgesia in patients with burns. *J Burn Care Res*. 2020;41(1):224–227. <https://doi.org/10.1093/jbcr/irz192>
60. Dasa V, Lensing G, Parsons M, Harris J, Volaufova J, Bliss R. Percutaneous freezing of sensory nerves prior to total knee arthroplasty. *The Knee*. 2016 June;23(3):523–528. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26875052. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2016.01.011>
61. Radnovich R, Scott D, Patel AT, Olson R, Dasa V, Segal NA, Lane NE, Shrock K, Naranjo J, Darr K, Surowitz R, Choo J, Valadie A, Harrell R, Wei N, Metyas S. Cryoneurolysis to treat the pain and symptoms of knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017 Mar;25(8):1247–1256. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.03.006>
62. Lung BE, Karasavvidis T, Sharma AK, Amirhekmat A, Stepanyan H, McMaster W, Yang S, So DH. Cryoneurolysis Is a Safe, Effective Modality to Improve Rehabilitation after Total Knee Arthroplasty. *Life (Basel)*. 2022 Aug 29;12(9):1344. PMID: 36143381; PMCID: PMC9501843. <https://doi.org/10.3390/life12091344>
63. Jennewine BR, Wing CW, Mihalko WM. Body Habitus Impact on Success of Cryoneurolysis for Postoperative Total Knee Arthroplasty Pain Control: A Retrospective Cohort Study. *Arthroplasty Today*. 2023;22:101164. <https://doi.org/10.1016/j.artd.2023.101164>
64. Swisher MW, Ball ST, Gonzales FB, Cidambi KR, Trescot AM, Ilfeld BM. A Randomized Controlled Pilot Study Using Ultrasound-Guided Percutaneous Cryoneurolysis of the Infrapatellar Branch of the Saphenous Nerve for Analgesia Following Total Knee Arthroplasty. *Pain and Therapy*. 2022 Dec;11(4):1299–1307. Epub 2022 Aug 26. PMID: 36018541; PMCID: PMC9633886. <https://doi.org/10.1007/s40122-022-00427-4>
65. Nygaard N-PB, Koch-Jensen C, Vægter HB, Wedderkopp N, Blichfeldt-Eckhardt M, Gram B. Cryoneurolysis for the management of chronic pain in patients with knee osteoarthritis: a double-blinded randomized controlled sham trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Feb 26;22(1):228. PMID: 33637085; PMCID: PMC7913284. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04102-1>
66. Stogicza AR, Peng P. Cryoanalgesia for shoulder pain: a motor-sparing approach to rotator cuff disease. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2022 June;47(9):576–580. <https://doi.org/10.1136/rapm-2022-103670>
67. Ilfeld BM, Gabriel RA, Trescot AM. Ultrasound-guided percutaneous cryoneurolysis providing postoperative analgesia lasting many weeks following a single administration: a replacement for continuous peripheral nerve blocks? A case reports. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2017;70(5):567–570. <https://doi.org/10.4097/kjae.2017.70.5.567>
68. Gautam D, Suspa D, Rajendra S, Sneha S, Basabraj K, Vikas S. Efficacy of cryoneurolysis versus intra-articular steroid in sacroiliac joint pain: A retrospective, case-control study. *Indian J Anaesth*. 2023;67(11):1004–1008. https://doi.org/10.4103/ija.ija_938_22
69. Bellini M, Barbieri M. Percutaneous cryoanalgesia in pain management: a case-series. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47(4):333–335. PMID: 26401741. <https://doi.org/10.5603/AIT.2015.0045>
70. Ушаков А.А., Антипин Э.Э., Андрийчук И.В., Коновалова С.Г. Криоаналгезия голеностопного сустава: клинические случаи в практике врача интервенционного лечения боли. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2023;17(4):287–294.
- Ushakov AA, Antipin EE, Andriychuk IV, Konovalova SG. Cryoanalgesia of the ankle joint: clinical cases in the practice of a doctor of interventional pain treatment. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2023;17(4):287–294. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RA612523>

Поступила 19.05.2026

Received 19.05.2026

Принята к печати 30.06.2026

Accepted 30.06.2026

Резолюция совета экспертов «Место нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении неспецифической боли в спине и радикулопатии при пересмотре клинических рекомендаций РОИБ в 2026 году»

© Александр Евгеньевич Барулин¹, Максим Альбертович Бахтадзе^{2, 3, 4}, Олег Сергеевич Давыдов², Фарида Ильдусовна Девликамова⁵, Дмитрий Анатольевич Искра⁶, Павел Павлович Калинин⁷, Андрей Евгеньевич Каратеев⁸, Михаил Львович Кукушкин², Ольга Викторовна Курушина¹, Татьяна Игоревна Насонова⁹, Андрей Петрович Рачин¹⁰, Алексей Владимирович Сергеев⁹, Максим Валерьевич Чурюканов^{9, 11}, Николай Николаевич Яхно⁹

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Клиника восстановительного лечения «Качество жизни», Москва, Россия;

⁵Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁷ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Россия;

⁸ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

⁹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

¹⁰Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии, Москва, Россия;

¹¹ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В июне 2025 г. состоялся совет экспертов Российского межрегионального общества по изучению боли (РОИБ), в ходе которого обсуждалась роль нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в лечении неспецифической (скелетно-мышечной) боли в нижней части спины. На совете экспертов были представлены данные исследований эффективности и безопасности применения ацеклофенака, кетопрофена, лорноксикама, нимесулида, пелубипрофена, теноксикама при скелетно-мышечной боли в нижней части спины.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), скелетно-мышечная боль в спине, лечение боли, клинические рекомендации.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Барулин А.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-7264-3580>

Бахтадзе М.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>

Давыдов О.С. — <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>

Девликамова Ф.И. — <https://orcid.org/0000-0003-4411-7051>

Искра Д.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4947-4779>

Калининский П.П. — <https://orcid.org/0000-0002-5590-9700>

Каратеев А.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Кукушкин М.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Курушина О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4364-0123>

Насонова Т.И. — <https://orcid.org/0000-0003-4971-9254>

Рачин А.П. — <https://orcid.org/0000-0003-4266-0050>

Сергеев А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>

Чурюканов М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6542-1963>

Яхно Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-8255-5645>

Автор, ответственный за переписку: Давыдов О.С. — e-mail: oleg35_69@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Барулин А.Е., Бахтадзе М.А., Давыдов О.С., Девликамова Ф.И., Искра Д.А., Калининский П.П., Каратеев А.Е., Кукушкин М.Л., Курушина О.В., Насонова Т.И., Рачин А.П., Сергеев А.В., Чурюканов М.В., Яхно Н.Н. Резолюция совета экспертов «Место нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении неспецифической боли в спине и радикулопатии при пересмотре клинических рекомендаций РОИБ в 2026 году». *Российский журнал боли*. 2026;24(3):79–84. <https://doi.org/10.17116/pain20262403179>

Resolution of the Expert Council “Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of non-specific back pain and radiculopathy in the 2026 RASP guidelines”

© A.E. Barulin¹, M.A. Bakhtadze^{2, 3, 4}, O.S. Davydov², F.I. Devlikamova⁵, D.A. Iskra⁶, P.P. Kalinsky⁷, A.E. Karateev⁸, M.L. Kukushkin², O.V. Kurushina¹, T.I. Nasonova⁹, A.P. Rachin¹⁰, A.V. Sergeev⁹, M.V. Churyukanov^{9, 11}, N.N. Yakhno⁹

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

²Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Clinic of rehabilitation treatment “Quality of Life”, Moscow, Russia;

⁵Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;

⁶St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

⁷Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia;

⁸Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

⁹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

¹⁰National Association of Experts in Comorbid Neurology, Moscow, Russia;

¹¹Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

ABSTRACT

In June 2025, an Expert Council of the Russian Association for the Study of Pain (RASP) was held. Specialists discussed the role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the treatment of nonspecific (musculoskeletal) lower back pain. The meeting presented data from studies of efficacy and safety of aceclofenac, ketoprofen, lornoxicam, nimesulide, pelubipirofen, tenoxicam in the treatment of musculoskeletal back pain.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), musculoskeletal back pain, pain management, clinical guidelines.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Barulin A.E. — <https://orcid.org/0000-0001-7264-3580>

Bakhtadze M.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>

Davydov O.S. — <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>

Devlikamova F.I. — <https://orcid.org/0000-0003-4411-7051>

Iskra D.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4947-4779>

Kalinsky P.P. — <https://orcid.org/0000-0002-5590-9700>

Karateev A.E. — <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Kukushkin M.L. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>

Kurushina O.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4364-0123>

Nasonova T.I. — <https://orcid.org/0000-0003-4971-9254>

Rachin A.P. — <https://orcid.org/0000-0003-4266-0050>

Sergeev A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>

Churyukanov M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6542-1963>

Yakhno N.N. — <https://orcid.org/0000-0002-8255-5645>

Corresponding author: Davydov O.S. — e-mail: oleg35_69@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Barulin AE, Bakhtadze MA, Davydov OS, Devlikamova FI, Iskra DA, Kalinsky PP, Karateev AE, Kukushkin ML, Kurushina OV, Nasonova TI, Rachin AP, Sergeev AV, Churyukanov MV, Yakhno NN. Resolution of the Expert Council «Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of non-specific back pain and radiculopathy in the 2026 RASP guidelines». *Russian journal of pain*. 2026;24(3):79–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20262403179>

Боль в нижней части спины (БНЧС) является одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем [1]. По результатам исследований, частота возникновения как минимум одного эпизода БНЧС в течение жизни достигает 70–90 % [2, 3]. В 2021 г. во всем мире было выявлено 628,8 млн человек, страдающих БНЧС, а также 266,8 млн новых случаев этого заболевания. Прогнозируется устойчивый рост распространенности БНЧС в мировой популяции: ожидается, что в 2050 г. около 890 млн человек столкнутся с проблемой БНЧС [4]. По обновленным в 2022 г. данным крупномасштабного исследования «Глобальное бремя болезней», проходящего под эгидой Всемирной организации здравоохранения и включающего данные 204 стран, БНЧС являлась основной причиной потери трудоспособности в мире, ее частота увеличивалась с возрастом

и достигала максимума в возрасте 45–54 лет; при этом БНЧС встречалась чаще у женщин [5].

Своевременная диагностика и лечение БНЧС остаются одной из приоритетных задач врачей первичного звена здравоохранения в Российской Федерации (РФ) [2]. По данным наблюдательных исследований в Москве и других крупных городах РФ, около 25% пациентов поликлиник составляют обратившиеся по поводу БНЧС. При этом доля таких пациентов на приеме у терапевтов и неврологов достигает 50%, у ревматологов и хирургов — 25% [6, 7].

На долю неспецифической (скелетно-мышечной) БНЧС (НБНЧС) приходится более 90% всех случаев БНЧС. БНЧС расценивают как неспецифическую боль, если не обнаруживаются повреждение спинномозгового корешка (радикулопатия), поясничный стеноз и специфические

(вторичные) причины боли (перелом позвонков, опухоль, инфекционное поражение, спондилоартрит или другие заболевания) [3, 8–10]. По длительности НБНЧС может быть острой (не дольше 4 нед), подострой (от 4 до 12 нед) и хронической (дольше 12 нед) [2, 3, 8, 10].

Одномоментная частота встречаемости хронической боли в спине может достигать 20%, об этом свидетельствуют данные исследований, проведенных в разных популяциях ряда стран мира. Хронизация БНЧС приводит к снижению качества жизни пациента, увеличению экономического и социального бремени [1, 11]. По данным эпидемиологического исследования, посвященного изучению распространенности хронической боли в российской популяции у лиц старше 18 лет, частота хронической БНЧС составила 16%, что сопоставимо с мировыми данными [12]. Своевременное и эффективное купирование острого эпизода НБНЧС является важной задачей здравоохранения, так как помогает минимизировать риски хронизации боли [2, 3].

Основой фармакологического лечения острой, подострой и обострения хронической НБНЧС являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Кроме этого, терапия острой НБНЧС может включать применение миорелаксантов, витаминов группы В, использование немедикаментозных методов лечения при минимизации постельного режима [2, 3, 9, 13, 14]. Применение парацетамола для обезболивания при острой НБНЧС не рекомендовано в связи с доказанным отсутствием эффективности терапии [15].

Согласно систематическим обзорам и метаанализам, доказана эффективность и безопасность НПВП при НБНЧС [13, 14]. В работе T. Zhou и соавт., посвященной анализу 22 клинических рекомендаций из 15 стран и регионов, НПВП названы наиболее эффективными и часто рекомендуемыми препаратами для лечения НБНЧС [14]. Таким образом, накопленные данные демонстрируют значительное преимущество НПВП перед плацебо в снижении интенсивности боли и доказанную эффективность в улучшении качества жизни [16]. При назначении НПВП коротким курсом они не отличаются от плацебо по частоте возникновения и выраженности побочных эффектов [17, 18]. В июне 2025 г. состоялся совет экспертов Российского межрегионального общества по изучению боли (РОИБ), в ходе которого обсуждалась роль НПВП в лечении НБНЧС. На заседании были представлены данные исследований эффективности и безопасности применения ацеклофенака, кетопрофена, лорноксикама, нимесулида, пелубипрофена, теноксикама.

В рандомизированных двойных слепых сравнительных исследованиях и метаанализах продемонстрирована сопоставимая эффективность ацеклофенака и других НПВП при НБНЧС, при этом в ряде работ отмечалось преимущество ацеклофенака перед диклофенаком [19]. Ацеклофенак превосходил диклофенак по эффективности и переносимости по данным систематического обзора проспективных сравнительных исследований, в который были включены 9 исследований, том числе и по НБНЧС [20]. В 10-дневном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) у пациентов с острой НБНЧС ацеклофенак превосходил диклофенак не только по выраженности, но и по скорости наступления обезболивающего эффекта [21]. По данным метаанализа 9 РКИ, ацеклофенак был сопоставим по анальгетической эффективности, но обеспечивал большее улучшение функциональных возможностей пациентов

по сравнению с другими НПВП, включая диклофенак, пироксикам и напроксен. При этом в отличие от препаратов сравнения на фоне приема ацеклофенака отмечалось меньшее число нежелательных реакций стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [22]. В метаанализе 28 популяционных исследований, в которых оценивалось развитие ЖКТ-кровотечений при назначении разных НПВП, ацеклофенак имел наиболее низкий риск данного осложнения [23]. Ацеклофенак также характеризуется низким кардиоваскулярным риском, в том числе низким риском развития инфаркта миокарда (ИМ). В исследовании, которое проводилось в популяциях четырех европейских стран и включало 8,5 млн пациентов, принимавших НПВП, зарегистрировано 79 553 случая ИМ. Вероятность ИМ при использовании ацеклофенака была минимальной [24].

Многоцентровые клинические исследования подтверждают эффективность кетопрофена при НБНЧС. При анализе данных более 100 публикаций, посвященных различным НПВП, включая кетопрофен, эксперты признали, что он обладает более выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием по сравнению с ибупрофеном и диклофенаком [25]. По данным систематического обзора и сетевого метаанализа 98 РКИ от 2023 г., посвященных сравнительной эффективности и безопасности 69 лекарственных препаратов или их комбинаций для взрослых с НБНЧС, кетопрофен являлся одним из самых эффективных НПВП по выраженности обезболивающего эффекта [17]. Согласно результатам метаанализа 31 РКИ ряда селективных и неселективных НПВП от 2025 г., кетопрофен продемонстрировал наиболее благоприятный профиль ЖКТ-безопасности и сердечно-сосудистой безопасности [26]. В российском многоцентровом проспективном исследовании использование кетопрофена при дорсалгии в течение 7 дней приводило к значимому (на 60% и более) снижению ее интенсивности как в покое, так и при движении [27].

По данным исследований, лорноксикам обеспечивает эффективное обезболивание и имеет благоприятный профиль переносимости. При острой боли в спине лорноксикам не уступал по эффективности калиевой соли диклофенака, при этом получил более высокую оценку по 5-балльной цифровой рейтинговой шкале со стороны участников исследования [28]. В ходе РКИ у пациентов с острой люмбагоишалгией лорноксикам и диклофенак показали сопоставимый обезболивающий эффект, который статистически значимо превосходил эффект плацебо [29]. В российском исследовании у 140 пациентов с БНЧС терапия лорноксикамом продемонстрировала наибольшую эффективность в уменьшении интенсивности боли по сравнению с диклофенаком, мелоксикамом и нимесулидом [30]. Систематический обзор и метаанализ 60 сравнительных исследований показали хорошую переносимость лорноксикама: риск нежелательных явлений в ЖКТ был на 22% ниже, чем при приеме других НПВП [31].

В многочисленных исследованиях была доказана эффективность и безопасность нимесулида. Нимесулид, по данным метаанализа и систематического обзора, — НПВП с выраженным обезболивающим эффектом у пациентов с острой НБНЧС [17]. Хорошая гастроинтестинальная переносимость нимесулида по сравнению с другими неселективными НПВП подтверждается результатами серии РКИ и популяционных исследований [32, 33]. В российском открытом наблюдательном исследовании НОРМА при трехмесячном наблюдении нимесулид показал высо-

кую эффективность в виде значительного снижения интенсивности боли, достижения значимого контроля над симптомами. По данным исследования НОРМА, нимесулид показал себя как относительно безопасный препарат при необходимости длительной терапии НПВП у пациентов с хронической болью, так как через 3 мес его приема не было отмечено серьезных нежелательных реакций [34].

Пелубипрофен является хорошо изученным препаратом благодаря наличию множества клинических исследований этого лекарственного средства, в том числе посвященных его долгосрочному применению. В российском регистрационном открытом сравнительном многоцентровом РКИ установлено, что пелубипрофен обладает высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности [35]. В многоцентровом РКИ сравнивали применение пелубипрофена и ацеклофенака у пациентов с БНЧС в течение 4 нед. Первичной конечной точкой была оценка боли по визуально-аналоговой шкале, вторичными конечными точками были индекс Освестри, общая оценка врачом, использование резервной терапии парацетамолом и профиль безопасности. Пелубипрофен продемонстрировал сопоставимые с ацеклофенаком эффективность и безопасность, а по ряду параметров опросника Освестри имел статистически значимое преимущество перед ацеклофенаком, достоверно улучшая показатели функциональной активности у пациентов с БНЧС [35, 36].

По данным РКИ и систематических обзоров, теноксикам является эффективным и безопасным НПВП. Результаты метаанализа 18 РКИ показывают, что теноксикам более эффективен и лучше переносится, чем пироксикам, по эффективности не уступает индометацину и вызывает

меньше нежелательных явлений, а по лечебному потенциалу не отличается от диклофенака, но ассоциируется с меньшей частотой нежелательных реакций [37]. В ходе плацебо-контролируемого исследования была показана большая эффективность теноксикама, отмечавшаяся на 7-й и 14-й день терапии у пациентов с острой БНЧС [38]. Метаанализ, посвященный эффективности и безопасности применения теноксикама в течение 12 нед, показывает, что теноксикам успешно контролирует болевой синдром. Кроме того, по данным этого метаанализа, теноксикам обладает благоприятным профилем переносимости: около 60% пациентов продолжали прием теноксикама более 3 мес, а 31% пациентов — до 1 года без развития серьезных побочных реакций [39]. Анализ французской базы данных фармаконадзора показал меньший риск серьезных нежелательных реакций со стороны ЖКТ для ряда НПВП, включая теноксикам, нимесулид, ацеклофенак [40]. По данным уже упомянутого выше исследования, включающего 8,5 млн пациентов из четырех европейских стран, теноксикам характеризуется более низким риском развития ИМ и сердечной недостаточности по сравнению с рядом других НПВП [23].

По заключению экспертов, результаты проведенных исследований позволяют рассматривать НПВП как эффективные и безопасные лекарственные средства с высоким уровнем доказательной базы в лечении пациентов с БНЧС и рекомендовать их включение в обновленную версию клинических рекомендаций по БНЧС и радикулопатии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Vos T, Buchbinder R. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum*. 2012 June;64(6):2028–2037. Epub 2012 Jan 09. PMID: 22231424. <https://doi.org/10.1002/ART.34347>
2. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Головачева В.А., Исайкин А.И., Ачкасов Е.Е., Евзиков Г.Ю., Каратеев А.Е., Хабиров Ф.А., Широков В.А. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Davydov OS, Golovacheva VA, Isaikin AI, Achkasov EE, Evzikov GYu, Karateev AE, Khabirov FA, Shirokov VA. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>
3. Pinto RZ, Kongsted A, Silva S, Hayden JA, Downie A, Saragiotto BT. Recent highlights in low back pain research, Part I: Diagnosis and Prognosis. *J Physiother*. 2026 Jan;72(1):23–32. Epub 2025 Dec 20. PMID: 41423384. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2025.12.002>
4. Cheng M, Xue Y, Cui M, Zeng X, Yang C, Ding F, Xie L. Global, Regional, and National Burden of Low Back Pain: Findings from the Global Burden of Disease Study 2021 and Projections to 2050. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2025 Apr 01;50(7):E128–E139. Epub 2025 Jan 22. PMID: 39838749; PMCID: PMC11888834. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000005265>
5. Chen S, Chen M, Wu X, Lin S, Tao C, Cao H, Shao Z, Xiao G. Global, regional and national burden of low back pain 1990–2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2019. *J Orthop Translat*. 2021 Sept 10;32:49–58. PMID: 34934626; PMCID: PMC8639804. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2021.07.005>
6. Эрлес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Боли в нижней части спины в общеклинической практике. *Терапевтический архив*. 2008;80(5):59–61. Erdes ShF, Dubinina TV, Galushko EA. Lower back pain in the clinical practice. *Therapeutic Archive*. 2008;80(5):59–61. (In Russ.).
7. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли*. 2012;3(36–37):10–14. Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Syrovegine AV. The results of open multicenter study «Meridian» for assessment of pain syndromes prevalence in ambulatory and therapeutic preferences of physicians. *Russian Journal of Pain*. 2012;3(36–37):10–14. (In Russ.).
8. Wirth B, Schweinhardt P. Personalized assessment and management of non-specific low back pain. *European Journal of Pain*. 2024;28(2):181–198. <https://doi.org/10.1002/ejp.2190>
9. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *European Spine Journal*. 2018;27(11):2791–2803. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>
10. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. *Боль в спине*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013:368. Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine*. M.: GEOTAR-Media; 2013:368. (In Russ.).
11. Meucci RD, Fassa AG, Faria NM. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica*. 2015;49:1. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26487293; PMCID: PMC4603263. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2015049005874>
12. Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Яхно Н.Н. Распространенность хронической боли у взрослого населения Российской Федерации: результаты всероссийского эпидемиологического исследования. *Российский журнал боли*. 2025;23(2):54–62.

- Churyukanov MV, Davydov OS, Kukushkin ML, Yakhno NN. Prevalence of chronic pain in adult population of the Russian Federation: an all-Russian epidemiological study. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(2):54-62. (In Russ., In Engl.) <https://doi.org/10.17116/pain20252302154>
13. Gianola S, Barger S, Del Castillo G, Corbetta D, Turolla A, Andreano A, Moja L, Castellini G. Effectiveness of treatments for acute and subacute mechanical non-specific low back pain: a systematic review with network meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2022 Jan;56(1):41-50. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33849907; PMCID: PMC8685632. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-103596>
 14. Zhou T, Salman D, McGregor Alison H. Recent clinical practice guidelines for the management of low back pain: a global comparison. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024;25(1):344. <https://doi.org/10.1186/s12891-024-07468-0>
 15. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, Pinheiro MB, Abdel Shaheed C, Maher CG. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2019(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012230>
 16. Cashin AG, Wand BM, O'Connell NE, Lee H, Rizzo RR, Bagg MK, O'Hagan E, Maher CG, Furlan AD, van Tulder MW, McAuley JH. Pharmacological treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023 Apr 04;4(4):CD013815. PMID: 37014979; PMCID: PMC10072849. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013815.pub2>
 17. Wewege MA, Bagg MK, Jones MD, Ferraro MC, Cashin AG, Rizzo RR, Leake HB, Hagstrom AD, Sharma S, McLachlan AJ, Maher CG, Day R, Wand BM, O'Connell NE, Nikolakopoulou A, Schabrun S, Gustin SM, McAuley JH. Comparative effectiveness and safety of analgesic medicines for adults with acute non-specific low back pain: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2023 Mar 22;380:e072962. PMID: 36948512; PMCID: PMC10540836. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072962>
 18. van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2020(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013581>
 19. Титова Н.В., Путятин И.А. Ацеклофенак (Аэртал) — баланс эффективности и безопасности в лечении боли и воспаления. *Клиническая фармакология и терапия*. 2024;33(1):23-30. Titova NV, Putyatyn IA. Aceclofenac (Aertal) — the balance of efficacy and safety in the treatment of pain and inflammation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2024;33(1):23-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2024-1-23-30>
 20. Vohra F, Raut A. Comparative efficacy, safety, and tolerability of diclofenac and aceclofenac in musculoskeletal pain management: A systematic review. *Indian Journal of Pain*. 2016;30(1):3. <https://doi.org/10.4103/0970-5333.173431>
 21. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinat in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*. 2003;22(2):127-135. <https://doi.org/10.1007/S10067-003-0710-9>
 22. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(1):11-18. <https://doi.org/10.5152/EURJRHEUM.2017.160080>
 23. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 01;35(12):1127-1146. PMID: 23137151; PMCID: PMC3714137. <https://doi.org/10.2165/11633470-000000000-00000>
 24. Masclee GMC, Straatman H, Arfè A, Castellsague J, Garbe E, Herings R, Kollhorst B, Lucchi S, Perez-Gutthann S, Romio S, Schade R, Schink T, Schuemie MJ, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Valkhoff VE, Villa M, Sturkenboom MCJM. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018 Nov 01;13(11):e0204746. PMID: 30383755; PMCID: PMC6211656. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204746>
 25. Varrassi G, Alon E, Bagnasco M, Lanata L, Mayoral-Rojals V, Paladini A, Pergolizzi JV, Perrot S, Scarpignato C, Tölle T. Towards an Effective and Safe Treatment of Inflammatory Pain: A Delphi-Guided Expert Consensus. *Adv Ther*. 2019 Oct;36(10):2618-2637. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31485978; PMCID: PMC6822819. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01053-x>
 26. Jiao Yi P, Yong Qi S, Ke Chun G, Xing Yu L, Ze Zhong L, Jin Shuai D, You Jia G, Bing X, Xiao Feng W. Assessing the efficacy and safety of different non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis based on RCT trials. *PLoS One*. 2025 May 07;20(5):e0320379. PMID: 4033622; PMCID: PMC12057957. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0320379>
 27. Данилов А.Б. Кетонал ДУО в лечении болевого синдрома. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2013;1:8-13. Danilov, A.B. Ketonal DUO in the treatment of pain. *Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. 2013;1:8-13. (In Russ.).
 28. Yakhno N, Guekht A, Skoromets A, Spirin N, Strachunskaya E, Ternavsky A, Olsen KJ, Moller PL. Analgesic efficacy and safety of lornoxicam quick-release formulation compared with diclofenac potassium: randomised, double-blind trial in acute low back pain. *Clin Drug Investig*. 2006;26(5):267-277. PMID: 17163260. <https://doi.org/10.2165/00044011-200626050-00004>
 29. Herrmann WA, Geertsens MS. Efficacy and safety of lornoxicam compared with placebo and diclofenac in acute sciatica/lumbo-sciatica: an analysis from a randomised, double-blind, multicentre, parallel-group study. *International Journal of Clinical Practice*. 2009;63(11):1613-1621. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02187.x>
 30. Ковальчук В.В., Ефимов М.А. Сравнительная характеристика эффективности и переносимости кратких курсов терапии различными нестероидными противовоспалительными препаратами при лечении пациентов с дорсалгиями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(1):55-58. Koval'chuk VV, Efimov MA. Efficacy and tolerability of short courses of nonsteroid anti-inflammatory drugs in the treatment of dorsalgia: results of the comparative study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(1):55-58. (In Russ.).
 31. Parada L, Marstein JP, Danilov A. Tolerability of the COX-1/COX-2 inhibitor lornoxicam in the treatment of acute and rheumatic pain. *Pain Manag*. 2016 Oct;6(5):445-54. <https://doi.org/10.2217/pmt.16.7>
 32. Каратеев А.Е., Лиля А.М., Мазуров В.И., Насонов Е.Л., Драпкина О.М., Алексеева Л.И., Парфенов В.А., Загородний Н.В., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С., Чурюканов М.В. Консенсус экспертов 2024: рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. *Современная ревматология*. 2025;19(Прил. 1):1-40. Karateev AE, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL, Dipkina OM, Alekseeva LI, Parfenov VA, Zagorodniy NV, Kukushkin ML, Davydov OS, Churyukanov MV. Expert consensus 2024: rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(Suppl 1):1-40. (In Russ.).
 33. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F, Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Apr;22(4):365-375. Epub 2012 Dec 11. PMID: 23229866. <https://doi.org/10.1002/pds.3385>
 34. Каратеев А.Е., Полищук Е.Ю., Лиля А.М., Галышева Ю.А., Сивордова Л.Е., Любиева Г.В., Полякова Ю.В. Длительное применение нimesулида при остеоартрите: оценка потребности, эффективности и безопасности. Данные открытого трехмесячного наблюдательного исследования НОРМА (Нимесулид при Остеоартрите: Различные Медицинские Аспекты). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):549-557. Karateev AE, Polishchuk EYu, Lila AM, Galysheva YuA, Sivordova LE, Lyubieva GV, Polyakova YuV. Long-term nimesulide use in osteoarthritis: Assessment of requirement, efficacy and safety. Data from the open-label 3-month observational study NORMA (Nimesulide in Osteoarthritis: vaRious Medical Aspects). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):549-557. (In Russ.). <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-549-557>
 35. Лиля А.М., Парфенов В.А., Каратеев А.Е., Адашева Т.В., Алексеева Л.И., Афанасьев В.В., Бараневич Е.Р., Воробьева О.В., Давыдов О.С., Екушева Е.В., Загребнева А.И., Искра Д.А., Кукушкин М.Л., Рачин А.П., Филатова Е.С., Чурюканов М.В., Широков В.А. Пелубипрофен — новый представитель класса нестероидных противовоспалительных препаратов для терапии боли в спине и болевого синдрома при ревматических поражениях скелетно-мышечного аппарата. *Современная ревматология*. 2025;19(1):116-123. Lila AM, Parfenov VA, Karateev AE, Adasheva TV, Alekseeva LI, Afanasyev VV, Barantsevich ER, Vorobyeva OV, Davydov OS, Ekusheva EV, Za-

- grebneva AI, Iskra DA, Kukushkin ML, Rachin AP, Filatova ES, Churyukanov MV, Shirokov VA. Pelubiprofen is a new member of the class of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of back pain and pain in rheumatic musculoskeletal disorders. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):116-123. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-1-116-123>
36. Shin BJ, Kim TK, Baik JS, et al. Comparison The Safety and The Efficacy between the Group of using Pelubiprofen Tab. and the Group of using Aceclofenac Tab. on Back Pain Patients-Multi Institution, Double Blind, Random Sample. *Journal of Korean Society of Spine Surgery*. 2012 June;19(2):38-46. <https://doi.org/10.4184/jkss.2012.19.2.38>
37. Riedemann PJ, Bersinic S, Cuddy LJ, Torrance GW, Tugwell PX. A study to determine the efficacy and safety of tenoxicam versus piroxicam, diclofenac and indomethacin in patients with osteoarthritis: a meta-analysis. *J Rheumatol*. 1993 Dec;20(12):2095-2103. PMID: 8014938.
38. Szpalski M, Hayez JP. Objective functional assessment of the efficacy of tenoxicam in the treatment of acute low back pain. A double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol*. 1994 Jan;33(1):74-78. PMID: 8162464. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/33.1.74>
39. Langdon CG, Moran DG, Jamieson V, Spence S, Hill SA. A multicentre study of tenoxicam for the treatment of osteo-arthritis and rheumatoid arthritis in general practice. *J Int Med Res*. 1990 Nov-Dec;18(6):489-496. PMID: 2292331. <https://doi.org/10.1177/030006059001800607>
40. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL; Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundam Clin Pharmacol*. 2013 Apr;27(2):223-230. Epub 2011 Sept 20. PMID: 21929527. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x>

Поступила 20.06.2026

Received 20.06.2026

Принята к печати 01.07.2026

Accepted 01.07.2026



К 75-летию со дня рождения Анатолия Федоровича Беляева

Юбилейную дату отмечает Анатолий Федорович Беляев, врач и ученый, доктор медицинских наук, профессор, директор Института вертебрологии и мануальной медицины, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации и остеопатии Минздрава России по Дальневосточному федеральному округу. В 1975 г. он окончил лечебный факультет Владивостокского мединститута, затем интернатуру по неврологии с отличием. Работу в практической медицине Анатолий Федорович начинает в качестве невролога городской больницы. Далее — спинальное реабилитационное отделение при курорте Садгород, приглашение в Институт медицинской климатологии и восстановительного лечения СО АМН СССР, где проходит путь от младшего научного сотрудника до заместителя директора по научной работе. В 1984 г. Анатолий Федорович защищает кандидатскую диссертацию и в соавторстве со своим учителем проф. О.Г. Коганом публикует первую монографию — «Бальнеогрязелечение травм позвоночника и спинного мозга». Именно тогда окончательно формируются его основные научные интересы: лечение и реабилитация болевых синдромов при поражении структур нервной системы и опорно-двигательного аппарата немедикаментозными методами.

С началом работы во Владивостокском медицинском университете начался новый этап в научной карьере А.Ф. Беляева. В этот период Анатолий Федорович занялся разработкой программы реабилитации страдающих болевыми синдромами моряков, которые работают в цикле «берег—море—берег», эта программа помогала восстановлению их здоровья после длительных рейсов. Она стала основой докторской диссертации и монографии «Здоровье моряков: проблемы и решения».

В 1996 г. по инициативе юбиляра создается кафедра реабилитологии и мануальной медицины (ныне — Институт клинической неврологии и реабилитационной медицины ТГМУ), которой он руководил в течение двадцати лет. Анатолий Федорович возглавляет проблемную комиссию ТГМУ по неврологии и реабилитологии, является автором и соавтором более 400 научных работ, в том числе монографий и национальных руководств, многих патентов, членом редколлегии ряда журналов, главным редактором журнала «Счастье жить без боли».

Для Анатолия Федоровича работа врача неразрывно связана с социальной ответственностью. В институте вертебрологии и мануальной медицины на протяжении многих лет оказывают помощь детям и всем, кто в ней нуждается. В период пандемии новой коронавирусной инфекции Анатолий Федорович одним из первых начал исследования в области остеопатической реабилитации пациентов с COVID-19 с позиций доказательной медицины. Сегодня он курирует проект «Дорога к выздоровлению: своих не бросаем», направленный на реабилитацию пациентов после тяжелых травм и ранений, в том числе с фантомными болями.

Осваивая новые направления в медицинской науке, Анатолий Федорович не оставляет врачебную практику. Для пациентов он всегда остается внимательным, чутким, добрым доктором. А для коллег и учеников юбиляр — талантливый организатор, мудрый учитель, человек, всей душой преданный своему делу.

Дорогой Анатолий Федорович! Примите искренние поздравления, пожелания благополучия и успехов в нашем общем деле.

*Президиум Российского общества по изучению боли
редакционный совет Российского журнала боли*