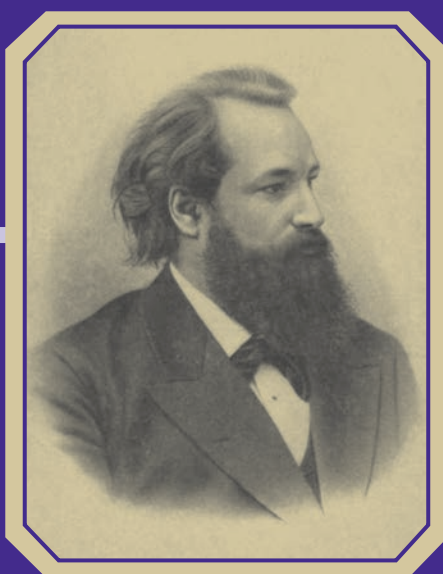


ISSN 1997-7298 (Print)  
ISSN 2309-4729 (Online)

# ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 126



3'2026

Научно-практический журнал  
Основан в 1901 г.

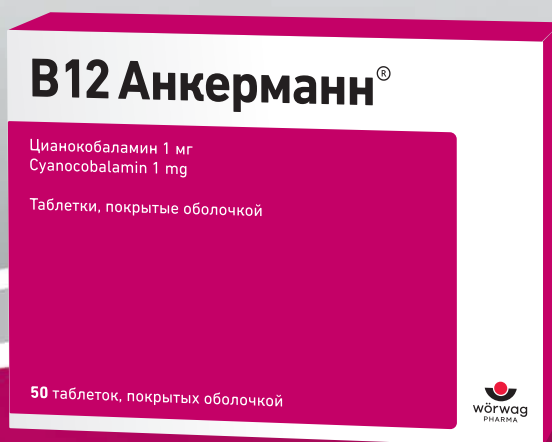
МЕДИА  СФЕРА

# В12 Анкерманн®

ПРОСТАЯ И ЭФФЕКТИВНАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ ПРИ ДЕФИЦИТЕ В12



Полную информацию  
по препарату можно  
найти по ссылке



Легко принимать



Удобно  
1 раз в день



Выбор пациентов



Единственный  
в России\*

Независим от внутреннего фактора Касла. Лечебная доза 1000 мкг обеспечивает транспорт витамина В12 за счет пассивного транспорта. Даже при нарушении всасывания, вызванном приёмом лекарств<sup>1-4</sup>

Источники: \* В12 Анкерманн® – единственный в России лекарственный препарат с дозировкой витамина В<sub>12</sub> 1000 мкг в таблетках по данным аналитической базы данных IQVIA, 3 кв. 2025 г. 1. Bolaman Z. et al. Clin Ther. 2003; 25: 3124-3134. 2. Andres et al. 2018; Austin J Nutr Metab – Volume 5 2Issue 2 – 2018. 3. Metaxas et al. Swiss Med Wkly 2017; 147: w14421. 4. Kwong et al. BMC Fam Pract 2005 Feb 21; 6(1). ОХЛП В12 Анкерманн®, РУ № ЛП-№(000075)-(РГ-РУ) RU.B12.25.20

Дистрибьютор в РФ и организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Верваг Фарма», 121170, РФ, г. Москва, ул. Поклонная, д. 3, корп. 4. Тел. +7 (495) 382-85-56. [www.woerwagpharma.ru](http://www.woerwagpharma.ru)

  
**wörwag**  
PHARMA

**Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Пожалуйста, ознакомьтесь с общей характеристикой лекарственного препарата.**

Всероссийское общество неврологов  
Российское общество психиатров  
Издательство «Медиа Сфера»

«Журнал неврологии и психиатрии  
им. С.С. Корсакова» — научно-  
практический рецензируемый  
медицинский журнал.  
Выходит 12 раз в год.  
Основан в 1901 году  
А.Я. Кожевниковым

Свидетельство о регистрации СМИ:  
ПИ №ФС 77-79289 от 02.11.2020

Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni  
S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal  
of Neurology and Psychiatry) is a monthly  
peer-reviewed medical journal published  
by MEDIA SPHERA Publishing House.  
Founded in 1901

Журнал представлен в следующих  
международных базах данных:  
**РИНЦ (Российский индекс научного  
цитирования), Web of Science (Russian Science  
Citation Index — RSCI), PubMed/Medline,  
Index Medicus, Ulrich's Periodicals Directory,  
Scopus/EMBASE, Google Scholar**

Издательство «Медиа Сфера»:  
127238, Москва,  
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.  
Тел.: (495) 482-43-29.  
Факс: (495) 482-43-12.  
E-mail: info@mediasphera.ru  
www.mediasphera.ru

**Адрес для корреспонденции:**  
127238, Москва, а/я 54, Медиа Сфера.  
Отдел рекламы: (495) 482-06-04.  
E-mail: reklama@mediasphera.ru  
Отдел подписки: (495) 482-53-36.  
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

**Адрес редакции:**  
115522, Москва,  
Каширское шоссе, д.34.  
Тел.: (495) 109-0393; доб. 32-11; 34-12.  
E-mail: oz-83@yandex.ru  
Зав. редакцией О.С. Зимнякова

**Научные редакторы:**  
П.Р. Камчатнов, д.м.н., проф.,  
А.Н. Боголепова, д.м.н., проф.,  
А.В. Горюнов, д.м.н.,  
М.А. Омельченко, д.м.н.

Оригинал-макет изготовлен  
издательством «Медиа Сфера».

Подписной индекс по каталогу «Почты России»  
ПМ009

Подписано в печать 25.03.2026  
Формат 60×90 1/8; тираж 4500 экз.  
Усл.печ.л. 23,5. Заказ №287  
Отпечатано в ООО «Белый ветер»

# ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 126

3'2026

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Е.И. Гусев, акад. РАН  
1-й зам. гл. редактора В.И. Скворцова, член-корр. РАН  
Зам. гл. редактора В.Н. Краснов, д.м.н., проф.  
Зам. гл. редактора М.Ю. Мартынов, член-корр. РАН  
Зам. гл. редактора Д.Ф. Хритинин, член-корр. РАН  
Отв. секретарь П.Р. Камчатнов, д.м.н., проф.  
Отв. секретарь А.В. Горюнов, д.м.н.

|                                   |                                  |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| А.С. Аведисова, д.м.н., проф.     | Е.А. Катунина, д.м.н., проф.     |
| Э.И. Богданов, д.м.н., проф.      | З.И. Кекелидзе, член-корр. РАН   |
| А.Н. Боголепова, д.м.н., проф.    | М.А. Кинкулькина, член-корр. РАН |
| И.Н. Боголепова, акад. РАН        | Т.П. Ключник, д.м.н., проф.      |
| А.Н. Бойко, д.м.н., проф.         | В.В. Крылов, акад. РАН           |
| П. Вольф, проф.                   | Н.В. Кузнецов, к.м.н.            |
| О.Н. Воскресенская, д.м.н., проф. | О.С. Левин, д.м.н., проф.        |
| А.Б. Гехт, член-корр. РАН         | Н.Г. Незнанов, д.м.н., проф.     |
| В. Гризольд, проф.                | М.М. Одинак, член-корр. РАН      |
| М.Е. Гусева, к.м.н., проф.        | В.А. Парфенов, д.м.н., проф.     |
| Б.М. Доронин, д.м.н., проф.       | А.А. Скоромец, акад. РАН         |
| В.П. Зыков, д.м.н., проф.         | Д.Ю. Усачев, акад. РАН           |
| Н.Н. Иванец, член-корр. РАН       | Б.Д. Цыганков, член-корр. РАН    |
| С.Н. Иллариошкин, акад. РАН       | В.В. Шпрах, д.м.н., проф.        |
| Л.А. Калашникова, д.м.н., проф.   | М. Яковлевич, проф.              |
| В.Г. Каледя, д.м.н., проф.        | Н.Н. Яхно, акад. РАН             |

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

|                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| В.В. Белоусов (Россия)    | А.В. Лебедева (Россия)   |
| Н.А. Бохан (Россия)       | М.Ю. Максимова (Россия)  |
| М. Брайнин (Австрия)      | О.А. Милованова (Россия) |
| Е.В. Бриль (Россия)       | Л.Б. Новикова (Россия)   |
| И.А. Вознюк (Россия)      | И.В. Олейчик (Россия)    |
| Б.А. Волель (Россия)      | М.А. Омельченко (Россия) |
| Б.Г. Гафуров (Узбекистан) | Э. Перукка (Италия)      |
| С.В. Гречаный (Россия)    | М.Г. Полуэктов (Россия)  |
| Л.А. Добрынина (Россия)   | С.В. Прокопенко (Россия) |
| С.К. Евтушенко (Россия)   | Ю.П. Сиволап (Россия)    |
| Н.Н. Заваденко (Россия)   | Ю.С. Тунян (Армения)     |
| С.В. Иванов (Россия)      | Д.Р. Хасанова (Россия)   |
| П. Кальвах (Чехия)        | О.А. Шавловская (Россия) |
| Ю.В. Каракулова (Россия)  | В.И. Шмырев (Россия)     |
| Г.П. Костюк (Россия)      | Э.З. Якупов (Россия)     |

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.  
Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: [www.mediasphera.ru](http://www.mediasphera.ru)  
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера»

All-Russian Society of Neurologists

Russian Society of Psychiatrists

Publishing House Media Sphera

«Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry» is a monthly peer-reviewed scientific and practical medical journal published by Media Sphera Publishing House.

Founded in 1901

by A.Ya. Kozhevnikov

Media Registration Certificate:

ПИ No. ФС 77-79289, 02.11.2020

Journal is indexed in RSCI (Russian Science Citation Index), Web of Science, Scopus/EMBASE, PubMed/Medline, Ulrich's Periodicals Dictionary, Google Scholar

Publishing House Media Sphera  
Russia, Moscow, 127238,  
Dmitrovskoye shosse 46, block 2, floor 4  
Phone: +7-495-4824329  
Fax: +7-495-4824312  
e-mail: info@mediasphera.ru  
www.mediasphera.ru

**Mailing address (Correspondence address)**

Russia, Moscow, 127238, box 54,  
Media Sphera  
Advertisement department:  
+7-495-4820604  
e-mail: reklama@mediasphera.ru  
Subscription department:  
+7-495-4825336  
e-mail: zakaz@mediasphera.ru

**Editorial office address**

Russia, Moscow, 115522,  
Kashirskoye shosse, 34  
Mental Health Research Center  
Phone: +7-495-1090393  
extension (\*) 3211/3412  
e-mail: oz-83@yandex.ru  
Head of the editorial office  
O.S. Zimnyakova

**Scientific editors:**

Kamchatnov P.R., Dr. Sci., Prof.,  
Bogolepova A.N., Dr.Sci., Prof.,  
Goryunov A.V., Dr. Sci.,  
Omelchenko M.A., Dr.Sci.

ISSN 1997-7298 (Print)  
ISSN 2309-4729 (Online)

# KORSAKOV JOURNAL OF NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

Vol. 126

3'2026

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

## EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief Gusev E.I., full member of the Russian Academy of Sciences  
1<sup>st</sup> deputy editor-in-chief Skvortsova V.I.,  
corresponding member of the Russian Academy of Sciences  
Deputy editor-in-chief Krasnov V.N., Dr.Sci., Prof.  
Deputy editor-in-chief Martynov M.Yu., corresponding member  
of the Russian Academy of Sciences  
Deputy editor-in-chief Khritinin D.F.,  
corresponding member of the Russian Academy of Sciences  
Secretary Kamchatnov P.R., Dr. Sci., Prof.  
Secretary Goryunov A.V., Dr. Sci.

Avedisova A.S., Dr.Sci., Prof.  
Bogdanov E.I., Dr.Sci., Prof.  
Bogolepova A.N., Dr.Sci., Prof.  
Bogolepova I.N., full member  
of the Russian Academy of Sciences  
Boyko A.N., Dr.Sci., Prof.  
Wolf P., Prof.  
Voskresenskaya O.N., Dr.Sci., Prof.  
Guekht A.B., corresponding member  
of the Russian Academy of Sciences  
Grisold W., Prof.  
Guseva M.E., Cand.Sci., Prof.  
Doronin B.M., Dr.Sci., Prof.  
Zykov V.P., Dr.Sci., Prof.  
Ivanets N.N., corresponding member  
of the Russian Academy of Sciences  
Illarioshkin S.N., full member  
of the Russian Academy of Sciences  
Kalashnikova L.A., Dr.Sci., Prof.  
Kaleda V.G., Dr.Sci., Prof.  
Katunina E.A., Dr.Sci., Prof.  
Kekelidze Z.I., corresponding member  
of the Russian Academy of Sciences

Kinkulkina M.A., corresponding member  
of the Russian Academy of Sciences  
Kliushnik T.P., Dr.Sci., Prof.  
Krylov V.V., full member of the Russian  
Academy of Sciences  
Levin O.S., Dr.Sci., Prof.  
Kuznetsov N.V., Cand.Sci. (PhD)  
Neznanov N.G., Dr.Sci., Prof.  
Odinak M.M., corresponding member  
of the Russian Academy of Sciences  
Parfenov V.A., Dr.Sci., Prof.  
Skoromets A.A., full member  
of the Russian Academy of Sciences  
Usachov D.Yu., full member of the Russian  
Academy of Sciences  
Tsygankov B.D., corresponding member  
of the Russian Academy of Sciences  
Shprakh V.V., Dr.Sci., Prof.  
Yakovlevich M., Prof.  
Yakhno N.N., full member of the Russian  
Academy of Sciences

## EDITORIAL ADVISORY BOARD

Belousov V.V., Russia  
Bokhan N.A., Russia  
Brainin M., Austria  
Bril E.V., Russia  
Vozniuk I.A., Russia  
Volel B.A., Russia  
Gafurov B.G., Uzbekistan  
Grechanyi S.V., Russia  
Dobrynina L.A., Russia  
Evtushenko S.K., Russia  
Zavadenko N.N., Russia  
Ivanov S.V., Russia  
Kalvach P., Czech Republic  
Karakulova Yu.V., Russia  
Kostyuk G.P., Russia

Lebedeva A.V., Russia  
Maksimova M.Yu., Russia  
Milovanova O.A., Russia  
Novikova L.B., Russia  
Oleichik I.V., Russia  
Omelchenko M.A., Russia  
Perucca E., Italy  
Poluektov M.G., Russia  
Prokopenko S.V., Russia  
Sivolap Yu.P., Russia  
Tunyan Yu.S., Armenia  
Khasanova D.R., Russia  
Shavlovskaya O.A., Russia  
Shmirev V.I., Russia  
Yakupov E.Z., Russia

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. Editorial opinion does not always coincide with the opinion of the authors. Only the articles prepared in compliance with Authors' guidelines are accepted for publication. When submitting an article to the Editorial Board, the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. Authors' guidelines and the public offer agreement can be found on website [www.mediasphera.ru](http://www.mediasphera.ru)

Complete or partial reproduction is by written permission of the Publisher (MEDIA SPHERA Publishing House).

**ОБЗОРЫ***Какурина Г.В., Юнусова Н.В., Воронина В.Д., Попова Н.О.*

Роль актина/актин-связанных белков в составе внеклеточных везикул в механизмах опухолевой прогрессии и развитии лекарственно-индуцированной полинейропатии ..... 7

*Храмлилин В.Н., Гилемханова Д.Р., Лищенко А.А.*

Сочетанные полинейропатии при сахарном диабете: роль токсических факторов ..... 13

*Туровец Н.Н., Гришина Д.А., Супонева Н.А.*

Спектр неврологических нарушений, индуцированных злоупотреблением закиси азота: результаты анализа 57 клинических случаев ..... 25

*Юсупов Ф.А., Абдыкадыров М.Ш.*

Взаимосвязь почечно-мозговой дисфункции и нейропатологических изменений при болезни Паркинсона ..... 30

*Гаранин А.А., Айдумова О.Ю., Рубаненко А.О., Хуморова А.Р., Колсанов А.В.*

Использование акустического анализа речевого сигнала в диагностике неврологических и психических заболеваний: систематизированный обзор и метаанализ ..... 38

*Шамакина И.Ю., Кохан В.С., Венкова В.А., Баронец В.Ю., Попов С.С., Анохин П.К.*

BIN1 (амфифизин 2) в патогенезе когнитивных нарушений ..... 45

*Кутя С.А., Яровая О.Я., Суглобов А.С., Рогоза Б.И.*

Прикладная анатомия язычного нерва ..... 53

*Есин Р.Г., Горобец Е.А., Лайкова Ю.В., Есин О.Р.*

Головная боль при цереброваскулярных заболеваниях ..... 58

**КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕРВНЫХ И ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ***Петроковская А.В., Гильванова О.В., Дегтерев Д.А., Ткаченко В.Д., Лебедев В.В.*

Частота встречаемости спинальной мышечной атрофии 5q среди взрослых пациентов с недифференцированными нервно-мышечными заболеваниями ..... 68

*Хритинин Д.Ф., Стеняева Н.Н., Сухих Г.Т., Кучинов А.И., Назаренко Т.А., Калинина Е.А., Краснопольская К.В., Гависова А.А., Бурдули А.Г., Стеняев Е.Ю.*

Психогенные расстройства и сексуальные дисфункции у женщин с бесплодием ..... 74

*Мустафин Р.Н.*

Особенности поражения головного мозга у больных туберозным склерозом из Республики Башкортостан ..... 81

*Хатькова С.Е., Кротова Н.О., Гармаш С.В., Погорельцева О.А., Белова Д.М., Голованова А.В.*

Нейроурология в нейрореабилитации: опыт внедрения и анализ эффективности новой клинко-статистической группы у пациентов с детрузорной гиперактивностью и последствиями позвоночно-спинномозговой травмы ..... 87

*Стаканов П.А., Якимец А.В., Иванов С.В.*

Идиопатический тиннитус в структуре ипохондрических расстройств ..... 97

*Шамалов Н.А., Мартынов М.Ю., Марская Н.А. и др.*

Фортелизин в лечении ишемического инсульта у пациентов старше 80 лет: данные наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр ..... 106

*Чербило К.К., Харитонова Т.В., Янишевский С.Н., Вознюк И.А.*

Многоцентровое международное наблюдательное исследование эффективности препарата Цитофлавин раствор для внутривенного введения у пациентов с ишемическим инсультом, не получавших реперфузионную терапию ..... 116

*Хатькова С.Е., Крайнова Ю.С.*

Опыт применения препарата Релатокс в комплексной реабилитации пациентов со спастичностью нижней конечности после очагового поражения головного мозга разной этиологии ..... 126

|                                                                                                                                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Шавловская О.А.</i><br>Эффективность цитиколина в лечении когнитивных нарушений .....                                                                                                                                               | 136 |
| <i>Ших Е.В., Шамалов Н.А., Янишевский С.Н., Шукин И.А.</i><br>Межлекарственные взаимодействия при применении препарата Мексидол у пациентов<br>с ишемическим инсультом: анализ данных рандомизированных клинических исследований ..... | 141 |
| <b>МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ДИАГНОСТИКИ</b>                                                                                                                                                                                               |     |
| <i>Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А., Корнетов А.Н., Иванова С.А.</i><br>Прогностическое значение индексов атерогенности при метаболическом синдроме<br>у больных шизофренией .....                                            | 155 |
| <b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ</b>                                                                                                                                                                                          |     |
| <i>Тыщишина Т.Е., Кравчук М.С., Омельченко М.А., Федорова О.В.</i><br>Особенности референциального выбора в лингвистическом анализе речи<br>при заболеваниях шизофренического спектра .....                                            | 161 |
| <i>Штернис Ю.В., Меднова И.А., Петкун Д.А., Корнетова Е.Г., Иванова С.А.</i><br>Сывороточная концентрация NOS1AP: связь с клиническим полиморфизмом шизофрении<br>и метаболическим синдромом .....                                     | 167 |
| <b>НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ</b>                                                                                                                                                                                                          |     |
| <i>Менделевич Е.Г., Богданов Э.И., Михайлова Т.А., Ахунова А.Г.</i><br>Дроп-атаки: диагностические перекресты и редкие причины .....                                                                                                   | 174 |
| <b>ЮБИЛЕИ</b>                                                                                                                                                                                                                          |     |
| Одинак Мирослав Михайлович<br>(к 80-летию со дня рождения член-корреспондента Российской академии наук) .....                                                                                                                          | 180 |
| Пирадов Михаил Александрович<br>(к 70-летию со дня рождения) .....                                                                                                                                                                     | 183 |

## REVIEWS

|                                                                                                                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Kakurina G.V., Yunusova N.V., Voronina V.D., Popova N.O.</i><br>Role of actin/actin-binding proteins in extracellular vesicles in mechanisms of tumor progression and development of drug-induced polyneuropathy ..... | 7  |
| <i>Khramilin V.N., Gilemkhanova D.R., Lishchenko A.A.</i><br>Combined polyneuropathies in diabetes mellitus: the role of toxic factors .....                                                                              | 13 |
| <i>Turovets N.N., Grishina D.A., Suponeva N.A.</i><br>Neurological disorders induced by nitrous oxide abuse: analysis of 57 clinical cases .....                                                                          | 25 |
| <i>Yusupov F.A., Abdykadyrov M.Sh.</i><br>Relationship between kidney-related brain dysfunction and neuropathological changes in Parkinson's disease .....                                                                | 30 |
| <i>Garanin A.A., Aydumova O.Yu., Rubanenko A.O., Khumorova A.R., Kolsanov A.V.</i><br>Speech signal acoustic analysis in the diagnosis of neurological and mental diseases: a systematic review and meta-analysis .....   | 38 |
| <i>Shamakina I.Yu., Kokhan V.S., Venkova V.A., Baronets V.Yu., Popov S.S., Anokhin P.K.</i><br>BIN1 (amphiphysin 2) in the pathogenesis of cognitive impairment .....                                                     | 45 |
| <i>Kutia S.A., Yarovaya O.Ya., Suglovov A.S., Rogoza B.I.</i><br>Applied lingual nerve anatomy .....                                                                                                                      | 53 |
| <i>Esin R.G., Gorobets E.A., Laykova Yu.V., Esin O.R.</i><br>Headache in cerebrovascular diseases .....                                                                                                                   | 58 |

## CLINICAL PRESENTATION AND TREATMENT OF NERVOUS AND MENTAL DISEASES

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Petrokovskaia A.V., Gilvanova O.V., Degterev D.A., Tkachenko V.D., Lebedev V.V.</i><br>Frequency of 5q spinal muscular atrophy in adults with unspecified neuromuscular diseases .....                                                                                                                  | 68  |
| <i>Chritinin D.F., Steniaeva N.N., Sukhikh G.T., Kuchinov A.I., Nazarenko T.A., Kalinina E.A., Krasnopolskaya K.V., Gavisova A.A., Burduli A.G., Steniaev E.Yu.</i><br>Psychogenic disorders and sexual dysfunctions in women with infertility .....                                                       | 74  |
| <i>Mustafin R.N.</i><br>Features of brain involvement in tuberous sclerosis patients in the Republic of Bashkortostan .....                                                                                                                                                                                | 81  |
| <i>Khatkova S.E., Krotova N.O., Garmash S.V., Pogoreltseva O.A., Belova D.M., Golovanova A.V.</i><br>Neurourology in neurorehabilitation: experience in implementing and analyzing the effectiveness of a new diagnosis-related group in patients with detrusor hyperactivity and spinal cord injury ..... | 87  |
| <i>Stakanov P.A., Yakimets A.V., Ivanov S.V.</i><br>Idiopathic tinnitus as part of hypochondriacal disorders .....                                                                                                                                                                                         | 97  |
| <i>Shamalov N.A., Martynov M.Yu., Marskaya N.A., et al.</i><br>Fortelyzin in the treatment of acute ischemic stroke in patients $\geq 80$ years old: data from the observational study FORPI registry .....                                                                                                | 106 |
| <i>Cherebillo C.C., Kharitonova T.V., Yanishevsky S.N., Voznyuk I.A.</i><br>A multicenter, international observational study of the efficacy of Cytoflavin solution for intravenous administration in patients with ischemic stroke not receiving reperfusion therapy .....                                | 116 |
| <i>Khatkova S.E., Krainova J.S.</i><br>Experience of using Relatox in the complex rehabilitation of patients with lower limb spasticity after focal brain damage of various etiologies .....                                                                                                               | 126 |
| <i>Shavlovskaya O.A.</i><br>The effectiveness of citicoline in the treatment of cognitive disorders .....                                                                                                                                                                                                  | 136 |

*Shikh E.V., Shamalov N.A., Yanishevsky S.N., Shchukin I.A.*

|                                                                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Drug-drug interactions with Mexidol in patients with ischemic stroke: Analysis of data from randomized clinical trials ..... | 141 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## **METHODS OF INVESTIGATION AND DIAGNOSTICS**

*Galkin S.A., Kornetova E.G., Mednova I.A., Kornetov A.N., Ivanova S.A.*

|                                                                                                    |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Prognostic value of atherogenicity indices in schizophrenia patients with metabolic syndrome ..... | 155 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## **EXPERIMENTAL AND THEORETICAL PROBLEMS**

*Tyshchishina T.E., Kravchuk M.S., Omelchenko M.A., Fedorova O.V.*

|                                                                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Features of reference choice in the linguistic analysis of speech in the schizophrenia spectrum disorders ..... | 161 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

*Shternis Y.V., Mednova I.A., Petkun D.A., Kornetova E.G., Ivanova S.A.*

|                                                                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Serum NOS1AP concentration: association with clinical schizophrenia polymorphism and metabolic syndrome ..... | 167 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## **CASE REPORT**

*Mendelevich E.G., Bogdanov E.I., Mikhailova T.A., Akhunova A.G.*

|                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------|-----|
| Drop attacks: diagnostic crossovers and rare causes ..... | 174 |
|-----------------------------------------------------------|-----|

## **JUBILEES**

Odinak Miroslav Mikhailovich

|                                                                                                       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| (on the 80 <sup>th</sup> birthday of a corresponding member of the Russian Academy of Sciences) ..... | 180 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

Piradov Mikhail Aleksandrovich

|                                          |     |
|------------------------------------------|-----|
| (on the 70 <sup>th</sup> birthday) ..... | 183 |
|------------------------------------------|-----|

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ «Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

## Роль актина/актин-связанных белков в составе внеклеточных везикул в механизмах опухолевой прогрессии и развитии лекарственно-индуцированной полинейропатии

© Гелена Валерьевна Какурина<sup>1,2</sup>, Наталья Валерьевна Юнусова<sup>1,2</sup>, Валерия Денисовна Воронина<sup>2</sup>,  
Наталья Олеговна Попова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск, Россия

### Резюме

Существенной проблемой в лечении опухолей различных локализаций является развитие полинейропатии, обусловленной нейротоксичностью химиопрепаратов. На данный момент нет точных специфических маркеров для мониторинга развития химиоиндуцированных осложнений. Обзор посвящен перспективе использования внеклеточных везикул как нового инструмента для прогноза развития химиоиндуцированной полинейропатии. Известно, что внеклеточные везикулы опосредуют межклеточную коммуникацию как в нормальных физиологических условиях, так и при различных патологических процессах, в том числе при прогрессировании опухоли. Механизмы развития химиоиндуцированной полинейропатии и вовлеченность в эти механизмы внеклеточных везикул остаются малоизученной областью. Активно обсуждается роль актинового цитоскелета и актин-связанных белков в судьбе различных внеклеточных везикул. Формирование и систематизация знаний об участии белков цитоскелета в процессах метаболизма внеклеточных везикул во взаимосвязи с механизмами нейротоксичности противоопухолевых препаратов позволит получить новые данные о патогенезе осложнений при химиотерапии. Резюмируя данные работ разных авторов, можно сделать вывод, что исследования в этом направлении откроют перспективу использования внеклеточных везикул в качестве не только диагностических, но и, возможно, терапевтических мишеней при противоопухолевой терапии.

**Ключевые слова:** актин-связанный белок, внеклеточные везикулы, рак, метастазирование, нейротоксичность, таксаны, препараты платины.

### Информация об авторах:

Какурина Г.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4506-9429>, e-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru

Юнусова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4595-4177>, e-mail: Bochkarevanv@oncology.tomsk.ru

Воронина В.Д. — <https://orcid.org/0009-0009-4665-1961>, e-mail: herman.virtt@gmail.com

Попова Н.О. — <https://orcid.org/0000-0001-5294-778X>, e-mail: popova75tomsk@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Воронина В.Д. — e-mail: voronina.vlrs@gmail.com

### Как цитировать:

Какурина Г.В., Юнусова Н.В., Воронина В.Д., Попова Н.О. Роль актина/актин-связанных белков в составе внеклеточных везикул в механизмах опухолевой прогрессии и развитии лекарственно-индуцированной полинейропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):7–12. <https://doi.org/10.17116/jnevro20261260317>

## Role of actin/actin-binding proteins in extracellular vesicles in mechanisms of tumor progression and development of drug-induced polyneuropathy

© G.V. Kakurina<sup>1,2</sup>, N.V. Yunusova<sup>1,2</sup>, V.D. Voronina<sup>2</sup>, N.O. Popova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, a subdivision of the Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

### Abstract

A major challenge in treating tumors is the development of polyneuropathy caused by the neurotoxicity of chemotherapy agents. Currently, there are no specific markers to monitor chemotherapy-induced complications. This review examines the potential of extracellular vesicles as predictive tools for chemotherapy-induced polyneuropathy. Extracellular vesicles facilitate intercellular communication in both normal and pathological conditions, including tumor progression. However, the mechanisms underlying chemotherapy-induced polyneuropathy and the involvement of extracellular vesicles remain unclear. The roles of the actin cytoskeleton and actin-binding proteins in extracellular vesicle dynamics are still under investigation. Advancing our understanding of cytoskeletal proteins in extracellular vesicle metabolism, alongside the neurotoxic effects of antitumor agents, may offer new insights into the pathogenesis of chemotherapy complications. This research could enable the use of extracellular vesicles as both diagnostic markers and therapeutic targets in cancer treatment.

**Keywords:** actin-binding protein, extracellular vesicles, cancer, metastasis, neurotoxicity, taxanes, platinum-based agents.

**Information about the authors:**

Kakurina G.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4506-9429>, e-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru  
Yunusova N.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4595-4177>, e-mail: Bochkarevanv@oncology.tomsk.ru  
Voronina V.D. — <https://orcid.org/0009-0009-4665-1961>, e-mail: herman.virtt@gmail.com  
Popova N.O. — <https://orcid.org/0000-0001-5294-778X>, e-mail: popova75tomsk@mail.ru  
**Corresponding author:** Voronina V.D. — e-mail: voronina.vlrs@gmail.com

**To cite this article:**

Kakurina GV, Yunusova NV, Voronina VD, Popova NO. Role of actin/actin-binding proteins in extracellular vesicles in mechanisms of tumor progression and development of drug-induced polyneuropathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):7–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20261260317>

**ВВ как новый диагностический инструмент**

К основным внеклеточным везикулам (ВВ) относятся экзосомы, апоптотические тельца, микровезикулы, эктосомы и амфисомы. Их объединяет процесс формирования из клеточной мембраны путем последовательных событий, включающих инициацию, формирование внутриклеточного мультивезикулярного тельца и секреции (экзоцитоз) [1, 2]. Секретируемые ВВ в своем составе несут различные молекулы — ДНК, кодирующие и некодирующие РНК, специфические белки, в том числе ферменты, различные метаболиты, цитозольные белки и др. Наибольший научный интерес представляют экзосомы, которые рассматриваются в качестве диагностических и терапевтических мишеней [3].

Образование экзосом является многоступенчатым процессом и включает в себя этап образования внутриклеточных мультивезикулярных телец, которые сливаются с плазматической мембраной материнской клетки и секретируются во внеклеточное пространство. Функции экзосом зависят от типа клеток и, соответственно, мембрана и содержимое ВВ схожи по составу с мембраной и цитозольным содержимым материнской клетки [1], что имеет большое значение в определении судьбы клеток-реципиентов [4].

На протяжении нескольких лет в литературе [5] активно обсуждается участие экзосом в реализации различных клеточных функций при физиологических и патологических состояниях, где они рассматриваются как диагностически ценные биомаркеры, в том числе при злокачественных новообразованиях [4, 6]. Показано участие экзосом на всех этапах опухолевой прогрессии, в формировании микроокружения опухоли и ее пролиферативного потенциала, а также в метаболическом перепрограммировании опухолевых клеток [4].

Таким образом, экзосомы рассматриваются как потенциально новый класс маркеров для малоинвазивной диагностики и мониторинга опухолевого процесса [7]. Учитывая природу их происхождения, экзосомы могут применяться не только как маркеры, но и как терапевтические мишени, а также как инструменты для противоопухолевой терапии при злокачественном росте. Однако ряд вопросов остается открытым, что определяет актуальность исследования биологии экзосом, в том числе неизвестны функциональная роль и судьба груза, переносимого ВВ, в том числе входящих в их состав белков цитоскелета. Недостаточно изучены аспекты регуляции процессов, участвующих в образовании экзосом опухолевого происхождения, — эндоцитоза и экзоцитоза, не предложены маркеры этих процессов.

**Формирование ВВ (эндоцитоз и экзоцитоз)**

Формирование экзосом начинается с инвагинации плазмалеммы в чашеобразную структуру, куда включаются внеклеточные и поверхностные белки, например рецепторы и их лиганды. Этот этап, в котором участвуют аппарат Гольджи и эндоплазматическая сеть, заканчивается образованием первичной сортирующей эндосомы (ESE). Известно, что формирование эндосомы может проходить с помощью фагоцитоза, макропиноцитоза или клатрин-зависимого рецептор-опосредованного эндоцитоза. При этом в этот процесс вовлечены белки плазмалеммы и белки актинового цитоскелета [4, 8].

Второй этап заключается в созревании ESE в поздние эндосомы, после чего идет формирование мультивезикулярных телец, в которых идет распределение содержимого для дальнейшего преобразования — деградации при слиянии с лизосомой или рециркуляции, формирования экзосом или других ВВ, которые сливаются с клеточной мембраной и секретируются наружу [9]. В этом случае экзосомы нагружаются разнообразными биологически активными молекулами, включая ДНК, различные формы РНК, различные белки и цитокины, для транспортировки к клеткам-мишеням [4]. Таким образом, актиновый цитоскелет клетки и белки, с ним ассоциированные, участвуют на всех этапах формирования экзосом и последующего их поглощения клетками-мишенями.

Полагают, что доминирующим механизмом интернализации экзосом является эндоцитоз, после которого экзосома сливается с эндосомальной системой. Дальнейший путь интернализированной экзосомы зависит от ее содержимого, что определяет актуальность изучения ВВ в качестве инструмента противоопухолевого лечения и диагностического инструмента. Однако механизмы обмена ВВ, включая эндоцитоз и экзоцитоз, практически не изучены, и неизвестно, является ли весь процесс стохастическим или специфичным для клеток, которые их поглощают [10].

Показано, что ВВ могут транспортироваться из крови через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и обратно посредством транцитоза. *In vivo* и *in vitro* ВВ, полученные из клеток рака молочной железы, интернализируются в эндотелиальные клетки ГЭБ посредством клатрин-опосредованного эндоцитоза. В процессе рециркуляции эти ВВ сортируются для экзоцитоза с помощью белков Rab, которые относятся к белкам семейства ГТФаз, ключевым регуляторам мембранного транспорта [11]. Считается, что циркуляция ВВ может играть роль в создании микроокружения опухоли еще до начала процессов метастазирования [10, 12]. Таким образом, ВВ обоснованно рассматриваются как независимые предикторы прогрессирования опухолевого процесса, а именно метастазирования.

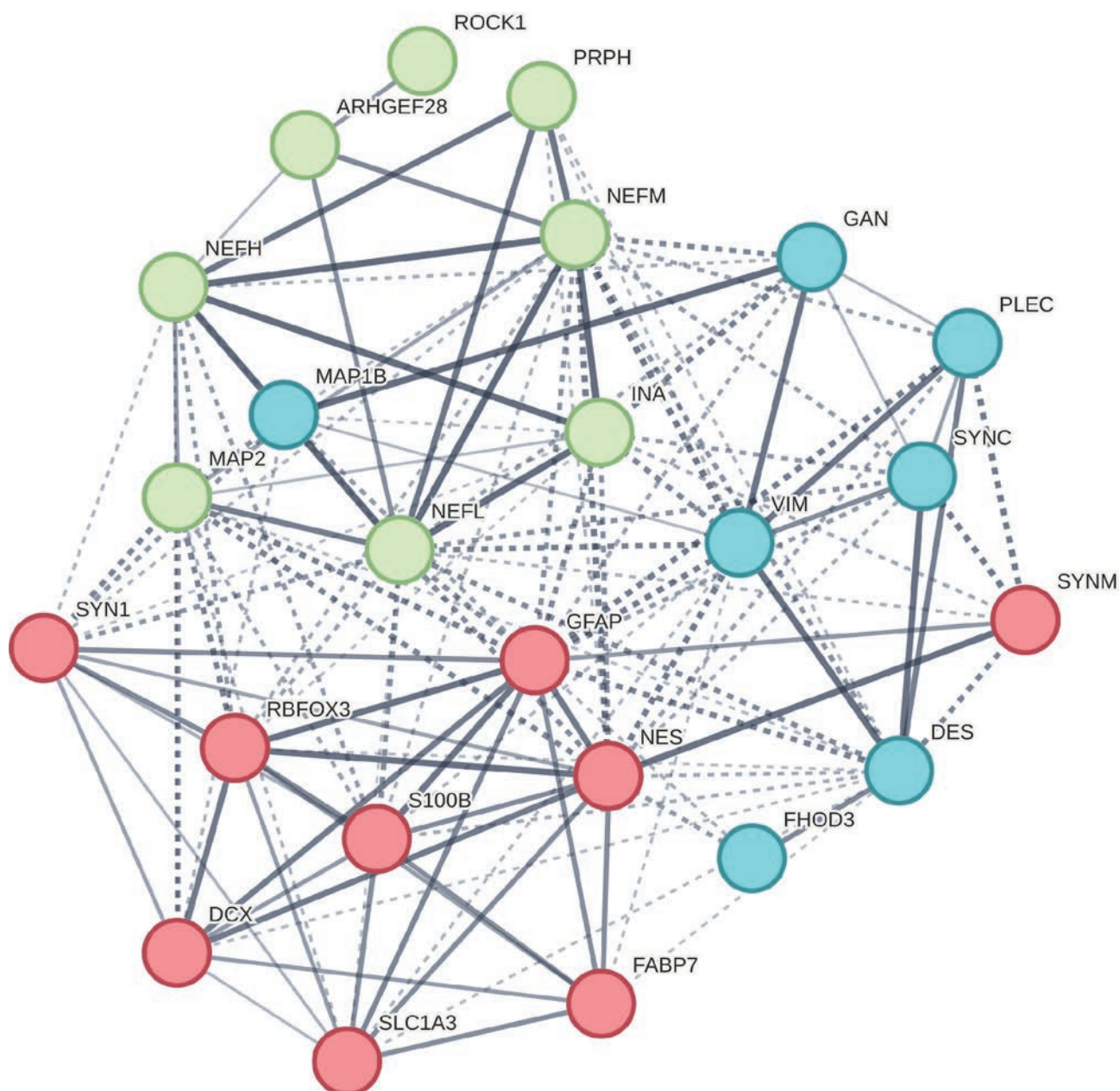


**Рис. 1. Белки цитоскелета в сети межбелковых взаимодействий.**  
Рисунок построен на основе анализа аннотированной базы данных <https://string-db.org/>.  
**Fig. 1. Cytoskeleton proteins in the network of inter-protein interactions.**  
The figure is based on the analysis of the annotated database <https://string-db.org/>.



К статье Г.В. Какуриной и соавт. «Роль актина/актин-связанных белков в составе внеклеточных везикул в механизмах опухолевой прогрессии и развитии лекарственно-индуцированной полинейропатии»

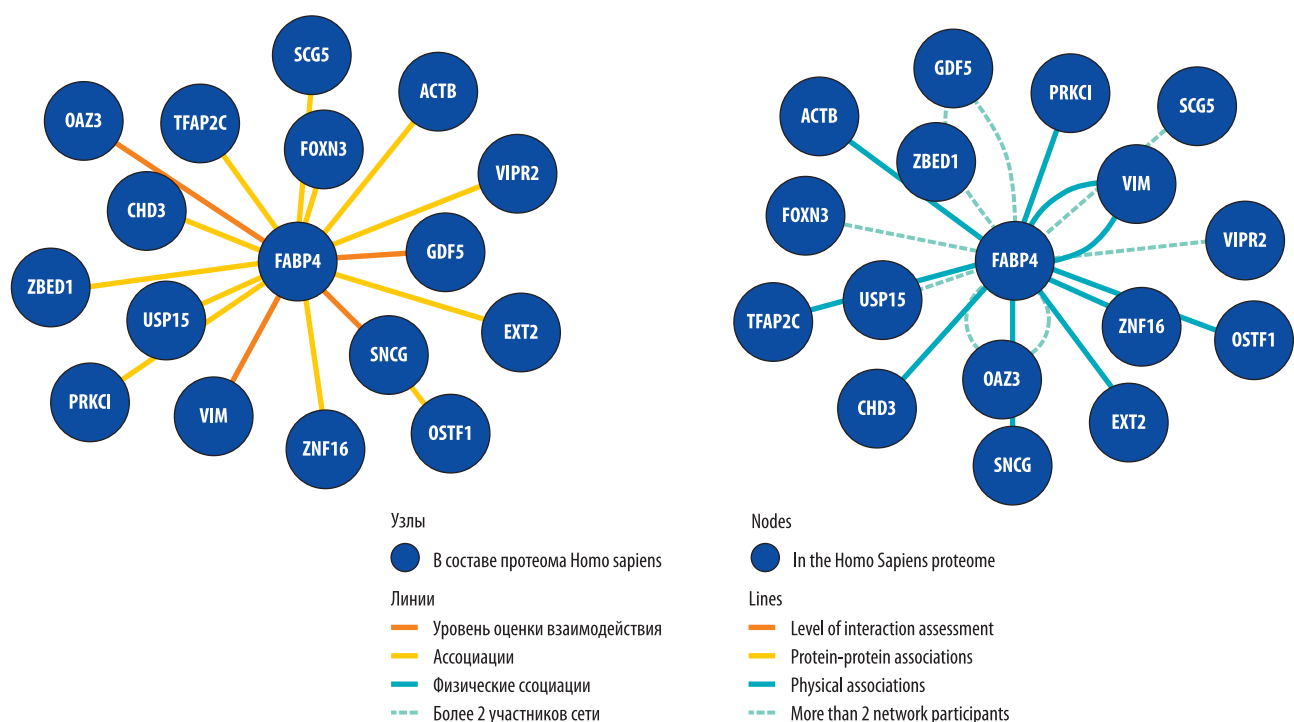


Рис. 2. Связь виментина с адипоцитарным белком, связывающим жирные кислоты Fabp4, маркером эффективности терморadioхимиотерапии при раке средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки.

Рисунок построен в аннотированной базе данных IntAct (<https://www.ebi.ac.uk>).

Fig. 2. The association between vimentin and an adipocyte protein that binds Fabp4 fatty acids may serve as a marker of the effectiveness of thermoradiochemotherapy in patients with cancer of the middle and lower rectal ampulla.

The figure is based on the analysis of the IntAct annotated database <https://www.ebi.ac.uk>.

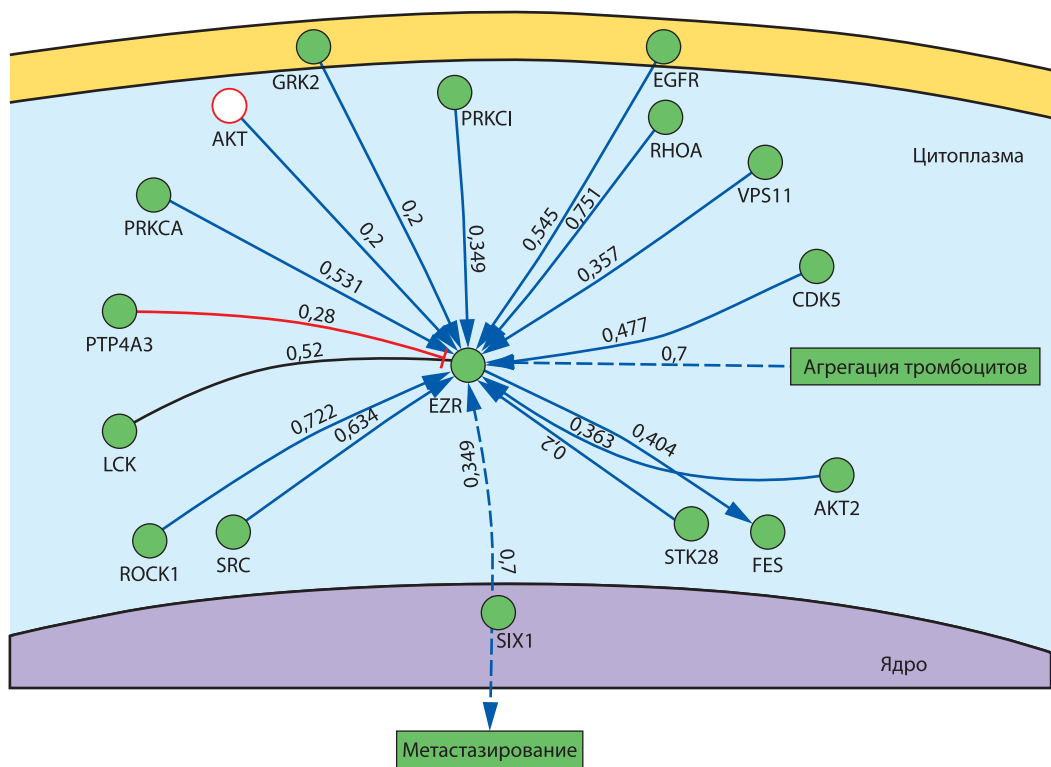


Рис. 3. Сеть сигнальных белков и актин-ассоциированного белка эзрина как пример участия белков цитоскелета в сигнальной трансдукции.

Рисунок построен согласно аннотированной базе данных <https://signor.uniroma2.it> [33].

Fig. 3. Network of signaling proteins and actin-associated protein ezrin, as an example of the involvement of cytoskeleton proteins in signaling transduction.

The figure is based on the annotated database <https://signor.uniroma2.it> [33].

### Роль актин-связанных белков в судьбе ВВ

Многочисленные данные свидетельствуют об участии белков цитоскелета в транспорте ВВ [13], а значит и в формировании межклеточной коммуникации, которая осуществляется различными ВВ [1, 2]. Показано, что актин и другие белки цитоскелета не только участвуют в процессах экзоцитоза и эндоцитоза ВВ, но и входят в состав этих везикул. Так, методами двумерной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии высокого разрешения показано, что выделяемые остеокластами ВВ богаты актином и актин-связанными белками (АСБ), среди которых есть кофилин, профилин и гельзолин. Функция и значение АСБ в составе ВВ неизвестны, однако изучение их роли в судьбе ВВ может быть ключом как к их формированию, так и, соответственно, к пониманию функции ВВ и, возможно, их применения в клинической практике [14].

Существуют единичные данные о том, что некоторые из АСБ, например филамин А, участвуют в регуляции включения тканевого фактора (ТФ) в ВВ, а подавление экспрессии этого белка приводит к увеличению экзоцитоза ВВ. Экспрессируемый опухолевыми клетками ТФ участвует в инициации каскада коагуляции, что коррелирует с агрессивностью опухоли, включая рост первичной опухоли, инвазию и метастазирование [15]. Гидролаза RhoA, один из ключевых регуляторов ремоделирования цитоскелета в опухолевых клетках, участвует в RhoA/ROCK-зависимом сигнальном пути образования ВВ в опухолевых клетках, при этом способствует фосфорилированию LIMK и далее кофилина, что опосредует миграцию опухолевых клеток. Причем RhoA и ROCK участвуют в стимуляции более агрессивного амебoidalного типа локомоции опухолевых клеток [16, 17]. Также эта гидролаза связана с кавеолином-1, катенином и протеинфосфатазой PPP1R12A [https://thebiogrid.org].

На настоящий момент в базе данных <https://amigo.geneontology.org> (GO:0070062, GO:1990182) отмечено более 700 белков, участвующих в биогенезе экзосом, в том числе: различные изоформы актина, кофилин-1 (ACTB), белок-1 множественной лекарственной устойчивости (ABCC1), различные актин-связанные белки: талин (TLN1), тубулин (TUBB), актин-связывающий белок WASF2, коронин (CORO1A), белок, связывающий F-актин, винкулин (VCL), филамин А (FLNA), бета-субъединица белка, кэспирующего F-актин (CAPZB), фасцин (FSCN1), профилин (PFN1), гельзолин (GSN), эзрин (EZR), аденилатциклаза-ассоциированный протеин 1 (CAP1). Также определены 22 белковых продукта генов, участвующих в регуляции секреции экзосом эпителием желудочно-кишечного тракта, в том числе белки цитоскелета: цитоплазматическая изоформа актина (ACTB), цитокератин -1, -9, -10, тубулин бета-4В (TUBB4B).

Считается, что экзосомы могут индуцировать передачу сигналов специфично в определенных клетках-реципиентах. Экзосомы опухолевого происхождения несут функциональный молекулярный груз, который может состоять из различных онкогенных молекул, в том числе микроРНК, мРНК, фрагментов ДНК и белков, таких как Discg, рибонуклеаза-III, участвующая в процессинге РНК, фермент лактатдегидрогеназа В, неорганическая пирофосфатаза 1 (PPA1) и др. [18, 19]. Интересно, что PPA1 активирует передачу сигналов PI3K/Akt-пути, что ведет к усилению свойств стволовости опухолевых клеток при колоректальном раке. PPA1, являясь активатором

энергетического метаболизма, может быть как маркером, так и мишенью для разработки способов противоопухолевой терапии [20]. Масс-спектрометрический анализ экзосом, выделенных из В-клеток человека, показал наличие в них ферментов метаболизма глюкозы глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы,  $\alpha$ -енолазы, фруктозо-бисфосфатазы А, белков теплового шока hsc-70, -90, фактора элонгации трансляции белка EF1A и белков цитоскелета  $\alpha$  и  $\beta$  тубулина и актина, белков семейства ERM (эзрин — радиксин — моэзин) [21].

В целом участие экзосом в инициации злокачественной трансформации, поддержке опухолевого роста и диссеминации опухолевых клеток, возможно, предполагает новый эволюционный механизм, в рамках которого клетки опухоли перепрофилируют метаболические пути, способствующие их выживанию, пролиферации и опухолевой прогрессии [19].

### Актин и АСБ в механизмах развития лекарственно-индуцированной полинейропатии

Противоопухолевая терапия включает разные виды и режимы химиотерапии, которая используется в качестве монотерапии или в комбинации с оперативным вмешательством и/или лучевой терапией. Рост применения противоопухолевых химиотерапевтических препаратов определил важную клиническую проблему в онкологической практике — развитие серьезных побочных эффектов. Развитие таких осложнений приводит к необходимости корректировать дозу химиопрепаратов и длительность их применения, что негативно отражается на исходе заболевания. К основным и наиболее серьезным осложнениям химиотерапевтического лечения относятся кардиотоксичность и нейротоксичность.

У 19–85% онкологических больных развивается химиоиндуцированная полинейропатия, при этом у 70% уже на 1-м месяце лечения наблюдается периферическая нейропатическая боль [22]. Большинство противоопухолевых агентов легко проникает через ГЭБ, накапливаясь в ганглиях заднего корешка и вызывая различные повреждения. Аксоны нейронов этих ганглиев и шванновские клетки в составе периферических нервов контактируют с цитостатиками напрямую. Наиболее нейротоксичным эффектом обладают препараты платины и таксаны. К молекулярным механизмам, обуславливающим развитие химиоиндуцированной нейротоксичности, относят как прямое повреждающее действие на ДНК с образованием аддуктов ДНК, так и опосредованное через индукцию окислительного стресса повреждение митохондрий и эндоплазматического ретикула [23]. Дисфункция ионного гомеостаза, индуцированная препаратами платины, может также вызывать PI3K-mTOR-ассоциированную экспрессию цитокинов, интерлейкинов -6, -1 $\beta$  и фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ). В конечном итоге запускаются воспалительные процессы и далее — гибель клеток через некроз или апоптоз.

К биомаркерам нейротоксичности часто относят глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), белок, ассоциированный с микротрубочками (MAP-2), основной белок миелина (MBP), белок, ассоциированный с микротрубочками (TAU), продукт распада спектрина (SBDP-145), убиквитин С-концевую гидролазу (UCH-L1) и другие маркеры повреждения ЦНС [24]. Однако в клинических реко-

мендациях до сих пор отсутствуют специфические биомаркеры для прогноза нейротоксичности и дальнейшего мониторинга больных после лечения химиотерапией. Также существует потребность в биомаркерах для дифференциальной диагностики нейротоксичности противоопухолевых препаратов и нейродегенеративных заболеваний, включая другие заболевания, связанные с повреждением ЦНС, например, черепно-мозговую травму.

Для определения предикторов нейротоксичности противоопухолевой терапии важно установить механизмы их повреждающего действия, с включением различных молекулярно-генетических и биологических составляющих этих эффектов. Например, механизм действия таксанов основан на ингибировании деполимеризации микротрубочек, что препятствует митотической активности [25]. Микротрубочки из  $\alpha$ - и  $\beta$ -тубулина и белков, ассоциированных с тубулином, входят в состав белков цитоскелета и участвуют вместе с другими белками цитоскелета в реализации множества клеточных функций, в том числе локомоции клеток, внутриклеточном транспорте, пролиферации, апоптозе, а также эндоцитозе и экзоцитозе [26]. Известно, что все процессы эндоцитоза и экзоцитоза тесно связаны с механизмами образования ВВ [1, 2], и также ассоциированы с изменениями в динамике цитоскелета [4, 8, 17]. Поэтому участие цитоскелета в ответе на цитотоксическое действие таксанов вполне оправдано. Из белков цитоскелета большое значение имеет, например, определение виментина как маркера эпителиально-мезенхимального перехода, характерного для этапов злокачественной трансформации и метастазирования [17]. Внутриклеточный белок промежуточных филаментов III типа GFAP является нейроспецифическим маркером повреждения астроглии, в том числе при злокачественных опухолях мозга у пациентов с глиобластомой, и обладает высокими специфичностью и чувствительностью [26].

#### Ассоциированные с белками цитоскелета механизмы лекарственно-индуцированной полинейропатии

Механизмы химио-индуцированной нейропатии, кроме митохондриальной дисфункции, включают еще такие процессы, как демиелинизация и дегенерация аксонов, изменение аксонального транспорта, иммуноопосредованные процессы, активацию микроглии и индукцию хронического воспаления [27]. Сывороточными маркерами при рассеянном склерозе, при котором наблюдается острая демиелинизация, предлагаются белки цитоскелета нейронов, а именно легкая цепь нейрофиламентов (NfL) и астроцитов (GFAP) [28]. Интересно, что оба белка взаимосвязаны и также связаны с белком НТТ (гентингтин), который может играть роль в транспорте, опосредованном микротрубочками, и образовании аутофагосом [29]. Согласно базе данных <https://string-db.org>, NfL и GFAP также связаны с белками промежуточных филаментов виментином (VIM) и нестином (NEFL) (рис. 1 на цв. вклейке, Приложение 1 на сайте журнала ([https://www.mediasphera.ru/upload/medialibrary/files/kakurina\\_app1\\_Nv\\_03-26.xls](https://www.mediasphera.ru/upload/medialibrary/files/kakurina_app1_Nv_03-26.xls))). Виментин в свою очередь связан с такими актин-связанными белками, как FSCN1 и плектин (PLEC). FSCN1 играет важную роль в реорганизации актинового цитоскелета и клеточной подвижности, что позволило рассматривать этот белок как маркер различных патологических процессов, в том чис-

ле нейродегенерации [17, 30, 31]. Плектин, участвующий в патогенезе различных миодистрофий, является своеобразным линкером между тремя различными цитоскелетными системами: микротрубочками, актиновыми филаментами и промежуточными филаментами [32].

Согласно базе данных IntAct (<https://www.ebi.ac.uk>), виментин связан с адипоцитарным белком (Fabp4), связывающим жирные кислоты (рис. 2 на цв. вклейке, Приложение 2 на сайте журнала ([https://www.mediasphera.ru/upload/medialibrary/files/kakurina\\_app2\\_Nv\\_03-26.xls](https://www.mediasphera.ru/upload/medialibrary/files/kakurina_app2_Nv_03-26.xls))), который используется как маркер экзосом адипоцитарного происхождения, которые в свою очередь предлагаются как маркеры эффективности терморадиксимиотерапии при раке средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки [10].

При анализе базы данных <http://microvesicles.org>/extracellular\_vesicle\_markers в составе микровезикул детектированы такие актин-связанные белки, как кофилин-1 (CFL1), миезин (MSN), эзрин (EZR) и аденилил-ассоциированный протеин-1 (CAP1), профилин (PFN1). Функция включенных в экзосомы белков, ассоциированных с цитоскелетом, неизвестна, но учитывая, что цитоскелет участвует в передаче сигналов, возможно, эти белки важны для клеточных мишеней, на которые нацелены экзосомы. Например, согласно базе данных сигнальных путей <https://signor.uniroma2.it>, линкерный белок эзрин имеет достаточно большую сеть сигнальных белков и участвует в передаче сигналов в клетку для реализации процессов метастазирования (рис. 3 на цв. вклейке, Приложение 3 на сайте журнала ([https://www.mediasphera.ru/upload/medialibrary/files/kakurina\\_app3\\_Nv\\_03-26.xls](https://www.mediasphera.ru/upload/medialibrary/files/kakurina_app3_Nv_03-26.xls))).

Еще одним механизмом лекарственно-индуцированной полинейропатии является митохондриальная дисфункция. Так, цисплатин напрямую связывается с митохондриальной ДНК, образуя аддукты, которые ингибируют ее репликацию и нарушают морфологию митохондрий. Далее происходит нарушение синтеза АТФ и накопление активных форм кислорода, что влияет на функционирование эндоплазматического ретикула — внутриклеточного депо ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Нарушение внутриклеточного гомеостаза  $\text{Ca}^{2+}$  может вести к нейродегенеративным изменениям, в том числе дисрегуляции кальций-зависимого сигнального пути mTOR. В частности,  $\text{Ca}^{2+}$  и кальмодулин стимулируют активность mTOR-сигналинга, вызывая транскрипцию генов провоспалительного секрета. Показано, что сигнальный путь АКТ/mTOR участвует в развитии реактивного астроглиоза и активации процессов аутофагии [34]. Роль и молекулярные механизмы участия актинового цитоскелета и белков, ассоциированных с актином, в регуляции сигнальных каскадов и митохондриальной функции остаются малоизученными. Например, гиперактивация сигнального пути PI3K/АКТ инициирует наработку активных форм кислорода в митохондриях и снижает жизнеспособность клеточной линии CLL (хронический лимфоцитарный лейкоз) [35]. Учитывая возможную связь в сигнальной трансдукции эзрина и АКТ, согласно базе данных Signor (рис. 3), упаковка этих молекул в экзосомы важна для реализации эффектов препаратов цисплатины. Хотя неизвестны направленность и маркеры этого процесса, но, возможно, что изменение подхода к изучению процессов генерации, транспортировки и доставки экзосом с включением белков, обеспечивающих динамику цитоскелета клетки, будет полезным с теоретической и практической точек зрения.

Таким образом, изучение белков цитоскелета может быть полезным при разработке способов прогноза цито-

токсичности химиопрепаратов и, возможно, будет способствовать появлению новых подходов в таргетной терапии. Однако нет данных, объединяющих знания об участии белков цитоскелета в процессах эндоцитоза и экзоцитоза и роли ВВ в патогенезе нейротоксичности и кардиотоксичности. Исследования в этом направлении позволят не только получить новые знания о формировании этих осложнений химиотерапии, но и оценить возможность использования ВВ как диагностических или терапевтических мишеней при противоопухолевой терапии.

## Заключение

В течение многих лет экзосомы считались «мешками для мусора», с помощью которых клетка избавляется от ненужного и отработанного груза. Однако в 2007 г. было показано, что экзосомы несут мРНК и микроРНК и могут сливаться с клетками-реципиентами для транспорта этого груза в цитозоль, модулируя их жизнедеятельность. Известно, что актин и ассоциированные с ним белки участвуют в судьбе экзосом на всех этапах — в формировании и транспортировке, процессах эндоцитоза и экзоцитоза. При этом образование специфических

структур плазматической мембраной, которое требует активной перестройки цитоскелета, может служить платформой для шеддинга экстраклеточных везикул. Таким образом, для обоснования цели и возможности использования ВВ как маркеров патологического процесса, так и, возможно, с терапевтической целью, например мониторинга нейротоксичности при химиотерапии, необходимо детально изучить вовлеченность белков цитоскелета в процессы реализации эффектов экзосомальной доставки «груза».

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования — Какурина Г.В., Юнусова Н.В.; сбор и обработка материала — Какурина Г.В.; статистический анализ данных — Воронина В.Д.; написание текста — Какурина Г.В., Юнусова Н.В.; научное редактирование — Юнусова Н.В., Попова Н.О.  
**Authors contribution:** study design and concept — Kakurina G.V.; Yunusova N.V.; data collection and processing — Kakurina G.V.; statistical analysis — Voronina V.D.; text writing — Kakurina G.V., Yunusova N.V.; scientific editing — Kakurina G.V., Yunusova N.V., Popova N.O.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Палкина Н.В., Зенаишвили Р.Д., Рукша Т.Г. Роль экзосом в диагностике и лечении иммуноопосредованных дерматозов, лечении кожных ран и алопеции. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2024;100(2):8-17. Palkina NV, Zenaishvili RD, Ruksha TG. The role of exosomes in the diagnostics and treatment of immune mediated skin disorders, wounds and alopecia. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2024;100(2):8-17. (In Russ.). <https://doi.org/10.25208/vdv11876>
2. Yadav A, Nandy A, Sharma A, et al. Exosome Mediated Cell-Cell Crosstalk in Tissue Injury and Repair. *Results and Problems in Cell Differentiation*. 2024;73:249-297. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-62036-2\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-031-62036-2_12)
3. Palakurthi SS, Shah B, Kapre S, et al. A comprehensive review of challenges and advances in exosome-based drug delivery systems. *Nanoscale Advances*. 2024;6:5803-5826. <https://doi.org/10.1039/d4na00501e>
4. Shao M, Gao Y, Xu X, et al. Exosomes: Key Factors in Ovarian Cancer Peritoneal Metastasis and Drug Resistance. *Biomolecules*. 2024;14(9):1099. <https://doi.org/10.3390/biom14091099>
5. Simons M, Raposo G. Exosomes-vesicular carriers for intercellular communication. *Current Opinion in Cell Biology*. 2009;21(4):575-581. <https://doi.org/10.1016/j.ccb.2009.03.007>
6. Yunusova NV, Popova NO, Udintseva IN, et al. The Role of Intravesicular Proteins and the Protein Corona of Extracellular Vesicles in the Development of Drug-Induced Polyneuropathy. *Current Issues in Molecular Biology*. 2023;45(4):3302-3314. <https://doi.org/10.3390/cimb45040216>
7. Тамкович С.Н., Юнусова Н.В., Сомов А.К. и др. Сравнительный субпопуляционный анализ экзосом плазмы крови больных злокачественными новообразованиями. *Биомедицинская химия*. 2018;64(1):110-114. Tamkovich SN, Yunusova NV, Somov AK, et al. Comparative sub-population analysis of exosomes from blood plasma of cancer patients. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2018;64(1):110-114. (In Russ.). <https://doi.org/10.18097/PBMC20186401110>
8. Корнилова Е.С. Рецептор-опосредованный эндоцитоз и цитоскелет (обзор). *Биохимия*. 2014;79(9):1079-1094. Kornilova ES. Receptor-mediated endocytosis and cytoskeleton. *Biokhimiya*. 2014;79(9):1079-1094. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0006297914090041>
9. Харченко М.В., Злобина М.В., Каменцева Р.С. и др. Микротрубочки и актиновые филаменты участвуют в обеспечении слияний и разделения везикул на эндоцитозном пути ЭФР-рецепторных комплексов. *Цитология*. 2020;62(5):356-366. Kharchenko MV, Zlobina MV, Kamentseva RS, et al. Microtubules and actin filaments facilitate fusions and separations of vesicles on the endocytic pathway of EGF-receptor complexes. *Tsitologiya*. 2020;62(5):356-366. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S004137712005003X>
10. Юнусова Н.В., Сваровский Д.А., Коновалов А.И. и др. Связь белков экзосом с эффективностью терморadioхимиотерапии у больных с избыточной массой тела и раком прямой кишки: пилотное проспективное когортное исследование. *Альманах клинической медицины*. 2024;52(2):66-76. Yunusova NV, Swarovsky DA, Konovalov AI, et al. Association of exosome proteins with the effectiveness of thermoradiochemotherapy in overweight and rectal cancer patients: a pilot prospective cohort study. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2024;52(2):66-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2024-52-013>
11. Morad G, Carman CV, Hagedorn EJ, et al. Tumor-Derived Extracellular Vesicles Breach the Intact Blood-Brain Barrier via Transcytosis. *ACS Nano*. 2019;13:13853-13865. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b04397>
12. Hurwitz SN, Rider MA, Bundy JL, et al. Proteomic profiling of NCI-60 extracellular vesicles uncovers common protein cargo and cancer type-specific biomarkers. *Oncotarget*. 2016;27(52):86999-87015. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13569>
13. Granger E, Mc Nee G, Allan V, et al. The role of the cytoskeleton and molecular motors in endosomal dynamics. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2014;31(100):20-29. <https://doi.org/10.1016/j.semdb.2014.04.011>
14. Holliday LS, Faria LP, Rody WJ Jr. Actin and Actin-Associated Proteins in Extracellular Vesicles Shed by Osteoclasts. *The International Journal of Molecular Sciences*. 2019;21(1):158. <https://doi.org/10.3390/ijms21010158>
15. Lima LG, Leal AC, Vargas G, et al. Intercellular transfer of tissue factor via the uptake of tumor-derived microvesicles. *Thrombosis Research*. 2013;132(4):450-456. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.07.026>

16. Li B, Antonyak MA, Zhang J, Cerione RA. RhoA triggers a specific signaling pathway that generates transforming microvesicles in cancer cells. *Oncogene*. 2012;8:31(45):4740-4749. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.636>
17. Kakurina GV, Kolegova ES, Shashova EE, et al. Relationship between the mRNA Expression Levels of Calpains 1/2 and Proteins Involved in Cytoskeleton Remodeling. *Acta Naturae*. 2020;12(1):110-113. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.10947>
18. Harshman SW, Canella A, Ciarlariello PD, et al. Characterization of multiple myeloma vesicles by label-free relative quantitation. *Proteomics*. 2013;13(20):3013-3029. <https://doi.org/10.1002/pmic.201300142>
19. Syn N, Wang L, Sethi G, et al. Exosome-mediated metastasis: from epithelial-mesenchymal transition to escape from immunosurveillance. *Trends in pharmacological sciences*. 2016;37(7):606-617. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.04.006>
20. Niu T, Zhu J, Dong L, et al. Inorganic pyrophosphatase 1 activates the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling to promote tumorigenicity and stemness properties in colorectal cancer. *Cell Signal*. 2023;108:110693. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2023.110693>
21. Wubbolts R, Leckie RS, Veenhuizen PT, et al. Proteomic and biochemical analyses of human B cell-derived exosomes. Potential implications for their function and multivesicular body formation. *The Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(13):10963-10972. <https://doi.org/10.1074/jbc.M207550200>
22. Was H, Borkowska A, Bagues A, et al. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Neurotoxicity. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;28:13:750507. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.750507>
23. Tian H, Ma D, Tan X, et al. Platinum and Taxane Based Adjuvant and Neo-adjuvant Chemotherapy in Early Triple-Negative Breast Cancer: A Narrative Review. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:770663. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.770663>
24. Кузьмин Е.А., Шамитко З.В., Пьявченко Г.А. и др. Биомаркеры нейровоспаления в диагностике черепно-мозговой травмы и нейродегенеративных заболеваний: обзор литературы. *Сеченовский вестник*. 2024;15(1):20-35. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.1.20-35>
25. Аполлонова В.С., Сидина Е.И., Ткаченко Е.В. и др. МикроРНК-зависимые механизмы резистентности клеток рака молочной железы к таксанам. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2022;18(3):52-63. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-3-52-63>
26. Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Митрофанов А.А. и др. Глиофибрилярный кислый белок в диагностике и прогнозе злокачественных глиальных опухолей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019;168(10):491-495. [https://doi.org/10.1038/168\(10\):491-495](https://doi.org/10.1038/168(10):491-495)
27. Lyubimova NV, Timofeev YS, Mitrofanov AA, et al. Gliofibrillary acid protein in the diagnosis and prognosis of malignant glial tumors. *Byulleten' e'ksperimental'noj biologii i mediciny*. 2020;168(10):491-495. (In Russ.).
28. Helson L. Radiation-induced Demyelination and Remyelination in the Central Nervous System: A Literature Review. *Anticancer Research*. 2018;38(9):4999-5002. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12818>
29. Thebault S, Fereshtehnejad SM, Bergman HP, et al. The combination of CSF neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein improves the prediction of long-term confirmed disability worsening in multiple sclerosis. *Scientific Reports*. 2024;14(1):29135. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75290-8>
30. Martin DD, Heit RJ, Yap MC, et al. Identification of a post-translationally myristoylated autophagy-inducing domain released by caspase cleavage of huntingtin. *Human Molecular Genetics*. 2014;23(12):3166-3179. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu027>
31. Колегова Е.С., Какурина Г.В., Костромицкий Д.Н. и др. Увеличение экспрессии мРНК и содержания актинсвязывающих белков профиллина, фасцина и эзрина способствует метастазированию немелкоклеточного рака легкого. *Молекулярная биология*. 2020;54(2):285-292. <https://doi.org/10.1134/S0026893320020065>
32. Kolegova ES, Kakurina GV, Kostromitskiy DN, et al. Increases in mRNA and protein levels of the genes for the actin-binding proteins profilin, fascin, and ezrin promote metastasis in non-small cell lung cancer. *Molekulyarnaya biologiya*. 2020;54(2):285-292. (In Russ.).
33. Li CH, Chan MH, Liang SM, et al. Fascin-1: Updated biological functions and therapeutic implications in cancer biology. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2022;17(2):100052. <https://doi.org/10.1016/j.bbadv.2022.100052>
34. Zrelski MM, Kustermann M, Winter L. Muscle-Related Plectinopathies. *Cells*. 2021;19:10(9):2480. <https://doi.org/10.3390/cells10092480>
35. Lo Surdo P, Iannuccelli M, Contino S, et al. SIGNOR 3.0, the Signaling network open resource 3.0: 2022 update. *Nucleic Acids Research*. 2023;51(D1):D631-D637. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac883>
36. Romagnolo A, Dematteis G, Scheper M, et al. Astroglial calcium signaling and homeostasis in tuberous sclerosis complex. *Acta Neuropathologica*. 2024;147(1):48. <https://doi.org/10.1007/s00401-024-02711-3>
37. Ecker V, Stumpf M, Brandmeier L, et al. Targeted PI3K/AKT-hyperactivation induces cell death in chronic lymphocytic leukemia. *Nature Communications*. 2021;12(1):3526. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23752-2>

Поступила 03.03.2025

Received 03.03.2025

Принята к печати 12.12.2025

Accepted 12.12.2025

## Сочетанные полинейропатии при сахарном диабете: роль токсических факторов

© Владимир Николаевич Храминин, Дина Руслановна Гилемханова, Анастасия Алексеевна Лищенко

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

### Резюме

Обзор посвящен обсуждению сочетанного поражения периферической нервной системы при сахарном диабете и воздействия дополнительных токсических факторов на развитие и течение диабетической полинейропатии (ДПН). Представлены особенности диагностики и лечения сочетанных полинейропатий. Акцент сделан на сочетании ДПН с воздействием алкоголя и лекарственной токсичностью.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, алкогольная полинейропатия, токсическая полинейропатия, ступенчатая терапия.

### Информация об авторах:

Храминин В.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-5161-7743>

Гилемханова Д.Р. — <https://orcid.org/0009-0002-4736-906X>

Лищенко А.А. — <https://orcid.org/0009-0009-0274-8526>

Автор ответственный за переписку: Храминин В.Н. — e-mail: [khramilin\\_rgm@gmail.com](mailto:khramilin_rgm@gmail.com)

### Как цитировать:

Храминин В.Н., Гилемханова Д.Р., Лищенко А.А. Сочетанные полинейропатии при сахарном диабете: роль токсических факторов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):13–24. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603113>

## Combined polyneuropathies in diabetes mellitus: the role of toxic factors

© V.N. Khramilin, D.R. Gilemkanova, A.A. Lishchenko

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

### Abstract

This review discusses combined involvement of the peripheral nervous system in diabetes mellitus and the impact of additional toxic factors on the development and course of diabetic polyneuropathy (DPN). Diagnostic and treatment features of combined polyneuropathies are presented. Particular emphasis is placed on the combination of DPN with alcohol exposure and drug-induced toxicity.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, alcoholic polyneuropathy, toxic polyneuropathy, stepwise therapy.

### Information about the authors:

Khramilin V.N. — <https://orcid.org/0000-0002-5161-7743>

Gilemkanova D.R. — <https://orcid.org/0009-0002-4736-906X>

Lishchenko A.A. — <https://orcid.org/0009-0009-0274-8526>

Corresponding author: Khramilin V.N. — e-mail: [Khramilin\\_RGMU@mail.ru](mailto:Khramilin_RGMU@mail.ru)

### To cite this article:

Khramilin VN, Gilemkanova DR, Lishchenko AA. Combined polyneuropathies in diabetes mellitus: the role of toxic factors. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):13–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603113>

Сахарный диабет (СД) представляет собой серьезную медико-социальную проблему общественного здравоохранения [1]. Повышение качества медицинской помощи и результатов лечения открывает возможность снизить значительное социально-экономическое и медицинское бремя СД, а также повысить качество жизни. Ключевым аспек-

том является снижение клинических и экономических последствий осложнений, связанных с СД, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), нефропатию, ретинопатию, когнитивные нарушения и нейропатию, которые являются основными причинами финансовых и медицинских последствий СД [2, 3].

Диабетическая нейропатия (ДН) проявляется симптомами дисфункции периферической нервной системы у больных СД при исключении всех других возможных причин ее развития [4]. Диабетическая дистальная сенсомоторная полинейропатия (ДПН), характеризующаяся потерей крупных и тонких миелинизированных и немиелинизированных нервных волокон, является одним из наиболее распространенных осложнений СД, поражая до половины пациентов с СД 1-го и 2-го типов [5–7]. ДПН характеризуется разнообразными фенотипическими проявлениями, часто начинающимися незаметно, но приводящими к серьезным последствиям, включая потерю чувствительности, нарушение повседневной активности и качества жизни, повышенный риск падений и переломов, язв стоп, ампутаций и сильную нейропатическую боль (НБ). Кроме того, ДПН ассоциирована с нарушениями сна, психологическими осложнениями, полипрагмазией, повышенным риском ССЗ, хронической болезни почек и общей смертностью [7–10].

Симптомы ДПН, о которых сообщают пациенты, варьируют от безболевого проявления до различных комбинаций, включая онемение, дизестезию, описываемую как покалывание и прострелы, или НБ, описываемую как жжение или колющие ощущения, включая вызванную боль с аллодинией или гипералгезией, что может сопровождаться нарушением сна и значительным снижением качества жизни [11, 12]. Возникновение НБ непредсказуемо и может быть первым проявлением заболевания. Нейропатическая боль развивается у 5–45 % больных СД 1-го типа и у 15–56 % больных СД 2-го типа, что контрастирует с распространенностью 7–10% в общей популяции [6, 13–16].

Клинические проявления нейропатии при СД крайне разнообразны и нередко имитируют различные заболевания, в связи с чем часто являются причиной обращения больных не к диabetологу, а к врачам других специальностей, что затягивает сроки назначения соответствующего лечения. Диабетическая полинейропатия гетерогенна по клиническому течению и паттерну поражения периферической нервной системы. В зависимости от первичного поражения толстых или тонких нервных волокон возможно различное начало, течение и клинические проявления ДПН [17]. Характерной чертой ДПН является симметричное снижение чувствительности. Степень сенсорных расстройств может колебаться от легких, субклинических (диагностируются только по изменениям электрофизиологических тестов) до тяжелых, сопровождающихся полной потерей чувствительности и дистальными парезами. На фоне симметричных сенсомоторных расстройств могут выявляться симптомы ДПН, в том числе и болевые. На основании наличия или отсутствия болевой нейропатической симптоматики с достаточной долей условности выделяют безболевую и болевую варианты ДПН. Типичная сенсомоторная или преимущественно сенсорная ДПН с смешанным паттерном поражения разных типов нервных волокон наиболее типична и составляет более 80% всех вариантов ДПН. Достаточно редким вариантом является острая сенсорная ДПН с преимущественным поражением тонких нервных волокон. Как болевая, так и безболевая формы ДПН тесно связаны с такими состояниями, как диабетическая нефропатия и ретинопатия, депрессия, расстройство сна и образование язвенных дефектов стоп.

У пациентов с СД высока частота сочетанного поражения периферической нервной системы. При верификации диагноза ДПН необходимо проводить дифферен-

циальный диагноз с целым рядом заболеваний: паранеопластические нейропатии (карцинома, миелома, лейкозы, лимфомы), травматические и компрессионные нейропатии, воспалительные нейропатии (лепра, саркоидоз, болезнь Лайма, ВИЧ-инфекция), метаболические/эндокринные нейропатии (уремия, пернициозная анемия, гипотиреоз, порфирия), нейропатии при васкулитах, токсические нейропатии (алкогольная, отравления тяжелыми металлами, лекарственные нейропатии), аутоиммунные нейропатии (хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, мультифокальная моторная нейропатия, синдром Гийена–Барре), наследственные нейропатии [19]. Болевые синдромы, которые могут имитировать болевую ДПН, включают тарзальный туннельный синдром, остеоартрит, идиопатическую дистальную нейропатию, эритромиелалгию (болезнь Митчелла). Наличие в анамнезе травмы, необъяснимой потери массы тела, злоупотребления некоторыми препаратами, недержание мочи и кала, применение системных глюкокортикостероидов, инфицирование ВИЧ, гипертермия выше 38 °С, наличие злокачественных новообразований являются поводами для консультации других специалистов. Другими поводами для обращения к специалистам являются диабетические мононейропатии, наличие моторных признаков и асимметрии клинических проявлений.

До 50% всех случаев поражения периферической нервной системы при СД имеют дополнительные причины [18–21]. В Rochesterском исследовании было показано, что в 10% случаев ДПН не связана с основным заболеванием [18]. Наиболее частыми вариантами полинейропатий (ПНП), не связанными с СД, были наследственные и алкогольная. В исследовании Р. Lozeron и соавт. [21], проведенном во Франции и включившем 100 пациентов с СД и симптомной ПНП, было показано, что в трети случаев имеются дополнительные причины поражения периферической нервной системы. Наиболее частыми вариантами ПНП оказались хроническая воспалительная демиелинизирующая, алкогольная и связанная с васкулитом [21]. В американском ретроспективном исследовании у 53% пациентов с СД была выявлена дополнительная причина ПНП. Более того, 25% пациентов имели больше чем одну дополнительную причину. Основными причинами ПНП были нейротоксические лекарства, злоупотребление алкоголем, дефицит витамина В<sub>12</sub> и нарушение функции почек [20].

Таким образом, достаточно часто имеется несколько причин развития разных типов ПНП при СД. Более того, необходимо принимать во внимание и возможность развития различных подтипов ПНП, и возможность развития острой болевой ПНП с преимущественным поражением тонких нервных волокон как вне связи с СД, так и индуцированной лечением СД. Крайне важным является детальный анализ анамнеза, жалоб пациента и полноценное неврологическое обследование [22].

Наиболее часто сочетанные ПНП выявляются при СД 2-го типа в пожилом возрасте. По данным регистра СД, на долю пациентов с СД 2-го типа в РФ приходится более 50% пациентов старше 65 лет, что делает особенно актуальной тему сочетанных ПНП [23]. Наличие множественных сопутствующих заболеваний будет оказывать аддитивное влияние на тяжесть ПНП. С большей тяжестью ДПН связаны повышенный уровень триглицеридов, курение, гипертония и ожирение [24]. В развитии и прогрессировании ДПН имеет значение баланс между регенераторным

потенциалом периферических нейронов и суммарным количеством воздействующих факторов поражения [25]. Среди последних помимо факторов риска, ассоциированных с гипергликемией, что типично для СД 1-го типа, большое значение имеют дополнительные факторы риска развития ДПН. Так, при СД 2-го типа большое значение в развитии ДПН отводится дислипидемии, дисметаболическим нарушениям, ассоциированным с висцеральным ожирением, факторам сердечно-сосудистого риска. Дефицит тиамина, витамина В<sub>12</sub>, магния и токсические воздействия (алкоголь, нейротоксичные препараты и вещества) могут значительно увеличить риск развития и прогрессирования ДПН, вносить существенные изменения в клиническую картину ПНП и снижать эффективность терапии.

Цель обзора — рассмотреть варианты сочетанного поражения периферической нервной системы при СД и воздействии дополнительных токсических факторов, особенности диагностики и лечения сочетанных полинейропатий.

### Алкоголь

Влияние алкоголя на риски осложнений и течение сопутствующих заболеваний при СД неоднозначно. Разовое употребление высоких доз алкоголя (>300 г) увеличивает риск острых осложнений СД, таких как гипогликемия, кетоацидоз, гиперосмолярная кома. При хроническом употреблении алкоголя увеличивается риск гипогликемии, лекарственных взаимодействий, эректильной дисфункции, повышения артериального давления (АД), усугубляется дислипидемия, наблюдается более тяжелое течение ПНП и более частое развитие НБ, есть данные о ее влиянии на общую и сердечно-сосудистую смертность. Потребление алкоголя ассоциировано с риском пролиферативной ретинопатии, ДПН и макроальбуминурии с U-образной зависимостью. Умеренно потребляющие (30—70 г алкоголя в неделю) имели более низкий риск микрососудистых осложнений с отношением шансов 0,60 (95% ДИ 0,37—0,99) для пролиферативной ретинопатии, 0,61 (95% ДИ 0,41—0,91) для ПНП и 0,36 (95% ДИ 0,18—0,71) для макроальбуминурии в многофакторных скорректированных моделях. Для ПНП выявлен повышенный риск (ОР 1,56; 95% ДИ 0,66—3,71) у пациентов, употребляющих >140 г алкоголя в неделю за 1—2 дня, в то время как у пациентов, употребляющих от 0 до 140 г алкоголя в неделю более чем за 3 дня, был самый низкий риск (ОР 0,61; 95% ДИ 0,43—0,85). Что интересно, частота употребления алкоголя была статистически значимо обратно связана с риском развития ПНП [26]. В масштабном финском исследовании показано, что злоупотребление алкоголем, особенно крепкими напитками, ассоциировано с риском диабетической нефропатии и ретинопатии, однако употребление алкоголя в прошлом, как и полное воздержание от алкоголя, также увеличивало риски в отличие от сниженных рисков при эпизодическом употреблении алкогольных напитков [27].

Частота ПНП среди госпитализированных больных с впервые выявленным СД 2-го типа, по нашим данным, достигает 43,1%, при этом истинная ДПН диагностируется у 31,2% обследованных, а у 11,9% пациентов ПНП носит смешанный характер. Употребление алкоголя не влияет на частоту развития ПНП в дебюте СД, однако в случае развития последней определяет ее более тяжелое течение [28]. Хроническое употребление алкоголя при СД 1-го типа вли-

яет на наличие ПНП с U-образной ассоциативной кривой [26], что, вероятно, может быть экстраполировано и на пациентов с СД 2-го типа [29]. Именно алкоголь наряду с СД является наиболее частой причиной дистальной сенсомоторной ПНП. Такие потенциальные причины ПНП в сочетании с СД, как, например, дефицит витамина В<sub>12</sub>, гипотиреоз или парапротеинемия, могут быть исключены с помощью соответствующих лабораторных исследований, но исторически тестирование на алкогольную этиологию в реальной практике практически не используется и/или не рекомендовано [30]. В США употребление алкоголя является следующей по распространенности причиной ПНП после СД [31—33]. Около 7% взрослых в США имеют алкогольную зависимость, у 65% из них развивается алкогольная ПНП [34].

В большинстве случаев потребление алкоголя можно оценить только на основании анамнеза пациента, что в большинстве случаев приводит к недооценке потребления алкоголя. Только при очень высоком текущем уровне потребления алкоголя можно заподозрить данный факт по повышенному уровню печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза), триглицеридов и мочевой кислоты или сниженному уровню магния и фолиевой кислоты. Однако при более умеренном потреблении алкоголя эти тесты обычно в норме. В настоящее время определение уровня этилглюкуронида в моче может быть использовано для оценки степени потребления алкоголя у пациентов с ДПН.

Алкогольная ПНП может сопровождаться НБ, что может быть связано с прямым токсическим действием этанола или его метаболитов на периферические нервные волокна [35] с сопутствующим дефицитом тиамина [36]. Патофизиология ДПН сложна и включает множество механизмов, такие как повреждение митохондрий, биоэнергетическая недостаточность, воспаление, инсулинорезистентность, метаболическое перепрограммирование, дислипидемия, нарушение липидного обмена и окислительный стресс. Повышение уровня конечных продуктов гликирования также является частью патогенеза, на который влияют генетические факторы, эпигенетическая регуляция и ожирение [37, 38]. Гиперваскуляризация и гиперактивация таламуса, вовлечение дорзальных спинальных ганглиев, патологические изменения микроглии, активация ноцицепторов конечными продуктами гликирования, центральная сенситизация и дисбаланс между активацией и торможением в нисходящих ноцицептивных путях потенцируют развитие НБ [30].

Факт употребления алкоголя оказывает существенное влияние на тяжесть существующей ДПН у пациентов с СД 2-го типа с использованием Торонтской шкалы нейропатии (TCSS), но не шкалы ранней нейропатии Юта (UENS). Стоит отметить, что шкала TCSS отражает как симптоматику, так и сочетанное поражение крупных и тонких нервных волокон, а UENS преимущественно ориентирована на поражение тонких нервных волокон [39].

Гетерогенность преимущественного повреждения миелинизированных и немиелинизированных нервных волокон при СД 1-го и 2-го типов описана в ряде исследований [40]. Вероятно, воздействие алкоголя обуславливает более грубое поражение толстых нервных волокон при СД 2-го типа, что косвенно отражается в более высоком балле TCSS. Для алкогольной ПНП в отсутствие дефицита тиамина типичны преимущественно сенсорное поражение

и медленное прогрессирование. В клинической симптоматике преобладают боли, жжение, возможно развитие поражения парасимпатической вегетативной системы, что рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза [41].

Экспериментальные исследования на животных без дефицита тиамина показали, что этанол или его метаболиты оказывают прямой токсический эффект, вызывая аксональную дегенерацию. Эти данные поддерживаются исследованиями у людей — алкогольная ПНП без сопутствующего дефицита тиамина развивается преимущественно по сенсорному типу с поражением тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон [35, 36]. В развитии алкогольной ПНП играют роль активация микроглии спинного мозга, окислительный стресс, повреждение свободными радикалами, активация mGlu5-рецепторов в спинном мозге, а также активация симпатoadренальной и гипоталамо-гипофизарной осей. Дефицит питательных веществ, особенно тиамина, и/или прямое токсическое действие алкоголя и его метаболитов (особенно ацетальдегида) на нерв могут играть важную роль [42].

Таким образом, существуют как совпадения, так и существенные различия в патофизиологии алкогольной и диабетической ПНП, что позволяет предположить, что повреждение периферических нервов на фоне этих факторов, вероятно, является аддитивным [43]. Фактический порог потребления алкоголя для развития алкогольной ПНП неизвестен. Наиболее важным фактором риска является суммарная доза алкоголя и длительность употребления. Другими факторами риска являются генетика, мужской пол и тип потребляемого алкоголя (риск выше для вина, чем для пива или крепких спиртных напитков) [43]. Панкреатогенный СД, как и СД 1-го типа, развившийся остро, практически исключает вероятность развития именно ДПН в первые 5 лет заболевания. Полинейропатия у пациентов с перенесенным панкреонекрозом и развившимся СД чаще всего имеет алкогольную этиологию.

Несмотря на различия в патофизиологии ПНП, клинические проявления практически неразличимы. Как алкогольная, так и диабетическая ПНП проявляется сходной симптоматикой в виде онемения, покалывания, боли и возможного нарушения двигательной функции пальцев ног. Неврологическое обследование в обоих случаях выявляет снижение чувствительности к болевым стимулам и/или вибрации в области стоп, снижение или отсутствие ахилловых рефлексов и слабость разгибания пальцев ног. При обоих состояниях, когда потеря чувствительности достигает уровня колена и выше, происходит вовлечение верхних конечностей и на протяжении всего процесса наблюдается равномерное и прогрессирующее поражение вегетативной нервной системы. Таким образом, клинически сложно дифференцировать воздействие алкоголя и СД на периферическую нервную систему. Однако при хроническом употреблении алкоголя часто развивается более грубое поражение крупных нервных волокон (вероятно, за счет сопутствующего дефицита тиамина и других нутриентов) с более выраженными нарушениями рефлексов, проприоцептивной и вибрационной чувствительности, наблюдается появление сенсорной атаксии, более выраженная моторная симптоматика. При этом тяжесть неврологических нарушений может не коррелировать с длительностью СД и качеством гликемического контроля.

Хроническое употребление алкоголя может снизить эффективность лечения ДПН (болевая симптоматика,

сенсорный дефицит), приводить к быстрому прогрессированию ДПН, повышать риск серьезных нежелательных явлений (НЯ) на фоне противоболевой терапии (нарушения дыхания, когнитивных функций, гепатотоксичность). Терапия болевой ДПН целесообразна только при полной отмене алкоголя. Тяжесть проявлений зависит от сопутствующего дефицита тиамина, что делает необходимым добавление витаминов группы В к комплексной терапии ПНП [43, 44].

### Лекарственно-индуцированные ПНП

ПНП является достаточно частым осложнением применения потенциально нейротоксичных лекарственных препаратов, в первую очередь химиотерапевтических средств: это винкристин, препараты платины, таксаны, бортезомиб и другие [45—47]. Риск развития ПНП, индуцированной химиотерапией, достигает 100% при применении паклитаксела, для большинства других нейротоксичных препаратов — 50—80%, наиболее часто ПНП связана с применением препаратов платины, винкристина, бортезомиба. Риск развития ПНП определяется не только степенью нейротоксичности препарата, его дозой, временем экспозиции, но и сочетанной патологией. Риск реализации нейротоксичности и развития нейропатии, а также ее тяжесть существенно выше у пациентов с сопутствующими заболеваниями периферической нервной системы, у пациентов с СД, злоупотребляющих алкоголем, страдающих наследственными ПНП [45—47]. Проведенный метаанализ свидетельствует о тесной положительной связи между СД и риском развития индуцированной химиотерапией ПНП. Для онкологических пациентов с СД оправданно более детальное обследование при лечении противоопухолевыми препаратами, имеющими потенциальную нейротоксичность [48].

Такие препараты, как амиодарон, метронидазол, дапсон, изониазид, этамбутол, фенитоин, нитрофураны, антиретровирусные препараты также способны вызывать развитие полинейропатии [49, 50] (табл. 1). Доказана нейротоксичность фторхинолонов [51]. В крупном популяционном исследовании установлено повышение риска развития ПНП после приема фторхинолонов у пациентов без СД, риск ассоциирован с длительностью терапии и кумулятивной дозой антибиотиков [52]. СД следует рассматривать как дополнительный фактор риска реализации лекарственной токсичности [50].

Статины только в США принимают более 40 млн пациентов, они часто назначаются пациентам с СД для снижения сердечно-сосудистого риска. Имеются сообщения о развитии ПНП, вызванной статинами [53, 54]. Хотя статины обладают плейотропным действием, доклинические исследования показывают, что они могут ослаблять НБ путем потенцирования антиоксидантной защиты [55, 56]. Многообещающие данные были получены в ряде исследований, где розувастатин уменьшил интенсивность НБ при ДПН и улучшил нервную проводимость [57]. Безопасность статинов в отношении риска развития нейропатии продемонстрирована в ряде масштабных популяционных исследований [58]. Американская кардиологическая ассоциация в 2019 г. опубликовала заявление, что «нет убедительных доказательств причинно-следственной связи между статинами и периферической нейропатией» [59].

**Таблица 1. Лекарства и токсины, которые могут вызвать периферическую ПНП [адаптировано из 49, 50]**

**Table 1. Drugs and toxins that may cause peripheral polyneuropathy [adapted from 49, 50]**

| Класс                                      | Препараты                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Противоэпилептические препараты            | Литий<br>Фенитоин                                                                                                                                                                                 |
| Противомикробные/противовирусные препараты | Хлорохин<br>Дапсон<br>Диданозин<br>Этамбутол<br>Интерферон альфа<br>Изониазид<br>Метронидазол<br>Нитрофурантоин<br>Ставудин<br>Триазолы (противогрибковые препараты)<br>Фторхинолоны<br>Линезолид |
| Сердечно-сосудистые препараты              | Амиодарон<br>Гидралазин<br>Прокаинамид<br>Статины                                                                                                                                                 |
| Химиотерапевтические препараты             | Бортезомиб<br>Цисплатин<br>Эпотилоны<br>Оксалиплатин<br>Паклитаксел<br>Талидомид<br>Винкристин                                                                                                    |
| Другие препараты                           | Амитриптилин<br>Циметидин<br>Колхицин<br>Дисульфирам<br>Леводопа<br>Мизопростол<br>Закись азота<br>Пиридоксин<br>Сурамин<br>Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа                              |
| Металлы                                    | Мышьяк<br>Золото<br>Свинец<br>Ртуть<br>Таллий                                                                                                                                                     |
| Другие вещества                            | Акриламид<br>Сероуглерод<br>Угарный газ<br>2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота<br>Этиленоксид<br>Клеи (н-гексан, изоцианат)<br>Фосфорорганические эфиры                                             |

В ряде работ статины демонстрируют парадоксальный эффект: они, по-видимому, уменьшают НБ у животных, но связаны с НБ у людей, что требует дальнейшего изучения проблемы [60]. Также стоит учитывать, что при ДПН как регенерация нервных волокон, так и их дегенерация могут вызывать боль. В сочетании с редкостью ПНП, вызванной статинами, существующие данные убеждают, что этот потенциальный побочный эффект статинов должен минимально влиять на решение врача назначить статины с це-

лью снижения рисков ССЗ. Антибиотик линезолид часто вызывает болевую, преимущественно сенсорную аксональную ПНП, в основном при длительном применении, в течение нескольких месяцев. Также может возникнуть оптическая нейропатия, которая с большей вероятностью поддается лечению, чем периферическая ПНП [61].

Метронидазол может вызывать дистальную сенсорную ПНП, при этом пациенты часто жалуются на жгучую боль. Полинейропатия развивается при длительном ( $\geq 4$  нед) применении и иногда при лечении высокими дозами [62]. Нитрофурантоин ассоциирован с быстро развивающейся аксональной ПНП, часто со значительными клиническими двигательными нарушениями [63]. Обычно наблюдается дистальная слабость и атрофия мышц, боль возможна, но не типична, что затрудняет дифференциальную диагностику с синдромом Гийена—Барре. Полинейропатия, по-видимому, является результатом идиосинкразии и не зависит от дозы, так как иногда возникает при коротких курсах терапии [63].

Амиодарон имеет ряд неврологических побочных эффектов, включая тремор, мозжечковую атаксию, оптическую нейропатию, ПНП и миопатию. Полинейропатия развивается в течение нескольких недель или месяцев, вовлекает дистальные отделы конечностей как двигательные, так и толстые сенсорные волокна, вызывая как дистальную слабость, так и сенсорную атаксию [64]. Результаты исследования нервной проводимости варьируют от преимущественного замедления скорости проведения до преимущественного снижения амплитуд двигательных и сенсорных импульсов [64].

Диагностика токсической нейропатии должна быть сосредоточена на выявлении временной связи между воздействием потенциального нейротоксического фактора и симптомами, а также на выявлении фенотипа нейропатии и ненейропатических симптомов. Наиболее распространенными причинами токсической ПНП во всем мире являются алкоголь и лекарственные препараты, особенно химиотерапевтические средства; нейропатию могут вызывать как традиционные, так и новые противоопухолевые препараты. Прекращение поступления токсина во многих случаях приводит к улучшению или предотвращает дальнейшее прогрессирование, однако отсутствие ответа должно побудить к поиску альтернативных причин.

Таким образом, СД не всегда является единственной причиной развития ПНП, диагноз ДПН — всегда диагноз исключения. Любой случай нетипичного течения ПНП должен сопровождаться дифференциально-диагностическим поиском [65, 66]. Диагностическими критериями против ДПН являются: длительность СД 1-го типа менее 5 лет; выраженная полинейропатия без нефропатии и/или ретинопатии; асимметрия в симптомах и признаках; преобладание моторной симптоматики; начало с поражения верхних конечностей; быстрое прогрессирование симптоматики и неврологического дефицита; особенности пациента (пожилой возраст, вегетарианский тип питания) и наличие заболеваний с возможностью поражения периферической нервной системы; хроническое употребление алкоголя; медикаментозные и токсические воздействия в анамнезе; семейный анамнез нейропатии; наличие других неврологических синдромов вне рамок ДПН. Наиболее тяжелое течение ДПН при СД 1-го и 2-го типов отмечается в трех случаях, а именно: при сочетании с выраженной дислипидемией (гипертриглицеридемия), дефиците витамина B<sub>12</sub> и хроническом употреблении алкоголя [39].

### Лечение сочетанных ПНП при СД

Хотя улучшение метаболических параметров и определенных факторов риска ССЗ может помочь предотвратить или замедлить прогрессирование ДПН, основной проблемой в этой области остается отсутствие методов лечения, изменяющих течение заболевания. Необходимо учитывать, что ответ на терапию может отсутствовать или быть неполным при невыявлении потенциальных причин ПНП и, соответственно, различных патогенетических механизмов ее развития [67]. При ПНП сочетанной этиологии представляется целесообразной первичная комбинированная терапия с применением тиоктовой кислоты, нейротропных витаминов группы В, цитофлавина, ипидакрина, а при наличии выраженной НБ — назначение противоболевой симптоматической терапии.

Нейромидин, референтный препарат ипидакрина, относится к группе ингибиторов холинэстеразы и имеет уникальный комбинированный механизм действия. Его ключевое фармакологическое действие связано с блокадой калиевых каналов нейрональных мембран, что способствует пролонгированию возбуждения нервных волокон, повышению входу ионов кальция и усиленному высвобождению ацетилхолина. Второй, дополнительный механизм — обратимое ингибирование ацетил- и бутирилхолинэстеразы в центральной и периферической нервной системе — также способствует увеличению внеклеточной концентрации ацетилхолина [68–70]. Кроме того, Нейромидин проявляет М1/М2-холиномиметические и М3-холиноблокирующие эффекты, а также слабое блокирующее влияние на натриевые каналы. Совокупность этих эффектов обуславливает широкий спектр его нейромодулирующего действия, включая ускорение проведения нервного импульса по чувствительным и двигательным волокнам, стимуляцию дифференцировки нейрональных и шванновских клеток, противовоспалительное действие, индукцию выработки нейротрофических факторов и модуляцию ноцицептивной передачи [71, 72].

Увеличение концентрации внеклеточного ацетилхолина наряду с агонизмом к М1- и М2-холинорецепторам способствует реорганизации структуры миелина и ускорению проведения нервного импульса, стимуляции дифференцировки нейронов и шванновских клеток, выработки и секреции фактора роста нервов, а также модуляции нейровоспаления. Помимо этого, реализуется механизм модуляции и восприятия ноцицептивных импульсов на уровне задних рогов спинного мозга и соответствующих областей головного мозга. Препарат оказывает слабое блокирующее влияние на натриевые каналы, что проявляется частичным седативным и прямым анальгетическим эффектами [73–77]. Совокупность этих механизмов приводит к ряду клинически значимых эффектов: ускорению проведения нервного импульса, стимуляции нейрорегенерации и ремиелинизации, а также подавлению болевой импульсации [73–77].

Данные эффекты подтверждаются результатами клинических исследований и наблюдений в реальной практике [78–88]. Нейромидин зарегистрирован в РФ в виде инъекционной и пероральной форм, что предполагает возможность ступенчатой терапии. В перечень показаний к применению препарата включены в том числе заболевания периферической нервной системы: моно- и полинейропатии, полирадикулопатия, независимы от этиологиче-

ского фактора, что расширяет возможности его использования при нейропатиях различной природы. Согласно экспертному заключению, эффективность терапии ДПН (оценку интенсивности болевого синдрома и оценку изменений неврологического статуса) следует мониторировать с целью оперативной коррекции схемы лечения и улучшения долгосрочного прогноза, а ипидакрин может быть рекомендован для включения в схему комбинированной терапии болевой ДНП, а также симптомной безболевой ДПН [89].

### Клинический пример пациента с сочетанной ПНП

Пациент А., 62 года, обратился к неврологу в сентябре 2024 г.

Жалобы: на скованность, онемение, судороги в ногах, прострелы, колющие боли, больше слева (стопы), симптоматика больше днем, прострелы ночью, сон нарушен из-за болей, слабость в ногах, плохая чувствительность в ногах; отечность стоп к вечеру; уменьшение боли в покое. Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) — 90 мм.

Анамнез заболевания: СД 2-го типа с 2020 г., до 2024 г. препараты не принимал. Гликированный гемоглобин ( $Hb_{A1c}$ ) в мае 2024 — 11%. С июня 2024 г. начал прием вилдаглиптина 50 мг 2 раза в сутки, дапаглифлозина 10 мг в сутки. Был назначен метформин 2000 мг в сутки, из-за диареи препарат был отменен. В августе 2024 г.  $Hb_{A1c}$  — 9%. Вес снизился на 6 кг с мая 2024 г. Артериальная гипертония с 2019 г., принимает терапию Ко-Дальнева 5 мг + 0,625 мг + 2 мг по 2 таблетки утром. В мае 2024 г. проходил хирургическое лечение по поводу атеросклероза артерий нижних конечностей. С диагнозом «хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей, стадия 2б по классификации Фонтейна–Покровского» был направлен на ангиографию артерий нижних конечностей, выявлен критический стеноз правой поверхностной бедренной артерии (ПББА) и левой задней большеберцовой артерии (ЗББА), окклюзия левой ПББА. Выполнена баллонная ангиопластика ПББА и ЗББА. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2-го типа, инсулинонезависимый, артериальная гипертензия III стадии, достигнут нормальный уровень АД, риск сердечно-сосудистых осложнений 4, дислипидемия.

Перебегающая хромота после вмешательства не беспокоит. Боли в стопах с апреля 2024 г. сохраняются около 6–7 мес; назначены в/м высокодозные комплексы витаминов группы В с последующим пероральным приемом 1 мес — без существенного эффекта. Была назначена терапия: розувастатин 5 мг, ацетилсалициловая кислота 50 мг; клопидогрель 75 мг/сут рекомендован, но пациент препараты не принимает. Курит 2–2,5 пачки/сут, алкоголь 2–3 стандартные порции в сутки.

Объективно: пульсация артерий в области стоп определяется, ослаблена, лопаточно-плечевой индекс (ЛПИ) слева 0,65, справа 0,84. Вибрационная чувствительность отсутствует на 1-м пальце и внутренней лодыжке. Тактильная, температурная чувствительность отсутствует, болевая чувствительность сохранна, проприоцептивная чувствительность ослаблена, ахилловы рефлексы отсутствуют.

Данные лабораторных исследований:  $Hb_{A1c}$  9%, активный витамин  $B_{12}$  90 пмоль/л (норма), 25ОН витамин D 53 нг/мл (норма), расчетная СКФ 86 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

По данным электронейромиографии (ЭНМГ) — признаки преимущественно аксонального поражения чувствительных нервов нижних конечностей, признаки демиелинизирующего поражения проксимальных и дистальных отделов нервов верхних и нижних конечностей (табл. 2). Порог вибрационной чувствительности >50 В на 1-м пальце, 43 В на внутренней лодыжке. Данные количественного сенсорного тестирования (КСТ) температурной чувствительности (термосенситестер ТСТ-01) представлены на рис. 1.

Немедикаментозные меры: рекомендовано отказаться от курения и употребления алкогольных напитков.

Медикаментозная терапия: вилдаглиптин 50 мг 2 раза/сут; дапаглифлозин 10 мг утром; метформин пролонгированного действия 500 мг утром; габапентин 300 мг: 1-е сутки 1 таблетка на ночь, 2-е сутки 1 таблетка в обед + 1 таблетка на ночь, 3—7-е сутки — по 1 таблетке 300 мг 3 раза в сутки, 8—14-е сутки — 300 мг утром, 300 мг в обед + 600 мг на ночь, 15—21-е сутки — 300 мг утром + 600 мг в обед + 600 мг

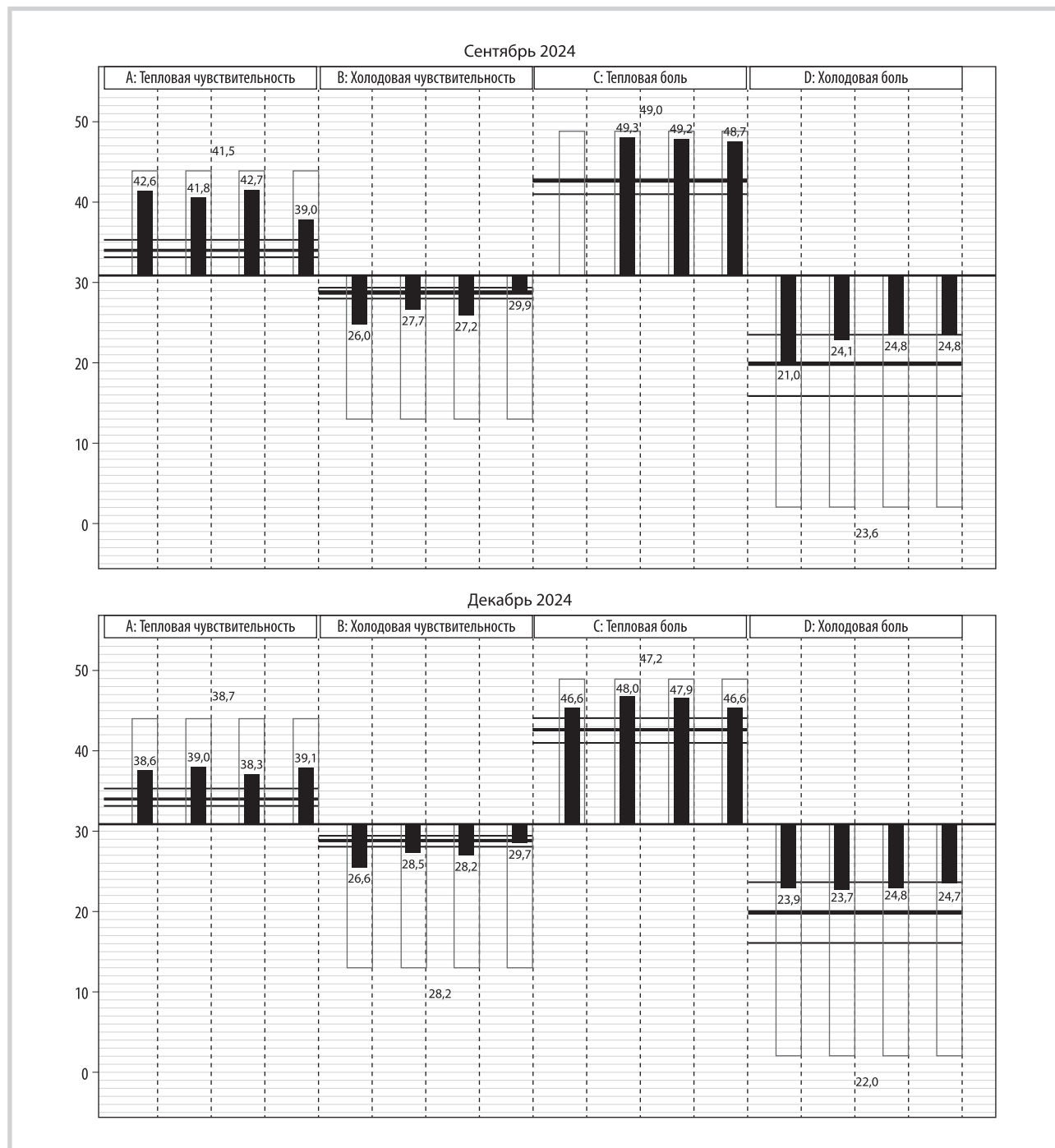


Рис. 1. Динамика параметров количественного сенсорного тестирования температурной чувствительности на стопе пациента на фоне терапии в течение первых 3 мес.

Fig. 1. Changes in quantitative sensory testing parameters of thermal sensitivity at the patient's foot during the first 3 months of therapy.

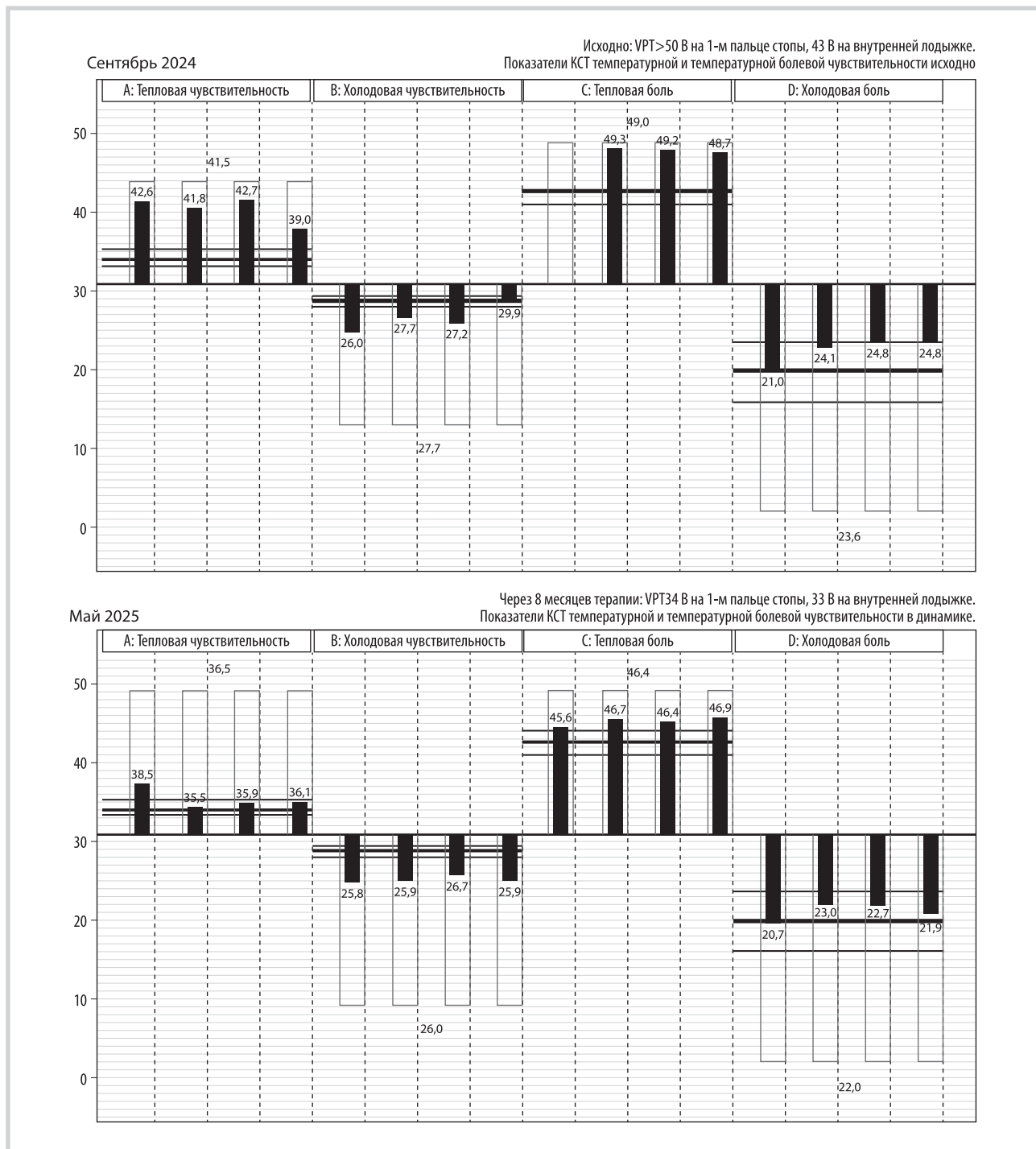


Рис. 2. Динамика показателей количественного сенсорного тестирования вибрационной и температурной чувствительности пациента на фоне терапии в течение 8 мес.

Fig. 2. Changes in the patient's vibration and thermal sensitivity parameters assessed by quantitative sensory testing over 8 months of therapy.

на ночь, далее по 600 мг 3 раза/сут; цитофлавин в ампулах 20 мл (2 ампулы) на введение в разведении на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида 1 раз/сут в течение 10 дней, далее в таблетках: по 1 таблетке 2 раза/сут (2-й прием не позднее 16–17 ч, за 30 мин до еды с водой) в течение 2–3 мес; тиоктовая кислота 600 мг утром, за 30 мин до еды, со стаканом воды в течение 3 мес; комбинированный препарат: периндоприла эрбумин 2 мг, индапамид 0,625 мг, амлоди-

пин 5 мг по 2 таблетки утром; розувастатин 5 мг/сут; ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут; клопидогрел 75 мг/сут.

При контрольной визите через 3 мес терапии: значительное уменьшение болевой симптоматики, ВАШ — 30 мм, сохраняется умеренное онемение, редкие стреляющие боли. Сохраняются жалобы на плохую чувствительность в ногах, пациент оступается, слабость при ходьбе. При проведении КСТ вибрационная чувствительность по биотезиоме-

Таблица 2. Динамика показателей ЭНМГ в процессе лечения, м/с

Table 2. Dynamics of ENMG indicators during treatment, m/s

| Показатель                             | Исходно | Через 3 мес | Через 8 мес |
|----------------------------------------|---------|-------------|-------------|
| Скорость проведения по моторным нервам |         |             |             |
| <i>n. tibialis dex.</i>                | 35      | 36,7        | 38,4        |
| <i>n. peroneal dex.</i>                |         |             |             |
| Головка малоберцовой кости             | 40      | 38,3        | 40,4        |
| Подколенная ямка                       | 46      | 49,3        | 50,9        |
| <i>n. tibialis sin.</i>                | 40      | 41,7        | 42,2        |
| <i>n. peroneal sin.</i>                |         |             |             |
| Головка малоберцовой кости             | 41      | 38,8        | 39,2        |
| Подколенная ямка                       | 54      | 39,2        | 42,2        |
| Проводимость по сенсорным нервам       |         |             |             |
| <i>n. suralis dex.</i>                 | 36      | 42,9        | 43,3        |
| <i>n. suralis sin.</i>                 | 34      | 66,1        | 65,4        |

тру >50 В на 1-м пальце, 40 В на внутренней лодыжке (было 43 В). Отмечена положительная динамика параметров КСТ температурной и болевой чувствительности (см. рис. 1).

Проведена коррекция терапии: габапентин до 6 мес (до марта 2025 г.); цитофлавин отменен в январе 2025 г.; комплекс высокодозных витаминов группы В в/м №10, далее перорально 1,5 мес в январе — феврале 2025 г.; тиоктовая кислота 600 мг/сут на постоянной основе, Нейромидин (Ипидакрин) в/м №10, далее в таблетках по 3 таблетки в сутки в течение 2 мес. Пациенту по согласованию с неврологом назначен сертралин, также практически полностью прекращен прием алкоголя (1—2 порции алкоголя в неделю в виде пива), курение 0,5—1 пачка/сут.

При контрольной визите через 8 мес терапии:  $Hb_{A1c}$  6,4%, сохраняется умеренное онемение, отмечено значительное уменьшение слабости в ногах, повышение физической активности, болевой синдром на фоне отмены габапентина (2 мес наблюдения) не рецидивировал. Выраженная положительная динамика показателей КСТ: вибрационная чувствительность — 34 В на 1-м пальце, 33 В на внутренней лодыжке, положительная динамика параметров КСТ температурной и болевой чувствительности (рис. 2). Вероятно, ступенчатая разнонаправленная патогенетическая терапия и включение в схему комплексной терапии ипидакрина позволили получить значимый клинический и объективный результат.

Ступенчатая комбинированная терапия позволила не только достичь оптимального контроля боли, но и добиться значимой положительной динамики объективных показателей состояния периферических нервов. Данный клинический пример наглядно демонстрирует необходимость и эффективность комплексного подхода к ведению пациента с СД и сочетанной ПНП.

## Заключение

Исследования подтверждают, что до 50% пациентов с ДПН могут иметь как минимум одну дополнительную причину развития ПНП. Диагноз ДПН является диагнозом исключения. Полинейропатия, возникающая у пациента с СД, может быть полностью или частично обусловлена другими этиологиями. Выявление и коррекция потенциальных этиологических факторов ПНП, не связанных с СД, является залогом эффективной терапии. Ранняя комбинированная терапия является приоритетной в ведении пациентов с СД с сочетанными ПНП. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на изучении патофизиологии сочетанных ПНП при СД и разработке и внедрении эффективных схем терапии.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн обзора — Храмин В.Н.; сбор и обработка материала — Гилемханова Д.Р., Лищенко А.А.; представление клинического примера — Гилемханова Д.Р., Лищенко А.А.; написание текста — Гилемханова Д.Р., Лищенко А.А., Храмин В.Н.; научное редактирование — Храмин В.Н.

**Authors contribution:** review design and concept — Khramilin V.N.; data collection and processing — Gilemkanova D.R., Lishchenko A.A.; clinical case presentation — Gilemkanova D.R., Lishchenko A.A.; text writing — Gilemkanova D.R., Lishchenko A.A., Khramilin V.N.; scientific editing — Khramilin V.N.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
2. Bommer C, Sagalova V, Heesemann E, et al. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. *Diabetes Care.* 2018;41(5):963-970. <https://doi.org/10.2337/dc17-1962>

3. Parker ED, Lin J, Mahoney T, et al. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2022. *Diabetes Care*. 2024;47(1):26-43. <https://doi.org/10.2337/dci23-0085>
4. Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 1998;15:508-514.
5. Mizokami-Stout KR, Li Z, Foster NC, et al. The Contemporary Prevalence of Diabetic Neuropathy in Type 1 Diabetes: Findings From the T1D Exchange. *Diabetes Care*. 2020;43(4):806-812. <https://doi.org/10.2337/dc19-1583>
6. Mizrak HI, Kufaihi H, Hecquet SK, et al. Contemporary prevalence of diabetic neuropathies in individuals with type 1 and type 2 diabetes in a Danish tertiary outpatient clinic. *J Diabetes Complications*. 2024;38(6):108761. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2024.108761>
7. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>
8. Braffett BH, El Ghormli L, Albers JW, et al. Neuropathic Pain With and Without Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2024;47(9):1559-1567. <https://doi.org/10.2337/dc23-1749>
9. Kerr M, Barron E, Chadwick P, et al. The cost of diabetic foot ulcers and amputations to the National Health Service in England. *Diabet Med*. 2019;36(8):995-1002. <https://doi.org/10.1111/dme.13973>
10. Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, et al. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropath. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2022 Feb.
11. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):521-534. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70065-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70065-0)
12. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):42. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0097-9>
13. Barbosa M, Saavedra A, Oliveira S, et al. Prevalence and Determinants of Painful and Painless Neuropathy in Type 1 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;5:102. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00402>
14. Davies M, Brophy S, Williams R, et al. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1518-1522. <https://doi.org/10.2337/dc05-2228>
15. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014;155(4):654-662. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.013>
16. Ziegler D, Landgraf R, Lobmann R, et al. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;139:147-154. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.043>
17. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic care, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-2293. <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>
18. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43:817-824.
19. Huizinga MM, Peltier A. Painful Diabetic Neuropathy: A Management-Centered Review. *Clin Diabetes*. 2007;25(1):6-15.
20. Gorson KC, Ropper AH. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:354-358.
21. Lozeron P, Nahum L, Lacroix C, et al. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients. *J Neurol*. 2002;249(5):69-75. <https://doi.org/10.1007/s004150200066>
22. Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2009;9(6):423-431. <https://doi.org/10.1007/s11892-009-0069-7>
23. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(2S):4-61.
24. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of the Russian Federation Diabetes Register. Status as of 2018. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(2S):4-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM12208>
25. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352(4):41-350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032782>
26. Baltrusch S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *Biomed Res Int*. 2021;2021:9968228. <https://doi.org/10.1155/2021/9968228>
27. Beulens JW, Kruidhof JS, Grobbee DE, et al. Alcohol consumption and risk of microvascular complications in type 1 diabetes patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2008;51:1631-1638. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1091-z>
28. Harjutsalo V, Feodoroff M, Forsblom C, et al. Patients with Type 1 diabetes consuming alcoholic spirits have an increased risk of microvascular complications. *Diabet Med*. 2014;31(2):156-164. <https://doi.org/10.1111/dme.12307>
29. Храмилин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю., Зеновко М.Е. Распространенность диабетической полинейропатии при впервые выявленном сахарном диабете типа 2. *Врач*. 2009;5:40-43. Khramilin VN, Demidova IYu, Ignatova OYu, Zenovko ME. Prevalence of diabetic polyneuropathy in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Vrach*. 2009;5:40-43. (In Russ.).
30. Bell DS. Alcohol and the NIDDM patient. *Diabetes Care*. 1996;19:509-513. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.5.509>
31. Tesfaye S, Boulton AJM, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2456-265. <https://doi.org/10.2337/dc12-1964>
32. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal symmetric polyneuropathy: a review. *JAMA*. 2015;314(20):2172-2181. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.13611>
33. Lubec D, Müllbacher W, Finsterer J, et al. Diagnostic work-up in peripheral neuropathy: an analysis of 171 cases. *Postgrad Med J*. 1999;75(890):723-727. <https://doi.org/10.1136/pgmj.75.890.723>
34. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing an evidence-based review. *Neurology*. 2009;72(2):185-192. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336370.51010.a1>
35. Ammendola A, Tata MR, Aurilio C, et al. Peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a retrospective cross-sectional study in 76 subjects. *Alcohol Alcohol*. 2001;36(3):271-275.
36. Koike H, Mori K, Misu K, et al. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology*. 2001;56:1727-1732. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.12.1727>
37. Koike H, Iijima M, Sugiura M, et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol*. 2003;54:19-29. <https://doi.org/10.1002/ana.10550>
38. Chandrasekaran K, Anjaneyulu M, Choi J, et al. Role of mitochondria in diabetic peripheral neuropathy: Influencing the NAD<sup>+</sup>-dependent SIRT1-PGC-1 $\alpha$ -TFAM pathway. *Int Rev Neurobiol*. 2019;145:177-209. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2019.04.002>
39. Jankovic M, Novakovic I, Nikolic D, et al. Genetic and Epigenomic Modifiers of Diabetic Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4887. <https://doi.org/10.3390/ijms22094887>
40. Sachedina S, Toth C. Association of comorbidities with increasing severity of peripheral neuropathy in diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2013;4(4):135-144. <https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i4.135>
41. Sempere-Bigorra M, Julián-Rochina I, Cauli O. Differences and Similarities in Neuropathy in Type 1 and 2 Diabetes: A Systematic Review. *J Pers Med*. 2021;11(3):230. <https://doi.org/10.3390/jpm11030230>
42. Johnson RH, Robinson BJ. Mortality in alcoholics with autonomic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:476-480.
43. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(3):348-362. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04111.x>
44. Julian T, Glascow N, Syeed R, et al. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2019;266(12):2907-2919. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9123-1>

44. Bell DSH, Goncalves E. Alcohol Consumption as a Causator and/or an Accelerator of Neuropathy in People With Diabetes Is Regularly Overlooked. *Diabetes Ther.* 2021;12(10):2631–2634. <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01131-w>
45. Peltier AC, Russell JW. Advances in understanding drug-induced neuropathies. *Drug Saf.* 2006;29:23–30.
46. Umaphathi T, Chaudhry V. Toxic neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:574–580.
47. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2008;13:27–46.
48. Gu J, Lu H, Chen C, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2021;29(12):7461–7469. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06321-7>
49. Smyth D, Kramarz C, Carr AS, et al. Toxic neuropathies: a practical approach. *Pract Neurol.* 2023;23(2):120–130. <https://doi.org/10.1136/pn-2022-003444>
50. Zeng L, Alongkronrusmee D, van Rijn RM. An integrated perspective on diabetic, alcoholic, and drug-induced neuropathy, etiology, and treatment in the US. *J Pain Res.* 2017;10:219–228. <https://doi.org/10.2147/JPR.S125987>
51. Estofan LJF, Naydin S, Glietus G. Quinolone-Induced Painful Peripheral Neuropathy: A Case Report and Literature Review. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2018;6:2324709617752736. <https://doi.org/10.1177/2324709617752736>
52. Morales D, Pacurariu A, Slattery J, et al. Association Between Peripheral Neuropathy and Exposure to Oral Fluoroquinolone or Amoxicillin-Clavulanate Therapy. *JAMA Neurol.* 2019;76(7):827–833. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0887>
53. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, et al. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology.* 2002;58(9):1333–1337. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.9.1333>
54. Lo YL, Leoh TH, Loh LM, et al. Statin therapy and small fibre neuropathy: a serial electrophysiological study. *J Neurol Sci.* 2003;208(1-2):105–108. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(02\)00396-9](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(02)00396-9)
55. Bhalla S, Singh N, Jaggi AS. Statins: do they aggravate or ameliorate neuropathic pain? *J Pain.* 2014;15(11):1069–1080. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.06.012>
56. Pathak NN, Balaganur V, Lingaraju MC, et al. Atorvastatin attenuates neuropathic pain in rat neuropathy model by down-regulating oxidative damage at peripheral, spinal and supraspinal levels. *Neurochem Int.* 2014;68:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2014.01.014>
57. Hernandez-Ojeda J, Roman-Pintos LM, Rodriguez-Carrizalez AD, et al. Effect of rosuvastatin on diabetic polyneuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase IIA study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014;7:401–407. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S65500>
58. Svendsen TK, Norregaard Hansen P, Garcia Rodriguez LA, et al. Statins and polyneuropathy revisited: case-control study in Denmark, 1999–2013. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(9):2087–2095. <https://doi.org/10.1111/bcp.13298>
59. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(2):e38–e81. <https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000073>
60. Pergolizzi JV Jr, Magnusson P, LeQuang JA, et al. Statins and Neuropathic Pain: A Narrative Review. *Pain Ther.* 2020;9(1):97–111. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00153-9>
61. Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL, et al. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:528–531.
62. Goolsby TA, Jakeman B, Gaynes RP. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(3):319–325. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.08.033>
63. Yiannikas C, Pollard JD, McLeod JG. Nitrofurantoin neuropathy. *Aust N Z J Med.* 1981;11:400–405.
64. Pellissier JF, Pouget J, Cros D, et al. Peripheral neuropathy induced by amiodarone chlorhydrate. A clinicopathological study. *J Neurol Sci.* 1984;63:251–266.
65. Boulton AJM, Vileikyte L. *Painful Diabetic Neuropathy in Clinical Practice.* 2011. [https://doi.org/10.1007/978-0-85729-488-3\\_3](https://doi.org/10.1007/978-0-85729-488-3_3)
66. Ziegler D, Keller J, Maier C, et al. DDG Praxisempfehlungen. *Diabetische Neuropathie. Diabetologie.* 2017;12(Suppl 2):S101–S114. (In German).
67. Liampas A, Rekatsina M, Vadalouca A, et al. Pharmacological Management of Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic Review. *Pain Ther.* 2021;10:55–68. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00210-3>
68. Ishii Y, Kojima J, Ikeda N, et al. Effect of NIK-247 on basal concentrations of extracellular acetylcholine in the cerebral cortex of conscious, freely moving rats. *Jpn J Pharmacol.* 1994;66(3):289–293. <https://doi.org/10.1254/jip.66.289>
69. Kojima J, Onodera K. NIK-247 induces long-term potentiation of synaptic transmission in the CA1 region of rat hippocampal slices through M2 muscarinic receptors. *Gen Pharmacol.* 1998;31(2):297–300. [https://doi.org/10.1016/S0306-3623\(97\)00436-9](https://doi.org/10.1016/S0306-3623(97)00436-9)
70. Kojima J, Sugawara Y, Obara S. NIK-247 blocks voltage-dependent ionic currents in crayfish axon. *Jpn J Pharmacol.* 1991;57(4):545–552. <https://doi.org/10.1254/jip.57.545>
71. Инструкция по медицинскому применению препарата Нейромидин® (регистрационное удостоверение П N014238/01-200122). Instructions for medical use of Neiomidin® (marketing authorization No. П N014238/01-200122). (In Russ.).
72. Kojima J, Onodera K. Effects of NIK-247 and tacrine on muscarinic receptor subtypes in rats. *Gen Pharmacol.* 1998;30(4):537–541. [https://doi.org/10.1016/S0306-3623\(97\)00303-0](https://doi.org/10.1016/S0306-3623(97)00303-0)
73. Kojima J, Onodera K, Ozeki M, et al. Ipidacrine (NIK-247): A Review of Multiple Mechanisms as an Antidementia Agent. *CNS Drug Rev.* 1998;4(3):247–259. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.1998.tb00067.x>
74. Лаврецкая Е. Амиридин. Новый тип лекарственных средств — стимуляторов нервно-мышечной системы. Внешторгиздат; 1989. Lavretskaya E. Amiridine. A novel type of medicines-stimulants of the nervous and muscular system. Vneshtorgizdat; 1989. (In Russ.).
75. Naser PV, Kuner R. Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain. *Neuroscience.* 2018;387:135–148. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.08.049>
76. Ockenga W, Kühne S, Bocksberger S, et al. Non-Neuronal Functions of the M2 Muscarinic Acetylcholine Receptor. *Genes.* 2013;4:171–197.
77. Piovesana R, Reid AJ, Tata AM. Emerging Roles of Cholinergic Receptors in Schwann Cell Development and Plasticity. *Biomedicine.* 2023;11(1):41.
78. Голубовская О.А., Шкурба А.В., Тордия Д.Д. Коррекция полинейропатии при сахарном диабете II типа у больных хроническим гепатитом С. Клиническая инфектология и паразитология. 2013;1(04):141–150. Golubovskaya OA, Shkurba AV, Tordiya DD. Correction of polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C. *Clinical Infectology and Parasitology.* 2013;1(04):141–150. (In Russ.).
79. Дзяк Л.А., Шульга А.Н., Цуркаленко Е.С. Эффективность применения нейромидина в лечении диабетической полинейропатии. Украинський вісник психоневрології. 2007;15(2):135–138. Dzyak LA, Shulga AN, Tsurkalenko ES. Efficacy of neuromidin in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Ukrainian Bulletin of Psychoneurology.* 2007;15(2):135–138. (In Ukr.).
80. Камчатнов П.П., Баранцевич Е.Р., Чугунов А.В. и др. Эффективность применения ипидакрин у пациентов с диабетической полиневропатией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):38–43. Kamchatnov PR, Barantsevich ER, Chugunov AV, et al. Efficacy of ipidacrine in patients with diabetic polyneuropathy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(3):38–43. (In Russ.).
81. Левин О.С., Матвиевская О.В. Оценка эпидемиологических данных о влиянии терапии препаратом Ипигрикс® на двигательные и чувствительные функции у амбулаторных пациентов с заболеваниями периферической нервной системы (результаты наблюдательного исследования «ИМПУЛЬС»). Медицинский алфаум. 2019;1(2):11–14. Levin OS, Matvievskaya OV. Epidemiological assessment of the impact of Ipigrix® therapy on motor and sensory functions in outpatients with peripheral nervous system disorders (results of the observational IMPULSE study). *Medical Alphabet.* 2019;1(2):11–14. (In Russ.).
82. Малков А.Б. Проспективная оценка эффективности различных методов профилактики прогрессирования доклинической формы диабетической дистальной нейропатии. Медицинские новости. 2018;7(286):61–67. Malkov AB. Prospective evaluation of the effectiveness of various methods to prevent progression of subclinical diabetic distal neuropathy. *Meditsinskie novosti.* 2018;7(286):61–67. (In Russ.).

83. Пашковская Н.В., Пашковский В.М., Зорий И.А. Эффективность применения Нейромидина® в комплексном лечении диабетической дистальной симметричной полинейропатии. *Международный эндокринологический журнал*. 2019;15(3):230-235.  
Pashkovskaya NV, Pashkovsky VM, Zoriy IA. Efficacy of Neuromidin® in the treatment of diabetic distal symmetric polyneuropathy. *International Endocrinology Journal*. 2019;15(3):230-235. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.3.2019.172109>
84. Рачин А.П., Шаров М.Н., Рачин С.А. и др. Наблюдательное исследование по оценке эффективности применения препарата Ипигрикс при диабетической полиневропатии (исследование НИРВАНА). *Нервные болезни*. 2018;2:26-31.  
Rachin AP, Sharov MN, Rachin SA, et al. Observational study evaluating the efficacy of Ipigrix in diabetic polyneuropathy (NIRVANA study). *Nervous Diseases*. 2018;2:26-31. (In Russ.).
85. Ромейко Д.И., Билодид И.К., Пукита И.С. и др. Эффективность применения Нейромидина® в терапии диабетической дистальной полинейропатии. *Медицинские новости*. 2009;6:82-85.  
Romeiko DI, Bilodid IK, Pukita IS, et al. Efficacy of Neuromidin® in the treatment of diabetic distal polyneuropathy. *Meditsinskie novosti*. 2009;6:82-85. (In Russ.).
86. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Маркова М.В. и др. Открытое наблюдательное исследование эффективности и переносимости ипидакрина в лечении пациентов с диабетической полиневропатией (исследование ДИАМАНТ). *Неврология и психиатрия*. 2024;(2):26-32.  
Samartsev IN, Zhivolupov SA, Markova MV, et al. Open-label observational study of the efficacy and tolerability of ipidacrine in patients with diabetic polyneuropathy (DIAMANT study). *Neurology and Psychiatry*. 2024;(2):26-32. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-2-26-32>
87. Строков И.А., Зиновьева О.Е., Ахмеджанова Л.Т. и др. Активация процессов регенерации и реиннервации при диабетической полиневропатии. *Доктор.Ру*. 2008;4(41):16-22.  
Strokov IA, Zinovieva OE, Akhmedzhanova LT, et al. Activation of regeneration and reinnervation processes in diabetic polyneuropathy. *Doctor.Ru*. 2008;4(41):16-22. (In Russ.).
88. Федин А.И., Соловьева Э.Ю. Влияние препарата Ипигрикс на двигательные, чувствительные и когнитивные функции у пациентов с заболеваниями периферической и центральной нервной системы в условиях реальной клинической практики. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования. *Медицинский алфавит*. 2018;2(17(354)):9-12.  
Fedin AI, Solovyova EYu. Effects of Ipigrix on motor, sensory, and cognitive functions in patients with peripheral and central nervous system diseases in real-world clinical practice: results of a multicenter observational study. *Medical Alphabet*. 2018;2(17(354)):9-12. (In Russ.).
89. Храмылин В.Н., Давыдов О.С., Яхно Н.Н. и др. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с диабетической полинейропатией. Резолюция Совета экспертов (1 марта 2025). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(8):102-113.  
Khramilin VN, Davydov OS, Yakhno NN, et al. Diagnostic and treatment algorithm for patients with diabetic polyneuropathy. Expert Council resolution (March 01, 2025). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(8):102-113. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/jnevro2025125081102>

Поступила 16.02.2026

Received 16.02.2026

Принята к печати 24.02.2026

Accepted 24.02.2026



# 50 лет под знаком Нейромидин®



Работает комплексно  
при поражении  
периферической  
нервной системы<sup>1,2</sup>



Способствует  
регенерации  
поврежденных  
нервных волокон<sup>1</sup>



Референтный  
ипидакрин<sup>3</sup>



1. Данилов А.Б., Кукушкин М.Л., Супонева Н.А., Амелин А.В., Живолупов С.А., Широков В.А., Давыдов О.С., Строков И.А., Чурюканов М.В., Козлов И.Г. Роль и место ипидакрина в терапии заболеваний периферической нервной системы. Резолюция совета экспертов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024; 124(2): 1-7. 2. ИМП Нейромидин таб 20 мг 20.01.2022 ИМП Нейромидин р-р 5 и 15 мг/мл от 31.01.2022. 3. Перечень взаимозаменяемых препаратов от 03.06.2025 ([grls.minzdrav.gov.ru](https://grls.minzdrav.gov.ru)).

ООО «ТЕЛЕРА-Фарма» 125212, Москва, Головинское ш., д. 5, корп. 1,  
бизнес-центр «Водный», эт. 2, помещ. 2137А  
Тел.: +7 (499) 551-51-10  
[info@telerapharma.ru](mailto:info@telerapharma.ru)

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников  
ТРННЕI962 от 29.01.2026

ТЕЛЕРА  ФАРМА

# ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

ОНЛАЙН-ТЕЛЕВИДЕНИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ — СОВРЕМЕННЫЙ  
ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЙ ПОМОЩНИК ВРАЧА  
В ЕЖЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ И НАДЕЖНЫЙ ИСТОЧНИК  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ

ЛЕКЦИИ, КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ  
И НАУЧНЫЕ ДИСКУССИИ

**40** МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИЗАЦИЙ

БОЛЕЕ **210 000** ЗРИТЕЛЕЙ

**10** ЛЕТ В ЭФИРЕ

**1MED TV**

   ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

8 800 100 17 86 ✉ [INFO@1MED.TV](mailto:INFO@1MED.TV)

© Первый медицинский. Свидетельство о регистрации ЭЛ № ФС 77-50463 от 04.07.2012

Реклама

## Спектр неврологических нарушений, индуцированных злоупотреблением закиси азота: результаты анализа 57 клинических случаев

© Наталья Николаевна Туровец, Дарья Александровна Гришина, Наталья Александровна Супонева

ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Проанализировать спектр неврологических нарушений, индуцированных употреблением закиси азота; оценить эффективность различных схем патогенетической терапии.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ клинических и параклинических данных 57 пациентов (45 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 18 до 55 лет, Me 26 лет [LQ 21; UQ 33]), злоупотреблявших закисью азота.

**Результаты.** Впервые в российской популяции на большой выборке пациентов проанализированы неврологические осложнения, индуцированные употреблением закиси азота. Анализ скорости развития неврологических нарушений показал, что у  $1/2$  ( $n=30$ ; 52%) пациентов симптоматика развивалась остро или подостро, у  $1/2$  ( $n=27$ ; 47%) — замедленно, в течение более 8 нед. Ведущими клиническими синдромами в анализируемой выборке оказались сенситивная атаксия ( $n=45$ ; 79%) и полиневритические нарушения ( $n=36$ ; 63%). Дефицит витамина  $B_{12}$  был верифицирован в 65% случаев, тогда как гипергомоцистеинемия была выявлена у подавляющего большинства пациентов (93%). Нейрофизиологическое исследование периферических нервов выявляло неспецифические изменения в более  $1/2$  (61%) случаев, в  $1/3$  (33%) — при МРТ-исследовании подтверждена подострая дегенерация спинного мозга. Всем пациентам проводилась коррекция дефицита витамина  $B_{12}$ . Применялись две основные схемы лечения: парентеральная ( $n=52$ ; 91%) и пероральная ( $n=3$ ). Проведенное катамнестическое исследование показало улучшение и нормализацию уровней витамина  $B_{12}$  и гомоцистеина вне зависимости от пути введения витамина  $B_{12}$ .

**Заключение.** Повышение осведомленности о пагубном действии закиси азота позволит диагностировать осложнения, индуцированные ее злоупотреблением, на ранних сроках и своевременно начать патогенетическую терапию, направленную на коррекцию дефицита витамина  $B_{12}$ . Показана эффективность перорального приема препарата витамина  $B_{12}$  у пациентов, злоупотребляющих закисью азота.

**Ключевые слова:** закись азота, «веселящий газ», неврологические осложнения, дефицит витамина  $B_{12}$ , пероральный цианокобаламин.

### Информация об авторах:

Туровец Н.Н. — <https://orcid.org/0009-0008-6805-997X>

Гришина Д.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>

Супонева Н.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Автор, ответственный за переписку: Туровец Н.Н. — e-mail: [nnurovets@mail.ru](mailto:nnurovets@mail.ru)

### Как цитировать:

Туровец Н.Н., Гришина Д.А., Супонева Н.А. Спектр неврологических нарушений, индуцированных злоупотреблением закиси азота: результаты анализа 57 клинических случаев. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):25–29. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603125>

## Neurological disorders induced by nitrous oxide abuse: analysis of 57 clinical cases

© N.N. Turovets, D.A. Grishina, N.A. Suponeva

Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To analyze neurological disorders induced by nitrous oxide use and to evaluate the effectiveness of various pathogenetic therapy regimens.

**Material and methods.** Clinical and paraclinical data from 57 patients (45 men and 12 women), aged 18 to 55 years (median 26 years [LQ 21; UQ 33]), with a history of nitrous oxide abuse were analyzed.

**Results.** This study represents the first large-scale analysis of neurological complications induced by nitrous oxide use in the Russian population ( $n=57$ ). In 52% of patients ( $n=30$ ), symptoms developed acutely or subacutely, whereas in 47% ( $n=27$ ), they developed gradually over more than 8 weeks. The predominant clinical syndromes were sensory ataxia ( $n=45$ ; 79%) and polyneuropathic disorders ( $n=36$ ; 63%). Vitamin  $B_{12}$  deficiency was confirmed in 65% of cases, and hyperhomocysteinemia was observed in 93%. Neurophysiological examination revealed nonspecific peripheral nerve changes in 61% of cases, and spinal cord subacute degeneration was confirmed by MRI in 33%. All patients received treatment for  $B_{12}$  deficiency. Two primary treatment reg-

imens were implemented: parenteral ( $n=52$ ; 91%) and oral ( $n=3$ ) therapy. Follow-up demonstrated improvement and normalization of vitamin B<sub>12</sub> and homocysteine levels, regardless of the route of administration.

**Conclusion.** Enhanced awareness of the harmful effects of nitrous oxide may facilitate early diagnosis of related complications and timely initiation of pathogenetic therapy targeting vitamin B<sub>12</sub> deficiency. The effectiveness of oral vitamin B<sub>12</sub> supplementation in patients abusing nitrous oxide has been demonstrated.

**Keywords:** nitrous oxide, laughing gas, neurological complications, vitamin B<sub>12</sub> deficiency, oral cyanocobalamin.

#### Information about the authors:

Turovets N.N. — <https://orcid.org/0009-0008-6805-997X>

Grishina D.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>

Suponeva N.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

**Corresponding author:** Turovets N.N. — e-mail: [nnturovets@mail.ru](mailto:nnturovets@mail.ru)

#### To cite this article:

Turovets NN, Grishina DA, Suponeva NA. Neurological disorders induced by nitrous oxide abuse: analysis of 57 clinical cases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):25–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603125>

Закись азота (N<sub>2</sub>O) — бесцветный газ со сладковатым вкусом и запахом, широко применяющийся в медицине, в частности для анестезии. Впервые это соединение было синтезировано в 1772 г. английским химиком Джозефом Пристли. Позже его свойства изучил Гемфри Дэви, который первым описал анельгетический эффект N<sub>2</sub>O при вдыхании во время зубной боли. Процесс вдыхания газа дополнительно вызывал эйфорию и яркие галлюцинации, за что Гемфри Дэви позже дал ему название «веселящий газ» [1].

В последние годы наблюдается рост рекреационного использования N<sub>2</sub>O среди молодежи [2, 3]. В Великобритании и США N<sub>2</sub>O стала одним из самых популярных психоактивных веществ: около 38% британских и 30% американских молодых людей хотя бы 1 раз пробовали его [4]. Согласно Национальному исследованию употребления наркотиков и здоровья (NSDUH), распространенность употребления N<sub>2</sub>O в США достигла 4,6%, тогда как в 2002–2003 гг. этот показатель составлял лишь 2% [5]. Результаты исследования Global Drug Survey с участием пациентов более чем из 30 стран показали, что 12% респондентов употребляли N<sub>2</sub>O в течение года, что вывело ее в топ-10 наиболее популярных наркотиков [6]. Аналогичные тенденции отмечаются в Европе, Китае и России [3, 7–10].

Цель исследования — проанализировать спектр неврологических нарушений, индуцированных употреблением N<sub>2</sub>O; оценить эффективность различных схем патогенетической терапии.

## Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 57 пациентов (45 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 18 до 55 лет, медиана (Me) 26 лет (верхний [LQ] квартиль — 21; нижний [UQ] — 33), наблюдавшихся в ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук» с диагнозом «B<sub>12</sub>-дефицитная миелополинейропатия, индуцированная хроническим употреблением закиси азота» в период с 2019 по 2025 г.

**Критерии включения:** возраст более 18 лет; наличие в анамнезе факта употребления закиси азота, лабораторные доказательства дефицита витамина B<sub>12</sub>; подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании и полученное разрешение на обработку персональных данных.

**Критерии не включения:** возраст моложе 18 лет; отказ от участия в исследовании; хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации; иные причины дефицита витамина B<sub>12</sub> или неврологических нарушений; противопоказания к проведению электроэнцефалографии (ЭЭГ) или МРТ.

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-неврологическое обследование, включавшее: детальный сбор жалоб и анамнеза; общий и неврологический осмотр; оценку мышечной силы по шкале MRC (*англ.*: Medical Research Council); лабораторную диагностику (общий и биохимический анализы крови; серологическое исследование на ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты В и С; определение уровня витамина B<sub>12</sub>, фолиевой кислоты и гомоцистеина в сыворотке крови); а также инструментальное обследование: ЭЭГ периферических нервов конечностей с оценкой общепринятых нейрофизиологических параметров, дополнительно при наличии пирамидной и проводниковой симптоматики — МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга с прицельной оценкой задних и боковых канатиков. У всех пациентов были исключены иные причины неврологической патологии. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом.

**Статистический анализ** данных проведен с использованием R7-Офис 2025 г. Качественные данные представлены в виде частот ( $n$ ) и процентов (%); количественные — для признаков с отличными от нормального распределением — в виде Me [LQ, UQ].

## Результаты

Анализ скорости развития неврологических нарушений показал, что у 1/2 ( $n=30$ ; 52%) пациентов симптоматика развивалась остро или подостро, в течение менее 8 нед, у 1/2 ( $n=27$ ; 47%) — замедленно, в течение более 8 нед.

Подавляющее большинство пациентов ( $n=54$ ; 95%) при прицельном опросе сообщили о систематическом употреблении в течение более 1 мес) N<sub>2</sub>O. Разовые дозы варьировали в широких пределах — от 1,5 до 15 л/сут), а общая продолжительность употребления составляла от 2 нед до 12 лет. Реже ( $n=3$ ; 5%) симптоматика развивалась после однократного (после вдыхания 2 «шариков») употребления N<sub>2</sub>O.



Спектр жалоб пациентов, включенных в исследование.

The spectrum of symptoms reported by patients included in the study.

Ведущей жалобой пациентов, включенных в исследование, было симметричное онемение конечностей ( $n=46$ ; 80%): у 30 (52%) — онемение наблюдалось в кистях и стопах, у 16 (28%) — только в стопах. Менее  $1/2$  ( $n=24$ ; 42%) пациентов беспокоила неустойчивость при ходьбе. Весь спектр жалоб представлен на рисунке.

При анализе неврологического статуса ведущими клиническими синдромами в анализируемой выборке оказались сенситивная атаксия ( $n=45$ ; 79%), двигательные и чувствительные нарушения по полиневритическому типу ( $n=36$ ; 63%). Мышечная слабость была представлена вялым симметричным нижним дистальным парапарезом ( $n=27$ ) различной степени выраженности (от 0 до 4 баллов по шкале MRC), реже ( $n=9$ ) — вялым симметричным дистальным тетрапарезом. Снижение или полное выпадение сухожильных рефлексов зарегистрировано у 15 (24,5%) пациентов, гиперрефлексия — у 6 (10,5%). Аффективные и когнитивные нарушения выявлялись у 9 (15,7%) пациентов и были представлены эмоциональной лабильностью, раздражительностью, тревожностью, снижением критики к своему состоянию и нарушением сна.

В единичных случаях при осмотре регистрировались следующие нарушения: интенционный тремор ( $n=11$ ; 19%), симптом Лермитта ( $n=3$ ; 5,2%), пирамидные симптомы ( $n=2$ ; 3,5%), дисгевзия с металлическим привкусом и гиперосмия ( $n=1$ ; 1,7%), нарушение зрения ( $n=1$ ; 1,7%).

В общем анализе крови только у 13 (23%) пациентов были выявлены изменения: анемия ( $n=8$ ) и гиперхромия ( $n=5$ ). Уровень витаминов  $B_9$  и  $B_{12}$  был исследован соответственно у 23 и 26 человек. Дефицит  $B_9$  и  $B_{12}$  был верифицирован в 17% ( $n=4$ ) и 65% ( $n=17$ ) случаев соответственно. Анализ уровня гомоцистеина в крови был проведен у 28 пациентов. Гипергомоцистеинемия была выявлена в подавляющем большин-

стве случаев ( $n=26$ ; 93%), при этом уровень гомоцистеина варьировал в широком диапазоне — от 14 до 306 мкмоль/л. Ни у одного пациента, включенного в исследование, изменений в биохимическом анализе крови выявлено не было.

При проведении ЭНМГ периферических нервов конечностей патологические изменения были зарегистрированы у 35 (61%) пациентов. В большинстве случаев ( $n=26$ ; 74%) наблюдались нейрофизиологические признаки генерализованного, симметричного поражения аксонов периферических нервов: вовлечение моторных и сенсорных волокон выявлялось у 21 (80,7%) пациента, реже регистрировалось изолированное вовлечение моторных или сенсорных волокон — у 3 (11,5%) и 2 (7,6%) соответственно. У 9 (26%) пациентов при ЭНМГ-исследовании был верифицирован генерализованный симметричный невралный уровень поражения демиелинизирующего характера.

Из 36 пациентов, которым по показаниям была выполнена МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга, у  $1/2$  ( $n=19$ ; 53%) были обнаружены характерные патологические изменения — в режиме T2-ВИ визуализировалась протяженная зона гиперинтенсивного МР-сигнала, локализованная в области задних канатиков спинного мозга на уровне  $C_{II}$ — $C_{VI}$  сегментов.

Всем пациентам проводилась коррекция дефицита витамина  $B_{12}$ , индуцированного употреблением  $N_2O$ . Применялись две основные схемы лечения: парентеральная терапия ( $n=52$ ; 91%) в виде ежедневного внутримышечного введения витамина  $B_{12}$  в дозе 1000 мкг в течение 1—2 нед, далее внутримышечно или перорально по 1000 мкг 1—2 раза в неделю в течение 1—3 мес; и пероральная терапия ( $n=3$ ) по указанной выше схеме.

У 31 (54%) пациента проведено обследование в динамике. Меcрока катamnестического обследования 5 мес [LQ 2; UQ 12].

Подавляющее большинство ( $n=30$ ; 97%) отметили улучшение, однако полное восстановление в течение 1 года после постановки диагноза и начала лечения наблюдалось лишь у 3 (10%) пациентов. Регресс парестезий и уменьшение сенсорных нарушений отметили 30 (100%) пациентов, улучшение походки и увеличение мышечной силы на 1–3 балла по MRC — 15 (50%). Неврологический дефицит сохранялся у значительной части больных ( $n=28$ ; 90%): моторные нарушения — у 15 (52%); расстройства поверхностной и глубокой чувствительности — у 23 (44%), сенситивная атаксия — у 8 (25,8%).

В ходе контрольного лабораторного обследования 14 пациентов после проведенного лечения у всех была отмечена нормализация уровня гомоцистеина (снижение до референсных значений). Семи пациентам была проведена ЭНМГ в динамике — у всех сохранялись нейрофизиологические признаки генерализованного невралгического уровня поражения без значимых изменений на фоне проводимой терапии.

## Обсуждение

Впервые в российской популяции на большой выборке пациентов ( $n=57$ ) проанализированы неврологические осложнения, индуцированные употреблением  $N_2O$ . Подобные исследования за рубежом за последние 5 лет были проведены в Нидерландах ( $n=70$  и 251), Китае ( $n=110$ ) и Франции ( $n=58$ ) [8–10].

В анализируемой нами выборке пациентов неврологические нарушения в  $1/2$  (52%) случаев развивались остро или подостро, что первично приводило к неверной диагностике дизиммунного заболевания центральной или периферической нервной системы, что подчеркивают и зарубежные коллеги. В клинической картине в нашей выборке преобладали полиневритические, а не проводниковые нарушения. В литературе по данному вопросу данные противоречивые: в исследовании L. Hassing и соавт. у 31 (56%) пациента из 70 была диагностирована изолированная полинейропатия (ПНП), по данным A. Oussalah и соавт., из 100 пациентов ПНП выявлялась в 23% случаев; тогда как в работах M. Yu и соавт. и B. Ruijter и соавт., как и в нашем исследовании, полиневритические нарушения преобладали у большинства больных (соответственно 70 и 78%) [8, 9, 11, 12].

В нашем исследовании выявление гипергомоцистеинемии (93%) оказалось наиболее чувствительным лабора-

торным критерием верификации дефицита витамина  $B_{12}$ , чем снижение его уровня в сыворотке крови (65%). Подобные данные были получены и другими исследователями [11–16]. Зарубежные коллеги для достоверной верификации дефицита витамина  $B_{12}$  также рекомендуют оценивать уровень метилмалоновой кислоты, однако в нашей стране данный анализ недоступен. Нейрофизиологическое исследование периферических нервов выявляло неспецифические изменения в более  $1/2$  (61%) случаев, в  $1/3$  (33%) — при МРТ-исследовании подтверждена подострая дегенерация спинного мозга.

Проведенное катамнестическое исследование показало улучшение вне зависимости от пути введения витамина  $B_{12}$  (парентерально или перорально). Биохимическая коррекция (нормализация уровня  $B_{12}$  и гомоцистеина) достигалась вне зависимости от способа введения препарата. В последних исследованиях показано, что пероральное восполнение дефицита  $B_{12}$  (от 1 до 2 мг/сут) так же эффективно, как при парентеральном введении препарата. Так, в крупном метаанализе с включением 4275 пациентов продемонстрировано, что все способы введения витамина  $B_{12}$  эффективно повышают его уровень без существенных различий [17–19].

## Заключение

Полученные данные подчеркивают важность ранней диагностики осложнений, индуцированных употреблением  $N_2O$ , с целью своевременного начала патогенетической терапии, направленной на коррекцию дефицита витамина  $B_{12}$ . Показана эффективность перорального приема препарата витамина  $B_{12}$  у пациентов, злоупотребляющих  $N_2O$ .

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования — Супонева Н.А.; сбор и обработка материала — Туровец Н.Н.; статистический анализ данных — Туровец Н.Н.; написание текста — Туровец Н.Н., Гришина Д.А.; научное редактирование — Супонева Н.А., Гришина Д.А.

**Authors contribution:** study design and concept — Suponeva N.A.; data collection and processing — Turovets N.N.; statistical analysis — Turovets N.N.; text writing — Turovets N.N., Grishina D.A.; scientific editing — Suponeva N.A., Grishina D.A.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Knuf K, Maani CV. *Nitrous Oxide*. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532922/>
2. Garakani A, Jaffe RJ, Savla D, et al. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: A systematic review of the case literature. *Am J Addict*. 2016;25:358–369. <https://doi.org/10.1111/ajad.12372>
3. Супонева Н.А., Гришина Д.А., Грозова Д.А. и др. Неврологические осложнения и патогенетическая терапия при хронической интоксикации закисью азота («веселящий газ») у посетителей ночных клубов. *Нервно-мышечные болезни*. 2020;10(3):49–62.
4. Suponeva NA, Grishina DA, Grozova DA, et al. Neurological complications and pathogenetic therapy for chronic nitrous oxide intoxication («laughing gas») in nightclub visitors. *Neuromuscular Diseases*. 2020;10(3):49–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2020-10-3-49-62>
5. Kaar SJ, Ferris J, Waldron J, et al. The rise of nitrous oxide abuse. An international survey of contemporary nitrous oxide use. *J Psychopharmacol*. 2016;30(4):395–401. <https://doi.org/10.1177/0269881116632375>
6. Winstock AR, Ferris JA. Nitrous oxide causes peripheral neuropathy in a dose dependent manner among recreational users. *J Psychopharmacol*. 2020;34(2):229–236. <https://doi.org/10.1177/0269881119882532>

6. Van Amsterdam J, Nabben T, van den Brink W. Recreational nitrous oxide use: prevalence and risks. *Regul Toxicol Rharmacol*. 2015;73(3):790-796. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.10.017>
7. Xiang Y, Li L, Ma X, et al. Recreational Nitrous Oxide Abuse: Prevalence, Neurotoxicity, and Treatment. *Neurotox Res*. 2021;39(3):975-985. <https://doi.org/10.1007/s12640-021-00352-y>
8. Hassing LT, Jiang FY, Zutt R, Arends S. Nitrous-oxide-induced polyneuropathy and subacute combined degeneration of the spine: clinical and diagnostic characteristics in 70 patients, with focus on electrodiagnostic studies. *Eur J Neurol*. 2024;31(1):e16076. <https://doi.org/10.1111/ene.16076>
9. Yu M, Qiao Y, Li W, et al. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors in 110 patients with nitrous oxide abuse. *Brain Behav*. 2022;12(4):e2533. <https://doi.org/10.1002/brb3.2533>
10. Fortanier E, Berling E, Zanin A, et al. How to distinguish Guillain-Barré syndrome from nitrous oxide-induced neuropathy: A 2-year, multicentric, retrospective study. *Eur J Neurol*. 2023;30(10):3296-3306. <https://doi.org/10.1111/ene.15998>
11. Oussalah A, Julien M, Levy J, et al. Global Burden Related to Nitrous Oxide Exposure in Medical and Recreational Settings: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(4):551. <https://doi.org/10.3390/jcm8040551>
12. Ruijter BJ, de Mooij MJ, Bruijnes JE, et al. Neurological complications of excessive recreational nitrous oxide use: a case series based on a text mining algorithm. *J Neurol*. 2024;271(3):1267-1276. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12061-x>
13. Gernez E, Lee GR, Niguet JP, et al. Nitrous Oxide Abuse: Clinical Outcomes, Pharmacology, Pharmacokinetics, Toxicity and Impact on Metabolism. *Toxics*. 2023;11(12):962. <https://doi.org/10.3390/toxics11120962>
14. Grzych G, Deheul S, Gernez E, et al. Comparison of biomarker for diagnosis of nitrous oxide abuse: challenge of cobalamin metabolic parameters, a retrospective study. *J Neurol*. 2023;270(4):2237-2245. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11570-z>
15. Lucas A, Noyce AJ, Gernez E, et al. Nitrous oxide abuse direct measurement for diagnosis and follow-up: update on kinetics and impact on metabolic pathways. *Clin Chem Lab Med*. 2024;62(12):2356-2372. <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-1252>
16. Ménétrier T, Denimal D. Vitamin B12 Status in Recreational Users of Nitrous Oxide: A Systematic Review Focusing on the Prevalence of Laboratory Abnormalities. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(6):1191. <https://doi.org/10.3390/antiox12061191>
17. Crisp RS. Cracking the Whippet: The Inconsistent Treatment of Myeloneuropathy Secondary to Chronic Nitrous Oxide Misuse. *Cureus*. 2024;16(1):e52978. <https://doi.org/10.7759/cureus.52978>
18. Литвиненко И.В., Гимадудинов Р.Ф., Дынин П.С., Рашидов Н.А. Подострая дисметаболическая цервикальная миелопатия с преимущественным поражением задних канатиков и полиневропатия вследствие хронического употребления закиси азота. *Неврологический журнал*. 2018;23(2):98-101. Litvinenko IV, Gimadudinov RF, Dynin PS, Rashidov NA. Subacute dysmetabolic cervical myelopathy with predominant involvement of the posterior column due to chronic use of nitrous oxide. *Nevrologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)*. 2018;23(2):98-101. (In Russ.).
19. Abdelwahab OA, Abdelaziz A, Diab S, Khazragy A, et al. Efficacy of different routes of vitamin B12 supplementation for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency: A systematic review and network meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2024;193(3):1621-1639. <https://doi.org/10.1007/s11845-023-03602-4>

Поступила 17.02.2026

Received 17.02.2026

Принята к печати 27.03.2026

Accepted 27.03.2026

## Взаимосвязь почечно-мозговой дисфункции и нейропатологических изменений при болезни Паркинсона

© Фуркат Абдулахатович Юсупов, Мухаммадюсуф Шкуратович Абдыкадыров

Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

### Резюме

**Цель исследования.** Изучение прогностической значимости биомаркеров почечной дисфункции в контексте течения болезни Паркинсона (БП) с акцентом на патофизиологические механизмы, связывающие почечно-мозговую дисфункцию с нейродегенерацией, а также оценку прогностического потенциала специфических почечных маркеров в отношении выраженности моторных и немоторных симптомов заболевания.

**Материал и методы.** Для подготовки данного обзора были использованы научные статьи, преимущественно опубликованные с 2020 г., из высокоцитируемых научных баз данных, таких как Scopus, PubMed, Google Scholar и eLibrary.

**Результаты.** Исследования выявили значимую связь между снижением функции почек, оцениваемой по расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) и уровню цистатина С, и прогрессированием когнитивных нарушений при БП, а также тяжестью заболевания. Уремические токсины, системное воспаление и окислительный стресс были идентифицированы как ключевые патофизиологические звенья, способствующие нейродегенерации и дисрегуляции альфа-синуклеина при почечной дисфункции. Показано, что почки участвуют в клиренсе альфа-синуклеина, почечная недостаточность может способствовать его накоплению и распространению в мозг.

**Заключение.** Биомаркеры почечной дисфункции, в частности eGFR и цистатин С, демонстрируют потенциал в качестве прогностических индикаторов прогрессирования БП, особенно в отношении когнитивных нарушений. Взаимодействие оси «почка—мозг» через уремические токсины, воспаление, окислительный стресс и дисрегуляцию альфа-синуклеина представляет собой важную область для дальнейших исследований и разработки новых терапевтических подходов.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, почечная дисфункция, ось «почка—мозг», уремические токсины, цистатин С, альфа-синуклеин, скорость клубочковой фильтрации.

### Информация об авторах:

Юсупов Ф.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>, e-mail: furcat\_y@mail.ru

Абдыкадыров М.Ш. — <https://orcid.org/0000-0001-5549-3832>, e-mail: aratingo@mail.ru

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

### Как цитировать:

Юсупов Ф.А., Абдыкадыров М.Ш. Взаимосвязь почечно-мозговой дисфункции и нейропатологических изменений при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):30–37. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603130>

## Relationship between kidney-related brain dysfunction and neuropathological changes in Parkinson's disease

© F.A. Yusupov, M.Sh. Abdykadyrov

Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic

### Abstract

**The objective** of the study is to evaluate the prognostic significance of renal dysfunction biomarkers in the context of the Parkinson's disease trajectory, with an emphasis on the pathophysiological mechanisms linking renal and brain dysfunction with neurodegeneration, as well as to assess the prognostic potential of specific renal markers for the severity of motor and non-motor symptoms of the disease.

**Material and methods.** Research papers, mainly published since 2020, from highly cited scientific databases such as Scopus, PubMed, Google Scholar, and eLibrary were included in this review.

**Results.** Studies have found a significant association between decreased renal function, as assessed by the estimated glomerular filtration rate (eGFR) and cystatin C, and the progression of cognitive impairment in PD, as well as the severity of the disease. Uremic toxins, systemic inflammation, and oxidative stress have been identified as key pathophysiological links contributing to alpha-synuclein neurodegeneration and dysregulation in patients with renal dysfunction. The kidneys have been shown to be involved in alpha-synuclein clearance, and renal failure may contribute to its accumulation and distribution to the brain.

**Conclusion.** Renal dysfunction biomarkers, in particular eGFR and cystatin C, show potential as prognostic indicators of PD progression, especially for cognitive impairment. The interaction within the kidney—brain axis through uremic toxins, inflammation, oxidative stress, and alpha-synuclein dysregulation represents an important area for further research and development of new therapeutic approaches.

**Keywords:** Parkinson's disease, renal dysfunction, kidney—brain axis, uremic toxins, cystatin C, alpha-synuclein, glomerular filtration rate.

#### Information about the authors:

Yusupov F.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>, e-mail: furcat\_y@mail.ru

Abdykadyrov M.Sh. — <https://orcid.org/0000-0001-5549-3832>, e-mail: aratingo@mail.ru

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

#### To cite this article:

Yusupov FA, Abdykadyrov MSh. Relationship between kidney-related brain dysfunction and neuropathological changes in Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):30–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603130>

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности прогрессирующим нейродегенеративным расстройством, уступающим только болезни Альцгеймера [1, 2]. Это заболевание преимущественно проявляется в пожилом возрасте, и его распространенность значительно возрастает среди лиц старше 70 лет. Глобальное бремя БП неуклонно растет, о чем свидетельствует ежегодная диагностика около 90 000 новых случаев в США, что в 1,5 раза превышает предыдущие оценки [2].

Клинически БП характеризуется рядом моторных симптомов, которые включают генерализованное замедление движений, известное как брадикинезия, а также тремор покоя и ригидность [3]. По мере прогрессирования заболевания, особенно на поздних стадиях, часто развивается постуральная нестабильность, которая серьезно влияет на качество жизни пациентов. Патологический процесс при БП в первую очередь связан с прогрессирующей потерей дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции (*substantia nigra pars compacta*) головного мозга и образованием внутринейронных включений, называемых тельцами Леви [4]. Тельца Леви состоят из неправильно свернутого и агрегированного белка альфа-синуклеина ( $\alpha$ -Syn). Исторически БП рассматривалась как расстройство, ограниченное центральной нервной системой. Однако современные исследования показывают, что БП является мультиорганным заболеванием, затрагивающим вегетативную нервную систему и другие периферические системы, причем немоторные симптомы часто предшествуют моторным проявлениям [1].

Предлагаемый в настоящее время переход от чисто клинического определения БП к биологическому подчеркивает критическую необходимость выявления биомаркеров [5], которые отражают подлежащие патофизиологические процессы, а не только фенотипические проявления. Это имеет решающее значение для разработки болезнью-модифицирующей терапии, поскольку к моменту клинической диагностики, основанной на моторных симптомах, уже произошла значительная потеря дофаминергических нейронов, что ограничивает эффективность существующих вмешательств [6]. Таким образом, ранняя биологическая диагностика открывает возможность для применения подходов к терапии, которые в настоящее время отсутствуют, что потенциально может изменить естественное течение заболевания и улучшить долгосрочный прогноз для па-

циентов, а также способствовать более эффективному отбору участников для клинических испытаний.

Учитывая важность ранней биологической диагностики для замедления прогрессирования БП, возникает необходимость более глубокого понимания системных факторов, способствующих нейродегенерации. Одним из таких факторов все чаще признается хроническая болезнь почек (ХБП), которая, будучи самостоятельным патологическим состоянием, оказывает системное влияние на функционирование центральной нервной системы [7].

ХБП определяется как наличие аномалии в структуре или функции почек, сохраняющейся более 3 мес [8, 9]. Это определение включает в себя снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, наличие альбуминурии в количестве не менее 30 мг/24 ч или другие маркеры повреждения почек, такие как гематурия или структурные аномалии [8]. ХБП является серьезной проблемой общественного здравоохранения, занимая 16-е место среди причин потери лет жизни во всем мире [8]. Она ассоциирована с рядом неблагоприятных исходов, включая повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности, требующей диализа или трансплантации, и значительное увеличение общей смертности [10, 11]. Раннее выявление и своевременное лечение ХБП являются критически важными для предотвращения ее прогрессирования и связанных с ней осложнений.

Хотя общая связь между ХБП и БП является предметом дискуссий, некоторые исследования не выявили значимой корреляции, данные подгруппового анализа указывают на повышенную вероятность развития БП у определенных категорий пациентов с ХБП. К таким подгруппам относятся лица, проживающие в сельской местности, имеющие нормальный вес или повышенный уровень глюкозы в крови натощак [10]. Этот факт указывает на важность учета сопутствующих факторов и потенциально на необходимость дифференцированного подхода к скринингу и мониторингу БП у пациентов с ХБП. Например, проживание в сельской местности может быть связано с повышенным воздействием пестицидов и гербицидов, которые являются известными факторами риска развития БП [1]. Таким образом, клиническая практика должна учитывать эти специфические подгруппы для более целенаправленного скрининга и ранней интервенции. Это также открывает двери для исследований, направленных

на понимание того, как эти конкретные факторы (например, воздействие окружающей среды или метаболические состояния) взаимодействуют с почечной дисфункцией для увеличения риска БП, что может привести к разработке более точных прогностических моделей.

Биомаркер, или биологический маркер, определяется как измеряемая характеристика, которая служит индикатором нормальных биологических процессов, патологических процессов или реакции на воздействие или терапевтическое вмешательство [12]. Это широкое определение охватывает различные типы измерений, включая молекулярные, функциональные, физиологические и биохимические параметры [12]. В контексте нейродегенеративных заболеваний биомаркеры применяются для установления диагноза, проведения дифференциальной диагностики, мониторинга прогрессирования заболевания и оценки эффективности терапевтических стратегий [13]. Идеальный биомаркер должен обладать высокой чувствительностью и специфичностью, быть валидированным с помощью нейрпатологического исследования, демонстрировать удовлетворительную воспроизводимость результатов, быть легкодоступным и недорогим, а также способным отслеживать прогрессирование заболевания без влияния возраста или компенсаторных механизмов [14].

Прогностические факторы — это ковариаты, которые коррелируют с исходами заболевания, позволяя идентифицировать группы пациентов с различным риском прогрессирования болезни или смертности [15]. Объединение нескольких прогностических переменных в единый прогностический индекс или шкалу может значительно повысить их общую прогностическую силу. Поиск биомаркеров для БП затруднен из-за ее клинической и патофизиологической гетерогенности. Использование рутинно измеряемых показателей почечной функции, таких как СКФ, креатинин, мочевины, мочевого кислоты (UA) и цистатин С (CysC), в качестве потенциальных биомаркеров БП представляет собой привлекательную стратегию [16, 17]. Это обусловлено их широкой доступностью и относительно низкой стоимостью. Такая доступность может значительно снизить барьеры для скрининга и мониторинга прогрессирования БП, особенно в условиях ограниченных ресурсов, и позволит проводить крупномасштабные когортные исследования с использованием уже существующих данных. Если почечные биомаркеры будут валидированы как надежные прогностические индикаторы БП, это может привести к изменению парадигмы в раннем выявлении и управлении заболеванием, делая мониторинг более широко применимым и экономически эффективным, а также способствуя более раннему включению пациентов в клинические испытания новых терапий.

Растущее количество эпидемиологических данных и доклинических исследований указывает на потенциальную, ранее недооцененную связь между почечной дисфункцией и нейродегенеративными расстройствами, включая БП [18]. Предполагается, что почечная дисфункция может активно способствовать прогрессированию БП через несколько взаимосвязанных патофизиологических механизмов. Эти механизмы включают: накопление уремических токсинов, которые обладают прямым нейротоксическим действием, развитие системного воспаления, которое может распространяться на центральную нервную систему, усиление окислительного стресса, повреждающего нейроны, и нарушение метаболизма и клиренса  $\alpha$ -Syn. Эта ги-

потеза подкрепляется недавними исследованиями, демонстрирующими, что почки могут выступать в качестве инициального места для распространения патологического  $\alpha$ -Syn в мозг, что подчеркивает их активное участие в патогенезе БП, а не просто как сопутствующее состояние [19].

ХБП приводит к значительному нарушению выделительной функции почек, что ведет к задержке и накоплению в организме различных веществ, которые в норме эффективно выводятся. Эти вещества, известные как уремические токсины, включают индоксильный сульфат и метилгуанидины и обладают доказанным нейротоксическим действием [18]. Исследования показали, что высокие концентрации этих токсинов обнаруживаются не только в крови, но и в ключевых областях мозга, ответственных за когнитивные функции, таких как таламус, мамиллярные тела и кора головного мозга [20].

Например, в экспериментах *in vitro* было продемонстрировано, что метилгуанидин значительно усиливает гибель клеток астроглии, вызванную перекисью водорода. Это указывает на его вклад в нейродегенерацию, ассоциированную с уремией, через усиление окислительного стресса и изменение гомеостаза кальция в митохондриях глиальных клеток [20]. Накопление уремических токсинов не только напрямую повреждает нейроны и глиальные клетки, но и может усиливать другие патологические процессы, такие как окислительный стресс и воспаление, создавая порочный круг, который ускоряет нейродегенерацию при БП. Это означает, что действие уремических токсинов не является изолированным; они взаимодействуют с другими патологическими путями, усугубляя их, что может привести к более быстрому и тяжелому прогрессированию нейродегенерации. Таким образом, целенаправленное удаление уремических токсинов (например, улучшенная диализная терапия, использование кишечных адсорбентов) или разработка препаратов, блокирующих их нейротоксические эффекты, может стать новым и эффективным направлением в лечении БП у пациентов с сопутствующей почечной дисфункцией, предлагая путь для модификации заболевания.

Как БП, так и ХБП характеризуются наличием системного воспаления и повышенного окислительного стресса. Воспалительные процессы в нервной системе, известные как нейровоспаление, являются характерной чертой большинства нейродегенеративных заболеваний, включая БП (табл. 1) [21]. Провоспалительные цитокины и хемокины, такие как интерлейкин (IL)-1 $\beta$  и IL-6, способны проникать через гематоэнцефалический барьер, способствуя развитию когнитивной дисфункции и психических симптомов у пациентов с ХБП [22].

При БП чрезмерное производство активных форм кислорода (АФК) приводит к окислительному стрессу, который усугубляет нейродегенерацию дофаминергических нейронов [23, 24]. Дисфункция митохондрий, высокие уровни железа и кальция в черной субстанции, а также нейровоспаление вносят вклад в увеличение окислительного стресса. Ось «почка—мозг» представляет собой двустороннюю связь, где почечная дисфункция вызывает системное воспаление и окислительный стресс, которые затем усугубляют нейровоспаление и нейродегенерацию в мозге при БП. Это создает самоподдерживающийся цикл, который ускоряет прогрессирование заболевания [21]. Нарушение гематоэнцефалического барьера и оси «кишечник—мозг» может дополнительно усугублять этот само-

Таблица 1. Патофизиологические механизмы взаимодействия почек и мозга при БП

Table 1. Pathophysiological mechanisms of kidney-brain interaction in Parkinson's disease

| Механизм                                       | Вклад в нейродегенерацию/прогрессирование БП                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Уремические токсины                            | Накопление нейротоксичных веществ (например, индоксила сульфат, метилгуанидины), которые проникают в мозг, вызывая прямое повреждение нейронов и глиальных клеток, усиливая окислительный стресс и нарушение гомеостаза кальция [18]                                                                           |
| Системное воспаление                           | Хроническое воспаление при почечной дисфункции приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6), которые проникают через гематоэнцефалический барьер, способствуя нейровоспалению и когнитивной дисфункции. Создается самоподдерживающийся цикл воспаления и нейродегенерации [6] |
| Окислительный стресс                           | Повышенное производство активных форм кислорода (АФК) в условиях почечной дисфункции и при БП приводит к повреждению нейронов, дисфункции митохондрий и усугублению нейродегенерации. Уремические токсины могут усиливать окислительный стресс [6]                                                             |
| Дисрегуляция альфа-синуклеина ( $\alpha$ -Syn) | Почки участвуют в клиренсе $\alpha$ -Syn из крови. Почечная недостаточность снижает этот клиренс, приводя к отложению $\alpha$ -Syn в почках и его последующему распространению в мозг по нервным путям, что способствует инициации и прогрессированию патологии БП [19]                                       |

поддерживающийся цикл нейродегенерации. Таким образом, почечная дисфункция через системное воспаление и окислительный стресс напрямую влияет на мозг, способствуя нейровоспалению. Существует порочный круг между системным воспалением, нейровоспалением и нейродегенерацией, который может быть инициирован или усилен почечной дисфункцией, что объясняет ускоренное прогрессирование БП у пациентов с ХБП. Вмешательства, направленные на снижение системного воспаления (например, противовоспалительные препараты, модуляторы микробиома кишечника) или уменьшение окислительного стресса (например, антиоксиданты, улучшение функции митохондрий), могут быть эффективными стратегиями для замедления прогрессирования БП, особенно у пациентов с сопутствующей ХБП, что открывает новые возможности для комбинированной терапии.

Накопление неправильно свернутого  $\alpha$ -Syn в тельцах Леви является центральным элементом патогенеза БП. Аберрантные олигомерные конформации  $\alpha$ -Syn считаются токсичными видами, вызывающими нарушение клеточного гомеостаза и гибель нейронов [25]. Недавние исследования показывают, что  $\alpha$ -Syn может распространяться от клетки к клетке по прионоподобному механизму, способствуя прогрессированию патологии в нервной системе [26].

Важным открытием, меняющим представление о патогенезе БП, является то, что почки могут играть активную роль в клиренсе  $\alpha$ -Syn из крови. Почечная недостаточность снижает этот клиренс, что приводит к отложению  $\alpha$ -Syn в почках и последующему распространению в мозг [27]. Исследования на животных моделях подтвердили это. Внутривенная инъекция фибрилл  $\alpha$ -Syn у мышей индуцировала распространение патологии  $\alpha$ -Syn из почек в мозг, которое было заблокировано почечной денервацией, что указывает на участие нервных путей в этом процессе [19]. Более того, удаление  $\alpha$ -Syn в клетках крови облегчало патологию у трансгенных мышей с  $\alpha$ -Syn A53T, что подчеркивает роль циркулирующего  $\alpha$ -Syn в общем патологическом процессе [19].

Открытие роли почек в клиренсе и распространении  $\alpha$ -Syn переворачивает традиционное представление о БП как исключительно мозговом заболевании, подтверждая ее мультиорганный характер. Это означает, что почечная дисфункция является не просто коморбидным состоянием, а активным участником патогенеза БП, потенциально выступая в качестве «инициатора» или «ускорителя» рас-

пространения патологического  $\alpha$ -Syn. Почки играют активную и ранее недооцененную роль в метаболизме  $\alpha$ -Syn и его патологическом распространении. Почечная дисфункция может быть не просто фактором риска, а движущей силой патологии  $\alpha$ -Syn, особенно через нервные пути, связывающие почки и мозг. Это может объяснить, почему немоторные симптомы, такие как запор (желудочно-кишечный тракт также является местом накопления  $\alpha$ -Syn), часто предшествуют моторным проявлениям, указывая на системное начало заболевания. Таким образом, терапевтические стратегии, направленные на улучшение почечного клиренса  $\alpha$ -Syn, предотвращение его агрегации в почках или блокирование нервных путей распространения из почек в мозг, могут представлять собой совершенно новые подходы к модификации заболевания при БП, что требует междисциплинарных исследований.

Для оценки функции почек традиционно используются такие показатели, как сывороточный креатинин (Scr), UA и азот мочевины крови (BUN) [28]. Среди них расчетная СКФ (eGFR), основанная на уровне Scr, является наиболее широко используемым показателем для оценки функции почек с диагностическим порогом <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> для определения значительной почечной недостаточности [28]. eGFR рассчитывается с использованием таких уравнений, как CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Исследования показывают, что eGFR может быть связана с прогрессированием когнитивных нарушений при БП [29]. Например, в одном исследовании было обнаружено, что eGFR ассоциирована с более низкими уровнями амилоида- $\beta$ 1-42 ( $A\beta$ 1-42) и  $\alpha$ -Syn в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), а также с более высокими уровнями легкой цепи нейрофиламента (NfL) в сыворотке крови у пациентов с БП на исходном уровне [29]. Кроме того, продольные наблюдения показали, что снижение eGFR предсказывало более высокий риск когнитивных нарушений и было значительно связано с более высокими темпами увеличения уровней общего тау (T-tau) и фосфорилированного тау (P-tau) в ЦСЖ, а также сывороточного NfL [29]. Эти изменения коррелировали с ухудшением глобальных когнитивных функций и различных когнитивных доменов.

Несмотря на то что Scr и мочевины являются стандартными показателями, их прямая корреляция с прогрессированием БП не всегда очевидна. Например, в некоторых

исследованиях не было обнаружено значимых ассоциаций между уровнями креатинина, мочевины и когнитивными функциями при БП [29]. Это указывает на то, что eGFR как комплексный показатель функции почек может быть более информативным прогностическим инструментом, чем отдельные компоненты.

CysC является ингибитором цистеиновых протеаз и признан более чувствительным биомаркером почечной дисфункции по сравнению с Scr или eGFR [30]. Он демонстрирует широкий спектр биологической активности, включая влияние на рост клеток, ингибирование воспаления и антимикробную активность [31].

Исследования последних лет подчеркивают прогностическую ценность CysC при БП. У пациентов с БП наблюдались значительно более высокие уровни CysC в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой [32]. Уровень CysC положительно коррелировал с возрастом, полом и уровнем Scr. Важно отметить, что более высокий уровень CysC был ассоциирован с более продвинутой стадией по шкале Хен и Яра, которая отражает тяжесть моторных симптомов [32]. Кроме того, повышенный уровень CysC был связан с более низкими показателями по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), что указывает на его связь с когнитивной дисфункцией при БП [32].

Помимо моторных и когнитивных аспектов, CysC также показал связь с немоторными симптомами БП, в частности с нарушениями сна. У пациентов с ранней БП повышенные уровни сывороточного CysC были значительно ассоциированы с более высокими индексами апноэ и гипопноэ (АНИ), особенно с индексом гипопноэ, а также с индексом десатурации кислорода и временем, проведенным с сатурацией кислорода <90% [31]. Это говорит о том, что CysC может предсказывать тяжесть нарушений дыхания во время сна у пациентов с ранней БП [31]. Таким образом, CysC является перспективным биомаркером, который может предоставлять информацию о прогрессировании как моторных, так и немоторных симптомов, а также о когнитивном снижении при БП (табл. 2).

UA является конечным продуктом пуринового метаболизма и давно изучается как потенциальный биомаркер при БП, обладающий антиоксидантными свойствами [33]. Предыдущие исследования сообщили о снижении уровня UA в плазме крови у пациентов с БП по сравнению с контрольной группой [34]. Более того, снижение уровня UA в плазме крови было обнаружено как при идиопатической БП, так и при БП, вызванной мутациями в гене *LRRK2*, что указывает на возможное универсальное снижение этого показателя у пациентов с БП.

Предполагается, что более высокие концентрации урата в сыворотке крови и ЦСЖ на исходном уровне ассоциируются с более медленными темпами клинического ухудшения [34]. Как сообщается, уровень сывороточного урата снижается по мере прогрессирования заболевания, измеряемого по шкале Хен и Яра. Это указывает на то, что UA может быть важным показателем для прогнозирования и мониторинга БП. Однако в контексте почечной дисфункции в некоторых исследованиях не было обнаружено значимой корреляции между уровнями UA и когнитивными функциями или другими почечными маркерами, такими как CysC, у пациентов с БП. Это подчеркивает двойственную природу UA как потенциального биомаркера: с одной стороны, она может отражать окислительный стресс и ней-

ропротективные механизмы, с другой — ее связь с почечной функцией и прогрессированием БП требует дальнейшего уточнения.

Влияние биомаркеров почечной дисфункции на течение БП проявляется как в моторных, так и в немоторных симптомах, хотя степень и характер этой связи могут различаться.

### Когнитивные нарушения

Наиболее убедительные данные указывают на связь почечных биомаркеров с когнитивным снижением при БП. Снижение eGFR является предиктором более высокого риска когнитивных нарушений и ассоциируется с более быстрыми темпами увеличения уровней T-tau, P-tau и NfL в ЦСЖ, а также с ухудшением глобальных и специфических когнитивных доменов. Эти данные свидетельствуют о том, что eGFR может быть полезным инструментом для выявления пациентов с БП, подверженных риску быстрого когнитивного снижения, и для мониторинга ответа на терапию. Кроме того, CysC как более чувствительный маркер почечной дисфункции также показал связь с когнитивными нарушениями, при этом более высокие уровни CysC коррелировали с более низкими показателями когнитивных тестов.

### Моторные симптомы

Связь почечных биомаркеров непосредственно с моторными симптомами БП менее изучена по сравнению с когнитивными нарушениями. Хотя CysC коррелирует с более продвинутой стадией по шкале Хен и Яра, что указывает на связь с общей тяжестью заболевания, включая моторные аспекты, прямые и детальные продольные исследования, связывающие специфические почечные биомаркеры с прогрессированием моторных симптомов, измеряемых, например, по шкале MDS-UPDRS, в предоставленных данных не представлены. Исследования прогрессирования моторных симптомов БП в основном фокусируются на таких факторах, как возраст, пол, клинический подтип, когнитивный статус и исходный балл по моторной шкале [35]. Тем не менее, учитывая системный характер БП и роль почек в клиренсе  $\alpha$ -Syn, можно предположить, что почечная дисфункция косвенно влияет на моторные симптомы через общие патофизиологические механизмы, такие как накопление токсинов и нейровоспаление.

### Немоторные симптомы (кроме когнитивных)

Помимо когнитивных нарушений, почечная дисфункция может влиять и на другие немоторные симптомы. Например, повышенные уровни CysC были связаны с нарушениями дыхания во сне, включая апноэ и гипопноэ, а также с десатурацией кислорода у пациентов с ранней БП. Немоторные симптомы, такие как ортостатическая гипотензия, запоры, нарушения мочеиспускания и эректильная дисфункция, широко распространены при БП и часто связаны с вегетативной дисфункцией, которая в свою очередь может быть усугублена системными нарушениями, включая почечную дисфункцию [36]. Альфа-синуклеиновая па-

**Таблица 2. Обзор биомаркеров почечной дисфункции и их прогностическая ценность при БП**  
**Table 2. Overview of renal dysfunction biomarkers and their predictive value in Parkinson's disease**

| Биомаркер                    | Измерение/определение                                                                                                                                               | Связь с прогрессированием БП                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Расчетная СКФ (eGFR)         | СКФ, рассчитываемая на основе сывороточного креатинина (например, по уравнению CKD-EPI). Порог <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> указывает на почечную недостаточность | Снижение eGFR предсказывает более высокий риск когнитивных нарушений и связано с увеличением уровней CSF T-tau, P-tau, сывороточного NfL, а также с ухудшением глобальных и специфических когнитивных доменов [17] |
| Сывороточный креатинин (Scr) | Продукт метаболизма мышц, выводимый почками. Используется для расчета eGFR                                                                                          | В целом менее чувствителен для прогнозирования БП, чем eGFR или CysC. Прямые значимые ассоциации с когнитивными функциями или моторными симптомами не всегда наблюдаются [17]                                      |
| Азот мочевины крови (BUN)    | Конечный продукт белкового метаболизма, выводимый почками                                                                                                           | В целом менее чувствителен для прогнозирования БП, чем eGFR или CysC. Прямые значимые ассоциации с когнитивными функциями или моторными симптомами не всегда наблюдаются [17]                                      |
| Мочевая кислота (UA)         | Конечный продукт пуринового метаболизма, антиоксидант                                                                                                               | Снижение уровня в плазме крови ассоциировано с БП. Более высокие уровни на исходном уровне связаны с более медленным клиническим ухудшением. Снижается по мере прогрессирования заболевания [6]                    |
| Цистостатин С (CysC)         | Ингибитор цистеиновых протеаз, более чувствительный маркер почечной дисфункции                                                                                      | Повышенные уровни ассоциированы с более продвинутой стадией БП (по шкале Хен и Яра) и более низкими показателями когнитивных тестов. Связан с нарушениями дыхания во сне (немоторный симптом) [32]                 |

тология, которая может распространяться из периферических органов, включая почки, подтверждает мультисистемный характер БП и объясняет широкий спектр немоторных проявлений [36].

Таким образом, биомаркеры почечной дисфункции, особенно eGFR и CysC, демонстрируют значительный потенциал в прогнозировании когнитивного снижения и могут быть связаны с некоторыми немоторными симптомами при БП.

Выявление биомаркеров почечной дисфункции, таких как eGFR и CysC, как прогностических индикаторов прогрессирования БП, особенно в отношении когнитивных нарушений, имеет значительный клинический потенциал. Эти маркеры, будучи рутинными и легкодоступными в клинической практике, могут способствовать ранней идентификации пациентов с БП, которые подвержены риску быстрого когнитивного снижения. Это особенно важно, поскольку когнитивные нарушения значительно снижают качество жизни пациентов с БП и усложняют лечение [37]. Возможность мониторинга ответа на терапию с использованием этих биомаркеров также представляет собой ценное направление для будущей клинической практики. Использование доступных и экономически эффективных кровяных биомаркеров, в отличие от более инвазивных или дорогостоящих методов нейровизуализации или анализа ЦСЖ, может значительно расширить возможности для скрининга и мониторинга БП в более широких популяциях и различных клинических условиях.

Понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе взаимодействия оси «почка—мозг» при БП, открывает новые возможности для разработки терапевтических стратегий. Если почечная дисфункция активно способствует нейродегенерации и прогрессированию БП, то вмешательства, направленные на коррекцию почечных нарушений или блокирование их системных эффектов, могут иметь нейропротективное действие.

Несмотря на многообещающие результаты, текущие исследования имеют определенные ограничения. Необходимость дальнейших лонгитюдных исследований является критической для валидации прогностической ценности биомаркеров почечной дисфункции в больших и разнообразных когортах пациентов с БП. Требуется более глубокое понимание точных патофизиологических механизмов, связывающих почечную дисфункцию с различными аспектами прогрессирования БП, включая моторные симптомы.

Гетерогенность БП и сложность ее патофизиологии требуют комплексных подходов, включающих мультиомиксные исследования и передовые аналитические методы, такие как машинное обучение, для выявления наиболее значимых прогностических моделей. Сравнение почечных биомаркеров с уже известными маркерами прогрессирования БП (например, нейровизуализационными или ликворными) поможет определить их место в диагностическом и прогностическом алгоритме. Дальнейшие исследования должны быть направлены на то, чтобы определить, могут ли вмешательства, направленные на улучшение почечной функции, замедлить прогрессирование БП, и какие подгруппы пациентов получат наибольшую пользу от таких стратегий.

## Заключение

Исследования последних лет значительно расширили понимание взаимосвязи между почечной дисфункцией и течением БП, подчеркнув роль оси «почка—мозг» в патогенезе этого нейродегенеративного заболевания. Биомаркеры почечной дисфункции, особенно eGFR и CysC, демонстрируют значительный потенциал в качестве прогностических индикаторов прогрессирования БП, в частности в отношении когнитивных нарушений. Эти маркеры благодаря своей доступности и относительной простоте

те измерения предлагают новые возможности для ранней диагностики и мониторинга заболевания.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи, включают накопление нейротоксичных уремических токсинов, усиление системного воспаления и окислительного стресса, а также нарушение метаболизма и распространения патологического  $\alpha$ -Syn. Особое значение имеет недавнее открытие роли почек в клиренсе  $\alpha$ -Syn и его распространении в мозг, что меняет традиционное представление о БП как исключительно мозговым заболеванием и подтверждает ее мультиорганный характер.

Эти данные открывают новые горизонты для разработки терапевтических стратегий, направленных на модификацию заболевания. Вмешательства, ориентированные на улучшение почечной функции, снижение уровня уремических токсинов, модуляцию воспаления и окислительного стресса, а также на предотвращение агрегации и распространения  $\alpha$ -Syn, могут представлять собой инновационные подходы к замедлению прогрессирования БП. Для полной реализации этого потенциала необходимы дальнейшие масштабные лонгитюдные исследования для валидации этих биомаркеров и уточнения их прогно-

стической ценности в различных клинических подгруппах. Комплексный подход, интегрирующий почечные биомаркеры с другими клиническими и биологическими данными, будет иметь решающее значение для разработки персонализированных стратегий лечения и улучшения долгосрочных исходов для пациентов с БП.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования — Юсупов Ф.А., Абдыкадыров М.Ш.; сбор и обработка материала — Юсупов Ф.А., Абдыкадыров М.Ш.; статистический анализ данных — Юсупов Ф.А., Абдыкадыров М.Ш.; написание текста — Юсупов Ф.А., Абдыкадыров М.Ш.; научное редактирование — Юсупов Ф.А., Абдыкадыров М.Ш. **Authors contribution:** study design and concept — Yusupov F.A., Abdykadyrov M.Sh.; data collection and processing — Yusupov F.A., Abdykadyrov M.Sh.; statistical analysis — Yusupov F.A., Abdykadyrov M.Sh.; text writing — Yusupov F.A., Abdykadyrov M.Sh.; scientific editing — Yusupov F.A., Abdykadyrov M.Sh.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Юсупов Ф.А., Ыдырысов И.Т., Абдыкадыров М.Ш. и др. Возрастные и гендерные аспекты болезни Паркинсона. *Клиническая медицина*. 2025;103(1):13-22.  
Yusupov FA, Ydyrysov IT, Abdykadyrov MSh, et al. Age and gender aspects of parkinson's disease. *Klinicheskaya medicina*. 2025;103(1):13-22. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-1-13-22>
2. Prajiwal P, Flores Sanga HS, Acharya K, et al. Parkinson's disease updates: Addressing the pathophysiology, risk factors, genetics, diagnosis, along with the medical and surgical treatment. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(10):4887-4902.  
<https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001142>
3. Катунина Е.А., Залялова З.А., Похабов Д.В. и др. Творчество и креативность при болезни Паркинсона: загадочные эффекты дофамина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(4):13-20.  
Katunina EA, Zalyalova ZA, Pokhabov DV, et al. Art and creativity in Parkinson's disease: the mysterious effects of dopamine. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(4):13-20. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/jnevro202512504113>
4. Пилипович А.А., Воробьева О.В., Макаров С.А. Соотношение моторных симптомов и сердечно-сосудистой дисфункции при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(4):59-67.  
Pilipovich AA, Vorob'eva OV, Makarov SA. Correlation of motor symptoms and cardiovascular dysfunction in Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(4):59-67. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/jnevro202512504159>
5. Kulcsarova K, Skorvanek M, Postuma RB, Berg D. Defining Parkinson's Disease: Past and Future. *J Parkinsons Dis*. 2024;14(s2):S257-S271.  
<https://doi.org/10.3233/JPD-230411>
6. Chang K-H, Chen C-M. The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Antioxidants*. 2020;9(7):597.  
<https://doi.org/10.3390/antiox9070597>
7. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Муркамилова Ж.А. и др. Распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний у больных хронической болезнью почек и наличием почечной недостаточности. *Клиническая нефрология*. 2022;14(3):39-51.  
Murkamilov IT, Sabirov IS, Murkamilova ZA, et al. Prevalence of risk factors for cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease and renal failure. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2022;14(3):39-51. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.18565/nephrology.2022.3.39-51>
8. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019;322(13):1294-1304.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745>
9. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Поражения почек при гипертонической болезни. *Клиническая медицина*. 2023;101(11):569-576.  
Murkamilov IT, Aytbaev KA, Fomin VV, et al. Kidney damage in hypertensive disease. *Klinicheskaya medicina*. 2023;101(11):569-576. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-11-569-576>
10. Kwon MJ, Kim JK, Kim JH, et al. Exploring the Link between Chronic Kidney Disease and Parkinson's Disease: Insights from a Longitudinal Study Using a National Health Screening Cohort. *Nutrients*. 2023;15(14):3205.  
<https://doi.org/10.3390/nu15143205>
11. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Юсупов Ф.А. и др. Хроническая почечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца. Медико-социальные аспекты. *Бюллетень науки и практики*. 2025;11(6):314-333.  
Murkamilov IT, Aitbaev KA, Yusupov FA, et al. Chronic kidney failure and ischemic heart disease: Medical and social aspects. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2025;11(6):314-333. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.33619/2414-2948/115/40>
12. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. 2018;243(3):213-221.  
<https://doi.org/10.1177/1535370217750088>
13. Arya R, Haque AKMA, Shakya H, et al. Parkinson's Disease: Biomarkers for Diagnosis and Disease Progression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(22):12379.  
<https://doi.org/10.3390/ijms252212379>
14. Wang J, Hoekstra JG, Zuo C, et al. Biomarkers of Parkinson's disease: current status and future perspectives. *Drug Discov Today*. 2013;18(3-4):155-162.  
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.09.001>
15. Halabi S, Owzar K. The importance of identifying and validating prognostic factors in oncology. *Semin Oncol*. 2010;37(2):e9-e18.  
<https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.04.001>
16. Hu WD, Chen J, Mao CJ, et al. Elevated Cystatin C Levels Are Associated with Cognitive Impairment and Progression of Parkinson Disease. *Cogn Behav Neurol*. 2016;29(3):144-149.  
<https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000100>
17. Wang YN, Ma SX, Chen YY, et al. Chronic kidney disease: Biomarker diagnosis to therapeutic targets. *Clin Chim Acta*. 2019;499:54-63.  
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.08.030>

18. Liabeuf S, Pepin M, Franssen CFM, et al. Chronic kidney disease and neurological disorders: are uraemic toxins the missing piece of the puzzle? *Nephrol Dial Transplant*. 2022 ;37(8):1589. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac015>
19. Yuan X, Nie S, Yang Y, et al. Propagation of pathologic  $\alpha$ -synuclein from kidney to brain may contribute to Parkinson's disease. *Nat Neurosci*. 2025;28(3):577-588. <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01866-2>
20. Assem M, Lando M, Grissi M, et al. The Impact of Uremic Toxins on Cerebrovascular and Cognitive Disorders. *Toxins (Basel)*. 2018;10(7):303. <https://doi.org/10.3390/toxins10070303>
21. Arena G, Sharma K, Agyeah G, et al. Neurodegeneration and Neuroinflammation in Parkinson's Disease: a Self-Sustained Loop. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022;22(8):427-440. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01207-5>
22. Chagas YW, Vaz de Castro PAS, Simões-E-Silva AC. Neuroinflammation in kidney disease and dialysis. *Behav Brain Res*. 2025;483:115465. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2025.115465>
23. Trevisan L, Gaudio A, Monfrini E, et al. Genetics in Parkinson's disease, state-of-the-art and future perspectives. *Br Med Bull*. 2024;149(1):60-71. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldad035>
24. Luo Y, Hoffer A, Hoffer B, et al. Mitochondria: A Therapeutic Target for Parkinson's Disease? *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(9):20704-20730. <https://doi.org/10.3390/ijms160920704>
25. Stefanis L.  $\alpha$ -Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(2):a009399. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009399>
26. Lema Tomé CM, Tyson T, Rey NL, et al. Inflammation and  $\alpha$ -synuclein's prion-like behavior in Parkinson's disease — is there a link? *Mol Neurobiol*. 2013;47(2):561-574. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8267-8>
27. Yuan X, Nie S, Yang Y, et al. Propagation of pathologic  $\alpha$ -synuclein from kidney to brain may contribute to Parkinson's disease. *Nat Neurosci*. 2025;28(3):577-588. <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01866-2>
28. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Муркамилова Ж.А. и др. Современные биомаркеры дисфункции почек в пожилом и старческом возрасте: клинико-прогностическое значение. *Успехи геронтологии*. 2022;35(6):862-868. Murkamilov IT, Aitbaev KA, Murkamilova ZA, et al. Modern biomarkers of renal dysfunction in the elderly and senile age: Clinical and prognostic significance. *Uspekhi gerontologii*. 2022;35(6):862-868. (In Russ.). <https://doi.org/10.34922/AE.2022.35.6.007>
29. Qu Y, Qin QX, Wang DL, et al. Estimated glomerular filtration rate is a biomarker of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1130833. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1130833>
30. Муркамилова Ж.А., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Цистатин С и жесткость сосудов как маркеры нефро- и цереброваскулярных заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2020;20(5):34-44. EDN NGQQDE. Murkamilova ZA, Sabirov IS, Fomin VV, et al. Cystatin C and vascular stiffness as markers of nephrovascular and cerebrovascular diseases in elderly and senile individuals. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo universiteta*. 2020;20(5):34-44. EDN NGQQDE. (In Russ.).
31. Xiong KP, Dai YP, Chen J, et al. Increased Serum Cystatin C in Early Parkinson's Disease with Objective Sleep Disturbances. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(8):907-911. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.229902>
32. Hu WD, Chen J, Mao CJ, et al. Elevated Cystatin C Levels Are Associated with Cognitive Impairment and Progression of Parkinson Disease. *Cogn Behav Neurol*. 2016;29(3):144-149. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000100>
33. Seifar F, Dinasarapu AR, Jinnah HA. Uric Acid in Parkinson's Disease: What Is the Connection? *Movement Disorders*. 2022;37(11):2173-2183. Portico. <https://doi.org/10.1002/mds.29209>
34. Юсупов Ф.А., Юлдашев А.А., Абдыкадыров М.Ш. и др. Влияние мочевой кислоты на прогрессирование болезни Паркинсона: миф или реальность? *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(7):7-14. Yusupov FA, Yuldashev AA, Abdykadyrov MSh, et al. Effect of uric acid on the progression of Parkinson's disease: Myth or reality? *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(7):7-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20251250717>
35. Ma L-Y, Tian Y, Pan C-R, et al. Motor Progression in Early-Stage Parkinson's Disease: A Clinical Prediction Model and the Role of Cerebrospinal Fluid Biomarkers. *Aging Neurosci*. 2021;12:627199. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.627199>
36. Zafar S, Yaddanapudi SS. *Parkinson Disease*. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470193/>
37. Qu Y, Qin Q-X, Wang D-L, et al. Estimated glomerular filtration rate is a biomarker of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Aging Neurosci*. 2023;15:1130833. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1130833>

Поступила 15.08.2025

Received 15.08.2025

Принята к печати 20.09.2025

Accepted 20.09.2025

## Использование акустического анализа речевого сигнала в диагностике неврологических и психических заболеваний: систематизированный обзор и метаанализ

© Андрей Александрович Гаранин, Олеся Юрьевна Айдумова, Анатолий Олегович Рубаненко, Алия Руслановна Хуморова, Александр Владимирович Колсанов

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Определение возможностей использования параметров акустического анализа речевого сигнала в диагностике неврологических и психических заболеваний.

**Материал и методы.** Поиск информации проводился согласно требованиям и положениям PRISMA в базах данных PubMed, Google Scholar, Clinical Trials, Киберленинка и eLibrary. В окончательный анализ полнотекстовых статей было отобрано 7 публикаций. В данных работах оценивались параметры речевого сигнала при болезни Паркинсона (БП), болезни Альцгеймера (БА) и первичной депрессии. Анализировались показатели изменения частоты основного тона (Jitter) и изменения амплитуды сигнала (Shimmer) речевого сигнала пациентов при патологии в сравнении со здоровыми добровольцами.

**Результаты.** В метаанализ при оценке возможностей диагностики неврологических и психических заболеваний на основе Jitter были включены 6 исследований. Общее число пациентов составило 180, здоровых добровольцев — 193. По результатам проведенного метаанализа у пациентов с БА, депрессией и БП Jitter оказался статистически значимо большим по сравнению с пациентами без заболеваний (разница средних 0,786 (0,481—1,091),  $I^2=45,83\%$ ,  $p<0,001$ ). В проведенный метаанализ результатов применения акустического анализа речевого сигнала в диагностике неврологических и психических заболеваний по Shimmer включены 7 исследований. Общее число пациентов составило 222, здоровых добровольцев — 295. По результатам проведенного метаанализа статистически значимой разницы в Shimmer у пациентов с БА, депрессией и БП, по сравнению с пациентами без заболеваний, выявлено не было (разница средних 0,392 (–0,179—0,962),  $I^2=88,86\%$ ,  $p=0,178$ ).

**Заключение.** Текущий систематический обзор и метаанализ исследований показали возможности применения акустического анализа речевого сигнала в диагностике неврологических и психических заболеваний. Jitter является надежным диагностическим критерием наличия и прогрессирования неврологических и психических заболеваний.

**Ключевые слова:** акустический анализ речевого сигнала, Jitter, Shimmer, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, депрессия.

### Информация об авторах:

Гаранин А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6665-1533>, e-mail: sameagle@yandex.ru

Айдумова О.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-5673-7958>, e-mail: o.yu.ajdumova@samsmu.ru

Рубаненко А.О. — <https://orcid.org/0000-0002-3996-4689>, e-mail: a.o.rubanenko@samsmu.ru

Хуморова А.Р. — <https://orcid.org/0009-0008-2914-2463>, e-mail: a.r.humорова@samsmu.ru

Колсанов А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4144-7090>, e-mail: a.v.kolsanov@samsmu.ru

**Автор, ответственный за переписку:** Гаранин А.А. — e-mail: sameagle@yandex.ru

### Как цитировать:

Гаранин А.А., Айдумова О.Ю., Рубаненко А.О., Хуморова А.Р., Колсанов А.В. Использование акустического анализа речевого сигнала в диагностике неврологических и психических заболеваний: систематизированный обзор и метаанализ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):38–44. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603138>

## Speech signal acoustic analysis in the diagnosis of neurological and mental diseases: a systematic review and meta-analysis

© A.A. Garanin, O.Yu. Aydumova, A.O. Rubanenko, A.R. Khumорова, A.V. Kolsanov

Samara State Medical University, Samara, Russia

### Abstract

**Objective.** To assess speech signal acoustic parameters for the diagnosis of neurological and mental diseases.

**Material and methods.** The data were searched in accordance with the PRISMA requirements and guidelines across the PubMed, Google Scholar, ClinicalTrials.gov, CyberLenink, and eLibrary databases. Seven publications were selected for the final analysis of full-text articles. These papers evaluated the parameters of the speech signal in patients with Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and primary depression.

mer's disease, and primary depression. The meta-analysis examined Jitter and Shimmer in patients' speech signals compared with those of healthy volunteers.

**Results.** Six studies were included in the meta-analysis in assessing the diagnostic capabilities of changes in fundamental tone frequency (Jitter) for neurological and mental diseases. The meta-analysis included 180 patients and 193 healthy volunteers. According to the results, Jitter was significantly more pronounced in patients with Alzheimer's disease, depression, and Parkinson's disease than in healthy volunteers (mean difference 0.786 (0.481—1.091),  $I^2=45.83\%$ ,  $p<0.001$ ). The meta-analysis of speech-signal acoustic analysis results for diagnosing neurological and mental diseases, based on changes in signal amplitude (Shimmer), included 7 studies involving 222 patients and 295 healthy volunteers. There was no statistically significant difference in Shimmer in patients with Alzheimer's disease, depression, and Parkinson's disease, compared to patients without diseases (mean difference 0.392 (–0.179—0.962),  $I^2=88.86\%$ ,  $p=0.178$ ).

**Conclusion.** This systematic review and meta-analysis of studies have shown the potential of acoustic analysis of the speech signal for diagnosing neurological and mental diseases. Jitter is a reliable diagnostic criterion for the presence and progression of neurological and mental diseases.

**Keywords:** speech signal acoustic analysis, Jitter, Shimmer, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, depression.

#### Information about the authors:

Garanin A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6665-1533>, e-mail: sameagle@yandex.ru

Aydumova O.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-5673-7958>, e-mail: o.yu.ajdumova@samsmu.ru

Rubanenko A.O. — <https://orcid.org/0000-0002-3996-4689>, e-mail: a.o.rubanenko@samsmu.ru

Khumorova A.R. — <https://orcid.org/0009-0008-2914-2463>, e-mail: a.r.humorova@samsmu.ru

Kolsanov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4144-7090>, e-mail: a.v.kolsanov@samsmu.ru

**Corresponding author:** Garanin A.A. — e-mail: sameagle@yandex.ru

#### To cite this article:

Garanin AA, Aydumova OYu, Rubanenko AO, Khumorova AR, Kolsanov AV. Speech signal acoustic analysis in the diagnosis of neurological and mental diseases: a systematic review and meta-analysis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):38–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603138>

Речь является сложным процессом, который контролируется определенными областями головного мозга, отвечающими за понимание, генерацию речи и передачи звуковых паттернов и эмоционального компонента. Область Брока связана в первую очередь с генерацией и артикуляцией речи, в то время как область Вернике ответственна за понимание речи. Нарушения речи возможны вследствие различных причин — неврологических, психологических или анатомических нарушений [1]. В текущем обзоре мы рассмотрим влияние преимущественно неврологических и психических заболеваний на параметры речевого сигнала. Так, нарушение работы системы мотонейронов (как верхних, так и нижних), мозжечка, экстрапирамидных путей приводит к развитию дизартрии. Дизартрия часто развивается у пациентов с неврологическими заболеваниями и проявляется наличием медленной, неточной, искаженной речи [2]. Так, болезнь Паркинсона (БП) вызывает нарушение речи примерно у 90% пациентов [3]. При этом нарушения речи начинают наблюдаться на ранней стадии заболевания [4]. Нарушения параметров речи также выявляются и при других заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера (БА), аутизм, депрессия [5].

Акустический анализ речевого сигнала — это неинвазивный, объективный метод оценки параметров речи у пациентов с заболеваниями, одним из симптомов которых является изменение голоса. Сегодня этот метод применяется в диагностике и контроле эффективности лечения при заболеваниях, сопровождающихся повреждением голосовых складок, а также при различных хронических неинфекционных заболеваниях, приводящих к изменению воздушного потока над голосовыми складками, — сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких и др. [6–8].

Изменения параметров акустического анализа речевого сигнала, по данным литературы, могут быть достоверными

предикторами развития и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний. Сегодня акустический анализ речевого сигнала уже применяется в диагностике и контроле ведения пациентов с различными нейродегенеративными заболеваниями [9, 10]. Однако остается неясным вопрос о том, какой из параметров акустического анализа речевого сигнала наиболее информативен в диагностике неврологических и психических заболеваний.

Наиболее широко используемыми параметрами акустического анализа речевого сигнала являются частота основного тона, соотношение сигнал/шум (HNR), Jitter и Shimmer [11]. Частота основного тона определяется как количество вибрационных циклов голосовых связок в 1 с. Соотношение сигнал/шум рассчитывается как отношение периодических волн к аperiodическим (случайным, определяемым как шум). Jitter — это мера частотной вариативности к частоте основного тона, отражает отклонение следующих друг за другом голосовых циклов по частоте. Shimmer — показатель вариативности амплитуды голосовых нот, отражает отклонение по интенсивности смежных голосовых циклов [12].

Акустический анализ речевого сигнала представляется простым, недорогим и удобным методом оценки наличия и течения нейродегенеративных заболеваний. Также преимуществами метода являются его воспроизводимость и неинвазивность, отсутствие побочных эффектов и ограничений метода, возможность его дистанционной оценки. Эти преимущества позволяют более широко внедрять акустический анализ речевого сигнала в практику и потенциально способны снизить нагрузку на систему здравоохранения.

Цель исследования — определение возможностей использования параметров акустического анализа речевого сигнала в диагностике неврологических и психических заболеваний.

## Материал и методы

Поиск информации проводился согласно требованиям и положениям Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [13] в поисковых системах PubMed, Google Scholar, Clinical Trials, Киберленинка и eLibrary. Выбор исследований происходил при использовании поисковых запросов, ключевых слов и логических операторов. При формировании систематизированного обзора не включались доклады конференций, диссертации, описания клинических случаев, книги, метаанализы, систематизированные обзоры, нарративные и описательные обзоры, письма читателям, рекомендации, исследования на животных. В качестве основных языков литературы были выбраны английский и русский. При поиске литературы использовались следующие ключевые слова: «акустический анализ голоса» («acoustic voice analysis»), «акустический анализ речи» («acoustic speech analysis»), «заболевания» («diseases»).

Оценку риска систематической ошибки индивидуальных исследований, включенных в систематический обзор, проводили с помощью опросника Robins-I tool для нерандомизированных исследований<sup>1</sup>. Общий риск систематической ошибки оценивали по 8 доменам: ошибка конфаундинга (Bias due to confounding, D1), ошибка отбора участников исследования (Bias due to selection of participants, D2), ошибка классификации воздействий (Bias classification of interventions, D3), ошибка, связанная с отклонением от намеченного вмешательства (Bias due to deviations from intended interventions, D4), ошибка пропуска данных (Bias due to missing data, D5), ошибка измерения результатов (Bias in measurement of outcomes, D6), ошибка представления результатов (Risk of bias in selection of the reported result, D7) и общая оценка (Overall risk of bias, D8).

Статистический анализ данных выполнялся в программе Review Manager (RevMan), версия 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020). По модели случайных эффектов, с применением метода обратной дисперсии проведен метаанализ. Результаты метаанализа представлялись в виде логограммы. Оценка статистической гетерогенности выполнялась с использованием критерия согласия Пирсона  $\chi^2$ , а также индекса гетерогенности  $I^2 > 40\%$ ,  $p < 0,10$ . Метаанализ абсолютных значений в исследуемой и контрольной группах выполнялся по данным о среднем арифметическом значении и стандартном отклонении по показателям Jitter и Shimmer.

## Результаты

При поиске литературы по указанным ранее отдельным и комбинированным ключевым словам и базам данных получено суммарно 909 публикаций первичного поиска, из которых 277 найдены в PubMed, 250 — в Google Scholar, 92 — в Киберленинке, 282 — eLibrary и 8 — в Clinical Trials. Из данного перечня работ было удалено 59 дублирующих публикаций, к дальнейшей оценке результатов поиска литературы допущено 850 работ.

Из полученного количества публикаций были исключены 362 работы, не отвечающие критериям отбора исследований, такие как постерные доклады, диссертации, си-

стематические обзоры, метаанализы, описания клинических случаев и пр. Из доступных анализу работ 488 имели полнотекстовый вариант. При оценке текста статей из анализа была исключена 481 работа по причине отклонения от параметров дизайна исследования. В результате к окончательному анализу допущены 7 исследований. При отборе публикаций учитывались показатели числа пациентов в каждой группе, наличие выделения группы исследуемых и группы сравнения, применение метода акустического анализа речевого сигнала, а также изучаемые параметры голоса испытуемых. Алгоритм отбора публикаций представлен на рис. 1.

Среди оцениваемых работ 4 были посвящены сравнению параметров акустического анализа речевого сигнала у здоровых добровольцев и пациентов с БП, 2 — с БА, 1 — с первичной депрессией. Так, исследование, проведенное F. Majdinasab и соавт. [14], включало 27 пациентов с БП и 21 здорового добровольца. После проведенного акустического анализа речевого сигнала в группах у пациентов не было выявлено статистически значимых различий по показателям Jitter и Shimmer. Исследование L. Silva и соавт. [15] включало 27 пациентов с БП (средний возраст 59,96 года) и из 27 здоровых добровольцев (контрольная группа). Оценивали основную частоту, дрожание и мерцание голоса, а также соотношение сигнал/шум. Исследование показало статистически значимо более высокие показатели Jitter в группе пациентов с БП ( $p=0,043$ ), а также более высокие значения основной частоты. Схожие результаты были получены польскими учеными [16], которые исследовали акустические параметры речевого сигнала у 30 пациентов с БП по сравнению с группой из 26 здоровых лиц. У пациентов с БП Jitter был статистически значимо выше ( $p<0,001$ ). В то же время, по данным E. Abraham и A. Geetha [17], лица с БП имеют статистически значимые различия по сравнению со здоровыми добровольцами не только по уровню Jitter, но и по величине Shimmer. У пациентов с БП показатели Jitter ( $p=0,008$ ) и Shimmer ( $p=0,001$ ) были статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой. По показателям частоты основного тона и соотношению сигнал/шум значимых различий получено не было. Однако необходимо отметить, что одним из ограничений данного исследования является малое число людей в группах (по 12 человек в группах пациентов и здоровых лиц).

Акустические параметры речевого сигнала были исследованы и у пациентов с БА ( $n=30$ ). У них также оценивали частоту основного тона, соотношение сигнал/шум, Jitter и Shimmer в сравнении со здоровыми добровольцами. У лиц с БА показатели Jitter ( $p=0,03$ ) и Shimmer ( $p=0,041$ ) были статистически значимо выше по сравнению с группой контроля, состоящей из 17 здоровых добровольцев. Также статистически значимые различия были достигнуты по частоте основного тона ( $p=0,035$ ) [18]. По данным J. Meilan и соавт. [19], уровень Shimmer Apq11 у пациентов с БА оказался статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой ( $p<0,01$ ). В исследование были включены 42 пациента, контрольную группу составили 102 человека. Необходимо отметить, что в этой работе не оценивался Jitter.

Также представляет интерес оценка Jitter и Shimmer у пациентов с депрессией. Так, по данным исследования, проведенного в 2021 г., у лиц с депрессией ( $n=54$ ) показатели Jitter ( $p<0,001$ ) и Shimmer ( $p<0,001$ ) были статистически значимо выше по сравнению с лицами без депрессии ( $n=90$ ) [20].

<sup>1</sup> ROBINS-I tool (Risk Of Bias In Non-randomized Studies). <https://www.riskof-bias.info/welcome/home>.

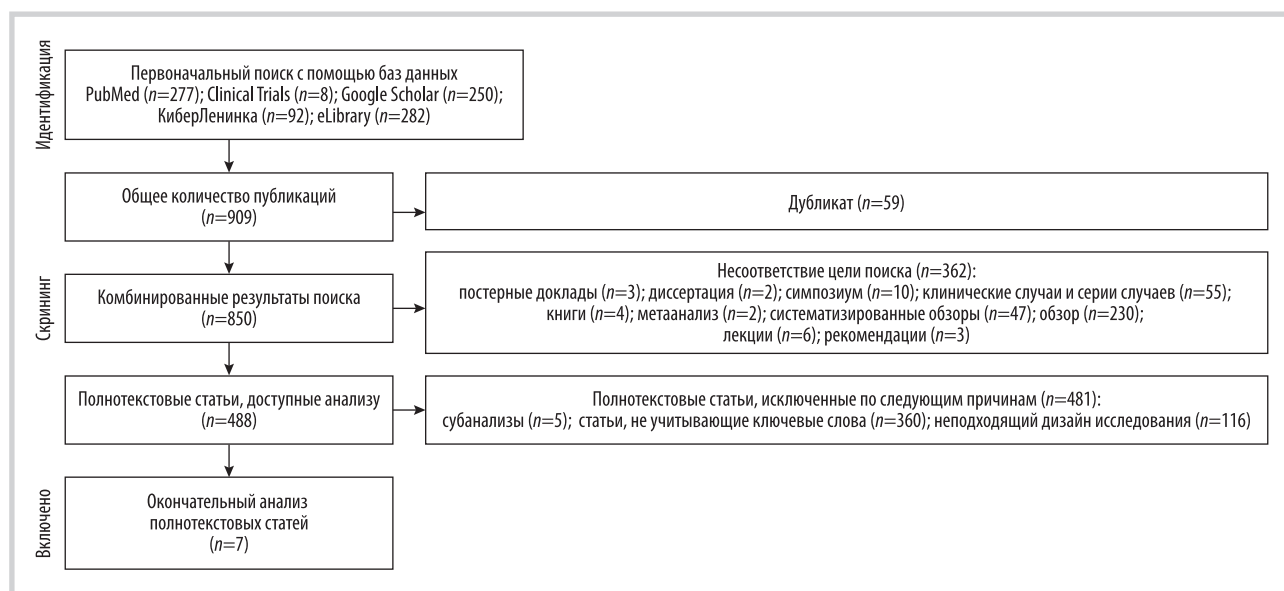


Рис. 1. Диаграмма PRISMA выбора исследований для проведения анализа.

Fig. 1. PRISMA diagram for the selection of studies for analysis.

Результаты проведенного систематизированного обзора суммированы в **таблице**.

**Оценка риска публикационного смещения.** Учитывая, что, по данным оцениваемых исследований, наибольшее диагностическое значение среди параметров акустического анализа речевого сигнала при неврологических и психических заболеваниях имели Jitter и Shimmer, нами было принято решение проводить метаанализ в отношении именно этих показателей.

Таким образом, в метаанализ оценки возможности диагностики неврологических и психических заболеваний на основе Jitter включены 6 исследований, проведенных с участием пациентов с БА, БП и депрессией (общее число: пациентов — 180, здоровых добровольцев — 193). При анализе воронкообразной диаграммы рассеяния значений исследуемого параметра обращает на себя внимание отсутствие исследований с отрицательным результатом. По результатам проведенного метаанализа, у пациентов с БА, депрессией и БП Jitter оказалось статистически значимо большим по сравнению с пациентами без заболеваний (разница средних 0,786 (0,481—1,091),  $I^2=45,83\%$ ,  $p<0,001$ ) (**рис.2**).

В проведенный метаанализ результатов применения акустического анализа речевого сигнала в диагностике неврологических и психических заболеваний по уровню Shimmer включены 7 исследований (общее число: пациентов — 222, здоровых добровольцев — 295). При анализе воронкообразной диаграммы рассеяния значений исследуемого параметра обращает на себя внимание как наличие исследований с отрицательным результатом, так и разброс размера эффектов ряда исследований относительно оси центральной тенденции. По результатам проведенного метаанализа, статистически значимой разницы по уровню Shimmer у пациентов с БА, депрессией и БП, по сравнению с пациентами без заболеваний, выявлено не было (разница средних 0,392 (−0,179—0,962),  $I^2=88,86\%$ ,  $p=0,178$ ). Данные представлены на **рис. 3**.

**Оценка рисков систематической ошибки.** Результаты оценки риска систематической ошибки представлены

на **рис. 4 и 5**. В четырех исследованиях был высокий риск конфаундинга (D1), таким образом, эти работы имеют высокий риск систематических ошибок. Остальные три исследования имели средний риск систематических ошибок.

## Обсуждение

У пациентов с неврологическими и психическими заболеваниями наблюдаются изменения параметров акустического анализа речевого сигнала. В приведенных исследованиях оценивались стандартные параметры акустического анализа речевого сигнала, такие как частота основного тона, соотношение сигнал/шум, а также Jitter и Shimmer. Однако проведенный систематический обзор показал как значительную вариабельность динамики указанных параметров, так и непостоянство различий по отдельным показателям. Это обуславливает необходимость проведения метаанализа для оценки как имеющихся изменений, так и определения универсального акустического биомаркера, на который можно было бы опираться как в диагностике, так и в оценке проводимого лечения и прогноза пациентов.

По данным проведенного метаанализа выявлено, что Jitter статистически значимо повышается у пациентов с неврологическими и психическими заболеваниями и может служить в качестве биомаркера. Shimmer у пациентов и здоровых добровольцев значимо не различались. Таким образом, наличие различий по указанным показателям в отдельных исследованиях следует считать случайным или же обусловленным вторичными причинами (например, лекарственной терапией). Так, получаемая пациентами терапия учитывалась только в исследовании пациентов с депрессией, которые получали антидепрессанты, антипсихотические и анксиолитические лекарственные средства. Хотя значимых различий между группами пациентов в зависимости от получаемого препарата получено не было [20].

По данным литературы, при оценке акустических параметров речевого сигнала необходимо учитывать пол

| Исследование                                | Размер выборки (n) | Группы сравнения (n)                                      | Группа вмешательства, Jitter | Группа контроля, Jitter | Группа вмешательства, Shimmer | Группа контроля, Shimmer | Краткое заключение                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M. Parlak и соавт., 2023 [18]               | 47                 | Болезнь Альцгеймера (n=30)<br>Здоровые лица (n=17)        | 1,95±1,45                    | 0,86±0,68               | 3,69±1,97                     | 3,69±1,97                | У пациентов с болезнью Альцгеймера показатели Jitter и Shimmer были статистически значимо выше по сравнению с группой контроля                         |
| J. Meilan и соавт., 2018 [19]               | 144                | Болезнь Альцгеймера (n=42)<br>Здоровые лица (n=102)       | —                            | —                       | 16,2±4,15                     | 16,2±4,15                | Показатель Shimmer Apr 11 у пациентов с болезнью Альцгеймера оказался статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой                    |
| W. Silva и соавт., 2021 [20]                | 144                | Пациенты с депрессией (n=54)<br>Лица без депрессии (n=90) | 1,11±1,43                    | 0,27±0,22               | 4,94±3,16                     | 4,94±3,16                | У лиц с депрессией показатели Jitter и Shimmer были статистически значимо выше по сравнению с лицами без депрессии                                     |
| F. Majdinasab и соавт., 2016 [14]           | 48                 | Болезнь Паркинсона (n=27)<br>Контрольная группа (n=21)    | 0,36±0,53                    | 0,19±0,11               | 2,38±1,6                      | 2,38±1,6                 | У пациентов с болезнью Паркинсона не было выявлено статистически значимых различий по показателям Jitter и Shimmer, по сравнению с контрольной группой |
| L. Silva и соавт., 2012 [15]                | 54                 | Болезнь Паркинсона (n=27)<br>Контрольная группа (n=27)    | 2,32±2,42                    | 1,54±2,83               | 7,87±5,55                     | 7,87±5,55                | У пациентов с болезнью Паркинсона показатель Jitter оказался статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой                             |
| R. Kowalska-Taczanowska и соавт., 2020 [16] | 56                 | Болезнь Паркинсона (n=30)<br>Контрольная группа (n=26)    | 0,8±0,5                      | 0,3±0,1                 | 4,8±1,9                       | 4,8±1,9                  | У пациентов с болезнью Паркинсона показатель Jitter оказался статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой                             |
| E. Abraham и соавт., 2023 [17]              | 24                 | Болезнь Паркинсона (n=12)<br>Контрольная группа (n=12)    | 1,68±1,17                    | 0,77±0,75               | 3,5±1,55                      | 3,5±1,55                 | У пациентов с болезнью Паркинсона показатели Jitter и Shimmer были статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой                       |

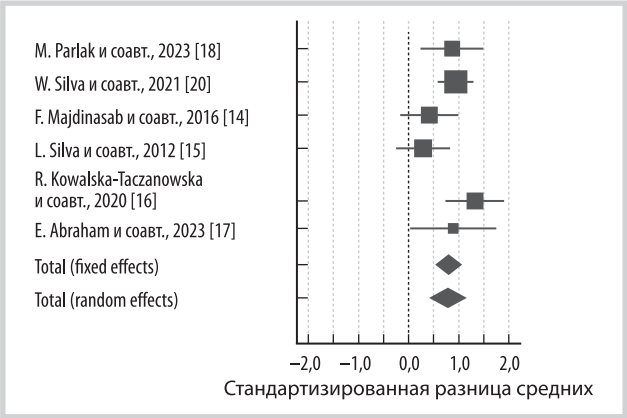


Рис. 2. Модель случайных эффектов при оценке величины Jitter при исследуемых заболеваниях.  
Fig. 2. Random effects model for assessing jitter in the studied diseases.

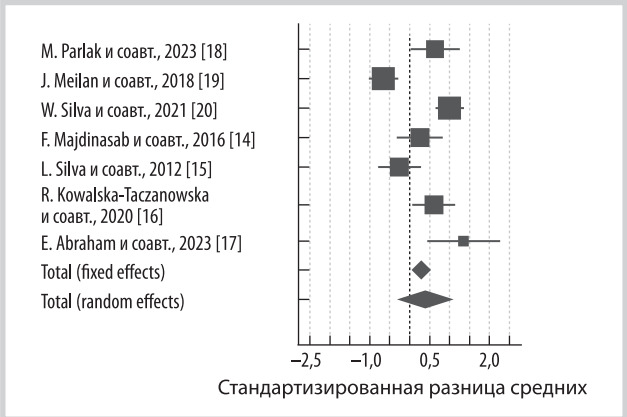


Рис. 3. Модель случайных эффектов при оценке величины Shimmer при исследуемых заболеваниях.  
Fig. 3. Random effects model for assessing Shimmer in the studied diseases.

|                                                                  | Домены риска ошибки |    |    |    |    |    |    | Всего       |
|------------------------------------------------------------------|---------------------|----|----|----|----|----|----|-------------|
|                                                                  | D1                  | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 |             |
| M. Parlak и соавт., 2023 [18]                                    | ⊗                   | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊗           |
| J. Meilan и соавт., 2018 [19]                                    | ⊗                   | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊗           |
| W. Silva и соавт., 2021 [20]                                     | ⊗                   | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊗           |
| F. Majdinasab и соавт., 2016 [14]                                | ⊖                   | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖           |
| L. Silva и соавт., 2012 [15]                                     | ⊖                   | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖           |
| R. Kowalska-Taczanowska и соавт., 2020 [16]                      | ⊗                   | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊗           |
| E. Abraham и соавт., 2023 [17]                                   | ⊖                   | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖  | ⊖           |
| Домены                                                           |                     |    |    |    |    |    |    |             |
| D1: Погрешность из-за путаницы                                   |                     |    |    |    |    |    |    | ⊗ Серьезный |
| D2: Погрешность из-за выбора участников                          |                     |    |    |    |    |    |    | ⊖ Умеренный |
| D3: Погрешность в классификации вмешательств                     |                     |    |    |    |    |    |    |             |
| D4: Погрешность из-за отклонений от запланированных вмешательств |                     |    |    |    |    |    |    |             |
| D5: Погрешность из-за отсутствия данных                          |                     |    |    |    |    |    |    |             |
| D6: Погрешность в оценке результатов                             |                     |    |    |    |    |    |    |             |
| D7: Предвзятость в выборе сообщаемого результата                 |                     |    |    |    |    |    |    |             |

Рис. 4. Анализ риска систематической ошибки. Результаты о каждом элементе риска систематической ошибки для каждого включенного исследования.  
Fig. 4. Bias risk analysis. Results for each bias risk element for each included study.

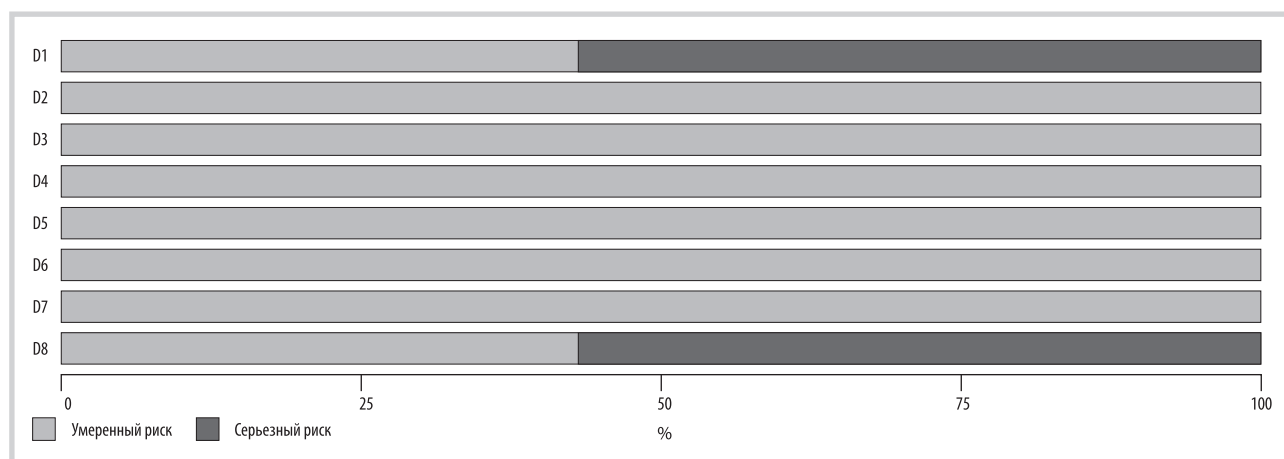


**Рис. 5. Анализ рисков систематической ошибки включенных исследований.**

Представлены результаты о каждом элементе риска систематической ошибки по всем включенным исследованиям.

**Fig. 5. Bias risk analysis for the included studies.**

The results for each bias risk element for all included studies are presented.

и возраст пациентов [21]. В исследуемых работах подавляющее большинство исследований имело сравнение с значимыми различиями по возрасту пациентов (здоровые добровольцы, как правило, были моложе). J. Meilán и соавт. [19] исследовали пациентов разных возрастных групп, но различие по группам в зависимости от возраста приведено не было. Также следует учитывать, что показатели человеческого речевого сигнала не являются фиксированными, и точность компьютерного анализа речи будет повышаться при проведении серии исследований [22]. Еще одной возможной причиной различий результатов оцениваемых исследований могут служить малая выборка и набор пациентов на разных стадиях заболеваний. Несомненно, на ранних стадиях диагностические возможности метода ниже, чем при длительном патологическом процессе. Также для повышения воспроизводимости результатов рекомендуется использовать фиксированные протоколы и стандартное компьютерное обеспечение. Представляется перспективным создание автоматических систем распознавания неврологических и психических заболеваний на основе голосовых паттернов с поправкой на пол и возраст пациента [9].

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования метода в диагностике рассматриваемых заболеваний, поиск потенциальных комбинаций акустических параметров, создание протоколов исследований с учетом гендера и возраста пациентов, а также математических моделей, повышающих возможности метода. Отсутствие негативных влияний акустического анализа речевого сигнала на организм обуславливает возможность проведения серии исследований для повышения точности метода.

## Заклучение

Текущий систематический обзор и метаанализ существующих данных показали возможность применения акустического анализа речевого сигнала в диагностике неврологических и психических заболеваний. Акустические параметры речевого сигнала изменяются при неврологических заболеваниях, таких как БА, БП, а также при депрессии. Статистически значимые различия зафиксированы по уровню Jitter у пациентов с неврологическими и психическими заболеваниями, в отличие от здоровых лиц. В связи с этим Jitter имеет наибольшее значение и представляется надежным параметром для диагностики имеющегося заболевания. Shimmer статистически значимо не отличается у пациентов с неврологическими, психическими заболеваниями и здоровыми лицами.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования — Гаранин А.А., Колсанов А.В.; сбор и обработка материала — Айдумова О.Ю., Хуморова А.Р.; статистический анализ данных — Рубаненко А.О.; написание текста — Айдумова О.Ю.; научное редактирование — Гаранин А.А., Колсанов А.В., Рубаненко А.О.

**Authors contribution:** study design and concept — Garanin A.A., Kolsanov A.V.; data collection and processing — Aydumova O.Yu., Khumorova A.R.; statistical analysis — Rubanenko A.O.; text writing — Aydumova O.Yu.; scientific editing — Garanin A.A., Kolsanov A.V., Rubanenko A.O.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mohammadzadeh A, Heydari F, Azizi F. Speech impairment in primary hypothyroidism. *J Endocrinol*. 2011;34:431-433. <https://doi.org/10.1007/BF03346708>
2. Vizza P, Tradigo G, Mirarchi D, et al. Methodologies of speech analysis for neurodegenerative diseases evaluation. *International Journal of Medical Informatics*. 2019;122:45-54. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2018.11.008>

3. O'Sullivan SB, Schmitz TJ, Fulk G. *Physical Rehabilitation, 5th ed.* USA: FA Davis Company, 2013.
4. Rusz J, Cmejla R, Ruzickova H, et al. Quantitative acoustic measurements for characterization of speech and voice disorders in early untreated Parkinson's disease. *J Acoust Soc Am.* 2011;129(1):350-367. <https://doi.org/10.1121/1.3514381>
5. López-de-Ipiña K, Alonso JB, Travieso CM, et al. On the selection of non-invasive methods based on speech analysis oriented to automatic Alzheimer disease diagnosis. *Sensors.* 2013;13(5):6730-6745. <https://doi.org/10.3390/s130506730>
6. Li G, Hou Q, Zhang C, et al. Acoustic parameters for the evaluation of voice quality in patients with voice disorders. *Ann Palliat Med.* 2021;10(1):130-136. <https://doi.org/10.21037/apm-20-2102>
7. Saeed AM, Riad NM, Osman NM, et al. Study of voice disorders in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Bronchology.* 2018;12:20-26. [https://doi.org/10.4103/ejb.ejb\\_34\\_17](https://doi.org/10.4103/ejb.ejb_34_17)
8. Hamdan AL, Abi Zeid Daou C, Hosri J, et al. Effect of Diabetes Mellitus Type 2 on Voice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Folia Phoniatr Logop.* 2024;76(3):219-231. <https://doi.org/10.1159/000534271>
9. Ngo QC, Motin MA, Pah ND, et al. Computerized analysis of speech and voice for Parkinson's disease: A systematic review. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022;226:107133. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.107133>
10. Saeedi S, Hetjens S, Grimm MOW, et al. Acoustic Speech Analysis in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Prev Alzheimers Dis.* 2024;11(6):1789-1797. <https://doi.org/10.14283/jpad.2024.132>
11. Lee SH, Hong KH, Kim JS, et al. Perceptual and Acoustic Outcomes of Early-Stage Glottic Cancer After Laser Surgery or Radiotherapy: A Meta-Analysis. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2019;12:241-248. <https://doi.org/10.21053/ceo.2018.00990>
12. Богомилский М.Р., Радциг Е.Ю., Дегтярева Д.В. Особенности акустического анализа голоса у детей. Вестник РГМУ. 2013;3(11):48-51. Bogomilskiy MR, Radtsig EYu, Degtyareva DV. Features of acoustic voice analysis in children. *Bulletin of RGMU.* 2013;3(11):48-51. (In Russ.).
13. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>
14. Majdinasab F, Karkheiran S, Soltani M, et al. Relationship Between Voice and Motor Disabilities of Parkinson's Disease. *J Voice.* 2016;30(6):768.e17-768.e22. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2015.10.022>
15. Silva LF, Gama AC, Cardoso FE, et al. Idiopathic Parkinson's disease: vocal and quality of life analysis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(9):674-679. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2012000900005>
16. Kowalska-Taczanowska R, Friedman A, Kozirowski D. Parkinson's disease or atypical parkinsonism? The importance of acoustic voice analysis in differential diagnosis of speech disorders. *Brain Behav.* 2020;10:e01700. <https://doi.org/10.1002/brb3.1700>
17. Abraham EA, Geetha A. Acoustical and Perceptual Analysis of Voice in Individuals with Parkinson's Disease. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;75(2):427-432. <https://doi.org/10.1007/s12070-022-03282-z>
18. Parlak MM, Saylam G, Babademez MA, et al. Voice analysis results in individuals with Alzheimer's disease: How do age and cognitive status affect voice parameters? *Brain Behav.* 2023 Nov;13(11):e3271. <https://doi.org/10.1002/brb3.3271>
19. Meilan JGG, Martinez-Sanchez F, Carro J, et al. Voice Markers of Lexical Access in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15(2):111-119. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170829112439>
20. Silva WJ, Lopes L, Galdino MKC, et al. Voice Acoustic Parameters as Predictors of Depression. *J Voice.* 2021 Jan;38(1):77-85. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2021.06.018>
21. Rusz J, Novotny M, Hlavnicka J, et al. High-accuracy voice-based classification between patients with Parkinson's disease and other neurological diseases may be an easy task with inappropriate experimental design. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2017;25(8):1319-1321. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2016.2621885>
22. Naranjo L, Pérez CJ, Martín J, et al. A two-stage variable selection and classification approach for Parkinson's disease detection by using voice recording replications. *Comput Methods Programs Biomed.* 2017;142:147-156. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2017.02.019>

Поступила 01.08.2025

Received 01.08.2025

Принята к печати 18.09.2025

Accepted 18.09.2025

## ***BIN1* (амфифизин 2) в патогенезе когнитивных нарушений**

© Инна Юрьевна Шамакина<sup>1</sup>, Виктор Сергеевич Кохан<sup>1</sup>, Валерия Алексеевна Венкова<sup>1</sup>, Валерия Юрьевна Баронец<sup>1</sup>, Севастьян Степанович Попов<sup>2</sup>, Петр Константинович Анохин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ООО «Эвоген», Москва, Россия

### **Резюме**

Как показал полногеномный поиск ассоциаций (GWAS), ген мостикового интегратора 1 (Bridging integrator 1, *BIN1*) — второй по значимости после аполипопротеина Е (APOE) генетический локус, ассоциированный с риском болезни Альцгеймера (БА). Кодированный этим геном амфифизин 2 (Bin1) представляет собой адаптерный белок, участвующий в регуляции синаптического везикулярного транспорта и нейротрансмиссии. Установлено, что у пациентов с БА уровень экспрессии белка Bin1 изменен в нескольких областях мозга, включая гиппокамп, что может влиять на тау-зависимую нейропатологию и прогрессирование заболевания. В настоящем обзоре представлены современные данные о структуре, функциях и потенциальной роли Bin1 в патогенезе когнитивных нарушений различной степени тяжести и возможности использования аллельного полиморфизма гена *BIN1* в диагностике когнитивных нарушений и риска БА.

**Ключевые слова:** *BIN1*, когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, тау-белок, полиморфизм генов, аллель риска.

### **Информация об авторах:**

Шамакина И.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-9037-3932>, e-mail: shamakina.i@serbsky.ru, shamakina@yahoo.com

Кохан В.С. — <https://orcid.org/0000-0002-5512-4356>, e-mail: kohan.v@serbsky.ru

Венкова В.А. — <https://orcid.org/0009-0002-9575-3226>, e-mail: venkovavaleria@yandex.ru

Баронец В.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-9715-4473>, e-mail: baronets.v@serbsky.ru

Попов С.С. — <https://orcid.org/0009-0008-1642-0428>, e-mail: sevastianpopov7@gmail.com

Анохин П.К. — <https://orcid.org/0000-0002-7974-5077>, e-mail: anokhin.p@serbsky.ru

**Автор, ответственный за переписку:** Шамакина И.Ю. — e-mail: shamakina@yahoo.com

### **Как цитировать:**

Шамакина И.Ю., Кохан В.С., Венкова В.А., Баронец В.Ю., Попов С.С., Анохин П.К. *BIN1* (амфифизин 2) в патогенезе когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):45–52. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603145>

## ***BIN1* (amphiphysin 2) in the pathogenesis of cognitive impairment**

© I.Yu. Shamakina<sup>1</sup>, V.S. Kokhan<sup>1</sup>, V.A. Venkova<sup>1</sup>, V.Yu. Baronets<sup>1</sup>, S.S. Popov<sup>2</sup>, P.K. Anokhin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Evogen LLC, Moscow, Russia

### **Abstract**

As shown by a genome-wide association study (GWAS), the Bridging Integrator 1 (*BIN1*) gene is the second most important genetic locus associated with Alzheimer's disease risk, after apolipoprotein E (APOE). Amphiphysin 2 (Bin1), encoded by this gene, is an adaptor protein involved in the regulation of synaptic vesicular transport and neurotransmission. In Alzheimer's disease patients, Bin1 protein expression was found to be altered in several regions of the brain, including the hippocampus, which may affect Tau-dependent neurologic conditions and disease progression. This review presents current data on the structure, functions, and potential role of Bin1 in the pathogenesis of cognitive impairment of varying severity, as well as the potential use of allelic polymorphisms of the *BIN1* gene for diagnosing cognitive impairment and assessing AD risk.

**Keywords:** *BIN1*, cognitive disorders, Alzheimer's disease, Tau protein, gene polymorphism, risk allele.

### **Information about the authors:**

Shamakina I.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-9037-3932>, e-mail: shamakina.i@serbsky.ru, shamakina@yahoo.com

Kokhan V.S. — <https://orcid.org/0000-0002-5512-4356>, e-mail: kohan.v@serbsky.ru

Venkova V.A. — <https://orcid.org/0009-0002-9575-3226>, e-mail: venkovavaleria@yandex.ru

Baronets V.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-9715-4473>, e-mail: baronets.v@serbsky.ru

Popov S.S. — <https://orcid.org/0009-0008-1642-0428>, e-mail: sevastianpopov7@gmail.com

Anokhin P.K. — <https://orcid.org/0000-0002-7974-5077>, e-mail: anokhin.p@serbsky.ru

**Corresponding author:** Shamakina I.Yu. — e-mail: shamakina@yahoo.com

## To cite this article:

Shamakina IYu, Kokhan VS, Venkova VA, Baronets VYu, Popov SS, Anokhin PK. *BIN1* (amphiphysin 2) in the pathogenesis of cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):45–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603145>

По последним данным ВОЗ, деменцией в мире страдают около 57 млн человек, причем каждый год отмечают почти 10 млн новых случаев [1]. В настоящее время деменция занимает седьмое место среди ведущих причин смертности в мире и входит в число основных причин инвалидности пожилых людей. К факторам риска развития деменции относятся: возраст (старше 65 лет), диабет, избыточная масса тела, повышенное артериальное давление, курение, злоупотребление алкоголем, социальная изоляция, депрессия. Наиболее распространенной формой деменции является болезнь Альцгеймера (БА) [2]. Прогноз, основанный на динамике заболеваемости БА в 204 странах мира за последнее десятилетие, показывает, что к 2036 г. количество случаев БА в мире достигнет 19,117 млн, а заболеваемость составит 418,92 на 100 000 человек [3].

Основные патоморфологические признаки БА включают накопление бляшек, содержащих  $\beta$ -амилоид (А $\beta$ ), и нейрофибриллярных клубков (НФК), состоящих из гиперфосфорилированного тау-белка [4, 5]. В течение многих лет преобладало представление о «триггерной» функции А $\beta$ , запускающего каскад, включающий патологию тау и нейродегенерацию [6]. Предполагалось, что в дальнейшем патологические изменения А $\beta$  и тау происходят независимо. Однако накопленные в настоящее время данные показывают, что обе патологии взаимосвязаны, что имеет решающее значение для выяснения патогенеза заболевания и разработки терапевтических подходов к его лечению [7].

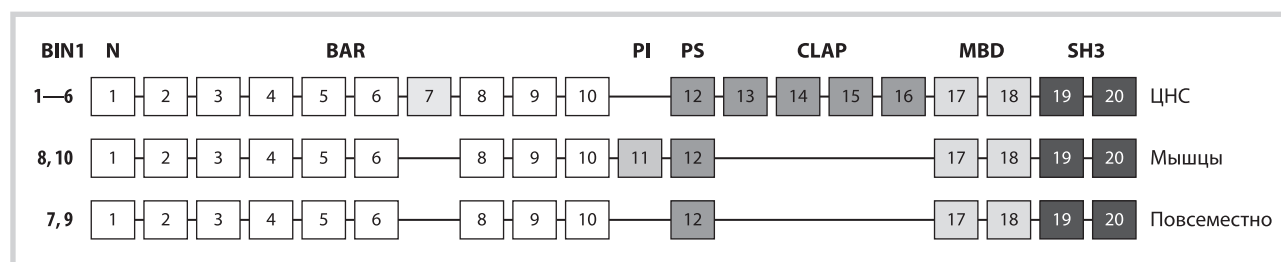
В ходе полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) был идентифицирован ряд генов, структурные особенности которых могут быть генетическими факторами риска когнитивных нарушений различной степени тяжести, включая БА [8]. Ген мостикового интегратора 1 (Bridging integrator 1, *BIN1*) — один из наиболее важных, второй по значимости после аполипопротеина Е (APOE, SNP rs7412 и rs429358), генетических локусов, ассоциированных с риском БА с поздним началом (Late Onset Alzheimer's Disease, LOAD) [9]. В настоящем обзоре представлены современные данные о структуре, функци-

ях и потенциальной роли *BIN1* в патогенезе когнитивных нарушений различной степени тяжести и возможности использования аллельного полиморфизма гена *BIN1* в диагностике когнитивных нарушений и риска БА.

Ген *BIN1*

Ген *BIN1* человека кодируется 22 экзонами [10], охватывающими, по крайней мере, 59 258 пар оснований на хромосоме 2q14.3. Ген *BIN1* мыши локализован на хромосоме 18 и имеет аналогичный размер. Выделяют несколько характерных участков гена, кодирующих домен BIN1/амфифизицина/Rvs (BAR), домен связывания клатрина и адаптерного белка 2 (CLAP), домен связывания MYC (MBD) и домен гомологии Src 3 (SH3) (см. рисунок), которые на 98,9, 91,1, 80,1 и 98,4% идентичны у человека и мыши. Альтернативный сплайсинг гена приводит к множеству вариантов транскрипта, кодирующих различные изоформы (см. рисунок). В настоящее время идентифицировано 16 альтернативных транскриптов, которые кодируют белковый продукт размером от 385 до 593 аминокислот (ак) [11]. Изоформы в основном отличаются наличием или отсутствием домена связывания фосфоинозотида (PI) и домена CLAP, кодируемых экзонами 11 и 13–16 соответственно [12, 13] (см. рисунок). Домен связывания клатрина присутствует в изоформах, экспрессирующихся в мозге, тогда как домен связывания фосфоинозотида встречается почти исключительно в изоформах скелетных мышц [12, 14, 15].

Изоформы существенно различаются по субклеточной локализации, распределению в тканях и функциям, при этом изоформы 1–7 преимущественно цитозольные, а изоформы 8–10 обнаруживаются как в ядре, так и в цитозоле определенных типов клеток [16]. У крысы описаны три изоформы: повсеместно экспрессирующаяся, нейрон-специфическая и скелетно-мышечно-специфическая, эквивалентные человеческим изоформам 9, 1 и 10 соответственно. У мышей ген *BIN1* экспрессируется в 2 вариантах



## Наиболее распространенные изоформы белка Bin1 у человека, образованные в результате альтернативного сплайсинга.

Изоформы 7 и 9 экспрессируются повсеместно. Изоформы 1–6 — преимущественно в ЦНС, 8, 10 — в мышцах. BAR — домен BIN1/амфифизицина/Rvs, PI (phosphoinositide binding module) — домен связывания фосфоинозотида. PS (proline-serine rich region) — богатая пролином и серином область, кодируемая экзон 12 и присутствующая во всех изоформах, CLAP (clathrin and AP2 binding domain) — домен связывания клатрина и адаптерного белка 2, MBD (Myc-binding domain) — домен связывания MYC, SH3 (src homology 3 domain) — домен гомологии Src 3.

Most common isoforms of the human *BIN1* protein produced by alternative splicing.

Isoforms 7 and 9 are ubiquitously expressed. Isoforms 1–6 are expressed mainly in the CNS, and isoforms 8 and 10 in the muscles. BAR — BIN1/amphiphysin/Rvs domain; PI — phosphoinositide binding module. Ps — proline-serine rich region encoded by exon 12 and present in all isoforms; CLAP — clathrin and AP2 (adaptor protein 2) binding domain; MBD — Myc-binding domain; SH3 — Src-homology 3 domain.

транскрипта: изоформа «1» на 94,8% гомологична изоформе 1 Bin1 человека, изоформа «2» показывает 95% гомологии с изоформой 6 Bin1 человека. Изоформа «1» мышши, как и у человека, в основном экспрессируется в нейронах, тогда как изоформа «2» — глиальными клетками: микроглией и миелинизирующими олигодендроцитами [17].

Ряд гомозиготных мутаций в экзонах гена *BIN1* ассоциирован с аутосомно-рецессивной центронуклеарной миопатией — медленно прогрессирующим расстройством, которое характеризуется аномальной локализацией ядер в мышечных клетках, выявляемой при биопсии [18]. Была идентифицирована и охарактеризована мутация, влияющая на сплайсинг экзона 11 *BIN1* среди кровных родственников с быстро прогрессирующей и в конечном итоге фатальной центронуклеарной миопатией [18]. Анализ мРНК из мышц пациента выявил полное отсутствие экзона 11 *BIN1*. Интересно, что мутация в том же участке экзона 11 *BIN1* является причиной наследственной миопатии немецких догов [18]. Сравнительный иммунофлуоресцентный и ультраструктурный анализы биопсий пациентов и собак выявили общие структурные дефекты, подчеркивающие важность *BIN1* в поддержании функций скелетных мышц. В норме *BIN1* активно экспрессируется в скелетных мышцах и локализуется вблизи Т-трубочек, обеспечивающих синхронное высвобождение кальция из внутриклеточных депо и сокращение миоцитов. Была высказана гипотеза об участии *BIN1* в дифференциации мышечных клеток [19]. Как показали эксперименты А. Razzaq и соавт. [20] на *Drosophila*, гомозиготный мутант *BIN1*<sup>-/-</sup> был жизнеспособным, но отличался нарушением системы Т-трубочек, мышечного сокращения и не мог летать. Предполагают, что мутации в экзоне 7 домена N-BAR *BIN1*, могут быть связаны с когнитивными нарушениями, обусловленными накоплением агрегированного белка тау. Показано, что сниженная экспрессия изоформ *BIN1*, содержащих экзон 7, связана с накоплением НФК и последующим снижением когнитивных способностей, причем более вероятным «виновником» патологии является астроцитарный, а не нейрональный *BIN1* [21].

### Белок BIN-1: структура и функции в мозге

Белок, кодируемый *BIN1*, — Bin1 (или амфифизин 2) — гомолог амфифизина 1, играющего ключевую роль в опосредованном клатрином эндоцитозе синаптических везикул. В мозге Bin1 экспрессируется в нейронах, олигодендроцитах, микроглии и в меньшей степени в астроцитах [22, 23]. В нейронах коры головного мозга мышей Bin1 обнаружен в окончаниях аксонов, дендритных шипиках и постсинаптической области. В окончаниях аксонов он колокализуется с синапсином 1, а в постсинаптической области — с GluA1-AMPA, что позволяет предположить его участие в глутаматергической нейротрансмиссии [24]. В зрелых нейронах гиппокампа мыши Bin1 локализуется в глутаматергических пресинапсах, но не в дендритных шипиках [25], а также в пресинаптических GABA-ергических окончаниях [26]. По-видимому, ключевая роль нейронального Bin1 в пресинаптических окончаниях заключается в регуляции транспорта синаптических везикул [25]. Небольшой размер пресинаптических окончаний и, следовательно, ограниченное количество синаптических везикул обуславливают необходимость эффективных механизмов поддержания их пу-

ла. Большинство синаптических окончаний в мозге содержит от 100 до 200 везикул, и поддержание функционального состояния пресинапса зависит от интернализации и рециркуляции везикул [27]. Среди основных механизмов интернализации везикул лучше всего изучен эндоцитоз, опосредованный клатрином [27–29]. Центральная область связывания клатрин-ассоциированного белка (домен CLAP), присутствующая только в нейрональных изоформах Bin1, позволяет ему взаимодействовать с эндоцитарным белком клатрином и его адаптерным белком AP-2 [30]. Было показано, что Bin1 регулирует внутриклеточный трафик посредством индукции кривизны мембраны, кластеризации динамина и связывания с актиновым цитоскелетом [31, 32].

Исследования функций Bin1 в мозге с использованием мышей с нокаутом гена *BIN1* показали, что потеря нейрональной экспрессии Bin1 приводит к избирательному нарушению пространственного обучения и памяти [25]. Исследование функционального состояния возбуждающих синапсов CA1 гиппокампа выявило снижение плотности синаптических контактов и пресинаптического высвобождения во время повторяющейся стимуляции у мышей с нокаутом Bin1. При этом анализ с помощью трехмерной электронной микроскопии показал значительное увеличение резервных пулов синаптических везикул в синапсах гиппокампа у мышей с нокаутом *BIN1* [25]. Известно, что Bin1 взаимодействует с несколькими белками синаптических окончаний, включая амфифизин 1, динамин, клатрин, AP-2, эндофилин, фосфолипазу D [32]. Однако до сих пор до конца неясно, каким образом Bin1 участвует в экзоцитозе в пресинаптической области и является ли нарушение его функций ответственным за изменение организации синаптических белков, связанных с SNARE-комплексом (soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment protein receptor). Понимание того, что Bin1 может быть существенным компонентом пресинаптического везикулярного пула, открывает новые пути для будущих исследований роли Bin1 как фактора риска в патофизиологии когнитивных нарушений различной степени тяжести, включая БА.

Множественные изоформы, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга *BIN1*, характеризуются различным распределением в клетках мозга. Варианты Bin1-1, -2 и -3, содержащие сайты связывания клатрина и AP-2 в аминокислотных остатках 334–376, в первую очередь экспрессируются в нейронах или астроцитах, в то время как варианты Bin1-6, -9, -10 и -12, лишенные домена CLAP, экспрессируются в олигодендроцитах или микроглии [21]. Несмотря на то что общий уровень мРНК *BIN1* повышен в мозге больных БА [33], исследования показывают, что уровень белка нейронального варианта Bin1-1 снижен, а Bin1-9 повышен при БА [34]. Восьмидесятипроцентное снижение уровня белка Bin1-1 и семикратное увеличение уровня *BIN1*-9 выявлено в мозге мышей APP/PS1 — трансгенной модели БА [35]. Предполагают, что одним из основных патогенетических звеньев при БА может быть нарушение регуляторной функции нейронального Bin1 в отношении белка тау [21, 36].

### Bin1 в регуляции функций белка тау

Тау был открыт 50 лет назад как белок, ассоциированный с микротрубочками (microtubule associated protein tau — MAPT) [37]. В физиологических условиях тау связывается

с тубулином, обеспечивая стабильность структуры микротрубочек — важных компонентов, отвечающих за целостность нейронов [38—40]. При БА аномальное фосфорилирование тау-белков приводит к нарушению их взаимодействия с тубулином [41], что вызывает дезорганизацию микротрубочек и изменения в структуре нейронов. Кроме того, аномально фосфорилированные тау-белки имеют тенденцию к самоагрегации, образуя НФК. Наличие НФК является отличительной чертой БА и тесно связано с повреждением нейронов и снижением когнитивных функций [42]. НФК первоначально появляются в трансэнториальной области коры, затем — на стадиях I и II по Брааку [43] в энторинальной коре, представляющей интерфейс между гиппокампом и неокортексом и играющей ключевую роль в механизмах обучения и памяти. На стадиях III и IV НФК обнаруживаются в области СА1, а затем — в области СА4 гиппокампа, миндалевидном теле, скорлупе, таламусе [43]. Наконец, на стадиях V и VI патологический тау можно обнаружить по всему гиппокампу, что сопровождается потерей нейронов. Было высказано предположение, что прогрессирующая тау-патология может быть связана с «прионоподобным» распространением тау между функционально связанными областями мозга [44]. Вследствие межклеточного переноса гиперфосфорилированные агрегаты тау вызывают аналогичную агрегацию в принимающих клетках [44]. Было предложено несколько альтернативных механизмов связи Bin1 с патологией тау. Во-первых, показано, что участие Bin1 в эндоцитозе ограничивает поглощение тау клетками и распространение патологии [26, 33, 36]. Обнаружено, что потеря Bin1 в культивируемых нейронах способствует распространению патологии тау от нейрона к нейрону [36]. Снижение уровня экспрессии BIN1 увеличивало уровень фосфорилированного тау (p-тау) в синапсах и снижало высвобождение тау в культивируемых нейронах [45]. Изменение уровня экспрессии BIN1 может быть связано с нарушением метилирования ДНК. Действительно, анализ паттернов метилирования ДНК в мозге пациентов с БА выявил изменения в метилировании BIN1 уже на ранних стадиях заболевания [46—48].

Подтверждение гипотезы о связи нейронального BIN1 и тау-патологии было получено в ходе исследования с использованием избирательного выключения экспрессии BIN1 в возбуждающих нейронах переднего мозга и олигодендроцитах у трансгенной линии тау-мышей с гиперэкспрессией мутантного гена *Tau* человека (линия PS19:Bin1-сКО) [49]. У этих животных развиваются возрастная нейропатология и двигательные нарушения, в связи с чем их часто используют в качестве экспериментальной модели БА [49]. Потеря экспрессии BIN1 в переднем мозге мышей PS19 способствовала выраженному увеличению уровня фосфорилированного (p-тау) и нерастворимого тау в экстрактах переднего мозга мышей PS19:Bin1-сКО. Накопление p-тау наблюдалось в соматосенсорной коре, таламусе, спинном мозге и седалищном нерве, что, как считают авторы, ускорило прогрессирование заболевания и наступление ранней смерти. Поскольку экспрессия BIN1 в сером веществе спинного мозга и седалищных нервах была относительно неизменной, вероятным объяснением более высоких уровней накопления патогенного тау в спинном мозге является усиленное распространение патологии в аксональных проекциях кортикоспинальных нейронов. Вместе с тем неожиданным результатом было снижение иммунореактивности p-тау в отдельных структурах, включая

гиппокамп, энторинальную/пириформную кору и миндалевидное тело, где потеря экспрессии BIN1 смягчила нейропатологию тау, ослабив потерю синапсов, гибель нейронов, нейровоспаление и атрофию этих областей мозга [49]. Дальнейшие эксперименты показали, что при общем снижении иммунореактивности p-тау в гиппокампе мышей PS19 отмечается увеличение количества НФК в виде аргентофильных включений. Предполагают, что потеря Bin1 в гиппокампе может быть связана с конформационными изменениями p-тау, которые приводят к образованию НФК, несмотря на общее снижение патологического тау в гиппокампе [49]. Эти результаты показывают региональную специфичность регуляции Bin1 патогенеза тау и сложное влияние Bin1 на прогрессирование патологии тау в мозге мышей [49]. На молекулярном уровне потеря Bin1 в переднем мозге вызвала изменения транскрипции, включая уровень экспрессии нейровоспалительных генов, отражающие переход микроглии к провоспалительному фенотипу [49]. Выключение экспрессии BIN1 в возбуждающих нейронах переднего мозга и олигодендроцитах повлияло на экспрессию почти 400 генов, включая гены, уникально экспрессирующиеся в микроглии, астроцитах и эндотелиальных клетках. Среди изменений транскрипции, идентифицированных у мышей PS19:Bin1-сКО, авторы особенно отмечают два гена, которые регулируют нейровоспаление, — *Cxcl13* и *Cd300lf*. Хемокин CXCL13 конститутивно экспрессируется на периферии в лимфоидных органах и вовлечен в многочисленные воспалительные заболевания. Нейрональная экспрессия CXCL13 индуцируется у пациентов с трудноизлечимой эпилепсией, в моделях височной эпилепсии [50] и бокового амиотрофического склероза [51] у грызунов. Повышение экспрессии CXCL13 в двигательных нейронах спинного мозга у мышей с быстропрогрессирующим боковым амиотрофическим склерозом ослабляло воспаление и предотвращало нервно-мышечную денервацию [51]. У мышей PS19:Bin1-сКО более высокие уровни CXCL13 в нейронах гиппокампа коррелировали с более низким накоплением патогенного тау, сниженным глиозом и нейропротекцией [49]. CD300f относится к семейству Ig-подобных иммунорецепторов, участвует в регуляции иммунного ответа [52], ослабляет продукцию провоспалительных цитокинов, тем самым препятствуя нейровоспалению и аутоиммунной демиелинизации [53, 54]. Интересно, что у «пожилых» мышей CD300f-/- в возрасте 24 мес раннее снижение когнитивной способности различать новый объект наблюдалось только у самок, что коррелирует с повышенным риском развития некоторых видов деменции у женщин [55]. РНК-секвенирование выявило у мышей PS19:Bin1-сКО снижение экспрессии генов *Brca1*, *Cisd2*, *Ercc2* и *Sod3*, связанных с преждевременной смертью: авторы предполагают, что потеря BIN1 и последующее снижение регуляции этих генов в ткани переднего мозга могли способствовать снижению выживаемости у мышей PS19:Bin1-сКО [49].

Молекулярный механизм взаимодействия BIN1 и тау еще недостаточно изучен. Показано, что в пептиде тау (210—240) среди двух участков, богатых пролином и потенциально распознаваемых доменами SH3, только один — P216TPPTR221 — связан с доменом Bin1-SH3 [56]. Была построена структурная модель комплекса Bin1-SH3/тау (213—229), основанная на данных ядерно-магнитной резонансной спектроскопии, и выявлено влияние фосфорилирования тау (210—240) на его взаимодействие с изофор-

мой 1 Bin1 [57]. Необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания механизма и результатов этого взаимодействия.

### Полиморфизм гена *BIN1* в диагностике когнитивных нарушений

В 2013 г. было впервые проведено определение уровня экспрессии Bin1 в периферической крови при БА и обнаружено повышенное содержание мРНК в моноцитах и белка в плазме крови по сравнению с контрольной группой [58], причем оба показателя коррелировали с показателями когнитивного снижения [58]. Ряд исследований показал увеличение уровня мРНК BIN1 в мозге пациентов с БА *post mortem* [33, 48]. Был сделан вывод, что Bin1, по-видимому, является достаточно надежным кандидатом на роль биомаркера при диагностике БА. Однако картина изменений экспрессии белка Bin1 в мозге пациентов с БА оказалась достаточно сложной и зависела от области мозга, типа клеток и изоформы BIN1, что привело к противоречивым и спорным выводам относительно направленности изменений уровня белка Bin1 в мозге больных БА [59–61]. В связи с этим растет ценность дополнительных методов генетического анализа для выявления потенциальных молекулярных маркеров заболевания [62, 63]. Связь аллельного полиморфизма гена *BIN1* с риском БА была изучена в популяциях европейского, афроамериканского, латиноамериканского и азиатского происхождения [64–66]. К сожалению, крайне мало работ посвящено ассоциативным исследованиям полиморфных вариантов гена и когнитивных нарушений различной степени выраженности без деменции или на ранних стадиях ее формирования [67]. Показано, что локус BIN1 ассоциирован с несколькими эндотипами, связанными с БА, включая накопление тау (но не Aβ1–42) [33] и НФК [68] в мозге, повышенный уровень тау/п-тау (но не Aβ1–42) в цереброспинальной жидкости [69] и ПЭТ-паттерны распределения тау (но не Aβ) в различных областях мозга у людей без деменции [70]. Особое внимание исследователей привлекают полиморфные локусы rs744373 и rs7561528, в меньшей степени — rs4663105 и rs6733839.

У 89 пожилых людей без деменции методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) было обнаружено, что носители аллеля риска BIN1 rs744373G демонстрируют более высокий уровень тау в областях мозга, соответствующих стадиям Браака II–VI. Кроме того, аллель риска rs744373G был связан с худшими показателями обучения и памяти [70]. Результаты исследования показали, что BIN1 rs744373G связан с повышенным уровнем тау, но не с патологией Aβ, что еще раз подтверждает, что изменения в BIN1 могут способствовать дефициту памяти через патологию тау. Согласно данным американских исследователей [71], паттерны распределения тау-белка в мозге, полученные с помощью ПЭТ у молодых пациентов с легкими когнитивными нарушениями, предсказывают около 40% последующей атрофии. В этой работе подчеркивается, что после достижения симптоматической стадии БА распределение тау-белка, по-видимому, становится ключевым фактором, способствующим дальнейшему прогрессированию заболевания [71].

Хотя несколько генетических полиморфизмов BIN1, в том числе rs744373, считаются связанными с риском БА,

меньше известно об их влиянии на когнитивные способности у здоровых людей. В работе К. Mehta и соавт. (2022) [67] была изучена связь генетических вариантов rs744373 BIN1, а также аллеля риска БА APOE ε4 с когнитивными особенностями пожилых мужчин без деменции, оцененными с помощью краткой батареи CogState в четырех областях: психомоторная функция, зрительное внимание, память распознавания и рабочая память [67]. Линейный регрессионный анализ показал, что люди с аллелем риска BIN1 (BIN1 G+: генотипы GG/GA) плохо справлялись с задачами на распознавание, по сравнению с людьми без аллеля риска (BIN1 G–: генотип AA). Это исследование также показало, что генетическая вариация BIN1 является лучшим предиктором нарушения памяти распознавания, чем APOE. Авторы отмечают, что данное пилотное исследование необходимо повторить с использованием более крупных когорт, а также изучить, существуют ли различия между APOE и BIN1 в прогнозировании долгосрочных изменений когнитивных функций [67].

SNP, связанные с риском БА, были исследованы на предмет их потенциальной способности влиять на транскрипцию BIN1 *in vitro*. rs4663105 и rs6733839 не показали аллель-специфических различий в транскрипционной активности в клетках как SKNSH-SY5Y, так и HEK293 [33]. Обнаружено, что rs7561528 модулирует экспрессию BIN1 в ткани человеческого мозга [33], хотя данные литературы об ассоциации аллельного полиморфизма rs7561528 с БА весьма противоречивы. Метаанализ данных, представленный в 2017 г., показал, что аллель rs7561528A может быть защитным фактором в восточно-азиатской популяции, а гетерозиготный генотип rs7561528AG снижает риск БА как в азиатской, так и в европейской популяциях [72]. В то же время этим данным противоречат результаты исследования S. Wang и соавт. (2025) [63], показавшие, что аллель rs7561528A, генотип rs7561528AG и комбинированный генотип rs7561528AA+AG заметно повышают риск БА в европейской популяции.

### Заключение

В ходе полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) было показано, что BIN1 уступает только APOE в качестве генетического фактора риска БА. На сегодняшний день известно, что BIN1 может быть вовлечен в несколько взаимосвязанных патогенетических механизмов, включая патологию тау, нарушение везикулярного транспорта и нейротрансмиссии, нейровоспаление. Однако понимание роли BIN1 в патогенезе когнитивных нарушений и БА затруднено в связи со сложной картиной экспрессии BIN1 в мозге и на периферии. Установлено, что Bin1 локализуется в пресинаптических участках возбуждающих синапсов, а его дефицит приводит к снижению синаптической плотности, изменениям кластеризации пресинаптических белков и распределения синаптических везикул. В настоящее время активно обсуждается связь Bin1 с патологией тау. Данные, показывающие, что потеря Bin1 в культивируемых нейронах способствует распространению патологии тау от нейрона к нейрону [36], а снижение уровня экспрессии BIN1 увеличивает содержание фосфорилированного тау в синапсах [45], позволяя предполагать, что Bin1 играет важную, возможно, протективную роль в развитии когнитивных нарушений, связанных с патологиче-

ским накоплением тау-белка в нейронах и их гибели. Показано, что SNP BIN1 rs744373 связан с повышенным уровнем белка тау, но не с патологией Аβ, что позволяет еще раз подтвердить, что изменения в BIN1 могут способствовать дефициту памяти через патологию тау.

**Вклад авторов:** разработка концепции — Шамакина И.Ю.; поиск литературы, отбор данных — Шамакина И.Ю., Кохан В.С., Венкова В.А., Баронец В.Ю., Попов С.С., Анохин П.К.; подготовка первоначального варианта текста — Шамакина И.Ю., Кохан В.С.; рецензирование и редактирование — Кохан В.С., Анохин П.К. Все авторы внесли исправления, прочли и одобрили окончательный вариант. **Authors contribution:** conceptualization — Shamakina I.Yu.; literature search, data screening — Shamakina I.Yu., Kokhan V.S.,

Venkova V.A., Baronets V.Yu., Popov S.S., Anokhin P.K.; original draft preparation — Shamakina I.Yu., Kokhan V.S.; review and editing — Kokhan V.S., Anokhin P.K. All the authors corrected, read, and approved the final manuscript.

*Работа выполнена за счет средств, выделенных на реализацию плановой темы государственного задания «Генетические полиморфизмы как диагностические инструменты в ранней диагностике когнитивных нарушений» (2025—2027 г.г.). The study was funded as part of the planned topic of the State Assignment «Genetic Polymorphisms as Diagnostic Tools in the Early Diagnosis of Cognitive Impairment» (2025—2027).*

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. *World Health Organization Fact Sheet-Dementia*. Accessed 22 May 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Juganavar A, Joshi A, Shegekar T. Navigating Early Alzheimer's Diagnosis: A Comprehensive Review of Diagnostic Innovations. *Cureus*. 2023;15(9):e44937. <https://doi.org/10.7759/cureus.44937>
- Xu L, Wang Z, Li M, Li Q. Global incidence trends and projections of Alzheimer disease and other dementias: an age-period-cohort analysis 2021. *J Glob Health*. 2025;15:04156. <https://doi.org/10.7189/jogh.15.04156>
- Vogt AS, Jennings GT, Mohsen MO, et al. Alzheimer's Disease: A Brief History of Immunotherapies Targeting Amyloid β. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3895. <https://doi.org/10.3390/ijms24043895>
- Vejandla B, Savani S, Appalaneni R, et al. Alzheimer's Disease: The Past, Present, and Future of a Globally Progressive Disease. *Cureus*. 2024;16(1):e51705. <https://doi.org/10.7759/cureus.51705>
- Busche MA, Hyman BT. Synergy between amyloid-β and tau in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 2020;23(10):1183–1193. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0687-6>
- Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020;25(24):5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- Andrews SJ, Renton AE, Fulton-Howard B, et al. The complex genetic architecture of Alzheimer's disease: novel insights and future directions. *EBio-Medicine*. 2023;90:104511. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104511>
- Zhu D, Montagne A, Zhao Z. Alzheimer's pathogenic mechanisms and underlying sex difference. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(11):4907–4920. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03830-w>
- Prokic I, Cowling BS, Laporte J. Amphiphysin 2 (BIN1) in physiology and diseases. *J Mol Med (Berl)*. 2014;92(5):453–463. <https://doi.org/10.1007/s00109-014-1138-1>
- Dourlen P, Kilinc D, Landrieu I, et al. BIN1 and Alzheimer's disease: the tau connection. *Trends in Neurosciences*. 2025;48(5):349–361. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2025.03.004>
- Wechsler-Reya R, Sakamuro D, Zhang J, et al. Structural analysis of the human BIN1 gene. Evidence for tissue-specific transcriptional regulation and alternate RNA splicing. *J Biol Chem*. 1997;272:31453–31458. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.50.31453>
- Ren G, Vajihala P, Lee JS, et al. The BAR domain proteins: molding membranes in fission, fusion, and phagy. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2006;70:37–120. <https://doi.org/10.1128/MMBR.70.1.37-120.2006>
- Butler MH, David C, Ochoa GC, et al. Amphiphysin II (SH3P9; BIN1), a member of the amphiphysin/Rvs family, is concentrated in the cortical cytomatrix of axon initial segments and nodes of ranvier in brain and around T tubules in skeletal muscle. *Journal of Cell Biology*. 1997;137:1355–1367. <https://doi.org/10.1083/jcb.137.6.1355>
- Toussaint A, Cowling BS, Hnia K, et al. Defects in amphiphysin 2 (BIN1) and triads in several forms of centronuclear myopathies. *Acta Neuropathol*. 2011;121:253–266. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0754-2>
- Muller AJ, Baker JF, DuHadaway JB, et al. Targeted disruption of the murine Bin1/Amphiphysin II gene does not disable endocytosis but results in embryonic cardiomyopathy with aberrant myofibril formation. *Mol Cell Biol*. 2003;23(12):4295–4306. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.12.4295-4306.2003>
- Crotti A, Sait HR, McAvoy KM, et al. BIN1 favors the spreading of Tau via extracellular vesicles. *Sci Rep*. 2019;9(1):9477. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45676-0>
- Böhm J, Vasli N, Maurer M, et al. Altered splicing of the BIN1 muscle-specific exon in humans and dogs with highly progressive centronuclear myopathy. *PLoS Genet*. 2013;9(6):e1003430. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003430>
- Fu Y, Hong T. BIN1 regulates dynamic t-tubule membrane. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(7 Pt B):1839–1847. <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2015.11.004>
- Razzaq A, Robinson IM, McMahon HT, et al. Amphiphysin is necessary for organization of the excitation-contraction coupling machinery of muscles, but not for synaptic vesicle endocytosis in Drosophila. *Genes Dev*. 2001;15:2967–2979. <https://doi.org/10.1101/gad.207801>
- Taga M, Petyuk VA, White C, et al. BIN1 protein isoforms are differentially expressed in astrocytes, neurons, and microglia: neuronal and astrocyte BIN1 are implicated in tau pathology. *Mol Neurodegener*. 2020;15(1):44. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00387-3>
- Adams SL, Tilton K, Kozubek JA, et al. Subcellular Changes in Bridging Integrator 1 Protein Expression in the Cerebral Cortex During the Progression of Alzheimer Disease Pathology. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016;75(8):779–790. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlw056>
- Sudwarts A, Ramesha S, Gao T, et al. BIN1 is a key regulator of proinflammatory and neurodegeneration-related activation in microglia. *Mol Neurodegener*. 2022;17(1):33. <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00535-x>
- Schürmann B, Bermingham DP, Kopeikina KJ, et al. A novel role for the late-onset Alzheimer's disease (LOAD)-associated protein Bin1 in regulating postsynaptic trafficking and glutamatergic signaling. *Mol Psychiatry*. 2020;25:2000–2016. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0407-3>
- De Rossi P, Nomura T, Andrew RJ, et al. Neuronal BIN1 regulates presynaptic neurotransmitter release and memory consolidation. *Cell Reports*. 2020;30:3520–3535. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.026>
- Almeida CG, Barata MA, Perdigão C, et al. Bin1 regulates synaptic endocytic trafficking compromised by Alzheimer's genetic risk variants. *Alzheimers Dement*. 2025;20(Suppl 1):e087074. <https://doi.org/10.1002/alz.087074>

27. McMahon HT, Boucrot E. Molecular mechanism and physiological functions of clathrin-mediated endocytosis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011;12(8):517–533. <https://doi.org/10.1038/nrm3151>
28. Saheki Y, De Camilli P. Synaptic vesicle endocytosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(9):a005645. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005645>
29. Milosevic I. Revisiting the Role of Clathrin-Mediated Endocytosis in Synaptic Vesicle Recycling. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:27. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00027>
30. Merrifield CJ, Kaksonen M. Endocytic accessory factors and regulation of clathrin-mediated endocytosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(11):a016733. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016733>
31. Picas L, Viaud J, Schauer K, et al. BIN1/M-Amphiphysin2 induces clustering of phosphoinositides to recruit its downstream partner dynamin. *Nat Commun.* 2014;5:5647. <https://doi.org/10.1038/ncomms6647>
32. Prokic I, Cowling BS, Laporte J. Amphiphysin 2 (BIN1) in physiology and diseases. *J Mol Med (Berl).* 2014;92(5):453–463. <https://doi.org/10.1007/s00109-014-1138-1>
33. Chapuis J, Hansmannel F, Gistelinc M, et al. Increased expression of BIN1 mediates Alzheimer genetic risk by modulating tau pathology. *Molecular Psychiatry.* 2013;18:1225–1234. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.1>
34. Holler CJ, Davis PR, Beckett TL, et al. Bridging integrator 1 (BIN1) protein expression increases in the Alzheimer's disease brain and correlates with neurofibrillary tangle pathology. *J Alzheimers Dis.* 2014;42(4):1221–1227. <https://doi.org/10.3233/JAD-132450>
35. Shen R, Zhao X, He L, et al. Upregulation of RIN3 induces endosomal dysfunction in Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener.* 2020;9(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00206-1>
36. Calafate S, Flavin W, Verstreken P, et al. Loss of Bin1 Promotes the Propagation of Tau Pathology. *Cell Rep.* 2016;17(4):931–940. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.09.063>
37. Weingarten M, Lockwood A, Hwo S-Y, et al. A protein factor essential for microtubule assembly. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1975;72:1858–1862. <https://doi.org/10.1073/pnas.72.5.1858>
38. Гарбуз Д.Г., Зацепина О.Г., Евгеньев М.Б. Бета-амилоид, тау-белок и нейровоспаление: попытка объединения различных гипотез патогенеза болезни Альцгеймера. *Молекулярная биология.* 2021;55(5):734–747. Garbuz DG, Zatssepina OG, Evgen'ev MB. Beta-amyloid, tau protein and neuroinflammation: an attempt to combine different hypotheses of the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Molekulyarnaya biologiya.* 2021;55(5):734–747. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0026898421050049>
39. Barbier P, Zejneli O, Martinho M, et al. Role of Tau as a Microtubule-Associated Protein: Structural and Functional Aspects. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:204. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00204>
40. Robbins M, Clayton E, Kaminski Schierle GS. Synaptic tau: A pathological or physiological phenomenon? *Acta neuropathol commun.* 2021;9:149. <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01246-y>
41. Ossenkoppele R, Pichet Binette A, Groot C, et al. Amyloid and tau PET-positive cognitively unimpaired individuals are at high risk for future cognitive decline. *Nat Med.* 2022;28(11):2381–2387. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02049-x>
42. Paonessa F, Evans LD, Solanki R, et al. Microtubules Deform the Nuclear Membrane and Disrupt Nucleocytoplasmic Transport in Tau-Mediated Frontotemporal Dementia. *Cell Rep.* 2019;26(3):582–593.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.12.085>
43. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
44. Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature.* 2013;501(7465):45–51. <https://doi.org/10.1038/nature12481>
45. Glennon EB, Lau DH, Gabriele RMC, et al. Bridging Integrator-1 protein loss in Alzheimer's disease promotes synaptic tau accumulation and disrupts tau release. *Brain Commun.* 2020;2(1):fcaa011. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa011>
46. De Jager PL, Srivastava G, Lunnon K, et al. Alzheimer's disease: early alterations in brain DNA methylation at ANK1, BIN1, RHBDF2 and other loci. *Nature Neuroscience.* 2014;17:1156–1163. <https://doi.org/10.1038/nn.3786>
47. Chibnik LB, Yu L, Eaton ML, et al. Alzheimer's loci: epigenetic associations and interaction with genetic factors. *Annals of Clinical and Translational Neurology.* 2015;2:636–647. <https://doi.org/10.1002/acn3.201>
48. Yu L, Chibnik LB, Srivastava GP, et al. Association of brain DNA methylation in SORL1, ABCA7, HLA-DRB5, SLC24A4, and BIN1 with pathological diagnosis of Alzheimer disease. *JAMA Neurology.* 2015;72:15–24. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3049>
49. Ponnusamy M, Wang S, Yuksel M, et al. Loss of forebrain BIN1 attenuates hippocampal pathology and neuroinflammation in a tauopathy model. *Brain.* 2023;146(4):1561–1579. <https://doi.org/10.1093/brain/awac318>
50. Li R, Ma L, Huang H, et al. Altered expression of CXCL13 and CXCR5 in intractable temporal lobe epilepsy patients and pilocarpine-induced epileptic rats. *Neurochem Res.* 2017;42:526–540. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-2102-y>
51. Trolese MC, Mariani A, Terao M, et al. CXCL13/CXCR5 signalling is pivotal to preserve motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *EBioMedicine.* 2020;62:103097. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103097>
52. Evans F, Ali-Ruiz D, Rego N, et al. CD300f immune receptor contributes to healthy aging by regulating inflammaging, metabolism, and cognitive decline. *Cell Reports.* 2023;42(10):113269. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113269>
53. Keswani T, Roland J, Herbert F, et al. Expression of CD300lf by microglia contributes to resistance to cerebral malaria by impeding the neuroinflammation. *Genes Immun.* 2020;21:45–62. <https://doi.org/10.1038/s41435-019-0085-9>
54. Peluffo H, Ali-Ruiz D, Ejarque-Ortiz A, et al. Overexpression of the immunoreceptor CD300F has a neuroprotective role in a model of acute brain injury. *Brain Pathol.* 2012;22:318–328. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2011.00537.x>
55. Rahman A, Jackson H, Hristov H, et al. Sex and Gender Driven Modifiers of Alzheimer's: The Role for Estrogenic Control Across Age, Race, Medical, and Lifestyle Risks. *Frontiers in aging neuroscience.* 2019;11:315. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00315>
56. Lasorsa A, Malki I, Cantrelle FX, et al. Structural Basis of Tau Interaction With BIN1 and Regulation by Tau Phosphorylation. *Front Mol Neurosci.* 2018;11:421. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00421>
57. Sottejeau Y, Bretteville A, Cantrelle FX, et al. Tau phosphorylation regulates the interaction between BIN1's SH3 domain and Tau's proline-rich domain. *Acta Neuropathol Commun.* 2015;3:58. <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0237-8>
58. Sun L, Tan MS, Hu N, et al. Exploring the value of plasma BIN1 as a potential biomarker for Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2013;37:291–295. <https://doi.org/10.3233/jad-130392>
59. De Rossi P, Buggia-Prévo V, Clayton BLL, et al. Predominant expression of Alzheimer's disease-associated BIN1 in mature oligodendrocytes and localization to white matter tracts. *Mol Neurodegener.* 2016;11:59. <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0124-1>
60. Adams SL, Tilton K, Kozubek JA, et al. Subcellular changes in bridging integrator 1 protein expression in the cerebral cortex during the progression of Alzheimer disease pathology. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016;75:779–790. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlw056>
61. Sartori M, Mendes T, Desai S, et al. BIN1 recovers tauopathy-induced long-term memory deficits in mice and interacts with tau through Thr348 phosphorylation. *Acta Neuropathologica.* 2019;138:631–652. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02017-9>
62. Bellenguez C, Küçükali F, Jansen IE, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet.* 2022;54:412–436. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01024-z>
63. Wang S, Luo G, Sun G, et al. A polymorphism in the BIN1 gene influences its expression and is associated with the risk of Alzheimer's disease: An integrated analysis. *J Alzheimers Dis.* 2025;105(1):197–204. <https://doi.org/10.1177/13872877251326273>
64. Kunkle BW, Schmidt M, Klein H-U, et al. Novel Alzheimer disease risk loci and pathways in African American individuals using the African Genome Resources Panel: a meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2021;78:102–113. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3536>
65. Lee JH, Cheng R, Barralet S, et al. Identification of novel loci for Alzheimer disease and replication of CLU, PICALM, and BIN1 in Caribbean Hispanic individuals. *Arch Neurol.* 2011;68:320–328. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.292>

66. Han Z, Wang T, Tian R, et al. BIN1 rs744373 variant shows different association with Alzheimer's disease in Caucasian and Asian populations. *BMC Bioinformatics*. 2019;20:691. <https://doi.org/10.1186/s12859-019-3264-9>
67. Mehta K, Mohebhi M, Pasco JA, et al. Genetic polymorphism in BIN1 rather than APOE is associated with poor recognition memory among men without dementia. *Sci Rep*. 2022;12(1):17802. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20587-9>
68. Shade LMP, Katsumata Y, Abner EL, et al. GWAS of multiple neuropathology endophenotypes identifies new risk loci and provides insights into the genetic risk of dementia. *Nat Genet*. 2024;56:2407-2421. <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01939-9>
69. Jansen IE, van der Lee SJ, Gomez-Fonseca D, et al. Genome-wide meta-analysis for Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers. *Acta Neuropathol*. 2022;144:821-842. <https://doi.org/10.1007/s00401-022-02454-z>
70. Franzmeier N, Rubinski A, Neitzel J, et al. The BIN1 rs744373 SNP is associated with increased tau-PET levels and impaired memory. *Nat Commun*. 2019;10:176. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09564-5>
71. La Joie R, Visani AV, Baker SL, et al. Prospective longitudinal atrophy in Alzheimer's disease correlates with the intensity and topography of baseline tau-PET. *Sci Transl Med*. 2020;12(524):eaau5732. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau5732>
72. Zhou F, Haina D. The bridging integrator 1 Gene rs7561528 polymorphism contributes to Alzheimer's disease susceptibility in East Asian and Caucasian populations. *Clin Chim Acta*. 2017;469:13-21. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.03.013>

Поступила 01.08.2025

Received 01.08.2025

Принята к печати 31.08.2025

Accepted 31.08.2025

## Прикладная анатомия язычного нерва

© Сергей Анатольевич Кутя, Ольга Яковлевна Яровая, Андрей Сергеевич Суглобов, Богдан Игоревич Рогоза

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

### Резюме

Настоящий обзор литературы содержит информацию, освещающую топографо-анатомические и морфологические особенности язычного нерва, участвующего в сенсорной иннервации языка и структур дна полости рта. Изложена вариантная анатомия этого нерва и его ветвей. Освещены клинические аспекты повреждения и поражения язычного нерва.

**Ключевые слова:** нейроанатомия, язычный нерв, прикладная анатомия, периферическая нервная система.

### Информация об авторах:

Кутя С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1145-4644>, e-mail: sergei\_kutya@mail.ru  
Яровая О.Я. — <https://orcid.org/0000-0002-8983-3134>, e-mail: olgayar694@gmail.com  
Суглобов А.С. — <https://orcid.org/0009-0007-1919-4035>, e-mail: anteas@bk.ru  
Рогоза Б.И. — <https://orcid.org/0009-0004-6938-8960>, e-mail: bogdanrog2005@mail.ru  
Автор ответственный за переписку: Кутя С.А. — e-mail: sergei\_kutya@mail.ru

### Как цитировать:

Кутя С.А., Яровая О.Я., Суглобов А.С., Рогоза Б.И. Прикладная анатомия язычного нерва. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):53–57. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603153>

## Applied lingual nerve anatomy

© S.A. Kutia, O.Ya. Yarovaya, A.S. Suglobov, B.I. Rogoza

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

### Abstract

This literature review describes the topographic-anatomical and morphological features of the lingual nerve, which provides sensory innervation of the tongue and the structures of the oral cavity floor. A variant anatomy of this nerve and its branches is presented. The clinical aspects of lingual nerve injury are covered.

**Keywords:** neuroanatomy, lingual nerve, applied anatomy, peripheral nervous system.

### Information about the authors:

Kutia S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1145-4644>, e-mail: sergei\_kutya@mail.ru  
Yarovaya O.Ya. — <https://orcid.org/0000-0002-8983-3134>, e-mail: olgayar694@gmail.com  
Suglobov A.S. — <https://orcid.org/0009-0007-1919-4035>, e-mail: anteas@bk.ru  
Rogoza B.I. — <https://orcid.org/0009-0004-6938-8960>, e-mail: bogdanrog2005@mail.ru  
Corresponding author: Kutia S.A. — e-mail: sergei\_kutya@mail.ru

### To cite this article:

Kutia SA, Yarovaya OYa, Suglobov AS, Rogoza BI. Applied lingual nerve anatomy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):53–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603153>

Язычный нерв (ЯН) является одной из конечных ветвей нижнечелюстного нерва, которая отвечает за сенсорное восприятие передних  $2/3$  языка и дна полости рта. Особый интерес для клинической практики вызывают его анатомо-топографические и морфологические особенности, так как имеется высокая вероятность его повреждения при проведении манипуляций в области третьего моляра и дна полости рта, что может привести к нарушениям чувствительности в иннервируемых им зонах.

### Анатомо-топографические особенности

ЯН берет начало после разделения нижнечелюстного нерва на две ветви — ЯН и нижний альвеолярный нерв. Согласно исследованиям Н. Shinohara и соавт. [1], существуют три типа бифуркации между ЯН и нижним альвеолярным нервом: стандартная, высокая и сообщающаяся. Стандартная бифуркация (70,1%) происходит в подвисочной ямке возле отверстия нижней челюсти после выхода

нижнечелюстного нерва из овального отверстия. Высокая бифуркация (16,6%) происходит над овальным отверстием, а при сообщающемся типе (13,3%) после бифуркации имеются соединительные ветви между ЯН и нижним альвеолярным нервом.

В работе S. Kim и соавт. [2] варианты разветвления ЯН и нижнего альвеолярного нерва классифицировались на четыре типа в зависимости от их расположения относительно горизонтальной референсной линии, проведенной посередине между вырезкой и язычком нижней челюсти. В зависимости от этого критерия выделяют следующие типы. Тип 1 (65,6%) — разветвление ЯН и нижнего альвеолярного нерва происходит выше уровня вырезки нижней челюсти. Тип 2 (25,0%) — деление нервов происходит в верхней половине расстояния между вырезкой и язычком. Тип 3 (3,1%) — разветвление располагается в нижней половине этого расстояния. Тип 4 (6,3%) — ветви нижнечелюстного нерва формируют сплетение.

В дальнейшем нерв проходит между мышцей, напрягающей небную занавеску, и латеральной крыловидной мышцей. Здесь к нему присоединяется барабанная струна, которая отвечает за вкусовую иннервацию передних  $2/3$  языка и парасимпатическую иннервацию поднижнечелюстной и подъязычной слюнных желез. Затем ЯН проходит между нижней головкой латеральной крыловидной мышцы и медиальной крыловидной мышцей, спускаясь по ее латеральной поверхности. Входя в крыловидно-нижнечелюстное пространство, он находится в межмышечном «футляре» между медиальной крыловидной мышцей и сухожилием височной мышцы, затем продолжается вперед медиально к заднему корню третьего моляра нижней челюсти, где он покрыт только слизистой оболочкой десны и занимает непостоянное положение [3—5]. Данное положение может различаться в зависимости от формы альвеолярного возвышения и расстояния между ветвью нижней челюсти и третьим моляром, а также зависит от степени напряжения височной и латеральной крыловидной мышц. При максимальном открывании рта мобильность ЯН в межмышечном «футляре» существенно ограничивается из-за натяжения сухожилия височной мышцы и давления латеральной крыловидной мышцы. При этом ЯН прижимается к челюстно-подъязычной линии и альвеолярному возвышению третьего моляра нижней челюсти. При закрывании рта ЯН мобилен, а риск его травматизации минимален. Выходя из «футляра», нерв располагается под внутренним краем альвеолярного возвышения третьего моляра одним, двумя или тремя стволами. В случае прохождения нерва одним стволом разветвление происходит в нижней части челюстно-язычного желобка [5].

Положение и ход ЯН могут изменяться в зависимости от положения языка. При его выдвижении, отклонении или подъеме, которые часто имитируют положение языка во время стоматологических процедур, нерв располагается выше, чем в нейтральном положении. В свою очередь при опускании языка его ход смещается вниз. Кроме того, траектория ЯН и риск его повреждения зависят от уменьшения высоты костной ткани и места прикрепления челюстно-подъязычной мышцы к нижней челюсти [6].

По данным метаанализа [7], в большинстве случаев ЯН в ретромолярной области и области моляров располагается ниже альвеолярного гребня. Однако в редких случаях нерв может проходить и выше гребня: в ретромолярной области такое расположение наблюдалось в 8,8% случаев, в обла-

сти третьего моляра — в 6,3%, а в области второго и первого моляров не встречалось. Среднее расстояние от альвеолярного гребня до ЯН в ретромолярной области равнялось 7,70 мм по вертикали и 3,30 мм по горизонтали, в области третьего моляра — 7,58 и 3,43 мм соответственно.

Согласно данным S. Al-Ameiry и соавт. [8], расстояние от ЯН до альвеолярного отростка в области первого моляра составляет в среднем 14,38 мм, второго моляра — 11,46 мм, а третьего моляра — 12,61 мм. Также определено, что среднее расстояние относительно нижнего края нижней челюсти составляет 15,00 мм в области первого моляра, 12,46 мм — второго и 10,79 мм — третьего. В работе H. Chan и соавт. [9] изучалось вертикальное расстояние от цемента-эмалевого соединения ЯН, которое достигает 25,00 мм у первого премоляра, 14,3—15,7 мм — у второго премоляра, 12,7—13,2 мм — у первого моляра и 9,5—9,7 мм — у второго моляра.

Немаловажным с клинической точки зрения является взаимоотношение ЯН и выводного протока нижнечелюстной железы. В 62,5% случаев нерв пересекает проток сначала латерально, а затем, перед входом в язык, медиально, при этом первое пересечение чаще всего наблюдается в пространстве между первым и вторым нижними молярами. В 37,5% случаев он проходит выше протока, не пересекаясь с ним. Эти анатомические особенности необходимо учитывать при планировании хирургических вмешательств в данной области [10, 11].

В исследовании H. Yang [12] выделены 5 типов хода нерва в подъязычной области. Классификация основана на его траектории и наличии ветвей к слизистой оболочке, а в качестве ориентира использовалась линия пересечения шилоязычной и подбородочно-язычной мышц. При первом типе нерв проходит прямо вдоль этой линии, при этом в подтипе 1a (9,3%) он не дает ветвей к слизистой оболочке, а в подтипе 1b (6,3%) — образует такие ответвления. При втором типе нерв отклоняется от линии по дугообразной траектории: в подтипе 2a (46,9%) отсутствуют ветви к слизистой оболочке, а в подтипе 2b (18,7%) — присутствуют. При третьем типе (18,8%) нерв смещается кпереди от линии и поднимается вертикально в ее средней части, не давая ветвей к слизистой оболочке.

ЯН входит в толщу языка в средней части его латерального края и делится на 3 основные ветви, которые проходят вперед и медиально. Медиальная ветвь формирует ответвления, идущие дорсально и вентрально к задней части языка. Латеральная ветвь дает две боковые ветви: одну — к краю, другую — к верхушке. Крупнейшая, средняя ветвь иннервирует почти всю слизистую оболочку дорсальной поверхности, кроме заднемедиальной зоны у терминальной борозды, верхушки и края языка [13]. Также ЯН образует анастомозы с подъязычным нервом, который входит в среднюю часть языка на вентральной поверхности медиальнее ЯН и делится на 2—4 ветви, а затем на тонкие пучки, которые, соединяясь в области верхушки с ЯН, анастомозируют. Данный анастомоз обеспечивает сенсомоторную координацию движений языка [14, 15].

В работе N. Kitagawa и соавт. [16] были выделены ключевые ветви ЯН. В частности, ветви к перешейку зева (от 2 до 8) иннервируют слизистую оболочку между небно-язычной дугой и молярной областью нижней челюсти. Подъязычные ветви (*rr. sublinguales*) ЯН обеспечивают чувствительную иннервацию подъязычной железы, дна ротовой полости и десен. Задняя ветвь к поднижнечелюстному узлу

передает парасимпатические волокна от барабанной струны к поднижнечелюстной и подъязычной железам, а ветви к подъязычному узлу выполняют аналогичную функцию для подъязычной железы.

По своему ходу ЯН отдает коллатеральные ветви, которые отходят в области между его слиянием с барабанной струной и поднижнечелюстным узлом. Эти ветви иннервируют слизистую оболочку перешейки зева и молярного отдела нижней челюсти. Их количество варьирует от 2 до 8, наиболее часто встречаются 4 ветви. В зависимости от характера разветвления они подразделяются на 3 типа: в первом (55%) — ветви отходят равномерно, во втором — (30%) соединяются между собой, а в третьем (15%) — ответвляются от разветвленного основного ствола. Особый интерес представляет самая нижняя коллатеральная ветвь, направляющаяся к ретромолярной области и участвующая в иннервации слизистой оболочки и малых слюнных желез [17].

Помимо основных разветвлений, ЯН может давать дополнительные ветви к ретромолярной области, латеральной и медиальной крыловидным мышцам [16]. В литературе отмечено наличие анастомозов ЯН с челюстно-подъязычным нервом, который является ветвью нижнего альвеолярного нерва. Данная связь способна обеспечить дополнительный путь передачи ощущений, что может быть причиной неполной анестезии. Также данный анастомоз может стать причиной нарушения чувствительности языка при повреждении челюстно-подъязычного нерва, даже если ЯН не был поврежден [18, 19]. Был зафиксирован случай, когда челюстно-подъязычный нерв брал начало не от нижнего альвеолярного нерва, а непосредственно от ЯН [20].

Исследования показали, что в составе ЯН могут проходить двигательные волокна, иннервирующие верхнюю и нижнюю продольные мышцы языка, что указывает на его сложную нейромоторную организацию и может иметь значение для клинической практики [21].

### Морфологическая характеристика

ЯН образован нервными волокнами общей чувствительности и волокнами барабанной струны. Волокна тактильной, болевой и температурной чувствительности представлены дендритами псевдоуниполярных нейронов первого порядка, тела которых находятся в тройничном узле. Их аксоны в составе чувствительного корешка тройничного нерва входят в ствол мозга, где образуют синапсы с нейронами второго порядка в мостовом (тактильная чувствительность) и спинномозговом (болевая и температурная чувствительность) ядрах. Волокна проприоцептивной чувствительности образованы дендритами нейронов первого порядка, тела которых находятся в среднем мозговом ядре [3].

Барабанная струна, присоединяющаяся к ЯН, несет волокна вкусовой чувствительности, которые представлены дендритами нейронов коленчатого узла лицевого нерва, а также эфферентные преганглионарные парасимпатические волокна, которые, отходя от ЯН, идут к поднижнечелюстному узлу, от которого отходят постганглионарные волокна, осуществляющие иннервацию поднижнечелюстной и подъязычной слюнных желез, а также мелких слюнных желез языка и дна полости рта. Также подъязычная желе-

за иннервируется ветвями из подъязычного узла, который получает волокна от поднижнечелюстного узла и барабанной струны [4, 22].

В исследовании V. Тап и соавт. [23] были проанализированы поперечные срезы 23 образцов ЯН в трех зонах: на 2 мм выше язычка нижней челюсти, в области третьего и второго моляров. В первой зоне нерв имел круглую (35%), овальную (35%) или плоскую (30%) форму, причем его строение могло быть однопучковым (39%) или многопучковым (61%), с количеством пучков от 1 до 10. В области третьего моляра он был круглым (4%), овальным (17%), плоским (61%) или смешанным (17%), т.е. состоял из нескольких отдельных пучков. В большинстве (96%) случаев отмечалось многопучковое строение с количеством пучков от 9 до 66. В третьей зоне нерв был овальным (9%), плоским (65%) или смешанным (26%), всегда многопучковым, с количеством пучков от 17 до 78.

### Клинические аспекты повреждения ЯН

Согласно данным источников литературы, чаще всего повреждение ЯН может сопровождаться явлениями парестезии, дизестезии и гипестезии. При этом в ряде случаев после удаления нижних третьих моляров пациенты могут жаловаться на чувство онемения, жжение и боль в области языка, нарушение саливации, а также на потерю вкусовой чувствительности и нарушение артикуляции. Неврологические нарушения, связанные с травмой ЯН при хирургическом вмешательстве, по своему течению длительны. В среднем расстройство чувствительности наблюдается от 2 нед до 6 мес. В 0,5—1,0% случаев последствия травмы нерва остаются у пациента на всю жизнь. Распространенность длительной (свыше 6 мес) парестезии ЯН составляет 0,5% среди обследованных. Травматическое поражение ЯН может возникнуть при экстракции третьего моляра, остеотомии ветви нижней челюсти, установке дентальных имплантов и других вмешательствах вблизи его хода [24, 25].

По данным литературы, около 75% травматических поражений ЯН происходит после удаления нижнего третьего моляра. Это связано с его топографией: нерв проходит вдоль альвеолярного возвышения третьего моляра и отделен от него комплексом подслизистых тканей и надкостницей. Такие осложнения неврогенного происхождения чаще возникают при удалении дистопированных и ретенированных зубов мудрости, а также при извлечении сублингвально смещенных фрагментов зуба [24—27].

При проведении проводниковой анестезии на нижней челюсти имеется шанс появления дизестезии вследствие травматического поражения ЯН, которое с большей частотой регистрируется при проведении анестезии на нижней челюсти (в 34% случаев), чем при экстракции нижних моляров (в 8%). Кроме того, возможно развитие постинъекционного синдрома, вызванного механическим (прокол иглой), фармакологическим (действие анестетика) факторами или при эндоневральном введении анестетика, с образованием эндо- и периневральной гематомы. При этом предрасполагающими к формированию осложнений неврогенного происхождения авторы отмечают такие факторы, как проведение повторных инъекций анестетика, несоблюдение анатомических ориентиров, низкая степень мобильности ЯН, а также быстрое выведение анестетика, к тому же средства для проведения местной

анестезии могут вызывать сенсорный дефицит вследствие ферментативного гидролиза при несоблюдении предельно допустимых дозировок [5, 28, 29].

Согласно данным S. Napp и соавт. [28], более высокая вероятность дисфункции ЯН при проведении анестезии на нижней челюсти может быть обусловлена его однопучковой структурой и более выраженным периневрием, что приводит к повышению внутриневрального давления вследствие отека или кровотечения, вызванных травмой.

Различия в размере и расположении ЯН затрудняют прогнозирование и предотвращение его повреждения при анестезии. Однако туберальная анестезия, использование тонких игл и высококонцентрированных местных анестетиков, а также отказ от многократных инъекций помогают снизить этот риск [27].

Топографию ЯН также необходимо учитывать при оперативных вмешательствах на протоке поднижнечелюстной слюнной железы при удалении сиалоолитов, так как одним из осложнений может быть паралич ЯН. В целях профилактики постоперационных осложнений некоторые авторы не рекомендуют при проведении операции выделять и излишне мобилизовывать ЯН в области дистальных отделов протока, так как при этом можно повредить соединительные ветви к подъязычному нерву и ветви барабанной струны. Рассекать поднижнечелюстной проток авторы рекомендуют только после определения топографии ЯН при ретракции языка в противоположную от вмешательства сторону. Альтернативным методом лечения сиалолиаза является интраоральная экстирпация слюнных желез, однако в большинстве научных исследований авторы отмечают сложность в визуализации операционного поля. Данный метод снижает риск повреждения ЯН [26, 27, 30].

Повреждение ЯН при иссечении подъязычной железы возможно на этапе гемостаза, что вызвано защемлением или прижиганием нерва. Также для профилактики постоперационных осложнений после удаления ранулы (киста подъязычной слюнной железы) следует избегать тугих швов, способствующих образованию гематомы. Гематома оказывает давление на окружающие структуры, к которым относится и ЯН [27].

Ятрогенное повреждение ЯН при хирургических вмешательствах чаще всего возникает вследствие его травмирования медицинскими инструментами. Характер повреждения зависит от используемого инструмента. Так, при разрезе скальпелем образуется рана с четкими краями и минимальным повреждением нервных пучков, что позволяет восстановить нерв путем сближения его концов и при необходимости наложения шва. В случае травмы, нанесенной бором, формируется рваная рана с неровными краями и значительным количеством разорванных пучков, требующая резекции поврежденных участков с последующим сшиванием нерва. Аналогичного подхода требует травмирование зажимом, при котором образуется разможенная рана. В случае обширного повреждения может потребоваться использование трансплантата. Отдельную сложность представляет растяжение нерва, при котором повреждаются волокна на значительном протяжении, что затрудняет хирургическое лечение. В таких случаях предпочтительно воздержаться от оперативного вмешательства и надеяться на естественное восстановление,

поскольку хирургическое лечение потребует резекции значительного участка нерва и использования промежуточного трансплантата [31].

Помимо повреждений, вызванных инструментами, травма ЯН может возникнуть при наложении швов в результате его прямого прокола иглой либо чрезмерного сдавления нити. Также возможно повреждение при ретракции язычного лоскута, если нерв защемляется или подвергается чрезмерному натяжению. Кроме того, травмирование может происходить при интубации [10, 31].

Защемление ЯН — патология, вызванная сдавлением нерва и его ветвей анатомическими структурами, располагающимися в непосредственной близости. Нейрососудистая компрессия возможна под воздействием крыловидно-челюстной и крыловидно-остистой связок, латеральной пластинки крыловидного отростка и крыловидными мышцами. Также защемление может возникать в результате воспаления, попадания инородного тела, травмы или опухоли в данной области. Типичным участком компрессии ЯН является подвисочная ямка. Одна из причин данной патологии — защемление нерва медиальной крыловидной мышцей вследствие его медиального смещения. Также авторы выделяют спазм латеральной крыловидной мышцы и мышечный тризм при проведении анестезии. При этом защемление ЯН приводит к нейропатии с выраженным сенсорным дефицитом, сопровождающимся снижением болевой, тактильной чувствительности, потерей вкусовых ощущений и нарушением артикуляции речи [32–34].

Одним из патологических состояний ЯН являются шванномы (невриномы) — это доброкачественные опухоли миелиновой оболочки нервов, которые возникают из шванновских клеток. Такое поражение может вызывать различные симптомы, однако хирургическое вмешательство требуется при наличии аллодинии, поскольку она вызывает значительный дискомфорт. Основной метод лечения — хирургическая резекция. Прогноз, как правило, благоприятный, однако требуется длительное наблюдение, так как в редких случаях отмечается метастазирование или злокачественная трансформация [27].

## Заключение

Знание топографо-анатомических и морфологических особенностей ЯН и его анастомозов имеет важное значение для предотвращения его повреждения при проведении манипуляций в области подвисочной ямки, третьего моляра, диафрагмы рта и т.д.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования — Кутя С.А.; сбор и обработка материала — Суглобов А.С., Рогоза Б.И.; написание текста — Суглобов А.С., Рогоза Б.И., Яровая О.Я.; научное редактирование — Кутя С.А.

**Authors contribution:** study design and concept — Kutia S.A.; data collection and processing — Suglobov A.S., Rogoz B.I.; text writing — Suglobov A.S., Rogoz B.I., Yarovaya O.Ya.; scientific editing — Kutia S.A.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shinohara H, Mataga I, Kageyama I. Discussion of clinical anatomy of the lingual nerves. *Okajimas Folia Anat Jpn*. 2010;87(3):97-102. <https://doi.org/10.2535/ofaj.87.97>
- Kim SY, Hu KS, Chung IH, et al. Topographic anatomy of the lingual nerve and variations in communication pattern of the mandibular nerve branches. *Surg Radiol Anat*. 2004;26(2):128-135. <https://doi.org/10.1007/s00276-003-0179-x>
- Ghabriel M, Takezawa K, Townsend G. The lingual nerve: overview and new insights into anatomical variability based on fine dissection using human cadavers. *Odontology*. 2019;107(1):1-9. <https://doi.org/10.1007/s10266-018-0371-4>
- McManus LJ, Dawes PJ, Stringer MD. Clinical anatomy of the chorda tympani: a systematic review. *J Laryngol Otol*. 2011;125(11):1101-1108. <https://doi.org/10.1017/S0022215111001873>
- Семкин В.А., Дыдыкин С.С., Кузин А.В., Сogaчева В.В. Анатомическое обоснование профилактики травмы язычного нерва при мандибулярной анестезии. *Стоматология*. 2015;94(3):21-24. Semkin VA, Dydykin SS, Kuzin AV, Sogacheva VV. Anatomical rationale for lingual nerve injury prevention during mandibular block. *Stomatologiya*. 2015;94(3):21-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat201594321-24>
- Iwanaga J. The clinical view for dissection of the lingual nerve with application to minimizing iatrogenic injury. *Clin Anat*. 2017;30(4):467-469. <https://doi.org/10.1002/ca.22877>
- Lin SXY, Sim PR, Lai WMC, et al. Mapping out the surgical anatomy of the lingual nerve: a systematic review and meta-analysis. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2023;49(4):171-183. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2023.49.4.171>
- Al-Amery SM, Nambiar P, Naidu M, et al. Variation in Lingual Nerve Course: A Human Cadaveric Study. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162773>
- Chan HL, Leong DJ, Fu JH, et al. The significance of the lingual nerve during periodontal/implant surgery. *J Periodontol*. 2010;81(3):372-377. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090506>
- Sittitavornwong S, Babston M, Denson D, et al. Clinical Anatomy of the Lingual Nerve: A Review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017;75(5):926.e1-926.e9. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.01.009>
- Mendes MB, de Carvalho Leite Leal Nunes CM, de Almeida Lopes MC. Anatomical relationship of lingual nerve to the region of mandibular third molar. *J Oral Maxillofac Res*. 2014;4(4):e2. <https://doi.org/10.5037/jomr.2013.4402>
- Yang HM, Woo YJ, Won SY, et al. Course and distribution of the lingual nerve in the ventral tongue region: anatomical considerations for frenectomy. *J Craniofac Surg*. 2009;20(5):1359-1363. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3181ae42fa>
- Touré G, Bicchieray L, Selva J, et al. The intra-lingual course of the nerves of the tongue. *Surg Radiol Anat*. 2005;27(4):297-302. <https://doi.org/10.1007/s00276-005-0335-6>
- Zur KB, Mu L, Sanders I. Distribution pattern of the human lingual nerve. *Clin Anat*. 2004;17(2):88-92. <https://doi.org/10.1002/ca.10166>
- Iwanaga J, Watanabe K, Saga T, et al. Communicating branches between lingual and hypoglossal nerve: observation using Sihler's staining technique. *Surg Radiol Anat*. 2017;39(7):741-745. <https://doi.org/10.1007/s00276-016-1789-4>
- Kitagawa N, Fukino K, Irani C, et al. Lingual nerve revisited-A comprehensive review Part I: Anatomy and variations. *Clin Anat*. Published online August 8, 2024. <https://doi.org/10.1002/ca.24210>
- Shimotakahara R, Lee H, Mine K, et al. Anatomy of the lingual nerve: Application to oral surgery. *Clin Anat*. 2019;32(5):635-641. <https://doi.org/10.1002/ca.23361>
- Sinha P, Tamang BK, Sarda RK. Communication between Mylohyoid and Lingual Nerve: An Anatomical Variation. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(4):AD01-AD2. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7560.4223>
- Cooper AJ, Sadr A, Xu L, et al. Variant innervation of the mylohyoid muscle by the lingual nerve. *Folia Morphol (Warsz)*. 2022;81(4):1079-1081. <https://doi.org/10.5603/FM.a2021.0118>
- Iwanaga J, Kikuta S, Oskouian RJ, et al. Nerve to mylohyoid branched from the lingual nerve: previously undescribed case. *Anat Sci Int*. 2019;94(3):266-268. <https://doi.org/10.1007/s12565-019-00476-4>
- Saigusa H, Tanuma K, Yamashita K, et al. Nerve fiber analysis for the lingual nerve of the human adult subjects. *Surg Radiol Anat*. 2006;28(1):59-65. <https://doi.org/10.1007/s00276-005-0037-0>
- Takezawa K, Kageyama I. Nerve fiber analysis on the morphology of the lingual nerve. *Anat Sci Int*. 2015;90(4):298-302. <https://doi.org/10.1007/s12565-014-0267-5>
- Tan VL, Andrawos A, Ghabriel MN, et al. Applied anatomy of the lingual nerve: relevance to dental anaesthesia. *Arch Oral Biol*. 2014;59(3):324-335. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.12.002>
- Семкин В.А., Дыдыкин С.С., Сogaчева В.В. Особенности расположения язычного нерва и частота его повреждений при удалении нижних третьих моляров. *Стоматология*. 2014;93(6):62-63. Semkin VA, Dydykin SS, Sogacheva VV. Topographic features of lingual nerve and incidence of its injury by lower third molars extraction. *Stomatologiya*. 2014;93(6):62-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat201493662-63>
- Leung YY, Cheung LK. Risk factors of neurosensory deficits in lower third molar surgery: a literature review of prospective studies. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40(1):1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2010.09.005>
- Дыдыкин С.С., Семкин В.А., Кузин А.В. и др. Топографо-анатомические особенности расположения язычного нерва и его взаимоотношение с другими анатомическими структурами в области челюстно-язычного желобка. *Стоматология*. 2016;95(1):21-23. Dydykin SS, Semkin VA, Kuzin AV, et al. Topographic features of lingual nerve and its relationship with other anatomical structures in maxillolingual groove. *Stomatologiya*. 2016;95(1):21-23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat201695121-23>
- Ono K, Nishioka T, Obata K, et al. Lingual nerve revisited-A comprehensive review Part II: Surgery and radiology. *Clin Anat*. Published online August 9, 2024. <https://doi.org/10.1002/ca.24211>
- Harn SD, Durham TM. Incidence of lingual nerve trauma and postinjection complications in conventional mandibular block anesthesia. *J Am Dent Assoc*. 1990;121(4):519-523. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1990.0198>
- Graff-Radford SB, Evans RW. Lingual nerve injury. *Headache*. 2003;43(9):975-983. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2003.03189.x>
- Семкин В.А., Сogaчева В.В. Профилактика повреждений язычного нерва при удалении конкрементов из протока поднижнечелюстной слюнной железы. *Стоматология*. 2016;95(5):36-38. Semkin VA, Sogacheva VV. Prevention of lingual nerve damage by removing stones from submandibular salivary gland duct. *Stomatologiya*. 2016;95(5):36-38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat201695536-38>
- Pogrel MA, Le H. Etiology of lingual nerve injuries in the third molar region: a cadaver and histologic study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64(12):1790-1794. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.05.060>
- Piagkou M, Demesticha T, Piagkos G, et al. Lingual nerve entrapment in muscular and osseous structures. *Int J Oral Sci*. 2010;2(4):181-189. <https://doi.org/10.4248/IJOS10063>
- Peuker ET, Fischer G, Filler TJ. Entrapment of the lingual nerve due to an ossified pterygospinous ligament. *Clin Anat*. 2001;14(4):282-284. <https://doi.org/10.1002/ca.1048>
- Piagkou M, Demesticha T, Skandalakis P, et al. Functional anatomy of the mandibular nerve: consequences of nerve injury and entrapment. *Clin Anat*. 2011;24(2):143-150. <https://doi.org/10.1002/ca.21089>

Поступила 15.08.2025

Received 15.08.2025

Принята к печати 23.08.2025

Accepted 23.08.2025

## Головная боль при цереброваскулярных заболеваниях

© Радий Германович Есин, Елена Анатольевна Горобец, Юлия Владимировна Лайкова, Олег Радиевич Есин

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

### Резюме

Головная боль — нередкий сопутствующий симптом цереброваскулярных заболеваний. В обзоре представлен анализ литературы с глубиной поиска 20 лет, посвященной клинической картине головной боли как критерия диагностики или клинического подозрения на острое или хроническое цереброваскулярное заболевание. Авторами изучены наиболее часто встречающиеся в клинической практике заболевания, рассматриваемые как причины головной боли в разделе «Головные боли, связанные с поражениями сосудов головного мозга и шеи» Международной классификации головной боли (3-е издание, 2018). Рассмотрены головные боли различного генеза: связанные с ишемическим инсультом, тромбозом основной артерии, мозжечковым инсультом, субарахноидальным кровоизлиянием, артериитами; возникающие при транзиторной ишемической атаке, при неразорвавшейся артериальной аневризме головного мозга, при диссекции цервико-цефалических артерий, при тромбозе вен и синусов головного мозга, при синдроме обратимой церебральной вазоконстрикции; обусловленные нетравматическим внутримозговым кровоизлиянием, а также генетической васкулопатией. Проанализированы особенности оценки головной боли при когнитивных нарушениях.

**Ключевые слова:** головная боль, цереброваскулярные заболевания, когнитивные функции.

### Информация об авторах:

Есин Р.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-6762-8845>, e-mail: [radyesin@mail.ru](mailto:radyesin@mail.ru)  
Горобец Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3859-5543>, e-mail: [elena\\_gorobets@mail.ru](mailto:elena_gorobets@mail.ru)  
Лайкова Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0909-9353>, e-mail: [julaikova@mail.ru](mailto:julaikova@mail.ru)  
Есин О.Р. — <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>, e-mail: [olegesin@gmail.com](mailto:olegesin@gmail.com)  
**Автор, ответственный за переписку:** Есин Р.Г. — e-mail: [radyesin@mail.ru](mailto:radyesin@mail.ru)

### Как цитировать:

Есин Р.Г., Горобец Е.А., Лайкова Ю.В., Есин О.Р. Головная боль при цереброваскулярных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):58–67. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603158>

## Headache in cerebrovascular diseases

© R.G. Esin, E.A. Gorobets, Yu.V. Laykova, O.R. Esin

Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

### Abstract

Headache is a common symptom of cerebrovascular diseases. This paper presents a literature review with a search depth of 20 years on the clinical features of headache as a criterion for diagnosing or raising clinical suspicion of acute or chronic cerebrovascular disease. The authors studied the most common diseases in clinical practice, focusing on headache causes in the «Headache attributed to cranial or cervical vascular disorder» section of the International Classification of Headache Disorders (3<sup>rd</sup> edition, 2018). Headaches of various origins are considered: associated with ischemic stroke, thrombosis of the main artery, cerebellar stroke, subarachnoid hemorrhage, arteritis; arising from a transient ischemic attack, with an unruptured arterial aneurysm of the brain, with dissection of the cervical-cephalic arteries, with thrombosis of the veins and sinuses of the brain, with reversible cerebral vasoconstriction syndrome; caused by non-traumatic intracerebral hemorrhage, as well as genetic vasculopathy. The features of the headache assessment in patients with cognitive impairment are addressed.

**Keywords:** headache, cerebrovascular diseases, cognitive functions.

### Information about the authors:

Esin R.G. — <https://orcid.org/0000-0001-6762-8845>, e-mail: [radyesin@gmail.com](mailto:radyesin@gmail.com)  
Gorobets E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3859-5543>, e-mail: [elena\\_gorobets@mail.ru](mailto:elena_gorobets@mail.ru)  
Laykova Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0909-9353>, e-mail: [julaikova@mail.ru](mailto:julaikova@mail.ru)  
Esin O.R. — <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>, e-mail: [olegesin@gmail.com](mailto:olegesin@gmail.com)  
**Corresponding author:** Esin R.G. — e-mail: [radyesin@gmail.com](mailto:radyesin@gmail.com)

### To cite this article:

Esin RG, Gorobets EA, Laykova YuV, Esin OR. Headache in cerebrovascular diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):58–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603158>

Головная боль (ГБ) — частый сопутствующий симптом цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Головная боль, согласно третьему изданию Международной классификации ГБ (МКГБ-3), делятся на первичные, вторичные, краниальные невралгии, другие лицевые боли и другие головные боли. Раздел 6 в МКГБ-3 посвящен ГБ, связанной с поражением сосудов головы и/или шеи. В него входит ГБ, связанная: с ишемическим инсультом (ИИ) или транзиторной ишемической атакой (ТИА); с нетравматическим внутричерепным кровоизлиянием (ВЧК); с неразрывавшейся сосудистой мальформацией; с артериитами; с патологией шейных сонных или позвоночных артерий; с поражением внутричерепных вен; с другими острыми внутричерепными артериальными расстройствами, в частности с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции (СОЦВ)); ГБ и/или мигреноподобная аура, связанные с хронической внутричерепной васкулопатией, в частности ГБ, связанная с церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (*англ.* Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL)); ГБ, связанная с митохондриальной энцефалопатией с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (*англ.* Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes (MELAS)); ГБ, связанная с ангиопатией моя-моя (АММ), мигреноподобная аура, связанная с церебральной амилоидной ангиопатией; ГБ, связанная с апоплексией гипофиза [1].

Взаимосвязь между ГБ и ЦВЗ очень сложна [2]. Головная боль может быть продромальным или основным симптомом ЦВЗ, а также фактором риска их возникновения. В статье обсуждаются клинические характеристики наиболее распространенных ЦВЗ, которые могут быть ассоциированы с ГБ, и существующие лечебные подходы.

### Головная боль, связанная с ишемическим инсультом

Связь между инсультом и ГБ является сложной и варьирует от неспецифической, когда ГБ не является значимым фактором, до высокоспецифичной, когда ГБ является ключевым аспектом диагностики и лечения. Головная боль может сопровождать острый инсульт, хронически осложнять постинсультный период или, как в случае с мигренью, в редких случаях играть потенциальную причинную роль в возникновении инсульта [3].

Диагностические критерии МКГБ-3 для «острой головной боли, связанной с ИИ (инфарктом головного мозга)» требуют априорной диагностики острого ИИ, возникновения ГБ в тесной временной связи с признаками инсульта и другими симптомами и значительного уменьшения ГБ при стабилизации или уменьшении других симптомов инсульта. Также включено предостережение, обычно используемое в этой классификации: «состояние не объясняется лучше другим диагнозом МКГБ-3» [1]. Головные боли, связанные с ИИ, не имеют особых характеристик, они могут быть односторонними или двусторонними, легкой или умеренной интенсивности и часто проходят в течение 3 мес [4].

Результаты метаанализа 20 исследований с участием 33 231 пациента показали, что от 6% до 44% пациентов (усредненный показатель составил 14%) жаловались на ГБ в начале развития ИИ [5]. У большинства пациентов ГБ возникает внезапно, но у 10–15% может быть отсрочен-

ной. Большинство пациентов испытывает неспецифическую ГБ, напоминающую ГБ напряжения, но сопутствующие симптомы могут включать тошноту, рвоту, светобоязнь или фонофобию. Предикторами ГБ, связанной с ИИ, являются женский пол, более молодой возраст, обширные инфаркты [5, 6]. Частота ГБ при ишемии в вертебрально-базиллярной системе колеблется от 30% до 75%, а при ишемии в каротидных системах — от 15% до 60% [7–9]. Головная боль чаще встречается при кортикальном инфаркте, чем при субкортикальном, и, соответственно, она чаще фиксируется при кардиоэмболическом инсульте и инсульте, обусловленном патологией крупных сосудов, чем при ИИ вследствие патологии мелких сосудов [10, 11]. При лакунарных инфарктах ГБ отмечается менее чем у 10% пациентов [12]. Ишемия в бассейне средней мозговой артерии обычно вызывает дополнительную боль в области глазниц, а ишемия в бассейне передней мозговой артерии вызывает двустороннюю ГБ. При ишемии в вертебрально-базиллярной системе ГБ обычно носит диффузный характер, но может локализовываться в затылочной области.

После перенесенного инсульта может возникать постоянная ГБ. Согласно МКГБ-3, для установления диагноза «постоянная головная боль, связанная с перенесенным ИИ» требуются наличие в анамнезе «острой ГБ, связанной с ИИ», клинической стабилизации инсульта и сохранения ГБ более 3 мес после стабилизации состояния [1]. Аналогично ситуации с постоянной посттравматической ГБ патогенез ГБ как хронического осложнения инсульта неизвестен, а научно обоснованное лечение отсутствует.

Согласно метаанализу 2022 г., распространенность ГБ, хронически осложняющей перенесенный ИИ, варьирует от 1% до 23% [13]. В одной когорте, включенной в этот анализ, примерно 2% пациентов жаловались на ежедневную ГБ через 3 года после инсульта [5]. Головная боль, впервые возникшая в остром периоде ИИ, является предиктором стойкой ГБ через 6 мес после инсульта [14]. Неизвестно, увеличивает ли наличие мигрени в анамнезе вероятность развития у пациента стойкой ГБ после инсульта. Экстраполируя то, что известно о факторах, предрасполагающих к острой ГБ, связанной с ИИ, можно предположить, что инсульт в вертебрально-базиллярной системе, инфаркт коры головного мозга, более молодой возраст, женский пол и, возможно, кардиоэмболическая этиология могут быть связаны с большим риском развития стойкой ГБ после инсульта [13]. Аналогичным образом экстраполируя данные краткосрочного наблюдения, можно ожидать, что клинический фенотип постоянной ГБ после инсульта в большей степени будет напоминать хроническую ГБ напряжения, чем мигрень [15].

При отсутствии каких-либо научно обоснованных рекомендаций по лечению постоянной ГБ после ИИ представляется целесообразным подбирать любую рекомендованную терапию с учетом клинического фенотипа соответствующей ГБ.

### Головная боль при ТИА

Транзиторные ишемические атаки часто являются предвестниками ИИ и могут сопровождаться ГБ. В исследовании, включившем более 2000 пациентов с острым ИИ или ТИА, 27% испытывали ГБ в дебюте заболевания, ГБ была столь же распространена у пациентов без стойко-

го неврологического дефицита [16]. Наличие острой ГБ коррелирует с более молодым возрастом и наличием мигрени в анамнезе, что подчеркивает потенциальную опасность неверного отнесения ТИА или нетяжелого инсульта к «осложненной» мигрени.

Другим фактором, затрудняющим установление диагноза, является корковая распространяющаяся депрессия — нейрофизиологическое явление, которое считается причиной типичной мигренозной ауры и, возможно, биологическим «источком» ГБ и других симптомов мигрени [17,18]. Хотя распространяющиеся волны деполяризации/гиперполяризации нейронов объясняют положительные, отрицательные и динамические особенности наиболее распространенных типов ауры, корковая распространяющаяся депрессия присуща не только мигрени. Наряду с травмой ишемия может спровоцировать корковую распространяющуюся депрессию (или ее эквивалент в сетчатке), а такие причины ишемии коры головного мозга, как диссекция сонной артерии или кардиоэмболия вследствие механических протезов клапанов, могут вызывать приступообразные визуальные или сенсорные феномены, идентичные симптомам мигренозной ауры. Различные состояния ассоциированы и с мигренью, и с инсультом, включая открытое овальное окно, фибрилляцию предсердий, диссекцию сонной артерии, дисфункцию тромбоцитов, дислипидемию, ожирение, гипергомоцистеинемию и повышенные уровни эстрогена, например при приеме комбинированных гормональных контрацептивов. Примечательно, что открытое овальное окно часто обнаруживают у пациентов, перенесших криптогенный инсульт, а также у пациентов, страдающих мигренью с аурой. Хотя микроэмболы, связанные с открытым овальным окном, могут провоцировать ишемические события и приступы мигрени, закрытие дефекта в облегчении симптомов мигрени показало разные результаты. Мигрень ассоциирована с худшим исходом ИИ, включая больший объем инфаркта и худшие функциональные результаты, в то время как связь между мигренью и геморрагическим инсультом изучена меньше. Кроме того, мигрень может имитировать инсульт или являться «хамелеоном» инсульта (инсульт, ошибочно диагностированный как мигрень), что приводит к значимым ошибкам в диагностике и лечении [19].

Критерии ГБ, связанной с ТИА, соответствуют критериям ГБ при остром ИИ, за исключением того, что связанная с этим ГБ должна прекратиться в течение 24 ч [1]. Исследование, в котором изучалась диагностическая специфичность критериев МКГБ-3 по сравнению с ранее существовавшей бета-версией, показало, что действующие критерии значительно более специфичны для диагностики ауры и отличия ауры от ТИА у пациентов с первым эпизодом вероятной мигрени с аурой [20]. Тем не менее в примечаниях, сопровождающих эти критерии, справедливо подчеркивается, что провести различие между ТИА с ГБ и мигренью с аурой может быть особенно сложно. «Позитивные» феномены, часто присутствующие в ауре, и тенденция ауры эволюционировать, а не проявляться как феномен внезапного появления и исчезновения могут помочь, но не являются достаточно чувствительными или высокоспецифичными для диагностики. В примечаниях также сообщается, что типичная в остальном ТИА, сопровождающаяся сильной ГБ, должна вызывать настороженность по поводу этиологии ТИА/инсульта, которые чаще всего вызывают выраженную ГБ высокой интенсивности (например, диссекция

артерии) [1]. Практикующим врачам следует помнить, что даже при использовании критериев МКГБ-3 для диагностики мигрени с аурой ТИА по-прежнему часто ошибочно расценивается как аура. Следует проявлять осторожность при диагностике мигрени с аурой у пациентов с симптомами ауры, но без наличия мигрени в анамнезе. У пожилых пациентов или у любого пациента с факторами риска сосудистых заболеваний следует с осторожностью относиться к диагностике впервые возникшей ауры, даже если пациент сообщает о мигрени без ауры в анамнезе.

### Головная боль при тромбозе основной артерии

Головная боль обычно сопровождает острый симптомный тромбоз основной артерии (ТОА), встречающийся у 20—53% пациентов, но не занимает особого места в МКГБ-3 [21]. При остром ТОА ГБ может напоминать ГБ, характерную для субарахноидального кровоизлияния (САК) [22]. Головная боль чаще локализуется в затылочной области, может быть латерализованной и нелатерализованной, в некоторых случаях локализуется в лобной и затылочной областях. Головная боль может сопровождаться болезненностью в затылке, скованностью и болью в шее. Боль часто описывается как пульсирующая и может усиливаться при изменении позы. Головная боль обычно возникает параллельно с развитием неврологического дефицита, но может сохраняться дольше, чем другие симптомы/признаки ТОА [22, 23].

Следует помнить, что первоначальные проявления ТОА могут быть неспецифичными и проявляться только ГБ или незначительным очаговым неврологическим дефицитом. Если не диагностировать и не лечить симптомный ТОА, это может привести к значительному и необратимому неврологическому дефициту или смерти. Постепенное неврологическое ухудшение, связанное с нарушением кровообращения в вертебрально-базилярной системе, требует срочного обследования (в частности, ангиографии) для подтверждения или исключения ТОА [3].

### Головная боль при мозжечковом инфаркте

Симптомы острого ишемического инфаркта мозжечка могут быть неспецифичными: ГБ, жалобы на «головокружение», тошнота и рвота. Характер и локализация любой сопутствующей ГБ не имеют диагностического значения, несмотря на инфаркт в вертебрально-базилярной системе, ГБ может иррадиировать в лобную область [3].

Даже если большая часть полушария мозжечка подвергается острому ишемическому инфаркту, неврологический дефицит может быть незаметен до тех пор, пока пациент не будет осмотрен в положении сидя или стоя. Атаксия конечностей может отсутствовать, особенно если обследование проводится в положении пациента лежа на спине. Однако в положении сидя или стоя туловищная атаксия становится очевидной, поскольку пациент постоянно наклоняется или падает в сторону пораженного полушария мозжечка.

В отличие от компьютерной томографии (КТ) магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга информативна при выявлении даже очень раннего острого инфаркта мозжечка. Поскольку задержка в диагностике может привести к таким серьезным клиническим послед-

ствиям, как отек ишемизированных участков, обструктивная гидроцефалия и вклинение в большое отверстие, клиницисты должны иметь высокий уровень настороженности в отношении диагностики мозжечкового инсульта.

### **Головная боль, вызванная нетравматическим внутримозговым кровоизлиянием**

Ретроспективный анализ 24 исследований, включавших 4688 пациентов (58,2% женщин; средний возраст 56,9 года), показал, что общая распространенность ГБ после геморрагического инсульта составила 46,1%. Стратифицированный анализ показал, что распространенность составила 58,3% у пациентов с САК и 36,1% у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями (ВМК). Острая/подострая головная боль возникла у 55,9%, персистирующая ГБ — у 36,7%. Сильная ГБ зарегистрирована у 42,7% пациентов с острой/подострой ГБ и у 14,3% с персистирующей ГБ. Как при САК, так и при ВМК ГБ часто становятся хроническими. Никаких существенных различий по дизайну исследований ГБ при САК и ВМК, географическому региону или риску систематической ошибки не наблюдалось [24].

Хотя отсутствие ГБ не исключает ВМК, их наличие, особенно в сочетании с острой артериальной гипертензией, очаговыми неврологическими симптомами, сниженным уровнем бодрствования, постепенно прогрессирующим неврологическим ухудшением, должно способствовать рассмотрению диагноза ВМК. Головная боль чаще возникает при лобарном кровоизлиянии, чем при глубинном, и в случае последнего ГБ чаще возникает при путаменальном кровоизлиянии, чем при кровоизлиянии в хвостатое ядро или таламус [25–27]. Головная боль не имеет четкой зависимости от локализации ВМК, но лобарные затылочные кровоизлияния, как правило, вызывают ипсилатеральную орбитальную/периорбитальную боль, при этом кровоизлияния, локализованные более рострально, вызывают ГБ периаурикулярной, височной или лобной локализации [28].

Лечение ВМК направлено на предотвращение увеличения гематомы, снижение повышенного внутричерепного давления и профилактику тромбоза глубоких вен голени и тромбоза легочной артерии. Вопрос о том, уменьшает ли агрессивное лечение системной гипертензии раннее увеличение гематомы и улучшает ли клинический исход, остается спорным. В последних рекомендациях для пациентов со спонтанным ВМК от легкой до средней степени тяжести с систолическим артериальным давлением (АД) между 150 и 220 мм рт.ст. указывается, что резкое снижение систолического АД до целевого значения 140 мм рт.ст. с целью поддержания в диапазоне от 130 до 150 мм рт.ст. безопасно и может быть показано для улучшения исходов [29].

Несмотря на многолетние клинические исследования, нет какой-либо четко доказанной терапии для непосредственного лечения самого ВМК. Хотя удаление гематомы считается приемлемым методом лечения пациентов с супратенториальным ВМК и начинающейся дислокацией, существует мало доказательств в пользу такого вмешательства. Лучшим методом лечения ВМК остается профилактика, включающая тщательное наблюдение и лечение его основной причины — артериальной гипертензии. Полезность критериев МКГБ-3 для спонтанного ВМК ограничена, особенно в тех случаях, когда у пациента нет травм в анамнезе, очагового неврологического дефицита и визуа-

лизируемых признаков паренхиматозного кровоизлияния. Комментарии, сопровождающие перечисленные критерии, включают информацию о том, что ГБ нечасто может быть «характерным признаком» первичного ВМК, что ГБ при ВМК «иногда» носит характер громоподобной и, что интересно, при ВМК в отличие от ишемического инсульта ГБ в начале заболевания связана с более высоким риском ранней летальности [1].

### **Головная боль, связанная с САК**

Наиболее частой причиной спонтанного САК является разрыв мешковидной («ягодковидной») аневризмы, локализованной в сосудах виллизиева круга или вблизи него, а отличительной чертой аневризматического САК является внезапная сильная ГБ, которая часто возникает при физической нагрузке (громоподобная головная боль) [30]. Доля разрывов аневризмы составляет 85% всех нетравматического САК, 10% САК классифицируются как идиопатическое перимезенцефалическое кровоизлияние. Остальные причины включают диссекцию внутричерепных артерий, сосудистые мальформации, тромбоз мозговых вен и синусов (ТМВС), СОЦВ [31].

Из-за расположения аневризмы в субарахноидальном пространстве, в отличие от клинической картины, обычно ассоциированной с ВМК и большинством ИИ, очаговые неврологические симптомы сопровождают ГБ при САК только при проникновении крови в паренхиму головного мозга.

Громоподобная ГБ является наиболее распространенным симптомом САК, при котором смертность составляет 30–40% [30]. Это внезапная, сильная, пронзающая боль, достигающая максимальной интенсивности менее чем за 1 ч и продолжающаяся в течение дней или недель. У четверти пациентов при первоначальном осмотре эту боль ошибочно принимают за мигрень. Поэтому большое внимание следует уделять внезапному началу, высокой интенсивности и описанию сильной боли. Приступ громоподобной ГБ может сопровождаться тошнотой или рвотой в 77% случаев, кратковременной потерей сознания в 53% случаев и ригидностью затылочных мышц в 35% случаев [32]. Примерно у половины пациентов САК возникает во время стрессовых событий, например при физической перегрузке или эмоциональном потрясении. Однако эти особенности не являются специфичными.

Значительной части обширных и тяжелых аневризматических САК предшествует так называемая сигнальная ГБ, которая аналогична ТИА при ИИ. Эти настораживающие ГБ отражают относительно незначительное САК, которое обычно проявляется клинически только внезапной сильной ГБ, без каких-либо изменений сознания или других неврологических признаков [33, 34]. Важность выявления аневризматического САК во время этого сигнального феномена трудно переоценить. Головная боль при САК может предвещать повторное кровотечение большего объема. Риск повторного кровотечения наиболее высок в течение 72 ч после появления ГБ, и повторные кровотечения, как правило, имеют очень плохой клинический прогноз.

Классическая ГБ при аневризматическом САК, возникающая при физической нагрузке, может быть ассоциирована с первичными ГБ, которые имеют гораздо более благоприятный прогноз (например, первичная ГБ, связанная с сексуальной активностью, кашлевая ГБ), и при таких

вариантах продолжительность ГБ обычно намного короче (менее 2 ч для первичной кашлевой ГБ по сравнению с неделями или более при САК) [35]. В отличие от САК для этих доброкачественных форм ГБ характерны повторные и относительно стереотипные эпизоды в течение длительного периода времени. Чувствительность бесконтрастной КТ головного мозга, выполненной в течение первых 6 ч после аневризматического САК, приближается к 100%, что представляет собой одну из немногих неврологических ситуаций, когда эффективность КТ превосходит МРТ [36]. Эта высокая чувствительность постепенно снижается в течение последующих 18 ч. В случаях громоподобной ГБ, при которой подозрение на САК остается высоким, несмотря на отрицательные данные нейровизуализации, всегда следует выполнять исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Как и в случае со многими ЦВЗ, перечисленными в МКГБ-3, примечания, сопровождающие диагностические критерии нетравматического САК, по-видимому, имеют большую клиническую значимость, чем сами критерии. В этих примечаниях подчеркивается высокая диагностическая чувствительность бесконтрастной КТ головного мозга, но далее сообщается, что «люмбальная пункция не обходима, когда результаты КТ негативны» [1].

#### **Головная боль при неразорвавшейся артериальной аневризме головного мозга**

Иногда у пациента с неразорвавшейся артериальной аневризмой может развиваться внезапная и сильная ГБ без САК [37]. Мешковидные неразорвавшиеся внутричерепные аневризмы (НВЧА) чаще локализируются в области бифуркации крупных артерий головного мозга и наблюдаются примерно у 3% взрослого населения [38]. Неразорвавшиеся внутричерепные аневризмы являются примером так называемых сочетанных заболеваний, при которых идиопатические, генетические и экологические факторы риска, такие как курение и гипертония, играют определенную роль и могут усиливать влияние друг друга [39]. Аневризмы могут оставаться клинически неактивными в течение длительного времени или разрываться, чему часто предшествует их рост. Таким образом, большинство НВЧА выявляются случайно и все чаще благодаря улучшению качества и более частой нейровизуализации при таких неспецифических симптомах, как ГБ и головокружение [40]. Для таких пациентов существует два варианта лечения: профилактическое удаление аневризмы или наблюдение с повторной визуализацией [37, 41].

Критерии МКГБ-3 для ГБ, вызванной НВЧА, подтверждают закономерность того, что ГБ может носить характер громоподобной, а в комментариях, сопровождающих критерии, подчеркивается, что, прежде чем отнести ГБ к неразорвавшейся мешковидной аневризме, следует исключить внутричерепное кровоизлияние и СОЦВ.

#### **Головная боль, связанная с артериитами**

Гигантоклеточный артериит (ГКА), известный также как височный артериит, вызывает переднюю ишемическую оптическую нейропатию и острую слепоту гораздо чаще, чем инфаркт головного мозга, но может вызывать также каротидные и вертебрально-базиллярные инсульты. Если это и про-

исходит, то обычно в течение первых нескольких недель активного течения заболевания, но иногда может наблюдаться даже у пациентов с нормальной скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), с нормальными результатами биопсии височной артерии и несмотря на сопутствующее лечение глюкокортикостероидами (ГКС) [42]. Хотя ГКА обычно поражает экстракраниальные отделы сонных и позвоночных артерий, может развиваться внутричерепной артериит [43]. Пациенты с ГКА обычно старше 65 лет, но могут быть и моложе 50 лет, соотношение женщин и мужчин составляет примерно 3:1. Почти всегда наблюдается сопутствующая ГБ, которая либо является новым симптомом для пациента, либо описывается как отличающаяся от обычной ГБ у пациента. Боль, как правило, постоянная и чаще всего носит интермиттирующий характер с иррадиацией в кожу головы, лицо, челюсть или затылок. Она может быть пульсирующей. Более чем у половины пациентов с ГКА наблюдается сопутствующая ревматическая полимиалгия, и чуть менее чем у половины пациентов с ревматической полимиалгией развивается ГКА [44]. У пациентов с ГКА обычно повышены СОЭ и уровень С-реактивного белка. К сожалению, эти показатели не строго специфичны, и по крайней мере в 5% случаев, подтвержденных биопсией, СОЭ может быть нормальной или лишь незначительно повышенной.

Что касается клинического фенотипа, то критерии МКГБ-3 для установления диагноза «головная боль, связанная с ГКА» — болезненность кожи головы, перемежающаяся хромота или и то и другое вместе — являются характерными, но не обязательными признаками. Критерии требуют установленного диагноза ГКА. Как правило, в МКГБ-3 ГБ является вторичной по отношению к нескольким сосудистым заболеваниям, поэтому комментарии, сопровождающие диагностические критерии, могут иметь большее клиническое значение, чем сами критерии. В комментариях, касающихся ГКА, сообщается, что из-за вариабельности клинических проявлений, связанных с этим расстройством, диагноз следует рассматривать у любого взрослого человека старше 60 лет, у которого недавно появилась постоянная ГБ [45].

Менее частым воспалительным заболеванием сосудов, при котором ГБ является почти постоянным и заметным симптомом, является первичный ангиит центральной нервной системы (ПАЦНС) [46]. Ретроспективный анализ показал отсутствие существенной разницы в распространенности ПАЦНС у мужчин и женщин. На его долю приходится около 1% всех случаев васкулита, ежегодная заболеваемость составляет около 2,4 случая на 1 млн человек и не имеет гендерных различий [47].

Типичный симптомокомплекс ПАЦНС включает хроническую неспецифическую ГБ с прогрессирующим снижением когнитивных функций и повторяющимися ТИА или инсультами. Маркеры воспаления в крови, обычные анализы ЦСЖ, церебральная ангиография и даже биопсия головного мозга/менингеальной оболочки не всегда достаточны для установления диагноза, даже в тех случаях, когда ПАЦНС кажется весьма вероятным [48]. Учитывая, что ПАЦНС можно эффективно лечить с помощью хронической терапии ГКС в комбинации с циклофосфамидом, а такое лечение сопряжено с определенными рисками, точная диагностика имеет решающее значение.

Используются диагностические критерии ПАЦНС, сформулированные L.H. Calabrese и J.A. Mallek [49]. Диагноз устанавливается при наличии всех трех критериев.

К ним относятся наличие необъяснимого приобретенного неврологического дефицита после обширного исследования и исключения других причин, наличие признаков воспалительного артериита в ЦНС по данным ангиографии, или гистопатологического исследования, или того и другого; отсутствие признаков какого-либо другого системного васкулита или каких-либо других заболеваний, по отношению к которым ангиографические или гистопатологические признаки могут быть вторичны.

Как и в случае с ГКА, критерии МКГБ-3 для диагностики ГБ, связанной с ПАЦНС, требуют установленного диагноза ПАЦНС. В комментариях, сопровождающих критерии, подчеркивается, что, хотя ГБ является общим признаком ПАЦНС, она не имеет каких-либо специфических характеристик и поэтому имеет малую диагностическую ценность до тех пор, пока не появятся другие признаки, такие как очаговый дефицит, судороги, нарушение когнитивных функций или расстройство сознания [1].

### Головная боль при диссекции цервик-цефалических артерий

Диссекция цервик-цефалических артерий (ДЦЦА), которая может развиваться во внутренней сонной или позвоночной артериях, является частой причиной инсульта у лиц моложе 50 лет. Головная боль возникает у 90% пациентов с ДЦЦА и может предшествовать развитию цереброваскулярных симптомов у половины пациентов [50].

В исследовании с участием 982 пациентов с ИИ и ДЦЦА ГБ чаще возникала при диссекции внутренней сонной артерии, чем позвоночной (ОР 1,36; 95% ДИ 1,01—1,84) [51]. Головная боль может быть единственным симптомом ДЦЦА [52]. При диссекции сонных артерий боль локализуется в передней части шеи и на лице и иррадирует в височную и лобную области [53—55]. Диссекция позвоночной артерии может привести к изолированной боли в шее [53]. Локальная боль при диссекции шейной артерии локализуется сбоку от места диссекции и, как правило, носит сильный пульсирующий характер [56]. Головная боль, связанная с диссекцией позвоночной артерии, более вариабельна и может имитировать кластерную головную боль [57]. Мигрень повышает риск развития ДЦЦА [58].

Клинические проявления ДЦЦА варьируют от случайного обнаружения у пациента (бессимптомное течение) до инсульта, приводящего к инвалидизации или даже летальному исходу. Диссекция цервик-цефалических артерий может быть спонтанной или может возникнуть как при тривиальном действии (например, при чихании), так и в результате серьезной травмы. Травматическая ДЦЦА возможна после манипуляций на шейном отделе позвоночника [59]. Когда ТИА или инсульт осложняют ДЦЦА, интервал между началом диссекции и развитием цереброваскулярных симптомов может достигать нескольких дней.

Неудивительно, что для сосудистого заболевания с такой вариабельной клинической картиной диагностические критерии МКГБ-3 для «острой головной боли... связанной с диссекцией шейной сонной артерии или позвоночной артерии» имеют ограниченную пользу из-за недостаточной специфичности. Хотя эти критерии допускают, что ГБ при ДЦЦА обычно бывает внезапной и часто носит характер громоподобной, более постепенное начало встречается столь же часто. Достаточно сказать, что развитие нехарактерной ГБ, сопровожда-

ющей ТИА или ИИ, у молодого пациента без какой-либо другой убедительной этиологии ТИА/инсульта должно вызывать настороженность по поводу экстракраниальной диссекции внутренней сонной или позвоночной артерий.

Хотя в течение многих лет антикоагулянтная терапия считалась предпочтительным методом лечения диссекции сонной артерии, недавнее рандомизированное проспективное исследование не продемонстрировало преимуществ антикоагулянтной терапии перед антитромбоцитарной терапией у пациентов с ДЦЦА [60, 61].

### Головная боль при ТМВС

Тромбоз мозговых вен и синусов может возникнуть в любом возрасте и может быть вызван самыми разнообразными заболеваниями. Клиническая картина ТМВС также различна, но ГБ часто бывает выраженной и встречается примерно в 90% случаев, чаще у женщин и молодых пациентов [62]. Головная боль — основной симптом в трех четвертях случаев, и она может возникать изолированно или предвещать развитие других неврологических симптомов [63]. Локализация ГБ бывает разной и не имеет диагностического значения. Головная боль, как правило, постоянная, с постепенным нарастанием интенсивности, но примерно в 10% случаев она возникает внезапно (громоподобная ГБ) [64]. Рост тромба может привести к прогрессирующему неврологическому ухудшению, стойкой неврологической инвалидизации и даже смерти. Системная антикоагулянтная терапия с внутривенным введением нефракционированного гепарина или подкожным введением низкомолекулярного гепарина считается терапией первой линии при остром ТМВС, даже если при визуализации головного мозга выявлены венозный инфаркт и ассоциированное с ним кровоизлияние [62]. Хотя эндоваскулярное вмешательство, включающее внутрисинусовый тромболизис, механическую тромбэктомию или и то и другое вместе, может быть рассмотрено для пациентов, которые не реагируют на антикоагулянтную терапию, в исследовании ТО-АСТ у пациентов с клинически тяжелым ТМВС, рандомизированных в группу эндоваскулярной терапии, результаты были не лучше, чем у пациентов, получавших внутривенное введение гепарина [65].

Во многих случаях повышенное венозное давление, возникающее в результате ТМВС, вызывает внутричерепную гипертензию, которая приводит к хронической головной боли, неотличимой от идиопатической внутричерепной гипертензии (ИВГ). Как и при ИВГ, пациенты с этим заболеванием подвержены риску прогрессирующей потери зрения и слепоты. Как и в случае ГКА, диагностические критерии МКГБ-3 для «головной боли, связанной с тромбозом вен головного мозга» требуют априорного установления диагноза ТМВС, не предусматривают специфических признаков, кроме усиления ГБ в сочетании с признаками роста тромба, улучшения или разрешения после устранения тромбоза или и то и другое вместе. Комментарии, сопровождающие критерии, указывают на то, что ГБ, связанная с ТМВС, не имеет каких-либо специфических характеристик, но «чаще всего является диффузной, прогрессирующей и тяжелой» [1]. В комментариях также подчеркивается, что ГБ при ТМВС может имитировать различные другие первичные и вторичные ГБ, включая мигрень, гемикранию континуа, кластерную ГБ, первичную громоподобную ГБ,

нетравматическое САК и внутричерепную гипотензию. Возможно, наиболее полезным является комментарий о том, что с учетом отсутствия характерных признаков ГБ недавно возникшая постоянная ГБ «должна вызывать подозрение» на диагноз ТМВС, «особенно при наличии основного протромботического состояния» (например, послеродовой период, наличие мутации гена протромбина и др.).

### Головная боль при СОЦВ

Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции, как указано в соответствующих комментариях МКГБ-3, является «плохо изученным заболеванием». Результаты одного из последних систематизированных обзоров показали, что средний возраст пациентов составил 39,9 года, из них 81,2% — женщины. Наиболее распространенным фактором, провоцирующим СОЦВ, было воздействие вазоактивных веществ (например, метамфетамина, бромкриптина) (41,4%), за которым следовали беременность/послеродовой период (20,9%) и половой акт (10,5%). Мультифокальный стеноз (84,0%) и форма артерии по типу «нитки бус» (82,4%) были основными аномалиями, выявленными при артериографии, а ишемические поражения головного мозга (47,6%) и кровоизлияния, в основном САК (35,1%) были основными находками при КТ/МРТ [66].

Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции может проявляться в виде повторяющейся сильной ГБ, которая может быть максимальной в начале (громоподобная ГБ). Сложно отличить ГБ при СОЦВ от других причин, таких как аневризматическое САК, ТМВС [67].

У большинства пациентов с СОЦВ наблюдается только ГБ, но у небольшого меньшинства могут наблюдаться флукутирующие очаговые неврологические нарушения, судорожная активность или и то и другое вместе. Это расстройство самоограничивающееся, с прекращением приступов ГБ и устранением любых ангиографических изменений в течение 3 мес [68]. Клиническую картину и ангиографические данные, характерные для СЦОВ, нелегко отличить от так называемого синдрома задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ) [69]. Синдром задней обратимой энцефалопатии может проявляться широким спектром клинических симптомов — от ГБ и нарушений зрения до судорожных припадков и нарушения сознания. Типичные результаты визуализации — вазогенный отек, преимущественно в вертебрально-базилярной системе. Хотя существует много детально описанных заболеваний, ассоциированных с СЗОЭ, точный патофизиологический механизм еще предстоит выяснить. Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции и ПАЦНС учитываются при дифференциальной диагностике новых церебральных артериопатий. Повторяющаяся и однократная громоподобная ГБ в сочетании с нормальными результатами нейровизуализации, инфарктами пограничной зоны или вазогенным отеком имеют 100% прогностическую ценность для диагностики СЗОЭ или заболеваний спектра СОЦВ [70]. Диагностика СОЦВ основывается на клинических особенностях и визуализации. Катетерная ангиография головного мозга считается «золотым стандартом» визуализации, однако КТ-ангиография или МРТ-ангиография также являются надежными методами диагностики.

Лечение направлено на предотвращение или устранение причины, включает назначение блокаторов кальциевых каналов, таких как нимодипин, и отмену антикоагулянтов

при наличии кровотечения. Хотя большинство случаев протекают доброкачественно и проходят в течение 3 мес, в меньшем числе случаев может развиваться САК, ВМК, стойкая неврологическая симптоматика, возможны смертельные исходы [67]. Таким образом, СОЦВ лучше рассматривать не как самостоятельный диагноз, а скорее как объединяющий термин, призванный стимулировать диагностику и лечение основного расстройства.

### Головная боль, обусловленная генетической васкулопатией

Типичные генетические нарушения, клинически характеризующиеся эпизодической ГБ, представлены синдромами CADASIL и MELAS. CADASIL является наиболее распространенным наследственным заболеванием церебральных мелких сосудов, неатеросклеротической и неамилоидной диффузной ангиопатией, в основном поражающей перфорантные артерии малого и среднего размера и лептоменингеальные артерии [71]. CADASIL обычно возникает в результате мутации гена *NOTCH-3* [72], характеризуется повторными инсультами, когнитивными нарушениями, психиатрическими симптомами, апатией и мигренью. Примерно 40% пациентов с CADASIL испытывают мигрень с аурой. Помимо мигрени с аурой у пациентов с CADASIL в литературе описаны мигрень без ауры и другие виды ГБ [73]. Согласно критериям МКГБ-3, при CADASIL наблюдается «необычная частота пролонгированной ауры». Наряду с характерными аномалиями белого вещества, выявляемыми при МРТ, критерии МКГБ-3 требуют наличия ауры в анамнезе для постановки диагноза CADASIL. Эпизоды ауры могут предшествовать развитию других клинических проявлений заболевания и впоследствии уменьшаться или даже прекращаться [1].

MELAS — это редкое гетерогенное митохондриальное заболевание, наследуемое по материнской линии, которое преимущественно поражает нервную систему и мышцы. MELAS обычно проявляется в детстве, после периода нормального раннего развития. Заболевание проявляется энцефалопатией, миопатией, ГБ и очаговыми неврологическими нарушениями у детей или молодых людей, обычно в возрасте от 2 до 15 лет. Отличительной особенностью синдрома является возникновение инсультоподобных эпизодов, приводящих к гемипарезу, гемипарезии или корковой слепоте. Другие проявления включают фокальные или генерализованные судороги, повторяющиеся мигреноподобные ГБ, рвоту, низкий рост, потерю слуха и мышечную слабость. Задokumentированы инфантильный дебют и случаи, когда симптомы появляются в 15 лет и 40 лет [74]. Согласно критериям МКГБ-3, для MELAS характерны приступы мигренозной ГБ с аурой или без нее, острая головная боль, предшествующая очаговому неврологическому дефициту и/или судорогам или связанная с ними [1].

### Головная боль и когнитивные нарушения: особенности оценки

Поскольку описанные причины головных болей часто являются и причинами когнитивных нарушений, информация о характере боли, которую пациент сообщает самостоятельно, может быть неточной; пациент может испытывать

боль, но не жаловаться на нее либо описывать ее искаженно, вследствие чего необходимо предлагать специализированные болевые опросники. В рамках реализации проекта РНФ №25-28-01421 «Вербализация боли и тревоги у пациентов с когнитивными нарушениями сосудистого генеза: лингвистический анализ и разработка диагностического инструментария» выявлены наиболее эффективные инструменты для оценки боли у пациентов с когнитивными нарушениями [75]. Для оценки ГБ подходящими (доступными более чем для 85% пациентов) являются русскоязычные версии следующих инструментов: болевые ранговые шкалы (англ. Pain Rating Scales) [76], краткий болевой опросник (англ. Brief Pain Inventory) [77], опросник центральной сенситизации (англ. Central Sensitization Inventory) [78]. Наименее эффективным и понятным для пациентов с когнитивными нарушениями сосудистого генеза является Макгилловский болевой опросник [79]. Также в рамках проекта разработан русскоязычный инструмент: болевой опросник для пациентов с умеренными когнитивными нарушениями [75], создано веб-приложение ClinQuest для размещения русскоязычных инструментов для выявления боли и тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с когнитивными нарушениями, на котором размещен данный опросник: <https://clinquest.ru/tests/2>.

## Заключение

Современные знания о ГБ при ЦВЗ позволяют выделить варианты, когда ГБ является высокоспецифичным симптомом, и состояния, при которых ГБ не имеет вы-

сокой диагностической значимости. Многообразие клинических ситуаций требует от практикующего врача высокой настороженности, если пациент сообщает о том, что настоящая ГБ является «новой» для него либо похожа на прежнюю («знакомую») ГБ, но имеет отличия. Любые новые симптомы и знаки даже при знакомой пациенту ГБ требуют проведения неотложной нейровизуализации головного мозга и артериальной и венозной систем. Безусловной необходимостью для практикующих врачей является знание диагностических критериев ГБ при патологии церебральных сосудов.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования — Есин Р.Г., Горобец Е.А.; сбор и обработка материала — Есин Р.Г., Есин О.Р., Лайкова Ю.В.; статистический анализ данных — Есин О.Р., Лайкова Ю.В.; написание текста — Есин Р.Г., Горобец Е.А.; научное редактирование — Горобец Е.А.

**Authors contribution:** study design and concept — Esin R.G., Gorobets E.A.; data collection and processing — Esin R.G., Esin O.R., Laykova Yu.V.; statistical analysis — Esin O.R., Laykova Yu.V.; text writing — Esin R.G., Gorobets E.A.; scientific editing — Gorobets E.A.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №25-28-01421, <https://rscf.ru/project/25-28-01421>. The study was supported by a Russian Science Foundation Grant No. 25-28-01421, <https://rscf.ru/project/25-28-01421>.*

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Lu J, Liu W, Zhao H. Headache in cerebrovascular diseases. *Stroke & Vascular Neurology*. 2020;5(2):205-210. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000333>
- Rothrock JF, Diener HC. Headache secondary to cerebrovascular disease. *Cephalalgia*. 2021;41(4):479-492. <https://doi.org/10.1177/0333102421999045>
- Oliveira FAA, Sampaio Rocha-Filho PA. Headaches attributed to ischemic stroke and transient ischemic attack. *Headache* 2019;59(3):469-476. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30667047. <https://doi.org/10.1111/head.13478>
- Harriott AM, Karakaya F, Ayata C. Headache after ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2020;94(1):e75-e86. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000008591>
- Seifert CL, Schonbach EM, Magon S, et al. Headache in acute ischaemic stroke: A lesion mapping study. *Brain*. 2016;139:217-226. <https://doi.org/10.1093/brain/awv333>
- Koudstaal PJ, van Gijn J, Kappelle LJ. Headache in transient or permanent cerebral ischemia. Dutch TIA Study Group. *Stroke*. 1991;22(6):754-759. <https://doi.org/10.1161/01.str.22.6.754>
- Vestergaard K, Andersen G, Nielsen MI, et al. Headache in stroke. *Stroke*. 1993;24:1621-1624. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.11.1621>
- Chen P-K, Chiu P-Y, Tsai I-J, et al. Onset headache predicts good outcome in patients with first-ever ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(7):1852-1858. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.677070>
- Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, Andersen G, Finnerup NB, Jensen TS. Pain following stroke: A prospective study. *Eur J Pain*. 2012;16(8):1128-1136. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00123.x>
- Arboix A, García-Trallero O, García-Eroles L, Massons J, Comes E, Targa C. Stroke-related headache: A clinical study in lacunar infarction. *Headache*. 2005;45(10):1345-1352. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.00267.x>
- Williams D, Wilson TG. The diagnosis of the major and minor syndromes of basilar insufficiency. *Brain*. 1962;85:741-774. <https://doi.org/10.1093/brain/85.4.741>
- Widar M, Samuelsson L, Karlsson-Tivenius S, Ahlström G. Long-term pain conditions after a stroke. *J Rehabil Med*. 2002 Jul;34(4):165-70. PMID: 12201611. <https://doi.org/10.1080/16501970213237>
- Paolucci S, Iosa M, Toni D, et al. Prevalence and time course of post-stroke pain: A multicenter prospective hospital-based study. *Pain Med*. 2016;17(5):924-930. <https://doi.org/10.1093/pm/pnv019>
- Vasudev K, Keown P, Gibb I, et al. Hematological effects of valproate in psychiatric patients: What are the risk factors? *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(3):282-285. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e3181db2684>
- Tentschert S, Wimmer R, Greisenegger S, et al. Headache at stroke onset in 2196 patients with a ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2005;36(2):e1-e3. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000151360.03567.2b>
- Charles A, Brennan K. Cortical spreading depression — new insights and persistent questions. *Cephalalgia*. 2009;29(10):1115-1124. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01983.x>

18. Cozzolino O, Marchese M, Trovato F, et al. Understanding spreading depression from headache to sudden unexpected death. *Front Neurol*. 2018;9:19. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00019>
19. Borończyk M, Zduńska A, Węgrzynek-Gallina J, et al. Migraine and stroke: correlation, coexistence, dependence — a modern perspective. *J Headache Pain*. 2025;26(1):39. <https://doi.org/10.1186/s10194-025-01973-w>
20. Gobel C, Karstedt S, Royl G. ICHD-3 is significantly more specific than ICHD-3 beta for diagnosis of migraine with aura and with typical aura. *J Headache Pain*. 2020;21(1):2. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1072-2>
21. Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, et al. Basilar artery occlusion. *Lancet Neurol*. 2011;10:1002-1014. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(11\)70229-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70229-0)
22. Ritvonon J, Strbian D, Silvennoinen H, et al. Thrombolysis and adjunct anticoagulation in patients with acute basilar artery occlusion. *Eur J Neurol*. 2019;26:128-135. <https://doi.org/10.1111/ene.13781>
23. Rothrock J. Headaches due to vascular disorders. *Neurol Clin*. 2004;22(1):21-37. [https://doi.org/10.1016/s0733-8619\(03\)00102-6](https://doi.org/10.1016/s0733-8619(03)00102-6)
24. Ong B, El Ahdab J, Günkân A, et al. Headache after hemorrhagic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2025;34(4):70-76. <https://doi.org/10.1111/head.70008>
25. Walshe T, Davis K, Fisher C. Thalamic hemorrhage: A computed tomographic-clinical correlation. *Neurology*. 1977;27(3):217-222. <https://doi.org/10.1212/wnl.27.3.217>
26. Barraquer-Bordas L, Illa I, Escartin A, et al. Thalamic hemorrhage: A study of 23 patients with a diagnosis by computed tomography. *Stroke*. 1981;12(4):524-527. <https://doi.org/10.1161/01.str.12.4.524>
27. Stein RW, Kase CS, Hier DB, et al. Caudate hemorrhage. *Neurology*. 1984;34:1549-1554. <https://doi.org/10.1212/wnl.34.12.1549>
28. Ropper A, Davis K. Lobar cerebral hemorrhages: Acute clinical syndromes in 24 cases. *Ann Neurol*. 1980;8(2):141-147. <https://doi.org/10.1002/ana.410080203>
29. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022;53(7):e282-e361. <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000407>
30. Ogunlaja OI, Cowan R. Subarachnoid Hemorrhage and Headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(6):44. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0785-x>
31. Ducros A, Boussier M-G. Thunderclap headache. *BMJ*. 2013;346:e8557. <https://doi.org/10.1136/bmj.e8557>
32. Yang CW, Fuh JL. Thunderclap headache: an update. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(12):915-924. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1537782>
33. LeBlanc R. The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1987;66(1):35-39. <https://doi.org/10.3171/jns.1987.66.1.0035>
34. Auer L. Unfavorable outcome following early surgical repair of ruptured cerebral aneurysms — a critical review of 238 patients. *Surg Neurol*. 1991;35(2):152-158. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(91\)90269-f](https://doi.org/10.1016/0090-3019(91)90269-f)
35. Witham T, Kaufmann A. Unruptured cerebral aneurysm producing a thunderclap headache. *Am J Emerg Med*. 2000;18(1):88-90. [https://doi.org/10.1016/s0735-6757\(00\)90058-5](https://doi.org/10.1016/s0735-6757(00)90058-5)
36. Onur OA, Fink GR, Kuramatsu JB, et al. Aneurysmatic subarachnoid haemorrhage. *Neurol Res Pract*. 2019;1:15. <https://doi.org/10.1186/s42466-019-0015-3>
37. Hackenberg KAM, Hänggi D, Etminan N. Unruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke*. 2018;49(9):2268-2275. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.021030>
38. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):626-636. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(11\)70109-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70109-0)
39. Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(12):699-713. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.150>
40. Gabriel RA, Kim H, Sidney S, et al. Ten-year detection rate of brain arteriovenous malformations in a large, multiethnic, defined population. *Stroke*. 2010;41(1):21-26. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.109.566018>
41. Sindaka JK, Sasmita PK. Approach to a symptomatic unruptured intracranial aneurysm presenting as status epilepticus: a case report and literature review. *Radiol Case Rep*. 2025;21(2):480-485. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2025.10.011>
42. Bonnan M, Debeugny S. Giant-cell arteritis related strokes: scoping review of mechanisms and rethinking treatment strategy? *Front Neurol*. 2023;14:1305093. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1305093>
43. Bajko Z., Balasa R., Maier S, et al. Stroke secondary to giant-cell arteritis: A literature review. *Exp Ther Med*. 2021;22(2):876. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10308>
44. Maz M, Chung SA, Abril A, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug;73(8):1349-1365. <https://doi.org/10.1002/art.41774>
45. Osowski A, Osowski M, Stolarz K, et al. Headache as the most common manifestation of giant cell arteritis?: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2025;45(3):47-52. <https://doi.org/10.1007/s00296-025-05803-9>
46. Pascarella R, Antonenko K, Boulouis G, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on Primary Angiitis of the Central Nervous System (PACNS). *Eur Stroke J*. 2023;8(4):842-879. <https://doi.org/10.1177/23969873231190431>
47. Salvarani C, Brown RD, Christianson T, et al. An update of the Mayo clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. *Medicine*. 2015;94(21):e738. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000738>
48. Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis — An update on diagnosis, differential diagnosis and treatment. *J Neurol Sci*. 2021;424:117422. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117422>
49. Calabrese LH., Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine*. 1988;67(1):20-39. <https://doi.org/10.1097/00005792-198801000-00002>
50. Salehi Omran S. Cervical Artery Dissection. *Continuum (Minneapolis)*. 2023;29(2):540-565. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000001233>
51. DeBette S, Grond-Ginsbach C, Bodenat M, et al. Differential features of carotid and vertebral artery dissections: The CADISP study. *Neurology*. 2011;77(12):1174-1181. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31822f03fc>
52. Arnold M, Cumurciuc R, Stapf C, et al. Pain as the only symptom of cervical artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(9):1021-1024. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.094359>
53. Perez DJ. Spontaneous carotid artery dissection. *J Am Acad Phys Assist*. 2017;30(10):27-29. <https://doi.org/10.1097/01.jaa.0000524716.63461.57>
54. Zetterling M, Carlstrom C, Konrad P. Internal carotid artery dissection. *Acta Neurol Scand*. 2000;101(1):1-7. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.00001.x>
55. Sturzenegger M. Spontaneous internal carotid artery dissection: Early diagnosis and management in 44 patients. *J Neurol*. 1995;242(4):231-238. <https://doi.org/10.1007/bf00919596>
56. Kim JG, Choi JY, Kim SU, et al. Headache characteristics of uncomplicated intracranial vertebral artery dissection and validation of ICHD-3 beta diagnostic criteria for headache attributed to intracranial artery dissection. *Cephalalgia*. 2015;35(6):516-526. <https://doi.org/10.1177/0333102414547135>
57. Lai SL, Chang YY, Liu JS, et al. Cluster-like headache from vertebral artery dissection: Angiographic evidence of neurovascular activation. *Cephalalgia*. 2005;25(8):629-632. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00905.x>
58. Rist PM, Diener HC, Kurth T, et al. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2011;31(8):886-896. <https://doi.org/10.1177/0333102411401634>
59. Plachinski SJ, Glied JA, Sacho R, et al. Spinal manipulative therapy and cervical artery dissection: A retrospective comparison with spontaneous,

- traumatic, and iatrogenic etiologies at a single academic medical center. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;209:106941. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106941>
60. Markus H, Levi C, King A, et al. Antiplatelet therapy vs anticoagulation therapy in cervical artery dissection: The Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) randomized clinical trial final results. *JAMA Neurol.* 2019;76(6):657-664. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0072>
  61. Kaufmann JE, Harshfield EL, Gensicke H, et al. Antithrombotic Treatment for Cervical Artery Dissection: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *JAMA Neurol.* 2024;81(6):630-637. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.1141>
  62. Saposnik G, Bushnell C, Coutinho JM, et al. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke.* 2024;55(3):e77-e90. <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000456>
  63. Coutinho J, Stam J, Canhao P, et al. Cerebral venous thrombosis in the absence of headache. *Stroke.* 2015;46(1):245-247. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.007584>
  64. Agostoni E. Headache and cerebral venous thrombosis. *Neurol Sci.* 2004;25(Suppl 3):s206-s210. <https://doi.org/10.1007/s10072-004-0287-3>
  65. Coutinho JM, Zuurbier SM, Bousser MG, et al. Effect of endovascular treatment with medical management vs standard care on severe cerebral venous thrombosis. The TO-ACT randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):966-973. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1022>
  66. Song TJ, Lee KH, Li H, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a comprehensive systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(9):3519-3529. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202105\\_25834](https://doi.org/10.26355/eurrev_202105_25834)
  67. Spadaro A, Scott KR, Koyfman A, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A narrative review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med.* 2021;50:765-772. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.09.072>
  68. Ricaurte-Fajardo A, Suarez LR, Gonzalez NM. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a clinical and therapeutic challenge. *Explor Neuroprot Ther.* 2023;3:120-130. <https://doi.org/10.37349/ent.2023.00041>
  69. Triplett JD, Kutlubaev MA, Kermode AG, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): diagnosis and management. *Pract Neurol.* 2022;22(3):183-189. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2021-003194>
  70. Chaudhuri J, Basu S, Roy MK, et al. Posterior Reversible Leucoencephalopathy Syndrome: Case Series, Comments, and Diagnostic Dilemma. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23(8):433-449. <https://doi.org/10.1007/s11910-023-01281-3>
  71. Yuan L, Chen X, Jankovic J, et al. CADASIL: A NOTCH3-associated cerebral small vessel disease. *J Adv Res.* 2024;66:223-235. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.01.001>
  72. Wang MM. CADASIL. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:733-743. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00047-8>
  73. Szymanowicz O, Korczowska-Łącka I, Słowikowski B, et al. Headache and NOTCH3 Gene Variants in Patients with CADASIL. *Neurol Int.* 2023;15(4):1238-1252. <https://doi.org/10.3390/neurolint15040078>
  74. Khasminsky V, Auriel E, Luckman J, et al. Clinoradiologic Criteria for the Diagnosis of Stroke-like Episodes in MELAS. *Neurol Genet.* 2023;9(4):e200082. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000200082>
  75. Горобец Е.А., Лайкова Ю.В., Есин Р.Г. и др. Специфика вербального описания боли пациентами с когнитивными нарушениями сосудистого генеза. *Филология и культура. Philology and Culture.* 2026;1(83). Gorobets EA, Laykova Yu, Esin RG, et al. Specificity of verbal description of pain by patients with cognitive disorders with vascular genesis. *Philology and Culture.* 2026;1(83). (In Russ.).
  76. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: A systematic literature review. *J Pain Symptom Manage.* 2011;41(6):1073-1093. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016>
  77. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med.* 1994;23(2):129-138. <https://doi.org/10.1097/01893697-199513010-00022>
  78. Есин О.Р., Горобец Е.А., Хайруллин И.Х. и др. Опросник центральной сенситизации — русскоязычная версия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(6):51-56. Esin OR, Gorobets EA, Khayrullin IKh, et al. Central Sensitization Inventory — a Russian version. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(6):51-56. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012006151>
  79. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: From Description to Measurement. *Anesthesiology.* 2005;103(1):199-202. <https://doi.org/10.1097/00000542-200507000-00028>

Поступила 30.01.2026

Received 30.01.2026

Принята к печати 04.03.2026

Accepted 04.03.2026

## Частота встречаемости спинальной мышечной атрофии 5q среди взрослых пациентов с недифференцированными нервно-мышечными заболеваниями

© Анастасия Владимировна Петроковская, Ольга Валерьевна Гильванова, Даниил Александрович Дегтерев,  
Василий Дмитриевич Ткаченко, Виталий Владимирович Лебедев

ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения  
города Москвы», Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка частоты встречаемости спинально-мышечной атрофии (СМА) 5q у взрослых с недифференцированными нервно-мышечными заболеваниями.

**Материал и методы.** В проспективное исследование включены 50 пациентов (19–78 лет) с  $\geq 1$  клиническим признаком СМА 5q: арефлексия, проксимальная слабость, фасцикуляции, нейрогенные изменения по результатам электромиографии (ЭМГ), гипотрофии, гипертрофия икроножных мышц или повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК). Проведено молекулярно-генетическое тестирование (MLPA/анализ кривой плавления *SMN1/SMN2*).

**Результаты.** Диагноз СМА 5q подтвержден у одной пациентки (2% [95% ДИ 0,05–10,6]), у которой выявлена гомозиготная делеция экзонов 7–8 гена *SMN1*. Клиническая картина включала проксимальную слабость нижних конечностей и нейрогенные изменения по данным ЭМГ при отсутствии арефлексии и нормальном уровне КФК. В течение 29 лет пациентка наблюдалась с ошибочным диагнозом «неуточненная миопатия» (G72.9).

**Заключение.** Результаты исследования демонстрируют необходимость включения СМА 5q в спектр дифференциальной диагностики у взрослых пациентов с недифференцированными нервно-мышечными заболеваниями. Для сокращения времени диагностики требуются оптимизация алгоритмов обследования и усиление эпидемиологического мониторинга в данной возрастной группе.

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия, СМА 5q, *SMN1*, нервно-мышечные заболевания, задержка диагностики.

### Информация об авторах:

Петроковская А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5857-7115>

Гильванова О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7244-4212>

Дегтерев Д.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4550-1509>

Ткаченко В.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-6824-3127>

Лебедев В.В. — <https://orcid.org/0009-0006-7199-1798>

**Автор, ответственный за переписку:** Петроковская А.В. — e-mail: a.v.petrokovskaia@gmail.com

### Как цитировать:

Петроковская А.В., Гильванова О.В., Дегтерев Д.А., Ткаченко В.Д., Лебедев В.В. Частота встречаемости спинальной мышечной атрофии 5q среди взрослых пациентов с недифференцированными нервно-мышечными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):68–73. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603168>

## Frequency of 5q spinal muscular atrophy in adults with unspecified neuromuscular diseases

© A.V. Petrokovskaia, O.V. Gilvanova, D.A. Degterev, V.D. Tkachenko, V.V. Lebedev

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To assess the prevalence of 5q spinal muscular atrophy (SMA) among adult patients with undifferentiated neuromuscular disorders.

**Material and methods.** Prospective study of 50 patients (19–78 years) presenting  $\geq 1$  feature of 5q SMA: areflexia, proximal weakness, fasciculations, neurogenic EMG changes, atrophy, calf hypertrophy, or elevated creatine kinase (CK). Molecular testing (MLPA/melting curve analysis of *SMN1/SMN2*) was performed.

**Results.** 5q SMA was confirmed in one female patient (2% [95% CI 0.05–10.6]), who was found to have a homozygous deletion of exons 7–8 in the *SMN1* gene. Her clinical presentation included proximal lower limb weakness and neurogenic EMG changes, but she lacked areflexia and had normal CK levels. For 29 years, she had been misdiagnosed with «unspecified myopathy» (G72.9).

**Conclusion.** The findings highlight the need to include 5q SMA in the differential diagnosis of adult patients with undifferentiated neuromuscular disorders. Optimizing diagnostic algorithms and enhancing epidemiological monitoring in this age group are essential to reduce diagnostic delays.

**Keywords:** spinal muscular atrophy, 5q SMA, *SMN1*, neuromuscular disorders, delayed diagnosis.

#### Information about the authors:

Petrokovskaia A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5857-7115>

Gilvanova O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7244-4212>

Degterev D.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4550-1509>

Tkachenko V.D. — <https://orcid.org/0000-0002-6824-3127>

Lebedev V.V. — <https://orcid.org/0009-0006-7199-1798>

**Corresponding author:** Petrokovskaia A.V. — e-mail: [a.v.petrokovskaia@gmail.com](mailto:a.v.petrokovskaia@gmail.com)

#### To cite this article:

Petrokovskaia AV, Gilvanova OV, Degterev DA, Tkachenko VD, Lebedev VV. Frequency of 5q spinal muscular atrophy in adults with unspecified neuromuscular diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):68–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603168>

Спинальная мышечная атрофия (СМА) 5q — тяжелое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене *SMN1*, локализованном на длинном плече 5-й хромосомы [1, 2]. Частота носительства СМА 5q составляет 1:40–1:60 в различных популяциях, заболеваемость — 1:6000–1:12 000 новорожденных в мире [3–7]. Частота носительства патогенного варианта в гене *SMN1* в России — 1:36 человек, и расчетная частота рождения ребенка со СМА I типа — 1 на 5184 новорожденных [8].

Клинически проявляется прогрессирующими симптомами проксимальной мышечной слабости и атрофии вследствие дегенерации  $\alpha$ -мотонейронов передних рогов спинного мозга. Клиническая классификация СМА 5q основывается на возрасте манифестации болезни и двигательной функции пациента. На основании критериев выделяют 0, I, II, III, IV типы СМА 5q [9, 10]. Тип 0 является наиболее тяжелым, характеризуется снижением внутриутробной активности плода, дыхательной недостаточностью с момента рождения, мышечной гипотонией, контрактурами крупных суставов. Тип I развивается в сроки от 3 до 6 мес жизни. Пациенты не могут самостоятельно сидеть, им часто требуется искусственная вентиляция легких. При II типе дебют заболевания происходит в сроки от 6 до 18 мес жизни, пациенты могут самостоятельно сидеть, но не способны стоять или ходить без поддержки. Возраст дебюта заболевания при III типе варьирует от 18 мес до 20 лет, в связи с чем некоторые выделяют три подтипа: IIIa (манифестация в возрасте от 18 мес до 3 лет), IIIb (дебют в возрасте от 3 до 12 лет) и IIIc (манифестация после 12 лет). Пациенты могут самостоятельно ходить, однако эта способность часто утрачивается по мере прогрессирования заболевания. Считается, что пациенты с III типом имеют нормальную продолжительность жизни. При типе IV симптомы заболевания проявляются во взрослом возрасте. Пациенты могут стоять и ходить без поддержки, имеют нормальную продолжительность жизни [11].

По эпидемиологическим оценкам, самой частой формой проксимальной СМА является СМА I типа (около 60%), СМА II типа — 20–27%, СМА III типа — 12–20% [12, 13]. СМА IV типа наблюдается менее чем у 5% пациентов со СМА 5q [9]. Выявлена более высокая распространенность СМА III типа по сравнению со II типом [14–16].

Эффективность патогенетической терапии зависит от времени назначения лечения, в связи с чем в настоящее время основной фокус внимания сосредоточен на поиске клинических проявлений, направлении на молекулярно-генетическую диагностику и своевременном установле-

нии диагноза. Данные алгоритмы в основном направлены на диагностику СМА 5q в детском возрасте [17].

Диагностика СМА 5q у взрослых пациентов часто затруднена и отсрочена из-за медленного прогрессирования заболевания, вариабельной клинической картины и отсутствия настороженности врачей в отношении данной патологии. Средняя длительность диагностической задержки при СМА III и IV типов составляет 108 мес. Первичный диагноз СМА был установлен лишь в 29% случаев, тогда как наиболее частым ошибочным диагнозом у данной категории пациентов являлась миопатия [18]. Такие симптомы, как слабость в проксимальных отделах, фасцикуляции, арефлексия, нередко интерпретируются неврологами как проявления других нервно-мышечных заболеваний. Важную роль в сокращении времени диагностики имеет правильно выбранное генетическое тестирование, которое должно включаться в алгоритм обследования пациентов с определенными клиническими признаками. Современные методы диагностики и терапии способствуют увеличению продолжительности жизни пациентов, что требует совершенствования систем эпидемиологического мониторинга, особенно в отношении взрослой популяции.

Цель исследования — оценка частоты встречаемости СМА 5q у взрослых с недифференцированными нервно-мышечными заболеваниями. По данным литературы были определены основные симптомы СМА 5q, встречающиеся у пациентов со СМА III–IV типов.

## Материал и методы

В исследование включены 50 пациентов (мужчин — 22, женщин — 28) в возрасте от 19 до 78 лет (средний возраст 48 лет), обратившиеся в Центр нервно-мышечной патологии МКНЦ им. А.С. Логинова.

**Критерии включения:** наличие неverified нервно-мышечного заболевания (неverified диагноз) при наличии минимум одного характерного клинического признака СМА 5q: арефлексия, проксимальная мышечная слабость верхних или нижних конечностей, фасцикуляции, мышечные гипотрофии, псевдогипертрофия икроножных мышц, генерализованные нейрогенные изменения и повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК).

Все пациенты были направлены на молекулярно-генетическую диагностику, поиск делеции экзонов 7–8 гена *SMN1* методом MLPA или исследование на наличие экзона 7 генов *SMN1* и *SMN2* методом анализа кривой плавления.

Результаты

В исследуемой группе возраст дебюта заболевания варьировал от рождения до 76 лет. Средний возраст дебюта заболевания 43 года (медиана 48 лет). В группе было 6 (12%) пациентов с ранним дебютом заболевания (до 16 лет), 7 (14%) пациентов с поздним дебютом заболевания (старше 60 лет). Распределение клинических признаков в исследуемой группе представлено в **таблице**.

В исследуемой когорте диагноз СМА 5q был подтвержден у 1 (2%) пациентки методом MLPA-анализа, выявившего делецию экзонов 7—8 гена *SMN1* в гомозиготном состоянии. Клиническая картина включала два ключевых признака: проксимальную мышечную слабость нижних конечностей и генерализованные нейрогенные изменения по данным игольчатой электромиографии (ЭМГ).

Также в ходе молекулярно-генетического исследования у 5 пациентов (10% от общей выборки) выявлена делеция в гене *SMN2*. У остальных пациентов (44 пациентов) не выявлено делеции в генах *SMN1* и *SMN2*.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 32 года, обратилась с жалобами на хроническую боль в позвоночнике (9 баллов по числовой рейтинговой шкале), прогрессирующую слабость в нижних конечностях и общую слабость.

Заболевание имеет медленно прогрессирующее течение с дебютом в раннем возрасте: начало самостоятельной ходьбы с 4 лет. В школьном периоде отмечались трудности при физических нагрузках (таких как приседания, бег, подъем по лестнице), симптомы Говерса при встава-

нии со стула. Слабость в ногах постепенно прогрессирует. По месту жительства пациентка наблюдалась с диагнозом «миопатия неуточненная». В 31 год, после дорожно-транспортного происшествия, пациентку стала беспокоить боль в нижней части спины, с этого времени пациентка перестала самостоятельно ходить.

В неврологическом статусе обращал на себя внимание преимущественно проксимальный периферический нижний парапарез: сила в сгибателях бедра 2 балла справа и 3 балла слева по шкале MRC, разгибание в коленном суставе 4 балла с двух сторон, сгибание в коленном суставе 5 баллов с двух сторон. Разгибатели голени 5 баллов с двух сторон. Пациентка поднималась с приемами Говерса, могла закинуть ногу на ногу только с помощью рук. Сухожильные рефлексы с двуглавой мышцы плеча и коленные были снижены, ахилловы и карпо-радиальные — средней живости. Патологические кистевые и стопные знаки отсутствовали. Все виды чувствительности (болевая, тактильная, вибрационная) оставались интактны. Отмечались напряжение и болезненность параспинальных мышц на поясничном уровне. Симптомы натяжения отрицательные.

Семейный анамнез не был отягощен (родители и три сибса здоровы, двое детей пациентки не имеют неврологической симптоматики).

В биохимическом анализе крови уровень КФК составил 127,9 Ед/л, что в пределах нормы.

**МРТ мышц бедер и голеней.** Наблюдается жировое замещение, преимущественно в передней группе мышц бедер. Преимущественно замещены *mm. vastus lateralis, medialis, intermedius, sartorius, semitendinosus* справа и *m. soleus* на уровне голеней (**рис. 1, 2**). При проведении МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника значимых грыж и про-

Распределение клинических признаков в группе пациентов с недифференцированными нервно-мышечными заболеваниями  
Spectrum of clinical manifestations in patients with undifferentiated neuromuscular diseases

| Клинический признак                                 | Количество пациентов | %  |
|-----------------------------------------------------|----------------------|----|
| Арефлексия                                          | 12                   | 24 |
| Проксимальная мышечная слабость верхних конечностей | 27                   | 50 |
| Проксимальная мышечная слабость нижних конечностей  | 25                   | 54 |
| Фасцикуляции                                        | 10                   | 20 |
| Мышечные гипотрофии                                 | 18                   | 36 |
| Псевдогипертрофия икроножных мышц                   | 1                    | 2  |
| Генерализованные нейрогенные изменения              | 26                   | 52 |
| Повышение уровня КФК                                | 19                   | 38 |

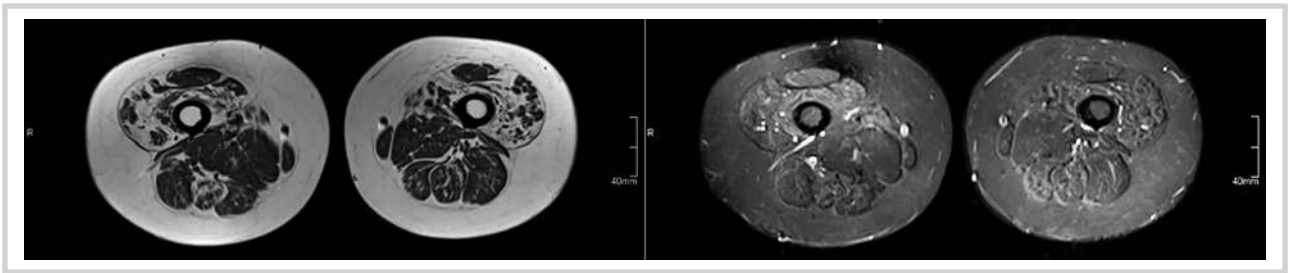


Рис. 1. МРТ мышцы бедер (в режиме T1 слева, STIR справа).  
Fig. 1. MRI of thigh muscles (T1-weighted image on the left, STIR sequence on the right).

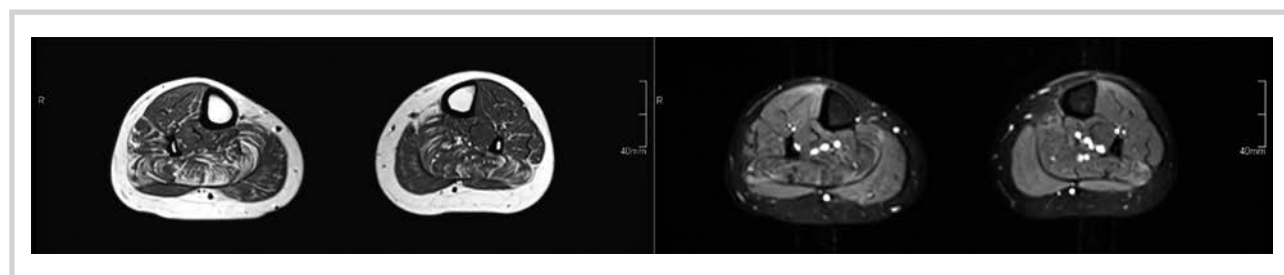


Рис. 2. МРТ мышцы голени (в режиме T1 слева, STIR справа).

Fig. 2. MRI of calf muscles (T1-weighted image on the left, STIR sequence on the right).

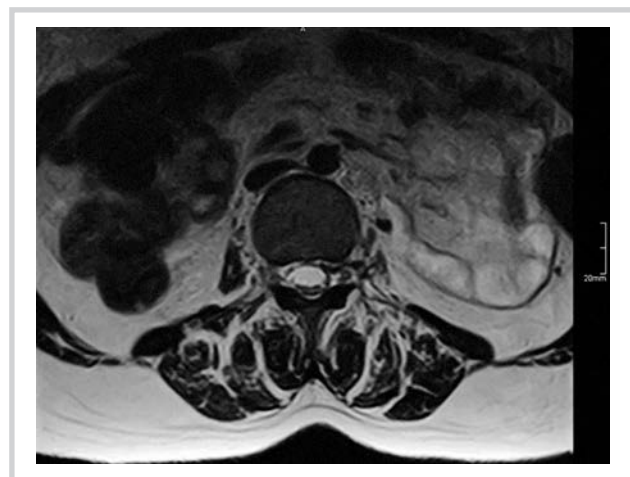


Рис. 3. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника (режим T2).

Fig. 3. MRI of the lumbosacral spine (T2-weighted image).

трузий не выявлено, обращает на себя внимание жировое замещение параспинальных мышц на поясничном уровне (рис. 3).

При проведении игольчатой ЭМГ зарегистрированы признаки генерализованного реиннервационного процесса со сниженным рекрутированием потенциалов двигательных единиц, что указывает на нейрогенный характер поражения. Признаков деннервационного процесса (спонтанной активности) не зарегистрировано. Результат игольчатой ЭМГ в *m.tibialis anterior* представлен на рис. 4.

Исследование проводящей функции нервов выявило снижение амплитуды М-волны в левом малоберцовом нерве при регистрации с *m. extensor digitorum brevis* при сохранном ответе с поверхностного малоберцового нерва. Проводящая функция остальных обследованных нервов не нарушена (большеберцовые нервы, правый малоберцовый нерв, моторные и сенсорные ответы срединных, локтевых нервов). Проведены дополнительные исследования оценки функции мотонейронов: split-hand index > 13 с двух сторон (норма), СМАР-scan в *m. abductor pollicis brevis* — 46 двига-

Длительность ПДЕ

|     | Мин. длит., мс | Макс., длит., мс | Средн. длит., мс | Норма длит., мс | Откл. длит., % | Стадия | Количество ПДЕ |
|-----|----------------|------------------|------------------|-----------------|----------------|--------|----------------|
| Все | 7,98           | 18,5             | 13,4             | 11,0            | +22,0          | IV     | 16             |
| Н/ф | 7,98           | 18,5             | 13,4             |                 |                |        | 15             |
| П/ф | 13,3           | 13,3             | 13,3             |                 |                |        | 1              |

Амплитуда ПДЕ

|     | Мин. ампл., мкВ | Макс., ампл., мкВ | Средн., ампл., мкВ | Норма ампл., мкВ | Откл. ампл., % | Поли-фазн., % |
|-----|-----------------|-------------------|--------------------|------------------|----------------|---------------|
| Все | 395             | 13106             | 4415               | 500—1000         | +489           | 6,3           |
| Н/ф | 395             | 13106             | 4610               |                  |                |               |
| П/ф | 1495            | 1495              | 1495               |                  |                |               |

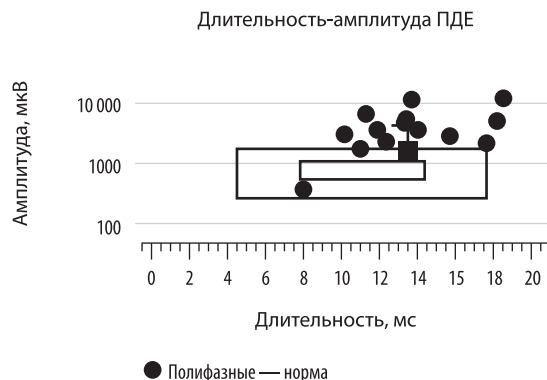
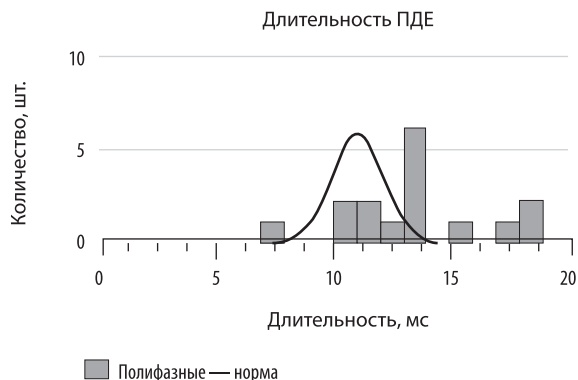


Рис. 4. Параметры потенциалов двигательных единиц в *m. tibialis anterior* справа.

Fig. 4. Motor unit potential parameters in the right tibialis anterior muscle.

тельных единиц (ниже нормы), *MUNIX* в *m. abductor pollicis brevis* — 256 справа и 176 слева (норма).

На основании данных анамнеза (дебют до 18 мес, но с 4 лет пациентка могла ходить самостоятельно, длительное, медленно прогрессирующее течение), клинического осмотра (проксимальный вялый нижний парапарез), данных игольчатой ЭМГ (нейрогенная перестройка) было рекомендовано генетическое исследование. Выявлена делеция 7—8 экзонов гена *SMN1*, подтвержден диагноз СМА 3-го типа (Кугельберга—Веландер).

Задержка диагностики СМА 5q составила 29 лет.

## Заключение

СМА 5q представляет собой одно из наиболее распространенных наследственных нервно-мышечных заболеваний, обусловленное биаллельной делецией гена *SMN1*. В клинической практике встречаются случаи с поздним дебютом и атипичным течением, что затрудняет своевременную диагностику, особенно у взрослых пациентов с недифференцированными нервно-мышечными заболеваниями.

В настоящем исследовании мы проанализировали частоту встречаемости СМА 5q среди 50 взрослых пациентов с неуточненным диагнозом, имеющих минимум один из типичных клинических критериев СМА 5q: это арефлексия, проксимальная мышечная слабость верхних или нижних конечностей, фасцикуляции, мышечные гипотрофии, псевдогипертрофия икроножных мышц, генерализованные нейрогенные изменения и повышение уровня КФК. Молекулярно-генетическое тестирование выявило делецию гена *SMN1* у 1 (2%) пациента. У 5 (10%) пациентов выявлена делеция в гене *SMN2*.

Выявление СМА 5q у взрослых пациентов имеет важное клиническое значение, поскольку в настоящее время доступны патогенетические методы лечения, способные

существенно замедлить прогрессирование заболевания. В нашем клиническом случае поздняя диагностика подчеркивает необходимость включения генетического тестирования в стандартный алгоритм обследования пациентов с прогрессирующей проксимальной мышечной слабостью неясного генеза.

Ограничением нашего исследования является относительно небольшая выборка, в связи с этим нельзя исключить более высокую частоту СМА 5q в общей популяции пациентов с недифференцированными нервно-мышечными заболеваниями. Дальнейшие исследования с большей выборкой и расширенным генетическим тестированием помогут уточнить эпидемиологию СМА 5q среди взрослых пациентов с недифференцированными нервно-мышечными заболеваниями и оптимизировать алгоритмы диагностики.

Полученные данные подчеркивают важность рутинного тестирования на наличие делеций гена *SMN1* у пациентов с неverified нервно-мышечными заболеваниями, что способствует ранней диагностике и повышению эффективности терапии.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования — Петроковская А.В., Гильванова О.В.; сбор и обработка материала — Петроковская А.В., Ткаченко В.Д., Лебедев В.В.; статистический анализ данных — Петроковская А.В.; написание текста — Петроковская А.В., Ткаченко В.Д., Лебедев В.В.; научное редактирование — Дегтерев Д.А., Гильванова О.В.

**Authors contribution:** study design and concept — Petrokovskaia A.V., Gilvanova O.V.; data collection and processing — Petrokovskaia A.V., Tkachenko V.D., Lebedev V.V.; statistical analysis — Petrokovskaia A.V.; text writing — Petrokovskaia A.V., Tkachenko V.D., Lebedev V.V.; scientific editing — Degterev D.A., Gilvanova O.V.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla LH, et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature*. 1990;344(6266):540-541. <https://doi.org/10.1038/344540a0>
- Lapp HS, Freigang M, Hagenacker T, et al. Biomarkers in 5q-associated spinal muscular atrophy—a narrative review. *J Neurol*. 2023;270(9):4157-4178. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11787-y>
- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(2):103-115. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>
- Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy — a literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):124. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>
- Sarv S, Kahre T, Vaidla E, et al. The Birth Prevalence of Spinal Muscular Atrophy: A Population Specific Approach in Estonia. *Front Genet*. 2021;12:796862. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.796862>
- Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(1):27-32. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.134>
- Smith M, Calabro V, Chong B, et al. Population screening and cascade testing for carriers of SMA. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(7):759-766. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201821>
- Zabnenkova VV, Dadali EL, Spiridonova MG, et al. Spinal muscular atrophy carrier frequency In Russian Federation. *ASHG*. 2016:2476W.
- Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015;33(4):831-846. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.004>
- Mercuri E, Sumner CJ, Muntoni F, et al. Spinal muscular atrophy. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):52. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00380-8>
- Nishio H, Niba ET, Saito T, et al. Clinical and Genetic Profiles of 5q- and Non-5q-Spinal Muscular Atrophy Diseases in Pediatric Patients. *Genes (Basel)*. 2024;15(10):1294. <https://doi.org/10.3390/genes15101294>
- Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, et al. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *J Neurol*. 2017;264(7):1465-1473. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8549-1>
- Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the *SMN1* and *SMN2* region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet*. 2004;12(12):1015-1023. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201288>

14. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord.* 2000;10(1):1-9.  
[https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(99\)00055-3](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(99)00055-3)
15. Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain.* 2009;132(Pt 11):3175-3186.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awp236>
16. Kim SH, Lee CS, Lee SR, et al. Diagnostic Journey of Korean Patients with Spinal Muscular Atrophy. *Yonsei Med J.* 2024;65(10):572-577.  
<https://doi.org/10.3349/ymj.2023.0557>
17. Mikhalechuk K, Shchagina O, Chukhrova A, Zabnenkova V, Chausova P, Ryadninskaya N, Vlodavets D, Kutsev SI, Polyakov A. Pilot Program of Newborn Screening for 5q Spinal Muscular Atrophy in the Russian Federation. *Int J Neonatal Screen.* 2023 May 16;9(2):29.  
<https://doi.org/10.3390/ijns9020029>
18. Шпилюкова Ю.А., Иллариошкин С.Н. Спинальная мышечная атрофия у взрослых: проблемы ранней диагностики. *Нервно-мышечные болезни.* 2022;12(4):37-45.  
Shpilyukova YuA, Illarioshkin SN. Adult spinal muscular atrophy: problems of early diagnosis. *Neuromuscular Diseases.* 2022;12(4):37-45. (In Russ.).

Поступила 26.01.2026

Received 26.01.2026

Принята к печати 30.01.2026

Accepted 30.01.2026

## Психогенные расстройства и сексуальные дисфункции у женщин с бесплодием

© Дмитрий Федорович Хритинин<sup>1</sup>, Наталья Николаевна Стеняева<sup>2</sup>, Геннадий Тихонович Сухих<sup>1,2</sup>,  
Александр Иванович Кучинов<sup>1</sup>, Татьяна Алексеевна Назаренко<sup>2</sup>, Елена Анатольевна Калинина<sup>2</sup>,  
Ксения Владиславовна Краснополянская<sup>3</sup>, Алла Анатольевна Гависова<sup>2</sup>, Анна Георгиевна Бурдули<sup>2</sup>,  
Евгений Юрьевич Стеняев<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В.И. Кулакова  
Минздрава России», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии им. ак. В.И. Краснополянского», Москва, Россия;

<sup>4</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

### Резюме

**Цель исследования.** Разработка научно обоснованной системы диагностических и лечебно-профилактических мероприятий по компенсации психогенных психических расстройств и сексуальной дисфункции у женщин с бесплодием, нуждающихся в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

**Материал и методы.** В исследование были включены 597 пациенток, которые проходили терапию методами ВРТ. В работе применялись анамнестический, клинические (психопатологический, сексологический), психометрический, молекулярный и статистический методы исследования.

**Результаты.** У 354 (59,3%) пациенток выявлены психогенные расстройства, представленные преимущественно тревожно-астеническим, тревожно-депрессивным и тревожно-ипохондрическим вариантами невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств (F4). У 109 (18,3%) пациенток установлена сексуальная дисфункция, из них у 87 (79,8%) выявлено одно нарушение сексуальной функции, а у 22 (20,2%) — два и более. Разработаны комплексные программы с применением компьютеризированных медицинских психотехнологий. У 41 (89,1%) пациентки при индивидуальной психотерапии и у 40 (88,9%) — проходивших психотерапию в группе наблюдалась высокая и средняя эффективность проведенной психокоррекции.

**Заключение.** На основании проведенного исследования разработана система диагностических и лечебно-профилактических мероприятий и представлены алгоритмы по коррекции психоэмоциональных нарушений и сексуальной дисфункции у женщин с бесплодием, проходящих программы ВРТ.

**Ключевые слова:** психогенные психические расстройства, сексуальные дисфункции, бесплодие у женщин, репродукция, алгоритмы психотерапии.

### Информация об авторах:

Хритинин Д.Ф. — <https://orcid.org/0000-0002-2652-5169>, e-mail: [chritinin@mail.ru](mailto:chritinin@mail.ru)

Стеняева Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6495-3367>, e-mail: [nataliasten@mail.ru](mailto:nataliasten@mail.ru)

Сухих Г.Т. — <https://orcid.org/0000-0002-7712-1260>, e-mail: [g\\_sukhikh@oparina4.ru](mailto:g_sukhikh@oparina4.ru)

Кучинов А.И. — <https://orcid.org/0000-0001-8445-957X>, e-mail: [anderalexx@mail.ru](mailto:anderalexx@mail.ru)

Назаренко Т.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5823-1667>, e-mail: [t\\_nazarenko@oparina4.ru](mailto:t_nazarenko@oparina4.ru)

Калинина Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1273-8358>, e-mail: [e\\_kalinina@oparina4.ru](mailto:e_kalinina@oparina4.ru)

Краснополянская К.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1275-9220>, e-mail: [ksu0207@mail.ru](mailto:ksu0207@mail.ru)

Гависова А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4700-2786>, e-mail: [a\\_gavisova@oparina4.ru](mailto:a_gavisova@oparina4.ru)

Бурдули А.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-2849-5426>, e-mail: [a\\_burduli@oparina4.ru](mailto:a_burduli@oparina4.ru)

Стеняев Е.Ю. — <https://orcid.org/0009-0001-9301-7535>, e-mail: [lempo1@yandex.ru](mailto:lempo1@yandex.ru)

**Автор, ответственный за переписку:** Стеняева Н.Н. — e-mail: [nataliasten@mail.ru](mailto:nataliasten@mail.ru)

### Как цитировать:

Хритинин Д.Ф., Стеняева Н.Н., Сухих Г.Т., Кучинов А.И., Назаренко Т.А., Калинина Е.А., Краснополянская К.В., Гависова А.А., Бурдули А.Г., Стеняев Е.Ю. Психогенные расстройства и сексуальные дисфункции у женщин с бесплодием. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):74–80. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603174>

## Psychogenic disorders and sexual dysfunctions in women with infertility

© D.F. Chritinin<sup>1</sup>, N.N. Steniaeva<sup>2</sup>, G.T. Sukhikh<sup>1,2</sup>, A.I. Kuchinov<sup>1</sup>, T.A. Nazarenko<sup>2</sup>, E.A. Kalinina<sup>2</sup>, K.V. Krasnopol'skaya<sup>3</sup>,  
A.A. Gavisova<sup>2</sup>, A.G. Burduli<sup>2</sup>, E.Yu. Steniaev<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

## Abstract

**Objective.** To develop an evidence-based system of diagnostic, treatment, and preventive measures to manage psychogenic mental disorders and sexual dysfunction in women with infertility in need of assisted reproductive technology (ART) programs.

**Material and methods.** The study included 597 patients who received ART. The study used history, clinical (psychopathological and sexological), psychometric, molecular, and statistical methods.

**Results.** In 354 (59.3%) patients, psychogenic disorders were identified, with the most common being anxiety-asthenic, anxiety-depressive, and anxiety-hypochondriacal variants of neurotic, stress-related, and somatoform disorders (F4). In 109 (18.3%) patients, sexual dysfunction was diagnosed, of which 87 (79.8%) had one sexual dysfunction, and 22 (20.2%) had two or more. Comprehensive programs using computerized medical psychotechnologies have been developed. In 41 (89.1%) patients receiving individual psychotherapy and in 40 (88.9%) patients receiving group psychotherapy, high and medium effectiveness of the psychocorrection was observed.

**Conclusion.** This study presented a system of diagnostic and therapeutic measures and algorithms for the treatment of psycho-emotional disorders and sexual dysfunction in women with infertility undergoing ART programs.

**Keywords:** psychogenic mental disorders, sexual dysfunctions, infertility in women, reproduction, psychotherapy algorithms.

## Information about the authors:

Chritinin D.F. — <https://orcid.org/0000-0002-2652-5169>, e-mail: chritinin@mail.ru

Steniaeva N.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6495-3367>, e-mail: nataliasten@mail.ru

Sukhikh G.T. — <https://orcid.org/0000-0002-7712-1260>, e-mail: g\_sukhikh@oparina4.ru

Kuchinov A.I. — <https://orcid.org/0000-0001-8445-957X>, e-mail: anderalexx@mail.ru

Nazarenko T.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5823-1667>, e-mail: t\_nazarenko@oparina4.ru

Kalinina E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1273-8358>, e-mail: e\_kalinina@oparina4.ru

Krasnopol'skaya K.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1275-9220>, e-mail: ksu0207@mail.ru

Gavisova A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4700-2786>, e-mail: a\_gavisova@oparina4.ru

Burduli A.G. — <https://orcid.org/0000-0002-2849-5426>, e-mail: a\_burduli@oparina4.ru

Steniaev E.Yu. — <https://orcid.org/0009-0001-9301-7535>, e-mail: lempo1@yandex.ru

**Corresponding author:** Steniaeva N.N. — e-mail: nataliasten@mail.ru

## To cite this article:

Chritinin DF, Steniaeva NN, Sukhikh GT, Kuchinov AI, Nazarenko TA, Kalinina EA, Krasnopol'skaya KV, Gavisova AA, Burduli AG, Steniaev EYu. Psychogenic disorders and sexual dysfunctions in women with infertility. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):74–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603174>

В последние десятилетия тенденции в репродуктивном поведении населения представлены, прежде всего, отсроченным родительство, что приводит к значительному увеличению количества супружеских пар, страдающих бесплодием и применяющих вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) для его преодоления [1–5].

Несмотря на преобладание у современных женщин установок на самореализацию в профессии и карьере, материнство для женщин остается значимой социально-психологической функцией [6, 7].

Бесплодие создает длительную мучительно переживаемую стрессовую ситуацию для семьи, значительно влияет на благополучие, сексуальные и брачные отношения, репродуктивную эффективность, нередко приводит к дезадаптации и формированию психических расстройств тревожно-депрессивного спектра, семейно-сексуальной дисгармонии и психосексуальной дисфункции [8–12].

Необходимо включение в практику мультидисциплинарной медицинской помощи научно обоснованных коррекционных программ по компенсации психогенных психических расстройств и сексуальной дисфункции у женщин с бесплодием, проходящих лечение в центрах репродукции [13, 14].

Цель исследования — разработка научно обоснованной системы лечебно-профилактических мероприятий по компенсации психогенных психических расстройств и сексуальной дисфункции у женщин с бесплодием, нуждающихся в программах ВРТ.

Задачами исследования являлись: изучение особенностей сексуального функционирования у пациенток с бесплодием и коморбидными гинекологическими заболеваниями

путем скрининга для оценки потребности в сексологической помощи; выявление на основании клинко-психопатологического и клинко-сексологического исследования не-психотических психических расстройств и психосексуальных дисфункций у пациенток с бесплодием, нуждающихся в программах ВРТ; определение клинических вариантов и механизмов формирования психосексуальных дисфункций у пациенток с бесплодием, проходящих программы ВРТ; разработка, апробация и оценка результатов целевых программ психосексуальной коррекции с применением современных широкодоступных технических средств у пациенток с бесплодием, проходящих программы ВРТ; разработка алгоритмов диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при психосексуальных дисфункциях у пациенток с бесплодием в программах ВРТ.

## Материал и методы

В исследование включены 597 пациенток, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

**Критерии включения:** наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании, возраст 18–45 лет, устойчивые семейно-сексуальные отношения в паре, соответствие состояния пациенток критериям МКБ-10 для женского бесплодия (N97.0–N97.4, N97.8, N97.9).

**Критерии исключения:** возраст младше 18 и старше 45 лет, беременность и лактация, бесплодие, обусловленное аномалиями развития репродуктивных органов, опу-

хотя бы гипоталамуса, гипоталамуса, психическая патология психотического уровня, депрессивные расстройства тяжелой степени (тяжелый депрессивный эпизод), психические заболевания, в том числе эпилепсия, лечение психотропными препаратами в настоящее время, синдром зависимости вследствие употребления психоактивных веществ, злокачественные новообразования любой этиологии в настоящее время.

Пациентки прошли однократно регламентированное амбулаторное обследование перед программой ВРТ.

В работе применялись клинко-анамнестический, клинко-психопатологический, клинко-сексологический, психометрический, молекулярный, статистический методы исследования. Психометрическое обследование проводилось с помощью Опросника выраженности психопатологической симптоматики (Symptom check list-90-revised — scl-90-r) [15], шкалы Мюнхенский личностный тест (МЛТ) [16], Опросника депрессивной симптоматики Бека [17], шкалы реактивной и личностной тревожности Спилбергера—Ханина [18], индекса женской сексуальной функции (ИЖСФ) [19], шкалы сексуального дистресса у женщин (FSDS-R) [20].

Процедуры исследования одобрены локальным Этическим комитетом.

**Статистический анализ.** Математико-статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS версия 22, а также Attastat и Origin с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Результаты считались значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст пациенток по данным общего и клинического анамнеза составил 35,6 (9,1) года, раннего репродуктивного возраста были 254 (42,5%) пациентки, позднего — 343 (57,5%). На момент обращения за помощью состояли в официальном браке 483 (80,9%) пациенток. Выборка характеризовалась высоким социально-трудовым статусом (работали 406 (68,0%) пациенток) и уровнем образования (оконченное и неоконченное высшее образование — у 489 (81,9%)).

У 283 (47,4%) пациенток в анамнезе наблюдались воспалительные гинекологические заболевания (по МКБ-10 — N70—N77), у 229 (38,4%) — невоспалительные гинекологические заболевания (по МКБ 10 — N80—N98), в том числе эндометриоз у 126 (21,1%). У 187 (31,3%) пациенток, согласно данным опросника ИЖСФ, установлено сниженное сексуальное функционирование ( $\Sigma < 26,55$ ).

У 294 (83,1%) пациенток установлены преморбидные личностные особенности на уровне акцентуаций, которые были представлены тревожным типом у 68 (19,2%), зависимым — у 58 (16,4%), истерическим — у 87 (24,6%), ананкастным — у 25 (7,1%), параноидным — у 23 (6,5%), шизоидным — у 33 (9,3%).

У 354 (59,3%) пациенток по данным клинко-психопатологического обследования выявлены психогенные расстройства. Клинко-динамическое наблюдение за пациентками, включенными в исследование, осуществлялось на протяжении 6 мес. Тревожные расстройства (F41) установлены у 168 (47,5%) пациенток. Доминирующими клиническими признаками расстройства у пациенток являлись психические и соматические симптомы тревоги в сочетании

с симптоматикой депрессии, соматизированного, диссоциативного или обсессивно-компульсивного расстройств. У обследованных женщин наблюдались: пониженный уровень настроения, повышенная раздражительность, чувствительность в межличностном общении, подозрительность, чувство опустошенности, мышечное напряжение, болевые ощущения различной локализации. Наряду с этим у пациенток обнаруживались тревожные опасения неудачи, чувство безнадежности проводимых процедур, идеи самоосуждения в связи с запоздалым обращением к специалистам, приобретающие навязчивый характер.

У 75 (21,2%) пациенток выявлены расстройства адаптации (F43.2), которые были представлены смешанной тревожной и депрессивной реакцией. Расстройство преимущественно формировалось у пациенток с акцентуацией личности по астеническому типу, которое проявлялось ощущением собственного бессилия, тревожными опасениями распада брачных отношений, отсутствием чувства самодостаточности, выраженной эмоциональной лабильностью. Выраженное чувство тревоги, нарастающее внутреннее беспокойство, спад настроения усиливались в течение нескольких месяцев после установления диагноза бесплодия, отсутствие результатов лечебных процедур приводило к формированию идей об отсутствии перспективы беременности и рождения ребенка.

У 42 (11,9%) исследованных женщин в рамках ипохондрического расстройства (F45.2) наблюдалась эмоционально окрашенная тревожная фиксация на нестойких, трудно дифференцируемых патологических ощущениях в различных частях тела. Сексуальная ангедония, характерная для данной группы пациенток, формировалась на фоне дезактуализации половой жизни. У них наблюдались тревожно-депрессивные реакции, социальная дезадаптация, сужение круга привычных интересов и постепенное доминирование идей о здоровье, имеющих навязчивый характер, побуждающих к разнообразному обследованию.

У 35 (9,9%) женщин с недифференцированным соматоформным расстройством (F45.1) отмечались неяркие проявления сенестопатии в виде болезненных явлений различной локализации, тошноты, нарушения дефекации и др.

У 34 (9,6%) пациенток диагностирована неврастения (F48.0). Они предъявляли жалобы на повышенную утомляемость и снижение работоспособности, могли легко включаться в конфликты и ссоры, фиксировались на психотравмирующих событиях. Клиническая картина расстройства характеризовалась общей слабостью, эмоциональной неустойчивостью, незначительными тревожными и депрессивными проявлениями.

У 109 (18,3%) пациенток установлена сексуальная дисфункция ( $\Sigma \text{ИЖСФ} < 26,55$ ), из них у 87 (79,8%) выявлено нарушение более 6 мес одной составляющей сексуальной функции (снижение сексуального влечения либо нарушение сексуального возбуждения, оргазмическая дисфункция, нарушение lubricации, диспареуния, вагинизм), а у 22 (20,2%) — двух и более. Эти пациентки предъявляли жалобы на сексуальное здоровье, возникшую семейно-сексуальную дисгармонию, активно обращались за сексологической помощью.

У 78 (13,1%) пациенток сексологические нарушения выявлены на доклиническом уровне. Наличие симптомов психосексуальной дисфункции подтверждено низкими показателями по отдельным доменам и общего балла ( $\Sigma \text{ИЖСФ} < 26,55$ ). Несмотря на сниженное психосексуаль-

ное функционирование, данные пациентки при расспросе, подтверждая наличие сексуальных нарушений, отрицали наличие сексуального дистресса, что являлось важным диагностическим критерием. В этой группе активно за сексологической помощью обращались пациентки, у которых нарушались отношения в паре и возникала угроза разрыва отношений. Остальные не проявляли готовность к сексологическому консультированию. У 410 (68,7%) пациенток нарушения сексуального функционирования не установлены.

В ходе клинико-сексологического исследования определены преимущественно сочетанные варианты сексуальных нарушений. Снижение сексуального влечения клинически характеризовалось низким интересом к сексуальной сфере, отсутствием гедонистической составляющей интимной близости, уменьшением спонтанности сексуальных контактов, а также доминированием несексуальной мотивации половой близости. Снижение либидо наблюдалось на фоне длительного бесплодия, применения гормональных препаратов. Как правило, оно сопровождалось низким сексуальным возбуждением, недостаточной смазкой, болью во время интимной близости. Неудовлетворенность сексуальными событиями подавляла сексуальный интерес, у пациенток формировались интрапсихические конфликты, психологические защиты по типу вытеснения и обесценивания гедонистического компонента, фиксации только на репродуктивном компоненте сексуальной функции. Сексуальная активность в паре сохранялась благодаря ценностному отношению к браку и партнерству, несмотря на то, что эти нарушения приводили к семейно-сексуальной дезадаптации.

Нарушения оргазма наблюдались преимущественно во время коитуса. У исследованных женщин, как правило, отсутствовала вагинальная оргастичность, снижались возбудимость и яркость ощущений при дополнительной клиторальной стимуляции, после половой близости сохранялась длительная фрустрация, отсутствовала психологическая удовлетворенность.

Сексуальная боль наблюдалась у пациенток с бесплодием на фоне эндометриоза. Для них было характерно формирование глубокой диспареунии. Сексуальная болевая дисфункция сначала имела выраженный периодический характер, преимущественно перед менструацией. Постепенно симптомы тазовой боли нарастали, усиливались во время эмоционального напряжения, приобретали постоянный характер.

Жалобы исследуемых женщин на ощущение дискомфорта, сухости и боли фиксировались при недостаточности генитальной реакции. Естественная смазка при половой близости запаздывала и была недостаточна.

При изучении особенностей психосексуального развития установлено, что у 96 (88,1%) пациенток с клинически выраженной сексуальной дисфункцией и у 63 (80,8%) — с доклиническими формами психосексуальных нарушений наблюдалась слабая и ослабленный вариант средней половой конституции.

Половое самосознание у всех пациенток с сексуальной дисфункцией соответствовало женскому полу. Половое поведение на фоне задержки психосексуального развития и слабой половой конституции у пациенток формировалось по фемининному типу, а при средней половой конституции и асинхронии полового и психосексуального развития — в виде кроссполовой акцентуации полового поведения.

При исследовании особенностей становления сексуального влечения выявлена задержка формирования платони-

ческого либидо у 42 (38,5%) пациенток, которое смещалось на пубертатный период, и сексуального либидо у 49 (45,0%).

Проведенное психометрическое исследование с использованием опросника SCL-90 позволило установить различия выраженности психопатологической симптоматики у пациенток, проходящих программы ВРТ. При наличии сексуальной дисфункции у пациенток фиксировались более высокие показатели по доменам «тревожность» ( $p=0,03$ ), «депрессия» ( $p=0,00$ ), «сенситивность» ( $p=0,02$ ), «навязчивость» ( $p=0,01$ ), «враждебность» ( $p=0,02$ ). Анализ полученных данных позволил определить повышенный уровень изученных психопатологических проявлений в сравнении с показателями нормы.

Сравнительный анализ результатов шкалы МЛТ также показал, что у пациенток с сексуальными нарушениями ниже показатели по доменам «толерантность к фрустрации» ( $p<0,001$ ), «экстраверсия» ( $p<0,001$ ), выше — по доменам «эзотерические тенденции» ( $p<0,04$ ), «невротизм» ( $p<0,01$ ), чем у пациенток без сексуальной дисфункции. Это свидетельствует о том, что сексуальная дисфункция у пациенток ассоциирована с невротическим складом личности.

Проведено исследование прогностической значимости изученных психопатологических и личностных характеристик у данной группы пациенток. На основании ROC-анализа установлено, что как предиктор формирования сексуальной дисфункции можно рассматривать низкие показатели домена опросника МЛТ «экстраверсия» — AUC 0,293 95% ДИ 0,195; 0,392 (рис. 1 на цв. вклейке).

Проведено исследование эффективности разработанных для коррекции психосексуальных нарушений комплексных программ с применением компьютеризированных медицинских психотехнологий [21] у 134 пациенток, проходящих программы ВРТ.

Лечебные программы основаны на подходах когнитивно-поведенческой и рациональной психотерапии, содержат дыхательные техники, приемы аутотренинга с отработкой навыков релаксации, а также специально разработанные психокоррекционные программы [22], направлены на формирование эмоционально положительного отношения к ситуации сексуальной близости и партнеру, укрепление семейно-сексуальных отношений.

Используемые программы включают аудиальные (АПК) и аудиовизуальные (А-ВПК) психокоррекционные модули, содержащие неосознаваемые суггестивные установки, и предназначены для психотерапевтического сопровождения пациенток с бесплодием, планирующих беременность методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Лечебные программы, проводимые в индивидуальном и групповом форматах, позволяют нормализовать эмоциональное и психофизиологическое состояние пациенток, сформировать положительную перспективу лечения, а также повысить эффективность комплекса терапевтических процедур, включающих ЭКО.

Используемые в лечебных программах компьютерные психотехнологии усиливают суггестивное воздействие и повышают уровень восприятия коррекционной информации. Воспроизведение аудиовизуального ряда посредством любых известных устройств, таких как персональные компьютеры и т.п., позволяет воздействовать непосредственно на неосознаваемую сферу психики через слуховой и зрительный анализаторы в соответствии с целевым назначением психотерапевтического вмешательства.

Эффективность коррекции сексуальных дисфункций, *n* (%)Effectiveness of treatment for sexual dysfunctions, *n* (%)

| Сексуальные дисфункции              | Психотерапия в группе ( <i>n</i> =46) | Индивидуальная психотерапия ( <i>n</i> =47) |
|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|
| Сниженное сексуальное влечение      | 23 (88,5)                             | 27 (87,1)                                   |
| Сексуальная ангедония               | 11 (84,6)                             | 12 (80,0)                                   |
| Недостаточность генитальной реакции | 11 (78,6)                             | 11 (84,6)                                   |
| Оргазмическая дисфункция            | 19 (79,2)                             | 21 (75,0)                                   |
| Диспареуния                         | 13 (81,3)                             | 11 (73,3)                                   |

Результативность терапии оценивалась среди пациентов, реализовавших лечебную программу. Критерии клинической эффективности психотерапии психосексуальных расстройств основывались на биопсихосоциальном подходе с учетом позитивной динамики в соматическом и психическом состоянии пациенток, а также восстановления семейно-сексуального функционирования. Нивелирование психоэмоциональных нарушений, устранение сексуального дистресса и клинических проявлений сексуальной дисфункции, подтвержденные результатами динамического скрининга с помощью опросников, рассматривались как положительная динамика состояния пациенток и эффективность проведенной психокоррекции. У пациенток после проведенного как индивидуально, так и в группе лечения наблюдался терапевтический эффект (см. таблицу).

После проведенной коррекции психосексуальной дисфункции в обеих терапевтических группах установлено увеличение среднего показателя ИЖСФ по всем доменам и общего показателя до уровня, соответствующего нормативному сексуальному функционированию ( $\Sigma$ ИЖСФ>26,55) ( $p<0,001$ ). По результатам опросника FSDS-R в обеих терапевтических группах установлено снижение сексуального дистресса ( $p<0,001$ ) после лечения. Положительный эффект сохранялся через 1 мес после проведенной коррекции ( $p<0,001$ ).

Согласно данным шкалы Бека, исходно у пациенток выраженность депрессивной симптоматики была преимущественно на уровне субдепрессии (10—15 баллов): в группе с индивидуальной терапией — у 34 (73,9%), при терапии в группе — у 32 (71,1%).

После проведенной психокоррекции у большей части пациенток в терапевтических группах отсутствовали депрессивные симптомы (0—9 баллов по шкале Бека): в группе с индивидуальной психотерапией — у 31 (67,4%), среди прошедших терапию в группе — у 29 (64,4%), что подтвердило психогению в генезе депрессивных нарушений. Через 1 мес положительные результаты в терапевтических группах преимущественно сохранились. Сравнительный анализ динамики показателей личностной и реактивной тревожности по опроснику Спилбергера—Ханина до начала лечебных мероприятий установил сопоставимую умеренную выраженность проявлений тревоги у пациенток в исследуемых терапевтических группах.

После проведенной индивидуальной терапии и психотерапии в группе выявлена тенденция снижения личностной тревожности ( $p=0,09$  и  $p=0,053$  соответственно) и реактивной тревоги, терапевтический эффект сохранялся в течение 1 мес после проведенного лечения.

Проведена сравнительная оценка эффективности терапевтических мероприятий в групповом и индивидуальном форматах, включающих АПК, А-ВПК программы неосознаваемого аудиовизуального воздействия.

Высокая и средняя эффективность проведенной психокоррекции с использованием АПК, А-ВПК программ неосознаваемого воздействия установлена у 41 (89,1%) пациентки при индивидуальной психотерапии и у 40 (88,9%) — проходивших психотерапию в группе. Эффективность терапевтических вмешательств в индивидуальном и групповом форматах была сопоставимой ( $p=0,99$ ).

Пациентки в обеих терапевтических группах отмечали значительное улучшение состояния: повышение фона настроения, редукцию тревожных опасений, ожиданий, повышение энергетического потенциала, формирование лечебной перспективы, редукцию фиксированных мыслей о своей несостоятельности, бесперспективности брачных отношений, негативном отношении партнера. Активация сексуального функционирования оживляла семейно-сексуальные отношения, появлялась спонтанность, улучшались сексуальные реакции, в целом нивелировались дисгармоничные отношения в паре, что способствовало семейно-сексуальной адаптации.

## Обсуждение

В последние десятилетия предложены различные специализированные модели для сексуального консультирования, в том числе PLISSIT (Разрешение, Ограниченная информация, Конкретное предложение и Интенсивная терапия), показавшие эффективность и у пациенток клиник репродукции [23, 24]. Также известны методики краткого онлайн-психологического вмешательства для женщин с расстройством сексуального интереса/расстройством возбуждения [25], показавшие в целом положительные результаты в восстановлении сексуального функционирования и улучшения партнерских отношений.

С. Günzler и соавт. [25] провели систематический обзор, включивший анализ 17 рандомизированных клинических исследований, в которых изучали эффективность терапевтических вмешательств при женской сексуальной дисфункции. Основные критерии результатов включали психометрически подтвержденные шкалы, дневниковые записи, интервью и вульварный алгезиометр. В исследованиях использовалась либо концепция Мастерса и Джонсона, либо программа когнитивно-поведенческой терапии. Оба подхода показали значительные улучшения по сравнению с контрольной группой. Авторы сообщили, что традиционные сексуальные терапевтические концепции доказали свою эффективность в лечении женской сексуальной дисфункции.

В результате проведенной нами психокоррекции с использованием современных компьютерных психотехнологий наблюдалась значимая положительная динамика состояния у пациенток с клинической и субклинически вы-

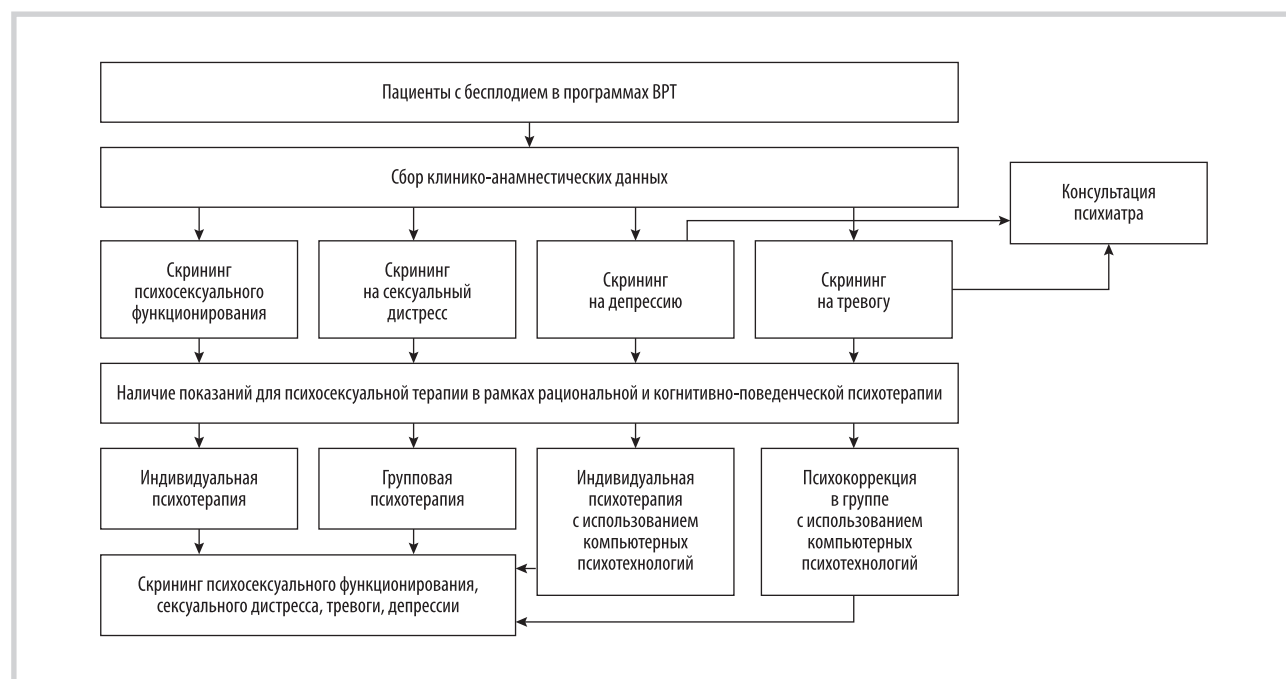


Рис. 2. Алгоритм диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у исследуемых пациенток.

Fig. 2. Algorithm for diagnosis, treatment, and prevention for the studied patients.

раженными психосексуальными дисфункциями в виде сниженного сексуального влечения, сексуальной ангедонии, недостаточности генитальной реакции, оргазмической дисфункции, диспареунии; терапевтический эффект сохранялся более 1 мес после окончания психокоррекции в 90% случаев, что позволяет рекомендовать данный метод для лечения психосексуальных дисфункций у женщин, проходящих программы ВРТ. Также в результате психокоррекции у исследуемых пациенток установлено увеличение показателей по всем доменам опросника ИЖСФ, увеличение общего показателя до уровня, соответствующего нормативному сексуальному функционированию ( $\Sigma\text{ИЖСФ} > 26,55$ ) ( $p < 0,001$ ); по данным FSDS-R — снижение показателей сексуального дистресса ( $p < 0,001$ ) в обеих терапевтических группах; положительный эффект сохранялся более 1 мес ( $p < 0,001$ ).

На основании комплексного исследования установлены особенности психосексуального функционирования пациенток с бесплодием и выявлены закономерные взаимосвязи между высокой гинекологической заболеваемостью и сниженным психосексуальным функционированием. Бесплодие у женщин ассоциировано со снижением сексуальной активности и показателей психосексуального функционирования ( $p < 0,05$ ), шанс снижения психосексуального функционирования ( $\text{ИЖСФ} \leq 26,55$ ) при бесплодии у пациенток в 1,54 раза выше в сравнении с фертильными женщинами ( $\text{ОШ} = 1,54$ , 95% ДИ 1,19; 1,99). Особенности механизмов формирования психосексуальных дисфункций у пациенток определяются дезадаптацией в условиях хронического стресса в связи с бесплодием и его лечением. Психосоматические расстройства, затрагивающие сексуальную сферу, сочетаются с тревожно-депрессивными, астенодепрессивными расстройствами невротического уровня и формируют коморбидную патологию.

На основании проведенного исследования предложены алгоритмы диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при различных клинических вариантах сексуальных дисфункций и психоэмоциональных нарушений у пациенток с бесплодием, проходящих лечение методами ВРТ (рис. 2).

## Заключение

Разработанные комплексные лечебно-профилактические программы для коррекции психосексуальных дисфункций, включающие современные компьютерные психотехнологии (АПК- и А-ВПК программы) в рамках рациональной и когнитивно-поведенческой психотерапии, обеспечивают высокую эффективность и могут быть рекомендованы для медицинских учреждений, оказывающих помощь пациенткам с бесплодием, проходящим программы ВРТ.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования — Хритинин Д.Ф., Стеняева Н.Н., Сухих Г.Т.; сбор и обработка материала — Стеняева Н.Н., Гависова А.А., Бурдули А.Г., Стеняев Е.Ю.; статистический анализ данных — Стеняева Н.Н., написание текста — Стеняева Н.Н., Кучинов А.И.; научное редактирование — Назаренко Т.А., Калинина Е.А., Краснопольская К.В.

**Authors contribution:** study design and concept — Chritinin D.F., Steniaeva N.N., Sukhikh G.T.; data collection and processing — Steniaeva N.N., Gavisova A.A., Burduli A.G. Steniaev E.Yu.; statistical analysis — Steniaeva N.N.; text writing — Steniaeva N.N., Kuchinov A.I.; scientific editing — Nazarenko T.A., Kalinina E.A., Krasnopol'skaya K.V.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Temmesen CG, Faber Frandsen T, Svarre-Nielsen H, et al. Women's reflections on timing of motherhood: a meta-synthesis of qualitative evidence. *Reprod Health*. 2023;20(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12978-022-01548-x>
2. Magnus MC, Skåra KH, Carlsen EO, et al. Use of assisted reproductive technologies for male and female infertility and perinatal outcomes. *Fertil Steril*. 2025;124(2):270-280. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2025.02.013>
3. Oh HJ, Shin G. The meaning of repeated assisted reproductive technologies failures experienced of older infertile women. *Front Reprod Health*. 2025;7:1515086. <https://doi.org/10.3389/frph.2025.1515086>
4. Zhang X, Chambers GM, Venetis C, et al. Perinatal and infant outcomes after assisted reproductive technology treatment for endometriosis alone compared with other causes of infertility: a data linkage cohort study. *Fertil Steril*. 2025;123(5):846-855. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.12.007>
5. Sun J, Sun B, Sun X, et al. Emotional distress and assisted reproductive technology outcomes among women with unexplained infertility: a nested case-control study. *Arch Womens Ment Health*. 2025;28(5):1241-1250. <https://doi.org/10.1007/s00737-025-01597-8>
6. Захарова Е.И. Психология освоения родительства: науч. моногр. М.: ИИУ МГОУ. 2014;5-83. Zakharova EI. *Psikhologiya osvoeniya roditel'stva*: nauch. monogr. M.: IIU MGOU. 2014;5-83. (In Russ.).
7. Yopo Diaz M, Cabib I. Reproductive wathood: An exploratory cohort study of changes in the transition to motherhood in Chile. *Adv Life Course Res*. 2025;64:100675. <https://doi.org/10.1016/j.alcr.2025.100675>
8. Braverman AM, Davoudian T, Levin IK, et al. Depression, anxiety, quality of life, and infertility: a global lens on the last decade of research. *Fertil Steril*. 2024;121(3):379-383. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.01.013>
9. Zhou X, Liang S, Ji D, et al. Analysis of emotional fluctuations in infertile women during ART treatment: the impact of ovarian hyperstimulation. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2025;46(1):2500929. <https://doi.org/10.1080/0167482X.2025.2500929>
10. Lu Q, Cheng Y, Zhou Z, et al. Effects of emotions on IVF/ICSI outcomes in infertile women: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2025;42(4):1083-1099. <https://doi.org/10.1007/s10815-025-03388-7>
11. Park JC. Assessment of anxiety, depression, and sexual dysfunction in women undergoing fertility treatment. *Clin Exp Reprod Med*. 2025;52(1):38-43. <https://doi.org/10.5653/cerm.2024.07465>
12. Тювина Н.А., Николаевская А.О. Роль психологических и психопатологических факторов в генезе идиопатического бесплодия. *Психиатрия*. 2022;20(1):110-119. Tyuvina NA, Nikolaevskaya AO. The role of psychological and psychopathological factors in the genesis of idiopathic infertility. *Psihiatriya*. 2022;20(1):110-119. (In Russ.).
13. Abdollahpour S, Taghipour A, Mousavi Vahed SH, et al. The efficacy of cognitive behavioural therapy on stress, anxiety and depression of infertile couples: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2022;42(2):188-197. <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1904217>
14. Koohchaksaraei FY, Simbar M, Khoshnoodifar M, et al. Interventions promoting mental health dimensions in infertile women: a systematic review. *BMC Psychol*. 2023;11(1):254. <https://doi.org/10.1186/s40359-023-01285-1>
15. Тарабрина Н.В. Адаптация методики: Опросник выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List-90-Revised — SCL-90-R). Институт психологии РАН, 2001 г. Tarabrina NV. *Adaptatsiya metodiki: Oprosnik vyrazhennosti psihopatologicheskoy simptomatiki (Symptom Check List-90-Revised — SCL-90-R)*. Institut psikhologii RAN, 2001. (In Russ.). <https://www.sites.google.com/site/test300m/sci>
16. Von Zerssen L, Pfister H, Koeller DM. The Munich Personality Test (MPT)—a short questionnaire for self-rating and relatives' rating of personality traits: formal properties and clinical potential. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1988;238(2):73-93. <https://doi.org/10.1007/BF00452782>
17. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
18. Психологические тесты для профессионалов. Сост. Гребень Н.Ф. Минск: Соврем. shk. 2007;496. *Psihologicheskie testy dlya professionalov*. Sost. Greben' N.F. Minsk: Sovrem. shk. 2007;496. (In Russ.).
19. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000;26(2):191-208. <https://doi.org/10.1080/009262300278597>
20. Derogatis LR, Rosen R, Leiblum S, et al. The Female Sexual Distress Scale (FSDS): initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal distress in women. *J Sex Marital Ther*. 2002;28(4):317-330. <https://doi.org/10.1080/00926230290001448>
21. Смирнов И.В., Безносюк Е.В., Журавлев А.Н. Психотехнологии. Компьютерный психосемантический анализ и психокоррекция на неосознанном уровне. М.: «Прогресс» — «Культура», 1995;416. Smirnov IV, Beznosyuk EV, Zhuravlev AN. *Psihotekhnologii. Komp'yuternyy psihosemanticheskiy analiz i psihokorreksiya na neosoznavaemom urovne*. M.: «Progress» — «Kul'tura». 1995;416. (In Russ.). URL: <https://gigabaza.ru/doc/87209pal.html>
22. Стеняева Н.Н., Кучинов А.И., Хритинин Д.Ф. Патент на изобретение №2756158. Способ психофизиологического воздействия. Заявка №2020142150. Приоритет изобретения 21 декабря 2020 г. Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 28 сентября 2021 г. Stenyaeva NN, Kuchinov AI, Khritinin DF. *Patent na izobretenie №2756158. Spособ psihofiziologicheskogo vozdeystviya. Zayavka №2020142150*. Priority of the invention: December 21, 2020. Date of state registration in the State Register of Inventions of the Russian Federation: September 28, 2021. (In Russ.).
23. Cicek OS, Dogan GA, Senturk EA. The Effect of Sexual Counseling Based on PLISSIT and EX-PLISSIT Models on Sexual Function, Satisfaction, and Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Sex Behav*. 2024;53(9):3485-3513. <https://doi.org/10.1007/s10508-024-02898-2>
24. Frühauf S, Gerger H, Schmidt HM, et al. Efficacy of psychological interventions for sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Sex Behav*. 2013;42(6):915-933. <https://doi.org/10.1007/s10508-012-0062-0>
25. Günzler C, Berner MM. Günzler C, et al. Efficacy of psychosocial interventions in men and women with sexual dysfunctions — a systematic review of controlled clinical trials: part 2 — the efficacy of psychosocial interventions for female sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2012;9(12):3108. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02965.x>

Поступила 27.04.2024

Received 27.04.2024

Принята к печати 05.12.2025

Accepted 05.12.2025

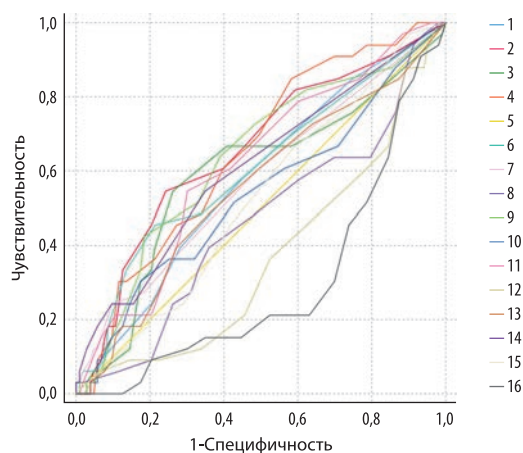


**Рис. 1. ROC-кривые личностных и психопатологических характеристик у пациенток с психосексуальной дисфункцией.**

1 — враждебность, 2 — депрессия, 3 — навязчивость, 4 — невротизм, 5 — опорная линия, 6 — паранойяльность, 7 — психотизм, 8 — ригидность, 9 — сенситивность, 10 — соматизация, 11 — тенденция к изоляции, 12 — толерантность к фрустрации, 13 — тревожность, 14 — фобия, 15 — эзотерические тенденции, 16 — экстраверсия.

**Fig. 1. ROC curve of personal and psychopathological characteristics in patients with psychosexual dysfunction.**

1 — hostility; 2 — depression; 3 — obsession; 4 — neuroticism; 5 — reference line; 6 — paranoia; 7 — psychoticism; 8 — rigidity; 9 — sensitivity; 10 — somatization; 11 — tendency to isolation; 12 — tolerance to frustration; 13 — anxiety; 14 — phobia; 15 — esoteric tendencies; 16 — extraversion.

К статье *Р.Н. Мустафина «Особенности поражения головного мозга у больных туберозным склерозом из Республики Башкортостан»*

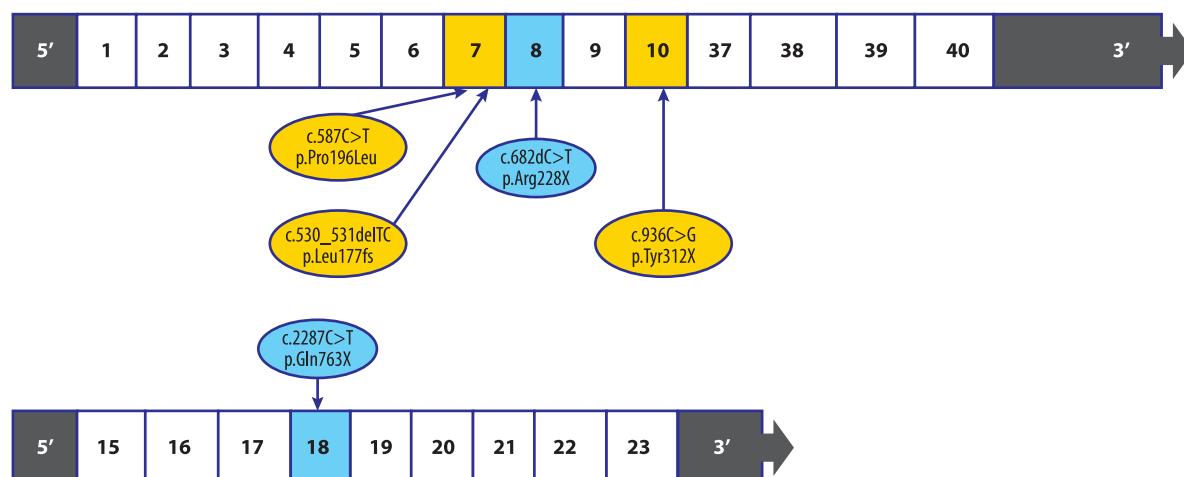


Рис. 3. Мутации в гене *TSC1* у больных ТС из РБ.

Здесь и на рис. 4: желтым обозначены впервые в мире выявленные мутации у больных ТС, синим — ранее описанные у больных ТС из других стран.

Fig. 3. *TSC1* gene mutations in TS patients in the Republic of Bashkortostan.

Here and in Fig. 4: yellow indicates the world's first identified mutations in patients with TS, and blue indicates mutations previously reported in TS patients in other countries.

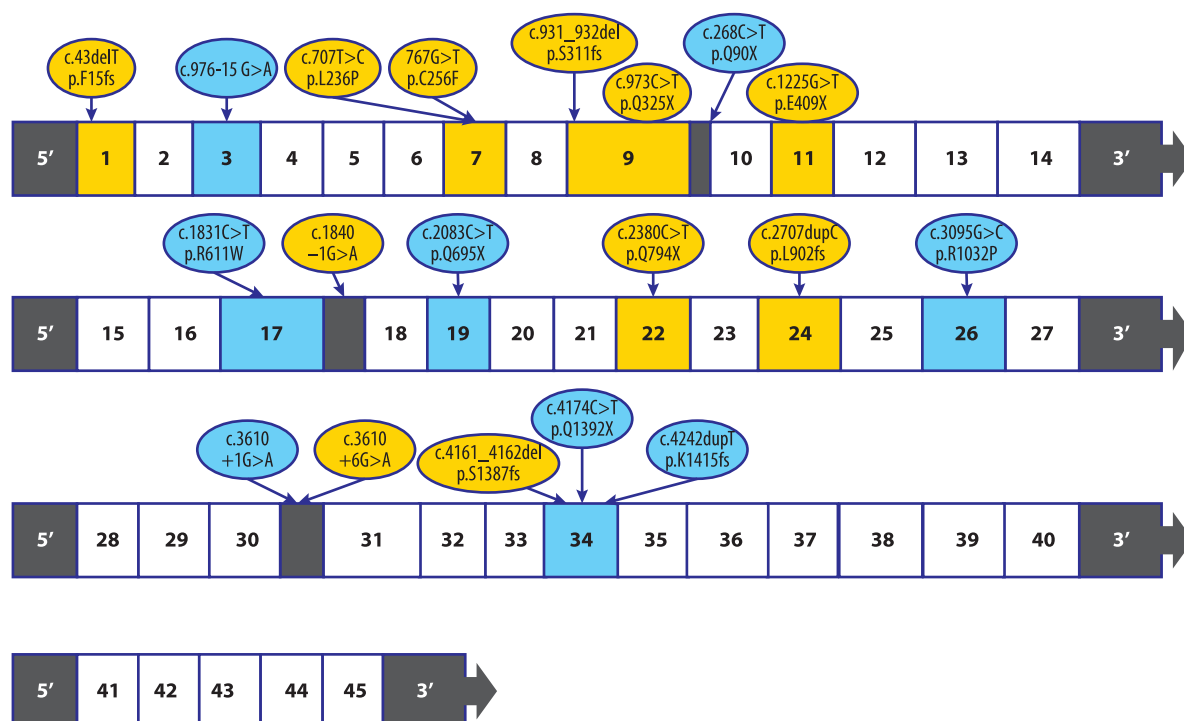


Рис. 4. Мутации в гене *TSC2* у больных ТС из РБ.

Fig. 4. *TSC2* gene mutations in TS patients in the Republic of Bashkortostan.

## Особенности поражения головного мозга у больных туберозным склерозом из Республики Башкортостан

© Рустам Наилевич Мустафин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Определить особенности поражений головного мозга и охарактеризовать генетические причины туберозного склероза (ТС) у больных из Республики Башкортостан.

**Материал и методы.** Был выполнен ретроспективный анализ данных о больных ТС, состоящих на учете у врачей-генетиков Республиканского медико-генетического центра за период с 2012 по 2025 г.

**Результаты.** Распространенность ТС в республике составила 2,12 на 100 000 населения. Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома выявлена у 19% пациентов, эпилепсия — у 67%, субэпендимальные гамартомы — у 66%, корковые туберы — у 43%. Когнитивный дефицит выявлен у 47%, расстройства аутистического спектра — лишь у 1%. Мутации в гене *TSC1* определены у 5 больных, в гене *TSC2* — у 19, протяженные делеции гена *TSC2* — у 4.

**Обсуждение.** Распространенность ТС в регионе в 5,24 раза реже по сравнению со средними данными по миру. Частота регистрации корковых туберов, субэпендимальных узлов, когнитивного дефицита и расстройств аутистического спектра статистически значимо ниже по сравнению с данными метаанализов других стран. Отсутствуют данные о наличии у пациентов расстройств поведения и синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Описано 5 мутаций в гене *TSC1*, из которых 3 являются *de novo*, 19 мутаций в гене *TSC2*, из которых 1 — *de novo*. Таргетную терапию получали 8 пациентов с ТС.

**Заключение.** Необходима актуализация проблемы ТС среди врачей всех специальностей для регистрации всех случаев болезни. Подтверждение диагноза ТС на генетическом уровне позволяет проводить эффективное лечение болезни ингибиторами mTOR. Необходимы консультации психиатра и психолога всем пациентам с ТС для диагностики и лечения умственной отсталости, расстройств аутистического спектра, поведенческих нарушений.

**Ключевые слова:** гигантоклеточная астроцитома, ген *TSC1*, ген *TSC2*, корковые туберы, субэпендимальная гамартома, туберозный склероз, эпилепсия.

### Информация об авторе:

Мустафин Р.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>, e-mail: [ruji79@mail.ru](mailto:ruji79@mail.ru)

Автор, ответственный за переписку: Мустафин Р.Н. — e-mail: [ruji79@mail.ru](mailto:ruji79@mail.ru)

### Как цитировать:

Мустафин Р.Н. Особенности поражения головного мозга у больных туберозным склерозом из Республики Башкортостан. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):81–86. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603181>

## Features of brain involvement in tuberous sclerosis patients in the Republic of Bashkortostan

© R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

### Abstract

**Objective.** To identify the features of brain involvement and to characterize the genetic causes of tuberous sclerosis (TS) in patients in the Republic of Bashkortostan.

**Material and methods.** A retrospective analysis of data on patients with TS registered with geneticists of the Republican Medical Genetic Center for the period from 2012 to 2025 was performed.

**Results.** The prevalence of TS in the republic was 2.12 per 100,000 population. Subependymal giant cell astrocytoma was detected in 19%, epilepsy in 67%, subependymal hamartomas in 66%, and cortical tubers in 43% of patients. Cognitive deficits were present in 47% of patients, while autism spectrum disorders were found in only 1%. Mutations were identified in the *TSC1* gene in 5 patients, the *TSC2* gene in 19 patients, and extended deletions of the *TSC2* gene in 4 patients.

**Discussion.** TS prevalence in the region is 5.24 times lower than the global average. The frequencies of cortical tubers, subependymal nodes, cognitive deficits, and autism spectrum disorders are also significantly lower than those reported in international meta-analyses. No data were available on behavioral disorders or attention-deficit hyperactivity disorder. Five *TSC1* gene mutations (three *de novo*) and 19 *TSC2* gene mutations (one *de novo*) were reported. Eight patients received targeted therapy.

**Conclusion.** Raising awareness of TS among physicians in all specialties is essential to ensure comprehensive case reporting. Genetic confirmation of TS enables effective treatment with mTOR inhibitors. All TS patients should consult a psychiatrist and psychologist for the diagnosis and management of intellectual disability, autism spectrum disorders, and behavioral disorders.

**Keywords:** giant cell astrocytoma, *TSC1* gene, *TSC2* gene, cortical tubers, subependymal hamartoma, tuberous sclerosis, epilepsy.

# Information about the author:

Mustafin R.N. — <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>, e-mail: ruji79@mail.ru

Corresponding author: Mustafin R.N. — e-mail: ruji79@mail.ru

# To cite this article:

Mustafin R.N. Features of brain involvement in tuberous sclerosis patients in the Republic of Bashkortostan. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):81–86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603181>

Туберозный склероз (ТС) — это моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное мутациями в генах-супрессорах опухолей *TSC1* и *TSC2* [1]. В связи с высокой мутабельностью генов около  $\frac{2}{3}$  случаев ТС являются спорадическими [2]. При этом определены разнообразные мутации в генах *TSC1/TSC2* без популяционных особенностей и горячих точек мутагенеза [3]. Частота встречаемости ТС составляет от 1:6000 до 1:12 000 [1]. Характерно для ТС поражение головного мозга в виде: субэпендимальных гамартром — у 90% больных, корковых тубероз — у 80–90%, субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы — у 5–20% [4]. Опухолевое поражение головного мозга является причиной эпилепсии, которая регистрируется у 63–93% пациентов с ТС [1], когнитивного дефицита — у 75% [5] (рис. 1). Проведенный в 2020 г. метаанализ показал, что 30% пациентов с ТС страдают расстройством аутистического спектра (РАС), среди которых у 90% определен интеллектуальный дефицит [6]. Широкий спектр поведенческих, академических, интеллектуальных, психиатрических, нейропсихологических и психосоциальных нарушений при ТС часто недооценивается и не лечится. Согласно проведенному систе-

матическому обзору научной литературы, у больных ТС депрессивные расстройства встречаются в 19–43% случаев, тревожное расстройство — в 41–56%, самоповреждения — в 17–69%, агрессивное поведение — в 37–66%, вспышки гнева — в 47–70%, плохой зрительный контакт — в 23–71%, повторяющееся и ритуальное поведение — в 20–83%, задержка речевого и языкового развития — в 32–86%, гиперактивность — в 32–86%, импульсивность — в 36–62%, проблемы со сном — в 15–74%. В связи с этим пациентам необходима квалифицированная помощь психиатров и психологов для коррекции выявленных нарушений с целью улучшения качества жизни [7]. Для ассоциированных с ТС нейропсихиатрических расстройств используется общий термин TAND (Tuberous Sclerosis Complex Associated Neuropsychiatric Disorders), который объединяет поведенческие, психиатрические, нейропсихологические и психосоциальные проявления ТС [8]. Проект TAND был запущен международным междисциплинарным консорциумом, включая представителей семей пациентов с TAND, из всех регионов ВОЗ ([www.tandconsortium.org](http://www.tandconsortium.org)). В основе международных консенсусных рекомендаций по выявлению и лечению TAND лежат принципы по каждому из 7 кластеров,

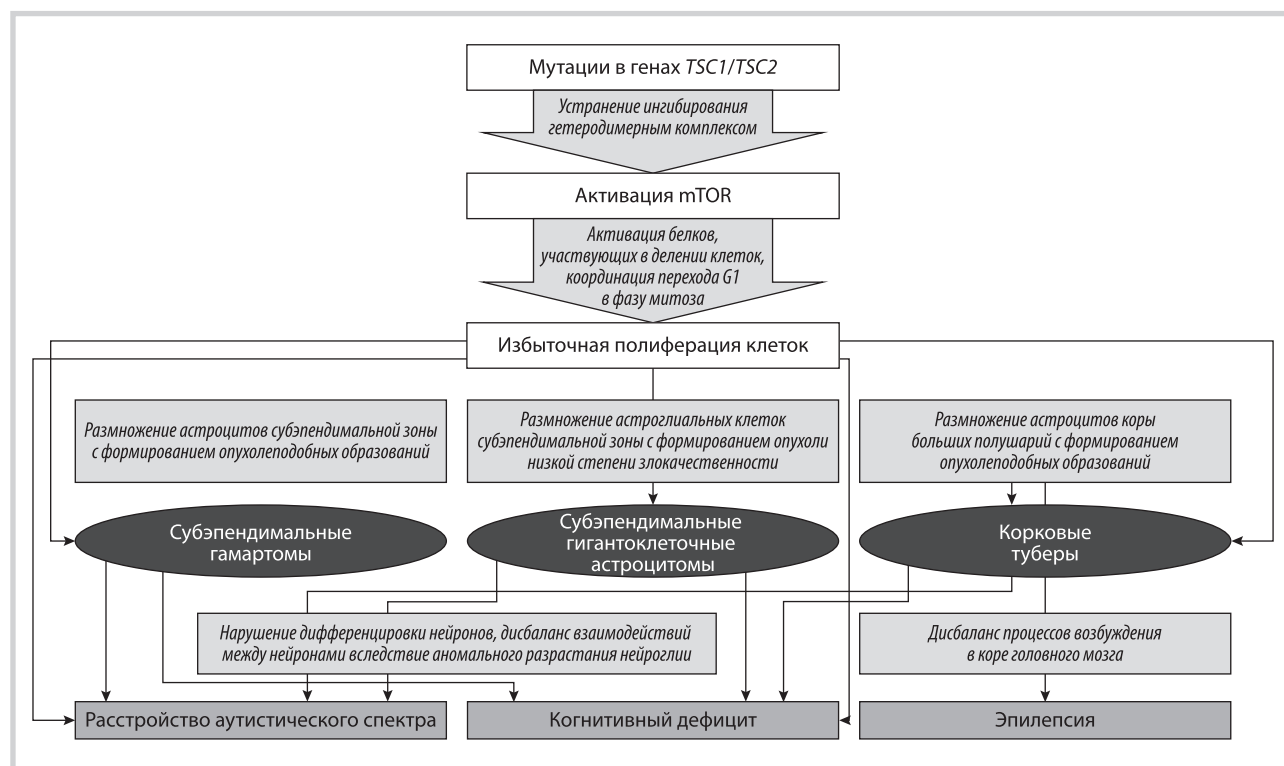


Рис. 1. Схема патогенеза туберозного склероза с неврологическими манифестациями.

Fig. 1. Diagram of the pathogenesis of tuberous sclerosis with neurological manifestations.

| Большие критерии                                   | Малые критерии                           |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Пятна гипопигментации (>3 в диаметре >5 мм)        | Кожные «конфетти»                        |
| Ангиофибромы лица (>3) или фиброзные бляшки головы | Дефекты зубной эмали (>3)                |
| Фибромы ногтей (>2)                                | Ахроматические участки сетчатки          |
| Шагреновая кожа                                    | Множественные кисты почек                |
| Множественные гамартомы сетчатки                   | Внепочечные гамартомы внутренних органов |
| Множественные корковые туберы                      | Склеротические поражения костей          |
| Субэпендимальные узлы (>2)                         |                                          |
| Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома      |                                          |
| Рабдомиомы сердца                                  |                                          |
| Лимфангиолейомиоматоз легких                       |                                          |
| Ангиомиолипомы почек                               |                                          |

Рис. 2. Большие и малые критерии для постановки диагноза ТС.

Fig. 2. Major and minor criteria for the diagnosis of tuberous sclerosis.

включая нерегулируемое поведение, РАС, питание/сон, настроение/тревожность, нейропсихологический и стохастический (чтение, письмо, орфография и математика) кластеры, гиперактивность/импульсивность. Основная рекомендация заключается в проведении скрининга TAND не реже 1 раза в год и в принятии мер для лечения выявленной патологии [9].

Помимо поражения головного мозга, у пациентов с ТС в 90% случаев определяют пятна депигментации [5] (появляются уже с рождения), в 50% — шагреновые бляшки на коже, в 25% — фиброзные бляшки на голове (главным образом на лбу), в 83% — ангиофибромы лица [10] (папулы скуловых областей, спинки носа, носогубной складки, лба и подбородка от фиолетового до нормального цвета в зависимости от преобладания кровеносных сосудов, которые появляются в возрасте 3—4 лет) [5]. Рабдомиомы сердца определяют у 90% детей с ТС в возрасте до 2 лет, частота которых далее снижается до 20% [1]. У 75% больных ТС определяют ангиомиолипомы почек, у 40% женщин пременопаузального возраста — лимфангиолейомиоматоз легких [4]. В связи с наличием характерных и часто проявляющихся признаков для установления клинического диагноза ТС необходимо наличие не менее 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев (рис. 2) [10]. Околоногтевые фибромы наблюдаются обычно после 20 лет, постепенно увеличиваясь в размерах. Фибромы десен — у 20—50% взрослых больных ТС [5].

Патогенез ТС связан с тем что комплекс TSC1-TSC2 вместе со вспомогательной субъединицей TBC1D7 ингибируют онкогенную серин/треониновую протеинкиназу mTORC1 (мишень комплекса рапамицина млекопитающих 1). Соответственно, мутации в генах TSC1 или TSC2 приводят к гиперактивации mTORC1 [2]. Ген TSC1 расположен на 9q34.13, состоит из 23 экзонов и кодирует белок гамартин. Мутации в гене TSC1, представленные в основном

нонсенс-вариантами и небольшими делециями, являются причинами 10—15% всех случаев ТС. Ген TSC2 расположен на 6p13.3, состоит из 45 экзонов и кодирует белок туберин. Мутации в гене TSC2 являются причинами 75—80% случаев ТС и представлены главным образом миссенс-вариантами и делециями [2]. Помимо клинических признаков болезни, важное значение в постановке диагноза ТС имеет молекулярно-генетическое подтверждение диагноза, поскольку необходимо дифференцировать ТС с рядом болезней, сходных по симптоматике [11]. Идентификация мутаций в генах TSC1 и TSC2 позволяет также начать патогенетическую терапию ингибиторами mTOR (рапамицин и его аналоги). Согласно проведенным метаанализам, рапамицин уменьшает размеры астроцитом головного мозга [4] с уменьшением частоты судорог [12, 13].

Цель исследования — определение особенностей поражения головного мозга и молекулярно-генетических причин ТС у больных из Республики Башкортостан (РБ). Задачи исследования включали определение частоты неврологических проявлений ТС в регионе со сравнением с мировыми данными, спектр вариантов TSC1/TSC2 и долю «новых» вариантов, долю находящихся на mTOR-терапии пациентов.

## Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных о больных ТС из РБ на основании изучения амбулаторных карт и осмотра самих пациентов с их родственниками за период с 2012 по 2025 г.

**Критерии включения:** наличие не менее 2 больших специфических признаков (пятна депигментации, субэпендимальные узлы, корковые туберы, ангиофибромы лица, ангиолипомы почек, рабдомиомы сердца, шагреновая кожа, опухоли легких, фибромы лба, гиганто-

Сравнительная характеристика частоты поражения головного мозга у больных ТС из РБ и среднемировых данных  
Comparative characteristics of brain involvement frequency in tuberous sclerosis patients in the Republic of Bashkortostan and worldwide average data

| Характер поражения головного мозга | Частота у больных из РБ (количество), n=86 | Частота у больных ТС в мире | p (статистически значимо на уровне значимости ≤0,05) |
|------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------|
| Эпилепсия                          | 67% (58)                                   | 78% [1]                     | 0,0156                                               |
| Субэпендимальные гамартомы         | 66% (57)                                   | 90% [4]                     | 0,0000                                               |
| Когнитивный дефицит                | 47% (40)                                   | 75% [5]                     | 0,0000                                               |
| Корковые туберы                    | 43% (37)                                   | 85% [4]                     | 0,0000                                               |
| Гигантоклеточная астроцитома       | 19% (16)                                   | 13% [4]                     | 0,0874                                               |
| РАС                                | 1% (1)                                     | 30% [6]                     | 0,0000                                               |

клеточная астроцитома головного мозга, подногтевые или околоногтевые фибромы) или 1 большого и 2 малых критериев (фибромы десен, кисты почек, дефекты зубной эмали, кожные «конфетти», гамартомы печени, ахроматические участки сетчатки) [10].

Для нейровизуализации проводилась магнитно-резонансная томография (напряженность магнитного поля 1,5 Тл) по стандартной методике получения 3 взаимоперпендикулярных плоскостей изображения, были использованы DWI, FLAIR, T1, T2 последовательности с толщиной среза до 1 мм.

Идентификации мутаций проводились в лабораториях методом высокопроизводительного секвенирования ДНК со средним покрытием в сайтах сплайсинга и кодирующих областях генов *TSC1*, *TSC2* не менее 80х с определением патогенных вариантов.

Для сравнения частот локальной выборки с усредненными «мировыми» процентами использованы биномиальные тесты (онлайн-калькулятор на сайте <https://easymath-tools.com/tools/binomial-test/>).

Все исследования проведены с соблюдением норм биоэтической этики и соответствуют стандартам GCP (Good Clinical Practice). Все пациенты подписывали информационное согласие. Протокол исследования был утвержден на заседании локального Этического комитета.

Результаты

В РБ на учете у врачей-генетиков в ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» состоят 82 семьи с больными ТС. Всего определено 86 пациентов с ТС, из которых 48 мужчин и 38 женщин (соотношение 1,3:1). Возрастной диапазон составил от 1 до 61 года (средний возраст 18,5 года). С учетом населения РБ на 2025 г. (4 046 094 человека) распространенность составила 2,12:100 000; 85% случаев ТС в РБ — спорадические.

Анализ проявлений поражения головного мозга при ТС свидетельствует об отличии частоты их встречаемости у больных из РБ по сравнению с данными по миру (см. таблицу). Помимо этого, у 78 (90%) пациентов выявлены пятна депигментации, у 48 (56%) — ангиофибромы лица, у 37 (43%) — рабдомиомы сердца, у 37 (43%) — ангиомиолипомы почек, у 36 (42%) — шагреневая кожа на теле, у 28 (33%) — фиброзные бляшки на лбу, у 19 (22%) — кисты почек, у 4 (5%) — фибромы десен, у 1 (1,2%) пациентки 29 лет — лимфангиолейомиоматоз легких. В то же время, согласно мировой статистике, лимфангиолейомиоматоз

легких встречается у 40% больных ТС в пременопаузальном возрасте [4]. По отношению к больным ТС из РБ женского пола (38 человек) — 2,6%. Однако сравнительно с данными мировой статистики такая частота встречаемости достоверно ниже, что свидетельствует о необходимости регулярного проведения рентгенографии грудной клетки, а при необходимости — КТ легких в подозрительных случаях, особенно у больных ТС женщин.

Необходимо отметить, что когнитивный дефицит у пациентов с ТС, достоверно более редко описанный у больных ТС из РБ, был охарактеризован как выраженная умственная отсталость. Это свидетельствует о необходимости консультаций психиатра и психолога всем пациентам для ранней диагностики и назначения лечения нейропсихических расстройств, соответствующих TAND [7–9]. Действительно, согласно анализу амбулаторных карт больных ТС, в них не представлено данных о наличии у пациентов синдрома дефицита внимания и гиперактивности, поведенческих и психических расстройств.

Анализ данных о молекулярно-генетическом исследовании больных ТС из РБ свидетельствует об обнаружении 5 мутаций в гене *TSC1* (рис. 3 на цв. вклейке), 19 мутаций в гене *TSC2* (рис. 4 на цв. вклейке), 4 протяженных делеций гена *TSC2*.

Обсуждение

Распространенность ТС в РБ составила 2,12:100 000, что в 5,24 раза реже по сравнению со средними данными по миру (1:9000, или 11,1:100 000). Это обстоятельство может быть связано с особенностями региона, а также с тем, что не всех больных ТС направляют на консультацию к врачам-генетикам.

Поражение головного мозга у больных ТС из РБ характеризуется теми же проявлениями, что и в других странах, однако по сравнению со среднестатистической частотой их проявлений у пациентов из РБ достоверно реже определены субэпендимальные гамартомы, корковые туберы, когнитивный дефицит и РАС. Это свидетельствует о необходимости повторных обследований пациентов для определения ранее не выявленных проявлений. Обязательны консультации неврологов, психотерапевтов и психологов для оценки когнитивных функций и психологических расстройств для их своевременной коррекции, что соответствует проекту TAND [7–9].

Из 5 мутаций в гене *TSC1*, выявленных у больных ТС из РБ, лишь 2 были ранее описаны исследо-

вателями из других стран. Соответственно, 3 мутации (с.530\_531delTC:p.Leu177fs, с.587C>T:p.Pro196Leu, с.936C>G:p.Tyr312X) являются вновь выявленными. Мутация с.682C>T:p.Arg228X ранее была обнаружена у больного ТС из Германии [14], с.2287C>T(p.Gln763X) — у больных ТС из Бразилии [15]. Большинство (3 из 5) из выявленных мутаций *TSC1* у больных ТС из РБ являются нонсенс-вариантами, 1 делеция, 1 патогенная миссенс-мутация. Из 19 точечных мутаций в гене *TSC2*, выявленных у больных ТС из РБ, только 8 ранее были описаны у больных ТС из других стран, тогда как 11 являются впервые выявленными в мире при ТС (с.43delT:p.Phe15fs, с.707T>C:p.Leu236Pro, с.767G>T:p.Cys256Phe, с.931\_932del:p.Ser311fs, с.973C>T:p.Gln325X, с.1225G>T:p.Glu409X, с.1840–1G>A, с.2380C>T:p.Gln794X, с.2707dupC:p.Leu902fs, с.3610+6G>A, с.4161\_4162del:p.Ser1387fs), что свидетельствует о высокой научной ценности проводимых в РБ исследований. Описанные в исследованиях разных стран 8 мутаций следующие: с.268C>T(p.Gln90X) — описана у больных ТС в США [16] и Тайване [17]; с.976–15G>A — в США [18], с.1831C>T(p.Arg611Trp) — в Индии [19], США [18] и Китае [20], с.2083C>T(p.Gln695X) — в Китае [21] и США [16]; с.3095G>C(p.Arg1032Pro) — в Нидерландах [22], с.3610+1G>A — в США [23], с.4174C>T(p.Gln1392X) — в Китае [24] и Мексике [25], с.4242dupT(p.Lys1415fs) — в США [16]. Мутации в гене *TSC2* у пациентов с ТС из РБ представлены различными типами: 6 нонсенс-, 4 миссенс-мутации, 4 мутации сайтов сплайсинга, 5 мутаций со сдвигом рамки считывания. Анализ клинических проявлений у пациентов с выявленными мутациями не показал достоверных отличий в частоте встречаемости проявлений при сравнении с общей группой больных ТС из РБ.

Благодаря генетическому подтверждению диагноза 8 из 28 больных ТС уже получают терапию ингибитором mTOR. Динамическое наблюдение свидетельствует об эффективности проводимой терапии в отношении улучшения когнитивных функций у больных и устранения судорожного синдрома.

Статистически значимо более низкая регистрация лимфангиолейомиоматоза легких у больных ТС, особенно женского пола, свидетельствует о необходимости проведения рентгенографии грудной клетки, а при необходимости — КТ легких.

## Заключение

Низкая распространенность зарегистрированных случаев ТС в РБ свидетельствует о необходимости актуализации проблемы среди врачей всех специальностей. Это особенно актуально в связи с возможностью эффективного патогенетического лечения опухолевого синдрома и неврологических проявлений ТС ингибиторами mTOR. В РБ в настоящее время уже получают такую терапию 8 больных ТС с генетически подтвержденным диагнозом ТС (мутации в генах *TSC1/TSC2*). Планируется молекулярно-генетическое исследование всех больных ТС с назначением ингибиторов mTOR, нуждающихся в динамическом наблюдении результатов лечения. У 28 больных ТС из РБ диагноз подтвержден на генетическом уровне, при этом определено 14 впервые выявленных в мире мутаций в генах *TSC1/TSC2*.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
The author declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Robinson J, Uzun O, Loh NR, et al. The association of neurodevelopmental abnormalities, congenital heart and renal defects in a tuberous sclerosis complex patient cohort. *BMC Med.* 2022;20(1):123. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02325-0>
2. Wang S, Ma R, Gao C, et al. Unraveling the function of TSC1-TSC2 complex: implications for stem cell fate. *Stem Cell Res Ther.* 2025;16(1):38. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04170-3>
3. Jóźwiak J, Sontowska I, Płoski R. Frequency of TSC1 and TSC2 mutations in American, British, Polish and Taiwanese populations. *Mol Med Rep.* 2013;8(3):909-913. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1583>
4. Sasongko TH, Ismail NF, Nik Abdul Malik NM, et al. Rapamycin and its analogues (rapalogs) for Tuberous Sclerosis Complex-associated tumors: a systematic review on non-randomized studies using meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:95. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0317-7>
5. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, et al. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *An Bras Dermatol.* 2018;93(3):323-331. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186972>
6. Mitchell RA, Mitchell M, Williams K. The autism spectrum disorder phenotype in children with tuberous sclerosis complex: A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(10):1214-1229. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15307>
7. de Vries PJ, Wilde L, de Vries MC, et al. A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178(3):309-320. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31637>
8. Vanclooster S, Bissell S, van Eeghen AM, et al. The research landscape of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND)-a comprehensive scoping review. *J Neurodev Disord.* 2022;14(1):13. <https://doi.org/10.1186/s11689-022-09423-3>
9. de Vries PJ, Heunis TM, Vanclooster S, et al. International consensus recommendations for the identification and treatment of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *J Neurodev Disord.* 2023;15(1):32. <https://doi.org/10.1186/s11689-023-09500-1>
10. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol.* 2021;123:50-66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011>
11. Saleem MD, Oussedik E, Picardo M, et al. Acquired disorders with hypopigmentation: A clinical approach to diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(5):1233-1250.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.070>
12. Li M, Zhou Y, Chen C, et al. Efficacy and safety of mTOR inhibitors (rapamycin and its analogues) for tuberous sclerosis complex: a meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1012-x>
13. Liu M, Ye J, You X. An updated meta-analysis of effectiveness and safety of mTOR inhibitors in the management of tuberous sclerosis complex patients. *Childs Nerv Syst.* 2024;40(3):823-829. <https://doi.org/10.1007/s00381-023-06200-y>

14. Rendtorff ND, Bjerregaard B, Frödin M, et al. Danish Tuberous Sclerosis Group. Analysis of 65 tuberous sclerosis complex (TSC) patients by TSC2 DGGE, TSC1/TSC2 MLPA, and TSC1 long-range PCR sequencing, and report of 28 novel mutations. *Hum Mutat.* 2005;26(4):374-383. <https://doi.org/10.1002/humu.20227>
15. Rosset C, Vairo F, Bandeira IC, et al. Molecular analysis of TSC1 and TSC2 genes and phenotypic correlations in Brazilian families with tuberous sclerosis. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185713>
16. Au KS, Williams AT, Roach ES, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med.* 2007;9(2):88-100. <https://doi.org/10.1097/gim.0b013e31803068c7>
17. Hung CC, Su YN, Chien SC, et al. Molecular and clinical analyses of 84 patients with tuberous sclerosis complex. *BMC Med Genet.* 2006;7:72. <https://doi.org/10.1097/10.1186/1471-2350-7-72>
18. Tyburczy ME, Dies KA, Glass J, et al. Mosaic and Intronic Mutations in TSC1/TSC2 Explain the Majority of TSC Patients with No Mutation Identified by Conventional Testing. *PLoS Genet.* 2015;11(11):e1005637. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005637>
19. Ali M, Girimaji SC, Markandaya M, et al. Mutation and polymorphism analysis of TSC1 and TSC2 genes in Indian patients with tuberous sclerosis complex. *Acta Neurol Scand.* 2005;111(1):54-63. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00366.x>
20. Yang G, Shi ZN, Meng Y, et al. Phenotypic and genotypic characterization of Chinese children diagnosed with tuberous sclerosis complex. *Clin Genet.* 2017;91(5):764-768. <https://doi.org/10.1111/cge.12920>
21. Chen H, Lin X, Lian S, et al. Novel nonsense mutation of the TSC2 gene in a case of Tuberous Sclerosis Complex. *Eur J Dermatol.* 2016;26(3):295-296. <https://doi.org/10.1684/ejd.2016.2735>
22. Hoogeveen-Westerveld M, Wentink M, van den Heuvel D, et al. Functional assessment of variants in the TSC1 and TSC2 genes identified in individuals with Tuberous Sclerosis Complex. *Hum Mutat.* 2011;32(4):424-435. <https://doi.org/10.1002/humu.21451>
23. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet.* 2001;68(1):64-80. <https://doi.org/10.1086/316951>
24. Ding Y, Wang J, Zhou S, et al. Genotype and Phenotype Analysis of Chinese Children With Tuberous Sclerosis Complex: A Pediatric Cohort Study. *Front Genet.* 2020;11:204. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00204>
25. Reyna-Fabián ME, Hernández-Martínez NL, Velázquez-Aragón JA, et al. First comprehensive TSC1/TSC2 mutational analysis in Mexican patients with Tuberous Sclerosis Complex reveals numerous novel pathogenic variants. *Sci Rep.* 2020;10(1):6589. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62759-5>

Поступила 23.04.2025

Received 23.04.2025

Принята к печати 10.11.2025

Accepted 10.11.2025

## Нейроурология в нейрореабилитации: опыт внедрения и анализ эффективности новой клинко-статистической группы у пациентов с детрузорной гиперактивностью и последствиями позвоночно-спинномозговой травмы

© Светлана Евгеньевна Хатькова<sup>1,2</sup>, Наталья Олеговна Кротова<sup>1,3</sup>, Сергей Владимирович Гармаш<sup>1</sup>,  
Оксана Александровна Погорельцева<sup>1</sup>, Дарья Михайловна Белова<sup>1</sup>, Алина Васильевна Голованова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр  
им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения  
города Москвы, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка эффективности и безопасности комплексной программы медицинской реабилитации с использованием неинвазивной стимуляции спинного мозга и внутридетрузорного введения препарата Диспорт для восстановления функции мочевыводящих путей у пациентов с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы (ПСМТ).

**Материал и методы.** Проанализированы данные 43 пациентов с нейрогенными нарушениями мочеиспускания вследствие ПСМТ. Все пациенты имели подтвержденный диагноз нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей (НДНМП). До начала курса реабилитации всем пациентам проводилось комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) для верификации типа НДНМП и определения показаний к внутридетрузорной ботулинотерапии. В рамках 17-дневного курса реабилитации выполнялись внутридетрузорное введение препарата Диспорт (600–800 ЕД), чрескожная электростимуляция спинного мозга (ЧЭССМ) и другие методы восстановительного лечения. Оценка эффективности реабилитации проводилась по индексу FIM, шкалам ASIA, GRASP, МКФ.

**Результаты.** У 38 пациентов имелись гиперактивный мочевой пузырь/гиперактивность детрузора по данным КУДИ, у 26 пациентов с гиперактивным мочевым пузырем достигнут контроль ургентного недержания мочи после первого курса ботулинотерапии. Средний интервал между введениями препарата Диспорт — 6 мес; 28 (65%) пациентов были успешно переведены на самостоятельную или ассистированную периодическую самокатетеризацию; 11 (61%) пациентов с шейным уровнем поражения освоили технику самокатетеризации. Нежелательные явления зарегистрированы у 4 пациентов. Расширение функциональной независимости имелось у 35 (81%) пациентов (средний прирост по шкале FIM — 28 баллов). Качество жизни при оценке по субъективной шкале повысилось у 36 (84%) пациентов.

**Заключение.** Появление новых тарифов ОМС (St037.31 и St037.33) и их внедрение в рутинную практику учреждений, оказывающих медицинскую помощь по реабилитации, обеспечило синхронизацию урологической и двигательной реабилитации, начиная с раннего периода ПСМТ. Своевременная диагностика урологических нарушений и внутридетрузорное введение препарата Диспорт, включенные в реабилитационный маршрут пациентов с ПСМТ, позволили улучшить контроль мочеиспускания и моторную функцию конечностей, чувствительность, повысить мотивацию, функциональную независимость, социальную адаптацию, качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** нейроурология, нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей, ботулинотерапия, КУДИ, КСГ, нейрореабилитация, ПСМТ, чрескожная стимуляция спинного мозга, ФРМ.

### Информация об авторах:

Хатькова С.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-3071-4712>

Кротова Н.О. — <https://orcid.org/0000-0001-9067-7135>

Гармаш С.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3851-2581>

Погорельцева О.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1141-0091>

Белова Д.М. — <https://orcid.org/0009-0006-2937-9757>

Голованова А.В. — <https://orcid.org/0009-0001-2909-1933>

Автор, ответственный за переписку: Кротова Н.О. — e-mail: nata-cha@mail.ru

### Как цитировать:

Хатькова С.Е., Кротова Н.О., Гармаш С.В., Погорельцева О.А., Белова Д.М., Голованова А.В. Нейроурология в нейрореабилитации: опыт внедрения и анализ эффективности новой клинко-статистической группы у пациентов с детрузорной гиперактивностью и последствиями позвоночно-спинномозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):87–96. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603187>

## Neurourology in neurorehabilitation: experience in implementing and analyzing the effectiveness of a new diagnosis-related group in patients with detrusor hyperactivity and spinal cord injury

© S.E. Khatkova<sup>1,2</sup>, N.O. Krotova<sup>1,3</sup>, S.V. Garmash<sup>1</sup>, O.A. Pogoreltseva<sup>1</sup>, D.M. Belova<sup>1</sup>, A.V. Golovanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To evaluate the efficacy and safety of a comprehensive medical rehabilitation program using non-invasive spinal cord stimulation and intradetrusor injections of Dysport to restore urinary tract function in patients with sequelae of spinal cord injury (SCI).

**Material and methods.** The study analyzed data from 43 patients with neurogenic urination disorders due to spinal cord injury who underwent medical rehabilitation. All patients had a confirmed diagnosis of neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD). All patients underwent a comprehensive urodynamic study (CUDS) to determine the type of NLUTD and to establish the indications for intradetrusor botulinum therapy. As part of the 17-day rehabilitation course, the following interventions were performed: intradetrusor injection of Dysport at 600–800 U; transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord (TESCS); robotic mechanotherapy; locomotor training; kinesiotherapy and occupational therapy; training in self-catheterization techniques. The effectiveness of rehabilitation was assessed using the following scales and classifications: FIM, ASIA, GRASP, and ICF.

**Results.** Of the 43 patients, 38 (93%) had overactive bladder/detrusor overactivity confirmed by the CUDS data. Urge urinary incontinence was controlled in 26 (68.4%) patients with overactive bladder after the first course of therapy. The median interval between repeat Dysport injections was 6 months. Twenty-eight patients (65%) were successfully transitioned to independent or assisted intermittent self-catheterization, and 18 (61%) patients with cervical lesions mastered the self-catheterization technique, despite tetraparesis. Adverse events (AEs) were reported in four patients (9.3%). Thirty-five (81%) patients demonstrated an increase in functional independence of  $\geq 22$  points on the FIM scale (median increase of 28 points). Quality of life significantly improved in 36 patients (84%).

**Conclusion.** The introduction of new compulsory health insurance tariffs (ST037.31 and ST037.33) and their implementation in routine practice at institutions providing rehabilitation care is a milestone, as it ensures synchronization of urological and motor rehabilitation from the early post-SCI period. The integration of timely diagnosis of urological disorders and intradetrusor botulinum therapy into the rehabilitation path for patients with SCI has improved not only urinary control but also limb motor function, sensitivity, motivation, functional independence, social adaptation, and quality of life.

**Keywords:** neurourology, neurogenic lower urinary tract dysfunction, botulinum therapy, urodynamic studies, diagnosis-related group, neurorehabilitation, spinal cord injury, transcutaneous spinal cord stimulation, physical medicine and rehabilitation physician.

### Information about the authors:

Khatkova S.E. — <https://orcid.org/0000-0002-3071-4712>

Krotova N.O. — <https://orcid.org/0000-0001-9067-7135>

Garmash S.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3851-2581>

Pogoreltseva O.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1141-0091>

Belova D.M. — <https://orcid.org/0009-0006-2937-9757>

Golovanova A.V. — <https://orcid.org/0009-0001-2909-1933>

**Corresponding author:** Krotova N.O. — e-mail: nata-cha@mail.ru

### To cite this article:

Khatkova SE, Krotova NO, Garmash SV, Pogoreltseva OA, Belova DM, Golovanova AV. Neurourology in neurorehabilitation: experience in implementing and analyzing the effectiveness of a new diagnosis-related group in patients with detrusor hyperactivity and spinal cord injury. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):87–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603187>

Позвоночно-спинномозговая травма (ПСМТ) остается одной из наиболее инвалидизирующих патологий, преимущественно поражающей трудоспособное население. В России ежегодная заболеваемость составляет 8–10 случаев на 100 000 человек, что соответствует мировым показателям [1]. Исторически прогноз для пациентов с полным повреждением (тип А по шкале ASIA) считался неблагоприятным, а тяжелое расстройство моторных и вегетативных функций ниже уровня поражения расценивалась как утраченные безвозвратно, реабилитация сводилась к компенсаторным стратегиям и адаптации к инвалидности [2]. За последние десятилетия произошел сдвиг парадигмы в понимании нейрофизиологических процессов, происходящих в спинном мозге и нервной системе в целом. Было убедительно продемонстрировано, что даже при полном анатомическом перерыве спинного мозга каудальнее уровня травмы сохраняются функционально значимые спинальные нейронные сети — центральные генераторы паттернов (ЦГП), способные формировать ритмические локомоторные и вегетативные акты вследствие определенной афферентной и нейромодуляционной активации [3, 4]. Это открытие стало основой для разработки принципиально новых подходов к нейрореабилитации пациентов с ПСМТ.

Ключевым прорывом стало внедрение стимуляционных стратегий, в частности инвазивной (эпидуральной (scES)) и неинвазивной (чрескожной (scTS)) электростимуляции спинного мозга. Исследования последних лет показали, что у пациентов с полным повреждением спинного мозга даже

тотально продемонстрировано, что даже при полном анатомическом перерыве спинного мозга каудальнее уровня травмы сохраняются функционально значимые спинальные нейронные сети — центральные генераторы паттернов (ЦГП), способные формировать ритмические локомоторные и вегетативные акты вследствие определенной афферентной и нейромодуляционной активации [3, 4]. Это открытие стало основой для разработки принципиально новых подходов к нейрореабилитации пациентов с ПСМТ.

в хронической стадии ПСМТ комбинация двух scES/scTS совместно с целеориентированными тренировками позволяет восстановить вертикализацию, произвольный акт ходьбы и даже элементы контроля над тазовыми органами [5, 6]. Особенно перспективным оказался мультимодальный подход — одновременная неинвазивная стимуляция нескольких сегментов спинного мозга: цервикального ( $C_{III}-C_{IV}$ ) — для потенциации кортикоспинального коннектома, торакального ( $Th_{II}-Th_{XII}$ ) — для активации локомоторных ЦГП, пояснично-крестцового ( $L_I-L_{III}$ ) — для модуляции постурально-локомоторной интеграции и копчикового ( $Co_I$ ) — для усиления активации крестцовых сетей, управляющих функциями мочевого пузыря и прямой кишки [7, 8].

Недавнее исследование К. Lucas и соавт. [8] впервые продемонстрировало возможность восстановления произвольной походки у детей с полным перерывом спинного мозга и наличием моторного дефицита в виде параплегии в отдаленном периоде ПСМТ после проведения scTS и 60 сессий мультимодальной тренировки. Примечательно, что улучшение моторных функций сохранялось даже спустя 3—6 мес после окончания курса, а также сопровождалось клинически значимыми изменениями: восстановлением проприоцептивной чувствительности, улучшением функций мочевого пузыря и кишечника. Эти данные свидетельствуют о том, что спинальные сети функционируют не изолированно, а как единая интегрированная система, охватывающая моторную, сенсорную и вегетативную регуляцию [9]. В этом контексте коррекция урологических нарушений выходит на первый план как критически важный компонент комплексной реабилитации.

Пациенты с ПСМТ в подавляющем большинстве (70—85%) случаев сталкиваются с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей (НДНМП), которая развивается вследствие нарушения центральной регуляции мочеиспускательного рефлекса. Характер НДНМП зависит от уровня и степени повреждения спинного мозга, а также от фазы посттравматического периода (острая, подострая, хроническая) [10, 11]. Без своевременного и адекватного управления НДНМП становится основной причиной повреждения верхних мочевых путей, хронической болезни почек и снижения качества жизни [12]. Современная концепция нейроурологической помощи предполагает не просто симптоматический контроль удержания мочи, а патогенетически обоснованное вмешательство, направленное на нормализацию внутрипузырного давления и восстановление уродинамической гармонии. Кульминацией этих научных и клинических достижений стало внедрение в систему ОМС Российской Федерации в 2025 г. нового тарифа, позволяющего в течение одной госпитализации как оказывать урологическую помощь (внутридетрузорную ботулинотерапию), так и проводить высокоэффективную реабилитацию с современными стимуляционными модальностями — «Комплексная медицинская реабилитация с использованием роботизированного программно-аппаратного комплекса, проведением чрескожной электростимуляции спинного мозга (ЧЭССМ), внутридетрузорным введением ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса (БТА) для восстановления функции мочевыводящих путей у пациентов с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы с оценкой по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) 4 и 5 баллов не менее 17 дней» [13]. Впервые урологические вмешательства: диагностическое (комплексное уродинамическое исследование, КУДИ) и терапевтическое (внутридетрузорное введение БТА) официально ин-

тегрированы в реабилитационный маршрут, что позволяет устранить междисциплинарные барьеры и обеспечить синхронизацию урологической и двигательной реабилитации у пациентов начиная с раннего этапа после ПСМТ (рис. 1).

Ботулинотерапия мочевого пузыря проводится препаратом Диспорт (абоботулотоксин А) («Ipsen», Франция), который впервые был зарегистрирован в 1990 г. в Великобритании для лечения блефароспазма и гемифациального спазма. Применение его было одобрено более чем в 90 странах по разным показаниям, включая фокальную спастичность у взрослых и детей, цервикальную дистонию, гипергидроз подмышечной области и др. В 2022 г. в Российской Федерации препарат Диспорт был зарегистрирован для лечения нейрогенной гиперактивности детрузора — недержания мочи у пациентов с повреждением спинного мозга и рассеянным склерозом [14] (рис. 2).



Рис. 1. QR-код со ссылкой на видеодемонстрацию схемы процедуры КУДИ (материалы Российского общества урологов).

Fig. 1. QR code linking to a video of the urodynamic study (UDS) procedure (materials of the Russian Urology Association).



Рис. 2. QR-код со ссылкой на видеодемонстрацию техники введения БТА в условиях ФГАУ НМИЦ АРЦ Минздрава России.

Fig. 2. QR code linking to a video of the BoNT-A injection technique at the National Medical Research Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow, Russia.

Настоящая статья представляет опыт реализации этой передовой модели оказания медицинской помощи по реабилитации в ФГАУ НМИЦ ЛРЦ Минздрава России, демонстрирующий синергию современных нейромодуляционных технологий и доказательной нейроурологической практики.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности комплексной программы медицинской реабилитации с использованием неинвазивной стимуляции спинного мозга и внутридетрузорного введения препарата Диспорт для восстановления функции мочевыводящих путей у пациентов с последствиями ПСМТ.

## Материал и методы

Проведен ретроспективно-проспективный анализ результатов комплексной реабилитации у 38 первичных пациентов (26 — с шейным уровнем поражения, 12 — с грудным/поясничным) и 5 повторно госпитализированных пациентов, прошедших курс реабилитации в ФГАУ НМИЦ ЛРЦ Минздрава России с января по декабрь 2025 г.). Исследование получило одобрение локального Этического комитета ФГАУ НМИЦ ЛРЦ Минздрава России.

Из первично включенных 42 пациентов, получивших курс комплексной реабилитации по этому тарифу, 4 были исключены из исследования: 2 — с повреждением ASIA тип D и сохранным детрузорным рефлексом не соответствовали критерию «гиперактивность детрузора», 2 — с давностью травмы менее 6 мес (28 дней, фаза спинального шока).

**Критерии включения:** подтвержденный данными нейровизуализации и медицинских документов диагноз ПСМТ; наличие НДНМП — гиперактивность детрузора, верифицированная по данным КУДИ; сроки после ПСМТ не менее 6 мес; сроки после проведенной ранее ботулинотерапии не менее 6 мес; отсутствие противопоказаний к применению БТА согласно инструкции по медицинскому применению препарата Диспорт.

**Критерии не включения:** инфекционные заболевания/повреждения нижних и верхних конечностей; доброкачественные и злокачественные новообразования; острые инфекции мочевыводящих путей; все формы эпилепсии; ботулинотерапия за последние 6 мес; выраженные нарушения психических и речевых функций; острый тромбоз; нестабильная стенокардия и/или инфаркт в течение предыдущего месяца; неконтролируемая артериальная гипертензия; наличие электрокардиостимулятора и/или других имплантируемых электронных устройств.

Сроки после ПСМТ (менее 6 мес после травмы) были введены в связи с тем, что в острой фазе (в первые 6—12 нед после травмы) формируется так называемый спинальный шок — состояние арефлексии детрузора и наружного сфинктера мочеиспускательного канала, что приводит к задержке мочи и требует обязательного перевода пациента на периодическую катетеризацию или постоянного дренирования мочевого пузыря при ее невозможности [3]. По мере выхода из спинального шока (обычно через 3—6 мес) у большинства пациентов с поражением на уровне Th<sub>x</sub> и выше формируется гиперрефлекторный мочевой пузырь с детрузоро-сфинктерной диссинергией (ДСД) — патологическим несогласованным сокращением детрузора и наружного сфинктера. У пациентов с поражением конского хвоста или каудального отдела спинного мозга чаще наблюдается гипо- или арефлексия детрузора с необходимостью пе-

риодической самостоятельной или ассистированной катетеризации [15].

Протокол клинко-статистическая группа «Комплексная медицинская реабилитация с использованием роботизированного программно-аппаратного комплекса, проведением ЧЭССМ, внутридетрузорным введением БТА для восстановления функции мочевыводящих путей у пациентов с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы с оценкой по ШРМ 4 и 5 баллов не менее 17 дней» включает в себя выполнение обязательных компонентов программы реабилитации: проведение КУДИ до начала реабилитации, после чего при наличии показаний осуществляется внутридетрузорная ботулинотерапия (600—800 ЕД препарата Диспорт); одномоментно начинается реабилитационная программа, включающая ЧЭССМ (30—50 Гц), роботизированную механотерапию, индивидуальные занятия лечебной физкультурой. После проведения ботулинотерапии мочевого пузыря проводится обучение периодической катетеризации (при необходимости).

Ключевым диагностическим этапом в ведении таких пациентов является КУДИ. Согласно международным и российским клиническим рекомендациям, КУДИ необходимо проводить на ранних этапах реабилитации (не позднее 6 мес после травмы) для верификации типа НДНМП, оценки внутрипузырного и детрузорного давления, выявления ДСД и риска повреждения верхних мочевых путей [16, 17]. Особенно важно определить наличие неконтролируемой гиперактивности детрузора с высоким детрузорным давлением (>40 см H<sub>2</sub>O), что является основным фактором риска развития гидронефроза и хронической болезни почек [18].

Ключевыми параметрами КУДИ являются: внутрипузырное давление покоя (должно быть <10 см H<sub>2</sub>O); максимальное давление детрузора не должно превышать 40 см H<sub>2</sub>O; наличие ДСД; максимальная цистометрическая емкость; комплаенс мочевого пузыря.

При неэффективности препаратов первой линии терапии — антимиокардиновых препаратов (оксибутинин, толтеродин, солифенацин, тропсия хлорид), стандартом лечения второй линии у пациентов с гиперрефлекторным мочевым пузырем является внутридетрузорная ботулинотерапия. Механизм действия БТА заключается в блокаде пресинаптического высвобождения ацетилхолина в нервно-мышечных окончаниях парасимпатических волокон, иннервирующих детрузор, что приводит к снижению его гиперактивности и увеличению функционального объема мочевого пузыря [19].

Методика выполнения процедуры стандартизирована: под визуальным контролем (цистоскопия) в стенку детрузора проводится мультиточечная инъекция БТА (30 точек) на равном расстоянии (примерно 2—3 см) друг от друга препарата Диспорт в дозе 600—800 ЕД в зависимости от массы тела и выраженности симптомов [20]. Процедура проводится в условиях кратковременной анестезии, длительность действия препарата составляет 6—12 мес. Согласно данным метаанализов, ботулинотерапия достоверно снижает частоту недержания мочи, уменьшает внутрипузырное давление и повышает качество жизни пациентов [21].

Периодическая катетеризация (ПК) — основа безопасности после проведения ботулинотерапии и у пациентов с ДСД. Частота ПК должна составлять 4—8 раз в сутки в зависимости от диуреза. Рекомендуемая частота катетеризации составляет 4—6 раз в сутки, при этом оптимальный диаметр катетера — 12—16 Ch (Charrière). Согласно данным ряда ис-

следований, при асептической технике выполнения процедуры частота около 5 раз в день ассоциирована со снижением риска инфекционных осложнений [22]. Объем выводимой мочи за одну процедуру не должен превышать 400—500 мл. У пациентов с тетрапарезом используется ассистированная ПК с помощью ухаживающего лица или члена семьи, обученного в рамках индивидуального плана медицинской реабилитации. Обязательным является ультразвуковой контроль объема остаточной мочи, камней мочевого пузыря и лабораторный контроль (общий анализ мочи, посев мочи) с целью профилактики инфекции мочевых путей (ИМП).

При проведении ПК мочевого пузыря применяются одноразовые катетеры с гидрофильным покрытием с предварительно нанесенной смазкой (прелубрицированные), лубрицированные, а также специализированные наборы для самокатетеризации. Данные ряда исследований демонстрируют, что использование гидрофильных катетеров может снижать риск уретральной травматизации и ИМП по сравнению с необработанными катетерами [23].

Согласно приказу Минтруда РФ от 13.02.2018 №85н «Об утверждении сроков пользования техническими средствами реабилитации, протезами и протезно-ортопедическими изделиями до их замены», пациентам с хронической задержкой мочи предоставляется право на получение до 6—8 лубрицированных катетеров или наборов для самокатетеризации ежедневно (в общей сложности до 180—240 единиц в месяц).

Оценка эффективности реабилитации проводилась по шкалам: функциональное улучшение (шкалы FIM, ASIA, GRASSP, Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ)); уродинамические параметры (максимальное детрузорное давление, максимальная цистометрическая емкость, наличие ДСД, комплаенс мочевого пузыря); урологические параметры (частота повтора инъекций БТА, частота недержания мочи, осложнения); субъективная: опросники качества жизни (QL-Index, HADS).

Статистический анализ осуществлялся с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019. Статистически значимыми различиями при сравнении до и после лечения считались изменения при уровне  $p < 0,05$  (оценка проводилась с применением парного  $t$ -критерия Стьюдента при нормальном распределении и критерия Вилкоксона при его отсутствии).

Анализ данных проводился с использованием методов описательной статистики и качественного контент-анализа. Исходный массив информации формировался путем ретроспективного извлечения данных из медицинской документации каждого случая госпитализации. Для количественных переменных (возраст, давность травмы) рассчитывались минимальное и максимальное значения, среднее арифметическое, а также распределение по возрастным и временным диапозонам. Для качественных переменных (пол, уровень поражения по шкале ASIA, факт вертикализации, наличие предшествующей ботулинотерапии и др.) выполнялся подсчет абсолютной частоты, после чего определялась относительная частота (процентная доля от общего количества наблюдений). Процентные значения округлялись до целых или десятых долей в зависимости от объема выборки. Оценка эффективности комбинированной программы (внутридетрузорная ботулинотерапия+комплексная реабилитация) включала контент-анализ текстовых описаний функционального статуса пациентов на начало и ко-

нец курса. Из каждого клинического описания выделялись ключевые формулировки, отражающие достигнутые результаты (например: «сидит с опорой на руки», «вертикализован в коленном упоре», «увеличение мышечной силы туловища»). Эти формулировки были сгруппированы по следующим семи категориям функциональных улучшений: вертикализация/улучшение позы сидя; увеличение мышечной силы; улучшение статодинамического равновесия; снижение спастического тонуса; улучшение контроля произвольных движений; повышение толерантности к физической нагрузке; улучшение ходьбы/мобильности и функции рук/кисти.

Для каждой категории подсчитывалось число пациентов с зафиксированным улучшением и рассчитывалась соответствующая процентная доля. Дополнительно проводился анализ динамики по МКФ. Для каждого пациента сопоставлялись оценки по шкале МКФ (баллы от 0 до 4) на начало и конец госпитализации. Положительной динамикой считалось улучшение хотя бы на 1 балл по любому из кодов МКФ. По каждому коду подсчитывались число пациентов с улучшением и его доля в общей когорте.

## Результаты

### Демографические и клинические характеристики когорты

В исследование было включено 38 пациентов (27 (71%) мужчин, 11 (29%) женщин) в возрасте от 21 года до 54 лет и давностью травмы от 28 дней до 14 лет 4 мес, прошедших курс реабилитации в ФГАУ НМИЦ ЛРЦ Минздрава России с января по декабрь 2025 г. Исходя из уровня поражения по шкале ASIA, у 21 (55%) пациента отмечалось полное повреждение спинного мозга — тип А, у 10 (26%) — тип В, у 6 (16%) — тип С и у 1 (3%) — тип D.

На момент поступления большинство пациентов были вертикализированы — 30 (79%), не вертикализированы — 8 (21%), из них 5 не были вертикализированы более 1 года от момента травмы.

До начала реабилитации отмечалось повышение тонуса по спастическому типу  $>2$  баллов по модифицированной шкале Эшворта (MAS) в нижних и/или верхних конечностях у 22 (58%) из 38 пациентов. Спинальные автоматизмы наблюдались у 14 (37%) пациентов в виде разгибательных, сгибательных рефлексов, дискинезий. Хроническая нейропатическая боль ( $>4$  баллов по ВАШ) встречалась у 15 (39%) пациентов. Снижение боли на  $\geq 1$  балл зафиксировано у 12 (80%) из них. Укрепление мышц спины и туловища отмечено у 35 (92%) пациентов. Наибольший эффект в виде нарастания силы мышц туловища (b7305 по МКФ) наблюдался у 14 (37%) пациентов.

Ботулинотерапия мочевого пузыря не проводилась ранее 31 (82%) пациенту (первичное применение), повторное введение потребовалось 7 (18%). Подробные результаты демографической и клинической характеристики когорты представлены в табл. 1.

### Результаты урологического обследования

У всех пациентов с грудным и шейным уровнем ПСМТ были выявлены гиперактивность детрузора и ДСД. После

проведения ботулинотерапии 600 ЕД препарата Диспорт контроль недержания достигнут у 26 (86,7%) пациентов, поступивших впервые на курс комбинированной реабилитации и у 5 (100%) повторно госпитализируемых пациентов. Средний интервал между повторными введениями препарата составил 6 мес. На периодическую катетеризацию гидрофильными катетерами (180—240 шт/мес) были переведены 28 пациентов. У 11 (61%) пациентов с шейным уровнем ПСМТ восстановлена способность к самокатетеризации. Результаты урологического обследования представлены в **табл. 2**.

Согласно данным метаанализов, длительность эффекта БТА сохраняется в среднем 6—9 мес [21]. Повторные инъекции в исследовании проводились каждые 6—8 мес, ориентируясь на возврат симптомов (появление недержания мочи, повышение детрузорного давления по данным КУДИ) и результаты повторного уродинамического обследования.

В исследуемой группе пациентов повторная ботулинотерапия выполнена 5 пациентам из 38. Длительность проведения ботулинотерапии не ограничена: в мировой литературе описаны случаи безопасного применения в течение 10—15 лет без развития вторичной иммунорезистентности, появления антител или снижения эффективности [18].

### Особые клинические ситуации

В случае обнаружения камней мочевого пузыря проводить ботулинотерапию можно только после их удаления, так как наличие конкрементов повышает риск ИМП и снижает эффективность терапии (в исследуемой группе у 3 пациентов перед внутривезикулярной ботулинотерапией выполнена цистолитотрипсия).

При выявлении ИМП процедура откладывается до полной санации мочи (нормализация лейкоцитов, отрицательный результат посева мочи), а также интраоперационно проводится антибиотикопрофилактика препаратами из группы цефалоспоринов.

В качестве профилактических мероприятий между инъекциями БТА, помимо ПК, пациентам рекомендуется соблюдать адекватный питьевой режим (1,5—2 л/сут), избегать приема раздражающих продуктов (кофе, алкоголь, острые блюда). На сегодняшний день в международных европейских, американских и других клинических рекомендациях нет убедительных доказательств в пользу применения фитотерапии (включая канефрон, клюкву и др.) для профилактики ИМП и защиты верхних мочевых путей у пациентов с последствиями ПСМТ. Так, в рекомендациях по нейрорурологии EAU не рекомендуется проведение фитотерапии для профилактики ИМП у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем. Единственным доказанным методом профилактики ИМП при ПСМТ являются ПК, адекватный питьевой режим и регулярное опорожнение мочевого пузыря. Также нет оснований для проведения в рутинной практике антибиотикопрофилактики из-за риска развития антибиотикорезистентности. Возможно назначение антибиотиков только перед проведением оперативных вмешательств. Часто используемые пациентами фитопрепараты упоминаются, но не включены в рекомендации из-за отсутствия высококачественных рандомизированных исследований (уровень доказательности ≤III).

В разделе материалов International Consultation on Spinal Cord Injury [17] фитотерапия не упоминается как компонент стандартного ухода. Рекомендованы: регулярная ПК;

**Таблица 1. Демографические и клинические характеристики когорты (n=38)**

**Table 1. Demographic and clinical characteristics of the cohort (n=38)**

| Показатель                                                                     | n  | %   |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| Пол                                                                            |    |     |
| мужской                                                                        | 27 | 71  |
| женский                                                                        | 11 | 29  |
| Возраст, годы                                                                  |    |     |
| менее 30                                                                       | 13 | 34  |
| 31—50                                                                          | 24 | 63  |
| старше 50                                                                      | 1  | 3   |
| Давность травмы                                                                |    |     |
| менее 3 лет                                                                    | 31 | 82  |
| 3—10 лет                                                                       | 6  | 16  |
| более 10 лет                                                                   | 1  | 2   |
| Тип поражения по ASIA                                                          |    |     |
| A                                                                              | 21 | 55  |
| B                                                                              | 10 | 26  |
| C                                                                              | 6  | 16  |
| D                                                                              | 1  | 3   |
| Ботулинотерапия ранее                                                          |    |     |
| первичное применение                                                           | 31 | 82  |
| повторное                                                                      | 7  | 18  |
| Вертикализация при поступлении                                                 |    |     |
| вертикализированы                                                              | 30 | 79  |
| невертикализированы                                                            | 8  | 21  |
| из них:                                                                        |    |     |
| не вертикализировались более 1 года                                            | 5  | 13  |
| более 2 лет                                                                    | 2  | 5   |
| с момента травмы (28 дней)                                                     | 1  | 3   |
| К концу курса реабилитации                                                     |    |     |
| 8 ранее невертикализированных достигли положения сидя или коленного упора      | 8  | 100 |
| из них — вертикализация в имитаторе ходьбы Имитрон/брусках                     | 6  | 75  |
| Мышечный тонус до реабилитации — спастический тонус >2 баллов по шкале Эшворта | 22 | 58  |
| Спинальные автоматизмы                                                         |    |     |
| наблюдались до лечения                                                         | 14 | 37  |
| выраженность снизилась после ЧЭССМ и фармакокоррекции                          | 11 | 79  |
| Болевой синдром                                                                |    |     |
| хроническая нейропатическая боль (ВАШ >4 баллов)                               | 15 | 39  |
| снижение боли на 1 балл и более                                                | 12 | 80  |
| Укрепление мышц спины и туловища                                               |    |     |
| всего                                                                          | 35 | 92  |
| прирост силы мышц туловища (b7305) при ЧЭССМ+роботизированной механотерапии    | 14 | 37  |

контроль внутрипузырного давления; своевременная ботулинотерапия; ежегодное УЗИ и КУДИ. Систематизированные обзоры не выявили статистически значимого снижения частоты ИМП при использовании клюквы или фитопре-

Таблица 2. Урологические результаты у 38 первичных пациентов с НДНМП

Table 2. Urological outcomes in 38 treatment-naïve patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD)

| Показатель                                            | Всего<br>(n=38)    | Тип травмы по шкале ASIA |                 |                  | Шейный<br>уровень<br>(n=18) | Грудной/<br>поясничный<br>уровень<br>(n=20) |
|-------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|-----------------|------------------|-----------------------------|---------------------------------------------|
|                                                       |                    | A (n=21)                 | B (n=13)        | C (n=4)          |                             |                                             |
| Гиперактивность мочевого пузыря по данным КУДИ, n (%) | 38 (100)           | 21 (100)                 | 13 (100)        | 4 (100)          | 18 (100)                    | 20 (100)                                    |
| фазовая                                               | 12 (31,6)          | 7 (33,3)                 | 4 (30,8)        | 1 (25)           | 9 (50)                      | 3 (15)                                      |
| терминальная                                          | 9 (23,7)           | 5 (23,8)                 | 3 (23,1)        | 1 (25)           | 3 (16,7)                    | 6 (30)                                      |
| стресс-индуцированная                                 | 1 (2,6)            | 0                        | 1 (7,7)         | 0                | 0                           | 1 (5)                                       |
| недифференцированная/без уточнения                    | 16 (42,1)          | 9 (42,9)                 | 5 (38,5)        | 2 (50)           | 6 (33,3)                    | 10 (50)                                     |
| Детрузоро-сфинктерная диссинергия, n (%)              | 35 (92,1)          | 19 (90,5)                | 12 (92,3)       | 4 (100)          | 17 (94,4)                   | 18 (90)                                     |
| Цистометрическая емкость, мл, $M \pm SD$              | 328 ± 112          | 312 ± 118                | 335 ± 102       | 380 ± 95         | 305 ± 105                   | 350 ± 115                                   |
| Комплаенс снижен, n (%)                               | 12 (31,6)          | 8 (38,1)                 | 3 (23,1)        | 1 (25)           | 7 (38,9)                    | 5 (25)                                      |
| Пациенты с ургентным недержанием до БТА, n (%)        | 30 (78,9)          | 17 (81,0)                | 10 (76,9)       | 3 (75)           | 15 (83,3)                   | 15 (75)                                     |
| Контроль ургентного недержания после БТА, (%)         | 26<br>из 30 (86,7) | 15<br>из 17 (88,2)       | 9<br>из 10 (90) | 2<br>из 3 (66,7) | 13<br>из 15 (86,7)          | 13<br>из 15 (86,7)                          |
| Средний интервал между введениями БТА, мес            | 6                  | 5,8                      | 6,2             | 7                | 5,5                         | 6,5                                         |
| Перевод на периодическую самокатетеризацию, n (%)     | 28 (73,7)          | 14 (66,7)                | 11 (84,6)       | 3 (75)           | 11 (61,1)                   | 17 (85)                                     |
| Нежелательные явления, n (%)                          | 4 (10,5)           | 2 (9,5)                  | 1 (7,7)         | 1 (25)           | 3 (16,7)                    | 1 (5)                                       |
| Преходящее усиление подтекания, n                     | 3                  | 2                        | 1               | 0                | 2                           | 1                                           |
| Временное ухудшение опорожнения, n                    | 1                  | 0                        | 0               | 1                | 1                           | 0                                           |
| Системные НЯ, n                                       | 0                  | 0                        | 0               | 0                | —                           | —                                           |

паратов у этой категории пациентов. Хотя такие препараты, как канефрон Н, цистон или отвар шиповника, широко используются в рутинной практике в России и могут восприниматься пациентами как «безопасная поддержка», они не имеют доказанной эффективности в профилактике ИМП или защите почек у пациентов с ПСМТ. Их применение может быть допустимо по желанию пациента при условиях: отсутствия противопоказаний (например, оксалатурия при приеме шиповника); понимания, что это не замена основным методам профилактики (периодическая катетеризация, контроль объема мочевого пузыря, гигиена); информирования пациентов и их родственников о недостатке доказательной базы.

Анализ полученных данных показал функциональное улучшение в виде увеличения баллов по шкале FIM >22 у 31 (81,6%) из 38 пациентов, в среднем 28 баллов (диапазон: 15—47). Наибольшая динамика наблюдалась у пациентов с давностью травмы до 3 лет (n=34, у 29, 85%). У 9 (45%) пациентов из 20 с неполным повреждением спинного мозга (тип В/С ASIA) имело место появление шагательных движений. Все 9 пациентов имели давность травмы менее 3 лет. У пациентов с давностью травмы более 3 лет (n=8, тип В/С ASIA) появления шагательных движений после одного курса реабилитации отмечено не было, однако имелось улучшение поддержания равновесия и увеличение мышечной силы.

Улучшение захвата предметов кистями рук зафиксировано у 18 пациентов с шейным уровнем поражения, при этом 16 (88,9%) — показали значимое улучшение. Особенно выражен эффект у пациентов с поражением ASIA типа С (n=7): у 6 (85,7%) из них изменились манипулятивные возможности использования кисти, что позволило им выполнять некоторые бытовые действия.

Проведено изучение снижения уровня спастичности по категориям МКФ (b735) и клинической оценке: 22 (58%) пациента имели исходный тонус >2 баллов по шкале MAS. У 8 (21,1%) из них отмечено снижение спастичности до 1 балла, что сопровождалось увеличением объема пассивных движений в суставах, снижением болевого синдрома, появлением новых навыков: возможности дольше самостоятельно сидеть, удерживая спину, и обучиться пересаживанию из постели в кресло-коляску.

Дополнительные функциональные улучшения — вертикализация/улучшение положения сидя — имелись у всех 38 пациентов, среди них 8 ранее не вертикализированных были адаптированы к положению сидя или стоя на четвереньках в коленном упоре, а 6 из них — к вертикализации в имитаторе ходьбы Имитрон или брусках. У 35 (92%) пациентов на фоне проведения ЧЭССМ и роботизированной механотерапии отмечено укрепление мышц спины и туловища, увеличение времени нахождения сидя в коляске и более активное перемещение по клинике. У 19 (50%) пациентов выявлено снижение боли по ВАШ ≥1 балла, у 11 (79%) — выраженности спинальных автоматизмов.

Подробнее результаты представлены в табл. 3 и 4.

### Безопасность

Хорошая переносимость препарата Диспорт, продемонстрированная в исследовании, подтверждается низким количеством нежелательных явлений (НЯ) и отсутствием серьезных НЯ (СНЯ) (см. табл. 2). Безопасность препарата Диспорт подчеркивает и тот факт, что при использовании у 3 пациентов в максимальных разведенных дозах до 1500 ЕД (при совместном введении в детрузор и мышцы

Таблица 3. Двигательное и функциональное улучшение у 38 пациентов с ПСМТ  
Table 3. Motor and functional improvements in 38 patients with spine and spinal cord injury (SCI)

| Показатель                                     | Общее число<br>пациентов | Подгруппа             | Результат,<br>число<br>пациентов | %<br>от подгруппы |
|------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------------------|-------------------|
| Прирост по шкале FIM ≥22 балла                 | 31                       | Всего (n=38)          | 31                               | 81,6              |
| Появление шагательных движений                 | 9                        | ASIA тип В/С (n=20)   | 9                                | 45                |
| Улучшение захвата/GRASP                        | 16                       | Шейный уровень (n=18) | 16                               | 88,9              |
| Снижение спастичности по шкале MAS ≥2 → ≤1     | 8                        | Всего (n=38)          | 8                                | 21,1              |
| Улучшение ходьбы/мобильности (d4500)           | 18                       | Всего (n=38)          | 18                               | 47,4              |
| Улучшение функции рук/кисти (d445)             | 14                       | Всего (n=38)          | 14                               | 36,8              |
| Повышение толерантности к нагрузке (b455)      | 36                       | Всего (n=38)          | 36                               | 94,7              |
| Улучшение статодинамического равновесия (d415) | 28                       | Всего (n=38)          | 28                               | 73,7              |

Таблица 4. Категории МКФ, в которых была зафиксирована положительная динамика (частота упоминания)  
Table 4. ICF categories with reported improvements (frequencies of mention)

| Код МКФ | Описание                               | Упомянется у пациентов | % от общего числа |
|---------|----------------------------------------|------------------------|-------------------|
| b455    | Толерантность к физической нагрузке    | 28                     | 65                |
| b7600   | Контроль простых произвольных движений | 24                     | 56                |
| b7303   | Сила мышц нижней половины тела         | 18                     | 42                |
| d4153   | Нахождение в положении сидя            | 25                     | 58                |
| d4103   | Изменение позы в положении сидя        | 23                     | 53                |
| b7305   | Сила мышц туловища                     | 14                     | 33                |
| b7354   | Тонус мышц всех конечностей            | 13                     | 30                |
| d4154   | Нахождение в положении стоя            | 17                     | 40                |
| b260    | Проприоцептивная чувствительность      | 12                     | 28                |
| d445    | Использование кисти и руки             | 9                      | 21                |
| d430    | Поднятие и перенос объектов            | 8                      | 19                |
| d4500   | Ходьба на короткие расстояния          | 7                      | 16                |
| b2804   | Иррадиирующая боль                     | 6                      | 14                |
| d4100   | Изменение позы в положении лежа        | 10                     | 23                |

нижних конечностей при наличии спинальных автоматизмов или спастичности ≥2 баллов по шкале MAS) СНЯ зарегистрировано не было. Кроме того, у пациентов с шейным уровнем поражения ASIA тип А не было дистантных эффектов — нарушений дыхания и др.

О повышении качества жизни сообщили 84% пациентов; об улучшении урологических функций — 91%; о росте социальной активности — 78%.

Обсуждение

Результаты нашего исследования подтверждают данные о ключевой роли диагностики и коррекции нейроурологических проблем в комплексной реабилитации пациентов после ПСМТ. КУДИ является «золотым стандартом» верификации типа НДНМП и обязательным методом, определяющим показания к назначению и проведению ботулинотерапии, поскольку выраженность клинических симптомов коррелирует с уродинамикой лишь у 40—60% пациентов [24]. Проведение ботулинотерапии мочевого пузыря в структуре комплексной реабилитации позволяет, поми-

мо урологического улучшения, добиваться динамики двигательных функций.

Проведенный анализ по подгруппам показал, что при поражениях, соответствующих ASIA тип А, отмечался спектр более тяжелых нарушений: чаще был снижен комплаенс мочевого пузыря (38% vs 23—25%, чем у пациентов с поражениями ASIA тип В/С). При этом эффективность ботулинотерапии сохранялась на высоком уровне (88% контроля недержания). Кроме того, реже отмечалась частота перехода на самокатетеризацию (67% vs 85% с повреждениями ASIA тип В), что, безусловно, связано с наличием наиболее тяжелых двигательных нарушений (тетраплегия/парез) или отсутствием родственников/ухаживающих лиц.

У пациентов с поражениями ASIA тип В/С выявлена лучшая функциональная способность к самокатетеризации, а с повреждениями ASIA тип С — самый длительный интервал между введениями БТА (в среднем 7 мес), что отражает лучшую регуляцию функций детрузора. Анализ данных КУДИ показал, что при поражениях шейного уровня преобладала фазовая гиперактивность (50%), в то время как при повреждениях грудного/поясничного уровней ча-

ще встречались терминальная гиперактивность (30%) и более стабильный комплаенс (снижен только у 25%).

При проведении ботулинотерапии при поражениях на шейном уровне частота НЯ у пациентов была выше (16,7% vs 5%), возможно, из-за наличия тяжелых двигательных нарушений и сложности катетеризации. В этой подгруппе только 61% пациентов были переведены на самокатетеризацию, им также чаще требовалась помощь. При повреждениях грудного/поясничного уровней отмечена более высокая (85%) успешность самокатетеризации благодаря сохранным функциям рук.

Комбинированная программа (ботулинотерапия мочевого пузыря и комплексная реабилитация) дала положительный функциональный результат у всех 38 (100%) пациентов. Наиболее частыми функциональными улучшениями были: возможность вертикализации/улучшение поддержания позиции сидя в 88% случаев, повышение толерантности к нагрузке — в 84%, увеличение мышечной силы — в 81%, улучшение контроля движений — в 74%. В соответствии с доменами МКФ: b455 (толерантность к нагрузке) — в 65% случаев, d4153 (возможность находиться в положении сидя) — в 58%, b7600 (контроль простых произвольных движений) — в 56%, d4103 (изменение позы в положении сидя) — в 53%.

Важно, что ботулинотерапия мочевого пузыря не должна рассматриваться как изолированное вмешательство. Очевидно, что она должна быть частью комплексной нейрореабилитационной программы, поскольку сочетание внутридетрузорной ботулинотерапии с ЧЭССМ, сакральной и периферической ритмической магнитной стимуляцией, а также с роботизированной механотерапией усиливает нейропластичность, улучшает координацию тазовых функций и позволяет достичь более устойчивого клинического эффекта.

## Заключение

Таким образом, современная нейроурология при ПСМТ выходит за рамки симптоматического контроля мочеиспу-

скания. Ее цель — сохранение функции верхних мочевых путей, минимизация ятрогенных вмешательств и достижение максимальной автономии пациента. Для этого требуются обязательное проведение КУДИ, своевременное назначение патогенетически обоснованной терапии (включая БТА) и ее интеграция в мультидисциплинарную реабилитационную стратегию с участием урологов, врачей ФРМ, неврологов, специалистов по физической реабилитации и медицинских психологов. Появление новых тарифов ОМС (St037.31 и St037.33) и их внедрение в рутинную практику учреждений, оказывающих медицинскую помощь по реабилитации, являются значимым событием, поскольку обеспечили синхронизацию урологической и двигательной реабилитации начиная с раннего периода после ПСМТ. Интеграция своевременной диагностики урологических нарушений в виде КУДИ и проведения внутридетрузорной БТА в реабилитационный маршрут пациентов с ПСМТ позволила улучшить не только контроль над мочеиспусканием, но и моторную функцию конечностей, чувствительность, повысить мотивацию, функциональную независимость, социальную адаптацию, качество жизни пациентов. Несомненно, новая модель финансирования КСГ демонстрирует высокую клиническую и социальную эффективность и может быть рекомендована к активному тиражированию.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования — Хаткова С.Е., Кротова Н.О.; сбор и обработка материала — Белова Д.М., Погорельцева О.А., Кротова Н.О., Голованова А.В., Гармаш С.В.; статистический анализ данных — Голованова А.В.; написание текста — Кротова Н.О.; научное редактирование — Хаткова С.Е.

**Authors contribution:** research concept and design — Khatkova S.E., Krotova N.O.; data collection and processing — Belova D.M., Pogoreltseva O.A., Krotova N.O., Golovanova A.V., Garmash S.V.; statistical data analysis — Golovanova A.V.; text writing — Krotova N.O.; scientific editing — Khatkova S.E.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. *Spinal cord injury. Fact sheet*. Updated April 16, 2024. Accessed February 7, 2026. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/spinal-cord-injury>
- Gerasimenko Y, Harkema S. Non-invasive multimodal spinal network stimulation instantaneously recovers locomotor function after paralysis. *Natl Sci Rev*. 2025;12(7):nwaf239. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaf239>
- Grillner S, Wallén P. Central pattern generators for locomotion, with special reference to vertebrates. *Annu Rev Neurosci*. 1985;8:233-261. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.08.030185.001313>
- Edgerton VR, Gad P. Spinal automaticity of movement control and its role in recovering function after spinal injury. *Expert Rev Neurother*. 2022;22(8):655-667. <https://doi.org/10.1080/14737175.2022.2115359>
- Angeli CA, Boakye M, Morton RA, et al. Recovery of Over-Ground Walking after Chronic Motor Complete Spinal Cord Injury. *N Engl J Med*. 2018;379(13):1244-1250. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803588>
- Siu R, Brown EH, Meshah S, et al. Novel Noninvasive Spinal Neuromodulation Strategy Facilitates Recovery of Stepping after Motor Complete Paraplegia. *J Clin Med*. 2022;11(13):3670. <https://doi.org/10.3390/jcm11133670>
- Gerasimenko YP, Lu DC, Modaber M, et al. Noninvasive Reactivation of Motor Descending Control after Paralysis. *J Neurotrauma*. 2015;32(24):1968-1980. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4008>
- Lucas K, Singh G, Alvarado LR, et al. Non-invasive spinal neuromodulation enables stepping in children with complete spinal cord injury. *Brain*. 2025;148(9):3290-3299. <https://doi.org/10.1093/brain/awaf115>
- Lavrov I, Gerasimenko Y, Burdick J, et al. Integrating multiple sensory systems to modulate neural networks controlling posture. *J Neurophysiol*. 2015;114(6):3306-3314. <https://doi.org/10.1152/jn.00583.2015>
- Wöllner J, Kurze I. of neuro-urological care in patients with spinal cord injuries/diseases. *Aktuelle Urol*. 2024;55(4):308-314. (In German). <https://doi.org/10.1055/a-2252-0323>
- Myers JB, Lenherr M, Stoffel T, et al. Patient Reported Bladder Related Symptoms and Quality of Life after Spinal Cord Injury with Different Bladder Management Strategies. *J Urology*. 2019;202(3):574-584. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000270>

12. Tate G, Wheeler T, Lane GI, et al. Recommendations for evaluation of neurogenic bladder and bowel dysfunction after spinal cord injury and/or disease. *J Spinal Cord Med.* 2020;43(2):141-164. <https://doi.org/10.1080/10790268.2019.1706033>
13. Письмо Минздрава России от 28 января 2025 г. №31-2/И/2-1304 (ред. от 19 ноября 2025 г.) «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования» (вместе с «Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования», утв. Минздравом России №31-2/115, ФФОМС №00-10-26-2-06/965 от 28 января 2025 г.). Ссылка активна на 07.02.2026. Pis'mo Minzdrava Rossii ot 28 yanvarya 2025 g. №31-2/И/2-1304 (red. ot 19 noyabrya 2025 g.) «O metodicheskikh rekomendatsiyakh po sposobam oplaty meditsinskoy pomoshchi za schet sredstv obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya» (vmeste s «Metodicheskimi rekomendatsiyami po sposobam oplaty meditsinskoy pomoshchi za schet sredstv obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya», utv. Minzdravom Rossii №31-2/115, FFOMS №00-10-26-2-06/965 ot 28 yanvarya 2025 g.). Accessed 07.02.2026. (In Russ.). <https://www.ffoms.gov.ru/documents/the-orders-oms/sovместное-pismo-ot-28-01-2025-ministerstva-zdravookhraneniya-rossiyskoy-federatsii-31-2-115-i-feder/>
14. Кривобородов Г.Г., Кузьмин И.В., Ромих В.В. АботулотоксинА (Диспорт®) в лечении нейрогенной гиперактивности детрузора. *Урология.* 2023;2:122-129. Krivoborodov GG, Kuzmin IV, Romikh VV. Abobotulinum toxin A (Dysport®) for the treatment of neurogenic detrusor overactivity. *Urologiya.* 2023;2:122-129. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/urology.2023.2.122-129>
15. Gregory S, Diana D Cardenas. Neurogenic Bladder in Spinal Cord Injury. *Physi Med Rehab Clin North Am.* 2007;18(2):255-274. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2007.03.005>
16. Рекомендации по диагностике и лечению нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей у взрослых. Версия 2024. Российское общество урологов. *Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu neirogennoi disfunktsii nizhnikh mochevyvodyashchikh putei u vzroslykh. Versiya 2024.* Rossiiskoe obshchestvo urologov (In Russ.). Accessed 07.02.2026. (In Russ.).
17. ICS Standardisation Sub-committee. ICS Report on Terminology for Adult Male Lower Urinary Tract and Pelvic Floor Symptoms and Dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2019;38(2):433-477. <https://doi.org/10.1002/nau.23897>
18. Mohajer A, Darouiche O. Prevention of urinary tract infections in patients with spinal cord injury. *CMAJ.* 2015;187(11):807-811. <https://doi.org/10.1503/cmaj.141044>
19. Schurch B, de Sèze M, Denys P, et al. Botox Detrusor Hyperreflexia Study Team. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol.* 2005;174(1):196-200. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000162035.73977.1c>
20. Drake MJ, Nitti VW, Ginsberg DA, et al. Comparative assessment of the efficacy of onabotulinumtoxinA and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for overactive bladder: a systematic review and network metaanalysis. *BJU Int.* 2017;120(5):611-622. <https://doi.org/10.1111/bju.13945>
21. Zhou X, Yan HL, Cui YS, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in treating neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(7):963-968. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.154318>
22. Woodbury MG, Hayes KC, Askes HK. Intermittent catheterization practices following spinal cord injury: a national survey. *Can J Urol.* 2008;15(3):4065-4071.
23. Feng D, Cheng L, Bai Y, et al. Outcomes comparison of hydrophilic and non-hydrophilic catheters for patients with intermittent catheterization: An updated meta-analysis. *Asian J Surg.* 2020;43(5):633-635. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.12.009>
24. Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F, et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines. *Eur Urol.* 2024;86(1):27-41. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.03.035>

Поступила 10.02.2026

Received 10.02.2026

Принята к печати 16.02.2026

Accepted 16.02.2026

## Идиопатический тиннитус в структуре ипохондрических расстройств

© Павел Александрович Стаканов<sup>2</sup>, Анна Владимировна Якимец<sup>1</sup>, Станислав Викторович Иванов<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия;

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

### Резюме

**Цель исследования.** Выделение клинических особенностей психопатологических и патохарактерологических расстройств у пациентов с явлениями идиопатического тиннитуса с дальнейшим выявлением типологической, нозологической принадлежности данного психопатологического образования.

**Материал и методы.** Обследован 41 пациент (32 мужчины и 9 женщин в возрасте от 18 до 65 лет) с установленным диагнозом «шум в ушах субъективный» (H93.1 по МКБ-10) без органической почвы. Использованы психопатологический, психометрический, клинико-статистический методы; проведено отоларингологическое, неврологическое и инструментальное обследования.

**Результаты.** Идиопатический тиннитус может проявляться в различных формах: быть постоянным или периодическим, стабильным или вариабельным, одно- или многокомпонентным, восприниматься в ушах или «внутри головы», локализовываться с одной или обеих сторон, а также иметь разнообразные характеристики частоты и громкости. В рамках нашего исследования тиннитус рассматривается в контексте небредовой ипохондрии, клиническая картина которой характеризуется нарушениями коэзнестезиопатического спектра и расстройствами личности. Синдромально данные расстройства классифицируются как невротическая, сверхценная, ограниченная (circumscripta) и сенестопатическая формы ипохондрии. В зависимости от синдромальных особенностей ипохондрической симптоматики общая выборка пациентов была разделена на три группы: 1 — сверхценная ипохондрия с явлениями тиннитуса, 2 — невротическая ипохондрия с явлениями тиннитуса, 3 — сенестопатическая ипохондрия с явлениями тиннитуса.

**Заключение.** Идиопатический тиннитус, рассматриваемый как сенсорный акустический феномен, может проявляться в различных феноменологических вариациях и интегрироваться в клиническую картину психопатологической симптоматики, относящейся к различным нозологическим категориям: синдром сверхценной, невротической или сенестопатической ипохондрии в рамках ипохондрического расстройства, рекуррентного депрессивного расстройства, дистимии, шизотипического расстройства/шизофрении по МКБ-10.

**Ключевые слова:** тиннитус, идиопатический тиннитус, психические расстройства, ипохондрическое расстройство.

### Информация об авторах:

Стаканов П.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8218-7520>, e-mail: past376@gmail.com

Якимец А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2924-1855>, e-mail: a.v.yakimets@mail.ru

Иванов С.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9532-7150>, e-mail: stanislvi@gmail.com

**Автор, ответственный за переписку:** Стаканов П.А. — e-mail: past376@gmail.com

### Как цитировать:

Стаканов П.А., Якимец А.В., Иванов С.В. Идиопатический тиннитус в структуре ипохондрических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):97–105. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603197>

## Idiopathic tinnitus as part of hypochondriacal disorders

© P.A. Stakanov<sup>2</sup>, A.V. Yakimets<sup>1</sup>, S.V. Ivanov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Mental Health Research Centre, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To identify clinical features of psychopathological and pathocharacterological disorders in patients with idiopathic tinnitus and determine the typological and nosological pertinence of this psychopathological entity.

**Material and methods.** Forty-one patients (32 males and 9 females) aged 18 to 65 years diagnosed with tinnitus (H93.1 according to ICD-10) without organic causes were examined. Psychopathological, psychometric, clinical, and statistical methods were used; otolaryngological, neurological, and instrumental examinations were carried out.

**Results.** Idiopathic tinnitus can have variable manifestations: it can be permanent or recurrent, stable or variable, single- or multicomponent, perceived in the ears or «inside the head», uni- or bilateral with variable frequency and volume. In this study, tinnitus was considered in the context of non-delusional hypochondria, presented with disorders of the coenesthesiopathic spectrum and personality disorders. Syndrome-based approach divides these disorders as neurotic, overvalued, circumspecta, and senestopathic hypochondria. Based on the syndromal features of hypochondriacal symptoms, the overall sample of patients was divided into three groups: Group 1 with overvalued hypochondria and tinnitus; Group 2 with neurotic hypochondria and tinnitus; and Group 3 with senestopathic hypochondria and tinnitus.

**Conclusion.** Idiopathic tinnitus, considered a sensory acoustic phenomenon, can present with multiple phenomenological variations and be a part of psychopathological symptoms related to various nosological categories: overvalued, neurotic, or senestopathic hypochondria syndromes within hypochondriacal disorder, recurrent depressive disorder, dysthymia, or schizotypal disorder/schizophrenia according to ICD-10.

**Keywords:** tinnitus, idiopathic tinnitus, mental disorders, hypochondriacal disorder.

#### Information about the authors:

Stakanov P.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8218-7520>, e-mail: past376@gmail.com

Yakimets A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2924-18>, e-mail: a.v.yakimets@mail.ru

Ivanov S.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9532-7150>, e-mail: stanislvi@gmail.com

**Corresponding author:** Stakanov P.A. — e-mail: past376@gmail.com

#### To cite this article:

Stakanov PA, Yakimets AV, Ivanov SV. Idiopathic tinnitus as part of hypochondriacal disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):97–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603197>

В практике врачей зачастую встречаются пациенты с акустическим феноменом, который определяется жалобами на ощущение звона, писка, гула, свиста в ушах или «внутри головы». В случаях, когда отсутствует явный источник звука или другие причины возникновения данного явления, оно классифицируется как тиннитус, устанавливается диагноз «шум в ушах (субъективный)» (МКБ-10, класс «Болезни уха и сосцевидного отростка», блок «Другие болезни уха», код H93.1). В клинической практике принято выделять первичный (идиопатический) и вторичный тиннитус.

Вторичный тиннитус относится к транснозологическим образованиям, так как выявляется при разных формах патологии, включая оториноларингологические (отосклероз, сенсоневральная тугоухость, болезнь Меньера и др.), неврологические (опухоль головного мозга, мостомозжечкового угла, невринома слухового нерва и др.) или соматические (атеросклероз сосудов шеи и головного мозга, гепатит, сахарный диабет, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава и др.) заболевания [1, 2].

В тех случаях, когда акустический феномен не обусловлен органическими факторами и проявляется в изолированной форме, он классифицируется как первичный (идиопатический) тиннитус.

Распространенность тиннитуса, по данным ряда исследований, составляет от 5,1 до 42,7% среди всей популяции, где значимое влияние на качество жизни акустические феномены оказывают у 1–2% населения во всем мире [3, 4]. Данные явления могут приводить к социальной изоляции, ухудшению психоэмоционального состояния и снижению трудовой активности. Наблюдается отчетливая корреляция между субъективным шумом и возрастом пациентов, наибольшая распространенность тиннитуса наблюдается у пациентов в возрасте 40–60 лет [5].

По данным многочисленных публикаций, тиннитус, рассматриваемый как идиопатическая патология, может сопровождаться психопатологическими расстройствами [6–12]. В систематическом обзоре, проведенном Р. Pinto и соавт. [13], проанализировано 16 публикаций, посвященных коморбидности тиннитуса с психическими расстрой-

ствами. Авторы подтвердили высокую распространенность аффективных и тревожных расстройств, а также выявили возможность наличия других психических расстройств, таких как обсессивно-компульсивное, соматоформное и расстройства шизофренического спектра, у пациентов, страдающих тиннитусом. По данным S. Meijers и соавт. [14], клинически значимые показатели депрессии у пациентов с тиннитусом могут варьироваться от 4,6 до 41,7%. В исследовании М. Kagoči и соавт. [15] с участием 60 пациентов у 48,33% было диагностировано генерализованное тревожное расстройство, а у 16,67% — паническое. По результатам работы R. Folmer и соавт. [16], обсессивно-компульсивное расстройство встречается у 20,4% пациентов, имеющих тиннитус. В результате проведенного исследования Е. Nam [17] среди ограниченной выборки из 15 пациентов, страдающих шизофренией, было установлено, что у 6 (40%) человек наблюдались симптомы тиннитуса.

Согласно современным представлениям, патогенез тиннитуса остается малоизученным, однозначные причины появления акустических ощущений в ушах/«внутри головы» — малоизвестными. Наиболее распространенные и занимающие доминирующую роль представления современных авторов о происхождении субъективного ушного шума основываются на нейрофизиологической модели тиннитуса [18]. В своей работе автор рассматривает данный феномен как следствие восприятия патологической активности нервной системы в отсутствие внешних стимулов или их комбинаций (например, механических и колебательных процессов в улитке).

В ряде исследований сопоставляются механизмы формирования тиннитуса с клинической картиной алгий, неврологической боли, парестезий или мышечных спазмов [19–25].

Во многих исследованиях была выявлена корреляция между тиннитусом и инсомническими, а также когнитивными нарушениями [26, 27]. В систематическом обзоре Н. Gu и соавт. [27] на основании исследований, в которых принял участие 3041 человек, установлено, что оценки распространенности нарушений сна у пациентов с тиннитусом варьировались от 34,5 до 73,2%.

Исследование Р. Pinto и соавт. [13] показало, что психопатологическая симптоматика может оказывать влияние на тяжесть тиннитуса и процесс адаптации к нему, что в свою очередь приводит к снижению уровня социального функционирования.

Существенный вклад в исследование взаимосвязи тиннитуса с психическими расстройствами сделали G. Goebel и соавт. [28–30]. Авторы подчеркивают, что психические расстройства могут выступать предикторами тиннитуса, а тиннитус может быть маркером таких психических расстройств, как депрессивные, тревожные, соматоформные. Также в работе 2015 г. [28] автор указывает на связь тиннитуса с расстройствами шизофренического спектра, сопровождающимися галлюцинаторно-бредовой симптоматикой. В таких случаях тиннитус может интегрироваться в структуру психоза, подвергаться бредовой интерпретации, выступать в рамках психического автоматизма.

Несмотря на обилие научных исследований, аспекты клинической характеристики и механизмы психосоматических взаимодействий между психической патологией и тиннитусом остаются недостаточно изученными. Ранее акустические феномены, такие как шум в ушах или «внутри головы», в контексте психосенсорных расстройств не получали внимания со стороны большинства исследователей, что указывает на необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

Цель настоящего исследования — выделение клинических особенностей психопатологических и патохарактерологических расстройств у пациентов с идиопатическим тиннитусом.

В связи с этим определены следующие задачи: феноменологическая характеристика и типология идиопатического тиннитуса; определение спектра психических и патохарактерологических расстройств на синдромальном и нозологическом уровнях у пациентов с идиопатическим тиннитусом; выделение типологических вариантов коморбидности психической патологии с идиопатическим тиннитусом, имеющих дифференциально-диагностическое и прогностическое значение; оценка эффективности стандартной терапии психических расстройств в отношении идиопатического тиннитуса.

## Материал и методы

Исследование проводилось на базе клинических отделений Отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». В исследовании участвовали пациенты, соответствующие приведенным ниже критериям.

**Критерии включения:** возраст 18–65 лет; идиопатический тиннитус: верифицированный диагноз «шум в ушах субъективный» (Н93.1 по МКБ-10) без органической почвы; тиннитус как единственная или одна из основных причин для обращения за медицинской помощью; возрастная норма слуха по данным аудиологического исследования; согласие на участие в исследовании.

**Критерии не включения:** отклонения от нормы по данным стандартного оториноларингологического, отоневрологического и аудиологического обследования, заболевания наружного, среднего, внутреннего уха: серная пробка, экзостозы наружного слухового прохода, наружный

отит, средний отит, отосклероз, опухоли барабанной полости, лабиринтиты, сенсоневральная тугоухость, акустическая и баротравма, болезнь Меньера; наследственные аномалии: синдром Гарднера—Тернера, синдром Клиппеля—Фейля, синдром Пенса; метаболические заболевания (атеросклероз сосудов шеи и головного мозга, гепатит, сахарный диабет, гипогликемия, гипо- и гипертиреоз); патологии шейного отдела позвоночника: остеодистрофические изменения шейного отдела позвоночника, нестабильность; дисфункция височно-нижнечелюстного сустава; опухоли головного мозга, мостомозжечкового угла, невринома слухового нерва; галлюцинаторно-бредовые расстройства любого генеза на момент обследования; наличие деменции или другого органического психического расстройства (F00—F09 по МКБ-10) и признаков умственной отсталости (F70—F79); злоупотребление ПАВ (F10—F19).

В качестве методов исследования выбраны: психопатологический; психометрический с использованием опросника убеждений в отношении тела и здоровья (Cognition about Body and Health Questionnaire), шкалы оценки поведения в болезни (Scale for the Assessment of Illness Behavior, SAIB), шкалы тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), шкалы оценки негативных симптомов (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS), шкалы личностных убеждений А. Бека, методики «матрицы Равена», анкеты «Характеристика шума», визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), оценочного листа «Оценка влияния шума на качество жизни» (аналогичный Tinnitus Handicap Inventory, THI); отоларингологическое обследование проводилось в специализированных оториноларингологических клиниках Москвы и включало стандартный осмотр, тональную пороговую аудиометрию и при необходимости высокочастотную аудиометрию (двухканальный клинический аудиометр Grason-Stadler GSI-61), тимпанометрию (клинический анализатор среднего уха Grason-Stadler GSI TymStar); неврологическое и инструментальное обследования: консультация врача-невролога, ЭЭГ, МРТ головного мозга, УЗИ сосудов шеи.

Исследование соответствовало всем положениям Хельсинкской декларации и было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

**Статистический анализ.** Применялся клинко-статистический метод с обработкой и систематизацией полученных данных с помощью описательной статистики.

## Результаты

Выборку исследования составил 41 пациент (32 мужчины, 9 женщин, средний возраст  $39,3 \pm 10,1$  года).

По социально-демографическим показателям общей выборки (табл. 1) прослеживается социальная дезадаптация у части больных. Несмотря на то что 34 пациента находятся в трудоспособном возрасте и большинство из них имеют высшее или среднее специальное образование, 16 из них не работают и находятся на иждивении родственников.

В числе нетрудоустроенных пациентов 2 имеют по психическому заболеванию (F20.8 Шизофрения ипохондрическая и F20.8042 Сенестопатическая шизофрения, непрерывный тип течения (неполная ремиссия)). Большая часть пациентов в возрасте  $39,9 \pm 9,9$  года никогда не состояли в браке или разведены.

**Таблица 1. Социодемографические показатели общей выборки больных****Table 1. Sociodemographic features of the overall sample of patients**

| Показатель                            | Выборка, n (%) |
|---------------------------------------|----------------|
| Возраст                               |                |
| молодой (18—44)                       | 26 (63,4)      |
| средний (45—59)                       | 12 (29,3)      |
| пожилой (60—65)                       | 3 (7,3)        |
| Образование                           |                |
| высшее                                | 28 (68,3)      |
| среднее специальное                   | 5 (12,2)       |
| среднее                               | 8 (19,5)       |
| Трудовой статус                       |                |
| работают                              | 25 (60,9)      |
| не работают                           | 16 (39,1)      |
| Семейный статус                       |                |
| в браке/гражданском браке             | 13 (31,7)      |
| разведены/никогда не состояли в браке | 28 (68,3)      |

При обследовании пациентов с шумом в ушах (аудиометрия, тимпанометрия, МРТ головного мозга, УЗДГ сосудов головы и шеи, клинические и биохимические анализы крови и др.) не обнаруживалось ни оториноларингологической, ни соматической, ни неврологической патологии, конгруэнтной жалобам.

В нашем исследовании клиническая картина тиннитуса представлена психосенсорными образованиями по типу акустического феномена «шум в ушах/«внутри головы». В табл. 2 приведена частота описательных характеристик тиннитуса у пациентов, участвующих в нашем исследовании. Следует отметить, что разница в количестве конкретных описаний акустических ощущений по сравнению с общим количеством наблюдений в выборке объясняется тем, что некоторые пациенты упоминали несколько сравнений.

У 34 (82,9%) пациентов из 41 выявлялся однокомпонентный шум, у 7 (17,1%) — полиморфный, включая как дополнительные звуки, так и иные «физические» феномены (вибрация и пр.). У 28 (68,3%) пациентов — высокочастотный, преимущественно писк/тонкий свист с небольшими вариациями (см. табл. 2). Реже (13 (31,7%) из 41) — низкочастотный.

Также установлен полиморфизм по таким характеристикам, как локализация и динамика. Шум проецируется преимущественно: в ушах и «внутри головы» (17 (41,5%) из 41), только в ушах (13 (31,7%) из 41), реже только «внутри головы» (11 (26,8%) из 41). В 65,9% (27 из 41) случаев стойко персистирует после манифестации на протяжении многих месяцев/лет, в 9,8% (4 из 41) — прогрессирует путем усиления интенсивности шума, присоединением новых акустических феноменов, отличных от изначальных, в остальных наблюдениях (10 (24,3%) из 41) отмечается периодическое течение с интервалами от 2 мес до 4 лет вплоть до полного исчезновения акустического феномена.

В ходе наших наблюдений установлено, что тиннитус наблюдается в контексте небредовой ипохондрии, клиническая картина которой включает нарушения когностическо-патического ряда и расстройств личности. На синдромальном уровне она подразделяется на невротическую, сверхценную, ограниченную (circumscripta) и сенестопатическую формы.

**Таблица 2. Описательные характеристики тиннитуса****Table 2. Descriptive characteristics of tinnitus**

| Описание шума пациентами                 | Выборка, n (%) |
|------------------------------------------|----------------|
| Низкочастотный шум                       | 13 (31,7)      |
| Гул                                      | 6 (14,6)       |
| «Трансформаторная будка»                 | 5 (12,2)       |
| Шипение                                  | 2 (4,9)        |
| Жужжание                                 | 1 (2,4)        |
| Звук, возникающий «после лопания шарика» | 1 (2,4)        |
| Звук «проезжающих машин»                 | 1 (2,4)        |
| Звук «ракушки»                           | 1 (2,4)        |
| Высокочастотный шум                      | 28 (68,3)      |
| Писк                                     | 24 (58,3)      |
| Звук «неисправного телевизора»           | 6 (14,6)       |
| Звук «взрыва бомбы/светошумовой гранаты» | 3 (7,3)        |
| Звон                                     | 2 (4,9)        |
| Вибрация                                 | 2 (4,9)        |
| «Счетчик Гейгера»                        | 2 (4,9)        |
| «Стрекотание кузнечиков или цикад»       | 2 (4,9)        |
| Свист                                    | 1 (2,4)        |

В большинстве наблюдений ( $n=35$  (85,4%) из 41) ипохондрия в структуре описанного феномена характеризуется фиксацией на психосенсорных образованиях по типу акустических ощущений и психопатологическими расстройствами идеаторного ряда, представленными как тревогой о здоровье и нозофобиями, так и овладевающими представлениями с убежденностью в реальности соматической обусловленности и стремлением к элиминации собственного недуга. В части наблюдений акустические ощущения ( $n=6$ ) не являются основным предметом обращения, пациенты сообщают о наличии шума врачу, отмечая, что беспокойности и дискомфорта по данному поводу не испытывают ( $n=3$ ). В зависимости от синдромальных особенностей ипохондрической симптоматики в рамках основного расстройства общая выборка пациентов разделена на три группы: 1 — сверхценная ипохондрия с явлениями тиннитуса, 2 — невротическая ипохондрия с явлениями тиннитуса, 3 — сенестоипохондрия с явлениями тиннитуса.

В первую группу (сверхценная ипохондрия с явлениями тиннитуса) включено 20 наблюдений (17 мужчин и 3 женщины, возраст  $41,7 \pm 9,1$  года, длительность заболевания  $9,4 \pm 5,2$  года).

Отличительными характеристиками клинической картины шума в ушах/«внутри головы» у данной группы пациентов являются его постоянство, высокая точность локализации при отсутствии корреляции интенсивности слуховых ощущений от каких-либо внешних факторов.

В 13 случаях акустические ощущения выступают как относительно изолированный (circumscripta) психосенсорный феномен [31], в остальных — могут сопровождаться головокружением, неустойчивостью, телесными ощущениями различной локализации и модальности. Сопутствующие нарушения психических функций (нарушения внимания, инсомния, снижение продуктивности) воспринимаются как результат постоянного шума (отвлекает от работы, мешает заснуть и пр.).

Во всех наблюдениях установлен феномен сверхценной ипохондрии. Тиннитус, формируясь как сенсорный акустический феномен, в этих случаях приобретает свойства психопатологического образования и интегрируется в синдромальную структуру сопровождающей его психической патологии. Тиннитус выступает в структуре ипохондрической симптоматики, характеризующейся стойкой фиксацией на акустических ощущениях и нарушениями в идеаторной сфере, выражающихся в форме овладевающих представлений о природе шума в ушах/«внутри головы». Подобные сенсорные образования пациентами воспринимаются как чужеродные (феномен отчуждения), в связи с чем у данной группы больных наблюдается аутоагрессия со стремлением к самолечению, модификации терапии, маскировке и элиминации собственного недуга. Так, чтобы снизить интрузивность шума или устранить его, больные настаивают на проведении гормональной терапии и хирургических вмешательств, самостоятельно прибегают к таким методам, как вытягивание шеи путем подвешивания, выполнение стойки на голове, прослушивание громкой музыки в наушниках.

Манифестация акустических феноменов возникает в возрасте  $36,6 \pm 9,8$  года в 12 случаях на фоне соматического и психического благополучия, в 7 — на фоне стресс-провоцирующих факторов (развод с супругой/супругом, повышенная нагрузка на работе) или после шумового воздействия, в 1 — после перенесенного соматического заболевания. В течение, как правило, 2–3 нед с момента манифестации тиннитуса больные формируют идеи сверхценного характера о происхождении акустического феномена с полной убежденностью в реальности соматической или неврологической обусловленности, сохраняющие свою актуальность в дебюте психического заболевания. На момент проведения нашего исследования средняя продолжительность тиннитуса составляет  $8 \pm 5$  лет. В течение этого времени большинство (16 (80%) из 20) пациентов отмечают стойкий характер акустического феномена, тогда как в меньшем числе наблюдений (4 (20%) из 20) описывают субъективное усиление слуховых ощущений. Стремление избавиться от тиннитуса или достичь исцеления после его появления сохраняет центральное значение в жизни пациента (свойства «овладевающих ощущений»). Это приводит к особенностям поведения, таким как неоднократные консультации с врачами соматического и неврологического профиля, повторное прохождение диагностических обследований без необходимости, общение с людьми, сталкивающимися с аналогичными проблемами на специализированных форумах в интернете. Таким образом, сверхценная ипохондрия становится определяющим фактором мотивации всех форм активности пациента, начиная от основных биологических потребностей и заканчивая формированием системы жизненных ценностей.

В 17 (85%) из 20 наблюдений в данной группе выявляются сопутствующие тиннитусу изменения привычного ранее аффективного фона, но не достигающие уровня клинически завершенной аффективной патологии. У 15 (75%) из 20 пациентов обнаруживается склонность к формированию тревожно-депрессивного симптомокомплекса, возникающего после манифестации тиннитуса. В этих случаях изменения аффективного фона ограничиваются стойкой гипотимией субклинического уровня с чувством подавленности, рудиментарными явлениями ангедонии (ослабление чувства удовольствия, частичная дезактуализация прежних

интересов) без объективных признаков психомоторной заторможенности и когнитивных нарушений (сохранность профессиональной мотивации и продуктивности). Сопутствующие тревожные опасения носят спорадический характер, не достигая уровня фобических расстройств. Деятельная гипотимия и тревоги приобретает ипохондрическое наполнение, ограничивается темой тиннитуса без собственных депрессивным расстройствам идей малоценности, самообвинения. Изменения в социальной активности с частичным ограничением межличностных связей отражают смену мотивационного вектора по мере формирования сверхценной ипохондрии, но не депрессивную апатическую отгороженность. Из оставшихся 5 наблюдений в 2 (10%) случаях отмечаются фазные колебания аффекта субклинического уровня с очерченными эпизодами гипотимии и гипертимии, в 3 (15%) — аффект остается стабильно ненарушенным.

Сверхценное образование, формирующееся вокруг тиннитуса, приводит к финансовым затратам на борьбу с шумом, снижение общей активности, потере времени на поиск и изучение медицинской информации, что вызывает социальную дезадаптацию. При этом большинство больных ( $n=13$  (65%) из 20) сохраняют свойственную им на доболезненном периоде трудоспособность. В части случаев ( $n=6$  (30%) из 20) активный период «борьбы» с шумом в ушах/«внутри головы» (спустя 4 мес — 2 года после манифестации тиннитуса) сменяется регрессом психопатологической симптоматики с восстановлением близкого к преморбидному уровню функционирования, у остальных пациентов сохраняется охваченность шумом со стремлением к избавлению от собственного недуга (поиск экспериментальных способов лечения, использование методов народной медицины, прохождение курсов лечения в других странах и др.).

Во всех 20 случаях нозологическая принадлежность психопатологических расстройств определяется как ипохондрическое развитие с явлениями сверхценной ипохондрии в рамках динамики личностного расстройства («Ипохондрическое расстройство», F45.2 по МКБ-10). Манифестация тиннитуса реализуется в динамике расстройств личности паранойяльного (5 (20%) пациентов из 20), ананкастного (5 (20%)), нарциссического (3 (15%)) или шизотипического (7 (35%)) круга. Предпосылки к подобному варианту патохарактерологической динамики прослеживаются в доманифестном (относительно развития тиннитуса) периоде у 12 (60%) из 20 пациентов в рамках акцентуации по типу «ипохондрии здоровья» [32] нарушение влечений со склонностью к формированию спортивной аддикции (6 (30%)), приверженность регулярному выполнению определенного комплекса изнуряющих физических упражнений (5 (20%)), всепоглощающее стремление к строгому соблюдению разнообразных диет, вплоть до продолжительных голоданий (6 (30%)).

Во вторую группу (невротическая ипохондрия с явлениями тиннитуса) включено 7 наблюдений (3 мужчины и 4 женщины, возраст  $40,5 \pm 11,5$  года, длительность заболевания  $7,5 \pm 6,7$  года).

У пациентов данной группы выявляются значимые различия относительно первой группы: изменчивость и нечеткость локализации (против постоянства и высокой точности), зависимость интенсивности шума от каких-либо внешних факторов (против независимости). В остальных характеристиках феноменологических различий между груп-

пами не прослеживается. Шум у пациентов данной группы ощущается как в ушах, так и «внутри головы», без указания на определенную область, может быть как односторонним (4 (57,1%) из 7), так и двусторонним (3 (42,9%) из 7), носить постоянный (3 (42,9%) из 7) или периодический (4 (57,1%) из 7) характер. Стоит отметить, что акустические феномены у части больных (3 (42,9%) из 7) ощущаются только в тишине, однако остальные обнаруживают их и в шумовом окружении. Акустические феномены могут представляться высокочастотным (5 (71,4%) из 7) и низкочастотным (2 (28,6%) из 7) звуком, быть одно- и многокомпонентными, включать в себя до 2 звуков различной частоты.

В отличие от больных первой группы, где в большинстве случаев акустические феномены приобретают изолированный характер, явления тиннитуса у пациентов второй группы во всех случаях формируются в структуре полиморфных соматизированных/соматоформных (учащенное сердцебиение, чувство нехватки воздуха и др., алгии, телесные фантазии) и конверсионных (ощущения «распирания» или «напряжения» внутри головы, «неустойчивость» походки, «внутреннее» головокружение, онемение конечностей) расстройств. Как и в первой группе, пациенты ассоциируют акустические явления с нарушениями сна и когнитивных функций, воспринимая последнее как негативное следствие тиннитуса. У 3 (42,9%) из 7 пациентов отмечаются признаки гиперактуации, а также гиперестезии, которые не ограничиваются только слуховой сенсорной системой.

В данной группе ипохондрическая интерпретация соматических симптомов более разнообразна, не ограничивается фиксацией на тиннитусе, но дополняется диффузной тревогой о здоровье в целом. Выявляются многообразные опасения о возможных нарушениях физиологических функций определенных органов и систем органов, анатомической целостности, озабоченность состоянием своего здоровья, переживания о наличии тяжелой соматической патологии. Кроме того, ипохондрические опасения обнаруживают клинический параллелизм с перечисленными выше соматизированными и конверсионными симптомами, реализующийся согласованностью как денотата тревоги (нозофобия — локализация соматических симптомов), так и динамики (актуализация фобии вслед за возникновением/обострением проявлений соматического неблагополучия и одновременное обратное развитие). Соответственно, в данной группе явления тиннитуса (шум в ушах/«внутри головы») также фиксируются в сознании пациента как признак возможной соматической или неврологической патологии, но, в отличие от первой группы, не выделяются как главная/единственная проблема со здоровьем, а интегрируются в единый спектр полиморфных аномальных телесных сенсаций.

В качестве еще одной отличительной особенности ипохондрии во второй группе следует отметить отчетливые признаки драматизации и манипуляции симптомами соматического неблагополучия (не свойственные пациентам со сверхценной ипохондрией). В идеаторной сфере пациентов наблюдается тенденция к формированию катастрофических сценариев, проявляющихся ожиданием наихудшего возможного исхода, чрезмерными размышлениями в поисках доказательств, подтверждающих их опасения. У пациентов имеется склонность к аггравации, гиперболизации степени тяжести своих ощущений, влияния недуга на их повседневную жизнь. Признаки сопутствующего

манипулятивного поведения включают перекалывание должностных или бытовых обязанностей на других, настаивание на оформлении больничных листов. Пациенты также склонны к частым, включая дублирующие, обследованиям у профильных специалистов, но при этом обнаруживают непоследовательность и небрежное отношение к результатам таких обращений: необоснованные отказы от следования рекомендациям, самостоятельные корректировки схем терапии на основании случайных отрывочных сведений из средств массовой информации или от знакомых и пр.

Явления тиннитуса у данной группы больных в большинстве случаев манифестируют в структуре депрессии, возникающей на фоне соматогенной или психогенной провокации (перенесенное тяжелое заболевание, межличностный конфликт) в возрасте пациентов  $35,9 \pm 10,1$  года, в то время как у пациентов первой группы — преимущественно внезапно. На первый план выступают аффективные симптомы с преобладанием подавленного настроения, сопровождающегося демонстративными проявлениями (утрированное отчаяние, плаксивость, активный показ собственных «страданий»), черствостью в общении с близкими и тенденцией обвинять их в своих неудачах и состоянии, навязчивыми размышлениями, тесно связанными с тематикой психотравмирующей ситуации, субъективным ощущением замедленности мышления при отсутствии объективных проявлений [33]. Также обнаруживается астеническая симптоматика (чувство физической слабости, повышенная утомляемость), с проявлениями которой коррелирует тиннитус: интенсивность акустических ощущений может сильно варьироваться в течение дня (от полного исчезновения до субъективно «невыносимого»), наблюдается склонность к усилению по выраженности на фоне субъективно неприятных ситуаций, при физических и умственных нагрузках, напряженного ритма работы. В рамках подобных состояний у 4 пациентов фиксируется период (до 2 мес), когда шум в ушах являлся главной жалобой, однако затем утрачивает первостепенное значение. Жалобы на акустические ощущения у данной группы пациентов являются второстепенными, в рамках ипохондрии данный феномен воспринимается больным как сопутствующий, по причине чего не предпринимается активных действий на избавление от него. Продолжительность подобных депрессий в среднем составляет 3 мес, по мере редукции симптоматики которых пациенты перестают жаловаться на недомогание, фиксироваться на шуме в ушах или «внутри головы», в некоторых случаях (2 (28,6%) из 7) отмечают полное исчезновение акустических ощущений, в других — снижение их выраженности.

В отличие от первой группы, большинство пациентов (5 (71,4%) из 7) в полной мере сохраняют уровень функционирования и трудоспособности. Однако у 3 пациентов в модусе жизни наблюдаются изменения с переходом от активного (поглощенность работой, посещение культурно-досуговых мероприятий, увлечение спортом и др.) к ограниченному (отстраненность от бытовых дел и работы, проживание на содержании у родственников с декларацией собственной беспомощности).

В качестве преморбидных особенностей у всех пациентов ( $n=7$ ) выступают черты, свойственные для гистрионного расстройства личности.

Примечательно, что в данной группе периоды сниженного настроения нередко провоцируются выявле-

нием различного рода соматических заболеваний как у самих пациентов, так и у их родственников, а в клинической картине подобных эпизодов имеет место тревога о здоровье. Также на фоне периодически возникающих межличностных конфликтов на работе или в кругу семьи отмечаются непродолжительные депрессивные фазы с полиморфной конверсионной симптоматикой, представленной сенсорными нарушениями в виде гипогиперестезий, ощущениями «кома в горле», онемениями участков тела и т.д.

Нозологическая квалификация соответствует депрессивному расстройству (F33.1,  $n=4$ ; F34.1,  $n=3$ ).

В третью группу (сенестоипохондрия с явлениями тиннитуса) включено 14 наблюдений (12 мужчин, 2 женщины, возраст  $30,7 \pm 6,3$  года, длительность заболевания  $7,6 \pm 3,1$  года).

В отличие от первых двух групп, тиннитус у данной группы пациентов является «случайной находкой», наличие шума в ушах или «внутри головы» не является основной причиной для обращения к врачу, обнаруживается преимущественно в процессе клинического обследования.

В феноменологическом описании слуховых ощущений наблюдается полиморфизм. Как и во второй группе, шум может ощущаться как в ушах, так и «внутри головы», без определенной локализации, иметь разную частоту, быть постоянным и периодическим. Однако при оценке интенсивности и громкости акустических феноменов пациенты сообщают об их слабой выраженности, что несвойственно пациентам из первых двух групп. Таким образом, шум воспринимается преимущественно в тишине. Стоит отметить, что при описании слуховых ощущений пациенты зачастую испытывают трудности, прибегают к использованию вычурных метафорических оборотов и сравнений: «взрыв светового шума», «счетчик Гейгера», «будто прикладываю к уху ракушку» и др.

Тиннитус подобно тому, что наблюдается во второй группе, не является единственным симптомом в каждом из случаев, а в большей степени связан с сопутствующей сенестоипохондрической симптоматикой. В 3 (21,4%) случаях из 14 из данной группы сенестоипохондрическая симптоматика присутствует в структуре их переживаний как сверхценный компонент, при этом акустические феномены никогда не занимают доминирующего положения. Кроме того, в 9 (64,3%) случаях из 14 наблюдается неврозоподобная симптоматика. Акустические феномены у данного контингента пациентов обнаруживаются при уточняющих вопросах врача относительно жалоб на низкое качество ночного сна и рассеянность, что подтверждает наличие корреляции между слуховыми феноменами и инсомническими расстройствами, а также нарушениями концентрации внимания.

На наличии шума в ушах/«внутри головы» больные, как правило, не фиксируются, обеспокоенности и тревоги по данному поводу не испытывают, за помощью к врачам соматического и неврологического профиля не обращаются, диагностические процедуры, направленные на установление причины тиннитуса, проходят только по рекомендации медицинских сотрудников. При этом, как и в наблюдениях с невротической ипохондрией, у 4 пациентов данной группы шум в ушах/«внутри головы» на непродолжительный промежуток времени может занимать доминирующее значение.

У пациентов манифестация психической патологии обычно начинается в возрасте  $17,3 \pm 4,4$  года аналогично наблюдениям первой группы, без каких-либо явных провокационных факторов. Первые симптомы, как правило, характеризуются астеническими изменениями, включая повышенную утомляемость, постоянное чувство усталости, физическое бессилие, утрату энергии и снижение концентрации внимания. Это состояние сопровождается ограничением активности, сокращением сферы интересов и избеганием как умственных, так и физических нагрузок. В некоторых случаях, помимо астенической симптоматики, наблюдаются шизоидные изменения, такие как нарастание аутизма, эгоцентризма и ригидности, затрудняющей быстрое переключение внимания. Также фиксируются изменения психопатоподобного типа, проявляющиеся по типу «фершробен». У данной группы пациентов ипохондрия в наибольшей степени манифестирует в возрасте  $26,25 \pm 3,25$  года в рамках как панических атак, сопровождающихся рядом вегетативных симптомов (учащенное сердцебиение, чувство нехватки воздуха и др.), так и разнообразной коэнестезиопатической симптоматики (соматоформные и конверсионные расстройства, телесные фантазии, сенестопатии и др.). На фоне подобных изменений в клинической картине доминирующее место занимают обеспокоенность физическим недомоганием, тревожными опасениями о возможных нарушениях физиологических функций определенных органов и систем органов, анатомической целостности, озабоченность состоянием своего здоровья. В 3 (21,4%) случаях из 14 наблюдается расширение круга ипохондрии, которое выражается в появлении феномена «моральной ипохондрии», включающего болезненное бесчувствие и ощущение неполноты эмоций [34]. Акустические феномены типа тиннитуса возникают с началом заболевания или в периоды обострения сенестоипохондрической симптоматики. Дальнейшее течение заболевания носит непрерывный характер, в течение многих лет у пациентов наблюдается нарастание негативных расстройств, выражающихся в феноменах апатоабулического круга со снижением энергетического потенциала (6 (42,9%) из 14), а также в дефиците эмоциональной экспрессии (9 (64,3%) из 14). Кроме того, в 5 случаях выявлены нарушения мышления, проявляющиеся в виде резонерства, соскальзывания, ментизма и шперрунгов.

Степень социальной дезадаптации пациентов зависит от течения основного заболевания. Некоторые пациенты полностью сохраняют уровень своей функциональности, в то время как другие могут потерять трудоспособность. Один из пациентов в данной группе имеет инвалидность, связанную с психическим заболеванием.

Преморбид пациентов в наблюдениях данной группы соответствует критериям расстройств личности: шизотипического (7 (50%) из 14), шизоидного (4 (28,6%) из 14), паранойяльного (1 (7,1%) из 14), ананкастного (2 (14,3%) из 14). В отличие от пациентов первых двух групп, в данных наблюдениях личностные особенности больных относятся к кругу шизоидии, проявляются ограниченностью эмоций, интересов, ригидностью, педантичностью, обстоятельностью, скрупулезностью.

Нозологическая принадлежность акустического феномена соответствует основному заболеванию: шизотипическому расстройству (F21.4, 11 (78,6%) пациентов из 14) или ипохондрической шизофренией (F20.8, 3 (21,4%) из 14).

## Обсуждение

Учитывая данные доступных публикаций в рамках настоящего исследования, впервые выполнена клиническая оценка синдромальных особенностей и нозологической принадлежности психопатологических и патохарактерологических расстройств. В результате установлено, что идиопатический тиннитус, формируясь как сенсорный акустический феномен, интегрируется в клиническое пространство сверхценной или невротической ипохондрии в рамках различных нозологических категорий, включая ипохондрическое расстройство, рекуррентное депрессивное расстройство, дистимию по МКБ-10. Хотя, по указанным выше причинам, возможность сопоставления этих данных с другими источниками ограничена, косвенным подтверждением потенциальной связи тиннитуса с ипохондрической симптоматикой могут служить результаты исследований встречаемости тиннитуса при психических расстройствах. Так, сообщается, что у пациентов с соматоформными расстройствами частота тиннитуса достигает 27% [23]. При этом анализ клинических особенностей психопатологических и патохарактерологических расстройств, феноменологической характеристики и типологии тиннитуса в данной работе не проводился.

Однако следует отметить, что, согласно условиям отбора, большую часть выборки составили пациенты, фиксированные на шуме в ушах или «внутри головы» как единственной или одной из ведущих причин для обращения за медицинской помощью, что по определению является приоритетностью включения в исследование пациентов с ипохондрической симптоматикой. Подобный подход, несомненно, обеспечивает наиболее благоприятные условия для детального анализа феноменологии и динамики тиннитуса в структуре психической патологии, но сопряжен с явным ограничением в контексте репрезентативности общей популяции пациентов с данным акустическим феноменом. Можно предполагать, что варианты клинических проявлений и взаимодействия тиннитуса с психической патологией более разнообразны, о чем свидетельствуют как данные других публикаций, так и результаты оценки относительно небольшой дополнительной группы пациентов в нашем исследовании. Речь идет о серии наблюдений из числа пациентов психиатрического стационара, у которых наличие акустического феномена выявлялось «случайным» образом в процессе рутинного клинического обследования с последующим исключением соответствующей оториноларингологической, неврологической и соматической патологии аналогично пациентам основной группы. При этом выявляется значительное расширение спектра психических рас-

стройств с преобладанием (в наших наблюдениях) симптоматики коэнезестопатического спектра (сенестоипохондрия в рамках шизотипического расстройства/шизофрении по МКБ-10). Можно предположить, что акустические ощущения в подобных случаях, несмотря на свою, как правило, стойкую природу, не вызывают значительной обеспокоенности по нескольким причинам: полиморфизм ипохондрической симптоматики или наличие сверхценных образований, сосредоточенных на других органах или системах. Также, согласно полученным нами данным, можно предположить, что это явление, не попадающее в фокус психических расстройств и зачастую не являющееся основной жалобой, довольно распространено в популяции и может оставаться за пределами внимания врачей.

## Заключение

Идиопатический тиннитус, рассматриваемый как сенсорный акустический феномен, может проявляться в различных феноменологических вариациях и интегрироваться в клиническую картину психопатологической симптоматики, относящейся к различным нозологическим категориям: синдром сверхценной, невротической или сенестоипохондрии в рамках ипохондрического расстройства, рекуррентного депрессивного расстройства, дистимии, шизотипического расстройства/шизофрении по МКБ-10. С целью повышения уровня адаптации и качества жизни данных пациентов требуется дальнейшее проведение более масштабных клинических исследований, направленных на изучение проблемы идиопатического тиннитуса, разработку более точной синдромальной квалификации и методов терапии.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования — Иванов С.В., Якимец А.В., Стаканов П.А.; сбор и обработка материала — Стаканов П.А.; статистический анализ данных — Стаканов П.А.; написание текста — Иванов С.В., Якимец А.В., Стаканов П.А.; научное редактирование — Иванов С.В., Якимец А.В.

**Author contributions:** study design and concept — Ivanov S.V., Yakimets A.V., Stakanov P.A.; data collection and processing — Stakanov P.A.; statistical analysis — Stakanov P.A.; text writing — Ivanov S.V., Yakimets A.V., Stakanov P.A.; scientific editing — Ivanov S.V., Yakimets A.V.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бойко Н.В. Шум в ушах: алгоритм диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;117(9):88-93. Boiko NV. Tinnitus: an algorithm for diagnosis and treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(9):88-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171179188-93>
2. Dalrymple SN, Lewis SH, Philman S. Tinnitus: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2021;103(11):663-671. <https://fpmhub.org/wp-content/uploads/2021/08/Tinnitus.pdf>
3. Сейткали А.С., Кошербаева Л.К., Медеулова А.Р. Изучение влияния тиннитуса на психологическое состояние пациента. Обзор литературы. *Наука и здравоохранение*. 2021;(6):205-213. Seitkali AS, Koshbaeva LK, Medelova AR. The study of the effect of tinnitus on the psychological state of the patient. Literature review. *Nauka i zdavookhranenie*. 2021;(6):205-213. (In Russ.).
4. McCormack A, Edmondson-Jones M, Somerset S, et al. A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity. *Hear Res*. 2016;337:70-79. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.05.009>

5. Колпакова Е.В., Жале С.А., Куринная Е.А. и др. Шум в ушах: диагностические параллели. *Инновационная медицина Кубани*. 2018;(4):44-52. Kolpakova EV, Zhade SA, Kurinnaya EA, et al. Tinnitus: diagnostic parallels. *Innovatsionnaya meditsina Kubani*. 2018;(4):44-52. (In Russ.).
6. Schaaf H, Dörlberg D, Seling B, et al. Komorbidität von Tinnitusserkrankungen und psychiatrischen Störungen. *Nervenarzt*. 2003;74(1):72-75. <https://doi.org/10.1007/s00115-001-1222-y>
7. D'Amelio R, Delb W. Komorbidität schizophrene Psychose und Tinnitus. Ein bislang vernachlässigtes Thema in Forschung und Therapie. *HNO*. 2008;56(7):670-672. <https://doi.org/10.1007/s00106-008-1790-2>
8. Zöger S, Svedlund J, Holgers KM. Relationship between tinnitus severity and psychiatric disorders. *Psychosomatics*. 2006;47(4):282-288. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.47.4.282>
9. Choi JS, Yu AJ, Voelker CCJ, et al. Prevalence of Tinnitus and Associated Factors Among Asian Americans: Results From a National Sample. *Laryngoscope*. 2020;130(12):E933-E940. <https://doi.org/10.1002/lary.28535>
10. Nolan DR, Gupta R, Huber CG, et al. An Effective Treatment for Tinnitus and Hyperacusis Based on Cognitive Behavioral Therapy in an Inpatient Setting: A 10-Year Retrospective Outcome Analysis. *Front Psychiatry*. 2020;11:25. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00025>
11. Altissimi G, Salviati M, Turchetta R, et al. When alarm bells ring: emergency tinnitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(14):2955-2973. <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/2955-2973-When-alarm-bells-ring-emergency-tinnitus.pdf>
12. Durai M, Searchfield G. Anxiety and depression, personality traits relevant to tinnitus: A scoping review. *Int J Audiol*. 2016;55(11):605-615. <https://doi.org/10.1080/14992027.2016.1198966>
13. Pinto PC, Marcelos CM, Mezzasalma MA, et al. Tinnitus and its association with psychiatric disorders: systematic review. *J Laryngol Otol*. 2014;128(8):660-664. <https://doi.org/10.1017/S0022215114001030>
14. Meijers SM, Rademaker M, Meijers RL, et al. Correlation Between Chronic Tinnitus Distress and Symptoms of Depression: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2022;13:870433. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.870433>
15. Karoui M, Kchaou A, Amri G, et al. Anxiety, depression and tinnitus: a cross-sectional study about 60 cases. *Eur Psychiatry*. 2022;65(Suppl 1):S467. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.1186>
16. Folmer RL, Griest SE, Martin WH. Obsessive-compulsiveness in a population of tinnitus patients. *Int Tinnitus J*. 2008;14(2):127-130. [https://www.researchgate.net/publication/23995866\\_Obsessive-compulsiveness\\_in\\_a\\_population\\_of\\_tinnitus\\_patients](https://www.researchgate.net/publication/23995866_Obsessive-compulsiveness_in_a_population_of_tinnitus_patients)
17. Nam EC. Is it necessary to differentiate tinnitus from auditory hallucination in schizophrenic patients? *J Laryngol Otol*. 2005;119(5):352-355. <https://doi.org/10.1258/0022215053945796>
18. Simonetti P, Oiticica J. Tinnitus neural mechanisms and structural changes in the brain: The contribution of neuroimaging research. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2015;19(3):259-265. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548671>
19. Кунельская Н.Л., Левина Ю.В., Байбакова Е.В. и др. Субъективный ушной шум: современные тенденции и перспективы. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(6):54-60. Kunelskaia NL, Levina YuV, Baibakova EV, et al. Subjective ear noise: current trends and prospects. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(6):54-60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino20198406154>
20. Park E, Kim H, Choi IH, et al. Psychiatric Distress as a Common Risk Factor for Tinnitus and Joint Pain: A National Population-Based Survey. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2020;13(3):234-240. <https://doi.org/10.21053/ceo.2019.00563>
21. Möller AR. Similarities Between Tinnitus and Pain. In: Möller AR, Langguth B, De Ridder D, Kleinjung T, eds. *Textbook of Tinnitus*. New York: Springer. 2011;113-121. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-35647-6\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-031-35647-6_8)
22. Tonndorf J. The analogy between tinnitus and pain: a suggestion for a physiological basis of chronic tinnitus. *Hear Res*. 1987;28(2-3):271-275. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(87\)90054-2](https://doi.org/10.1016/0378-5955(87)90054-2)
23. Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res*. 1990;8(4):221-254. [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(90\)90031-9](https://doi.org/10.1016/0168-0102(90)90031-9)
24. Baldo P, Doree C, Molin P, et al. Antidepressants for patients with tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(9):CD003853. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003853.pub3>
25. Стулин И.Д., Тарлов М.В., Дамулин И.В. Тиннитус: клинико-патогенетические аспекты. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021;121(6):100-105. Stulin ID, Tardov MV, Damulin IV. Tinnitus: clinical and pathogenetic aspects. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(6):100-105. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121061100>
26. Tegg-Quinn S, Bennett RJ, Eikelboom RH, et al. The impact of tinnitus upon cognition in adults: A systematic review. *Int J Audiol*. 2016;55(10):533-540. <https://doi.org/10.1080/14992027.2016.1185168>
27. Gu H, Kong W, Yin H, et al. Prevalence of sleep impairment in patients with tinnitus: a systematic review and single-arm meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(5):2211-2223. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07092-X>
28. Goebel G. Psychische Komorbidität bei Tinnitus. *HNO*. 2015;63(4):272-282. <https://doi.org/10.1007/s00106-014-2977-3>
29. Hiller W, Goebel G. A psychometric study of complaints in chronic tinnitus. *J Psychosom Res*. 1992;36(4):337-348. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(92\)90070-i](https://doi.org/10.1016/0022-3999(92)90070-i)
30. Hiller W, Goebel G. When tinnitus loudness and annoyance are discrepant: audiological characteristics and psychological profile. *Audiol Neurotol*. 2007;12(6):391-400. <https://doi.org/10.1159/000106482>
31. Смуглевич А.Б., Фролова В.И. Ипохондрия циркумскрипта (к проблеме кознетезиопатической паранойи). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2006;106(3):4-9. Smulevich AB, Frolova VI. Hypochondria of the circumscribed (on the problem of coenesthesiopathic paranoia). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006;106(3):4-9. (In Russ.).
32. Jahrreis W. Das hypochondrische Denken. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1930;92(1):686-823. <https://doi.org/10.1007/bf01814123>
33. Левченко Н.С., Олейчик И.В. Клинико-психопатологические особенности эндогенных депрессий у пациенток молодого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021;121(5-2):27-34. Levchenko NS, Oleichik IV. Clinical and psychopathological features of endogenous depression in young patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5-2):27-34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105227>
34. Falret J. *Société médico-psychologique*. Paris. 1866;410-413.

Поступила 01.11.2025

Received 01.11.2025

Принята к печати 11.12.2025

Accepted 11.12.2025

## Фортелизин в лечении ишемического инсульта у пациентов старше 80 лет: данные наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр

© Николай Анатольевич Шамалов<sup>1, 2</sup>, Михаил Юрьевич Мартынов<sup>1, 2</sup>, Наталия Андреевна Марская<sup>1</sup>, Дина Рустемовна Хасанова<sup>3</sup>, Елена Борисовна Яровая<sup>4</sup>, Игорь Алексеевич Вознюк<sup>5</sup>, Людмила Викторовна Тимченко<sup>6</sup>, Андрей Марисович Алашеев<sup>7</sup>, Наталья Валерьевна Хало<sup>8</sup>, Мадина Джанбековна Богатырева<sup>9</sup>, Дмитрий Сукгитович Хан<sup>10</sup>, Лариса Леонидовна Корсунская<sup>11</sup>, Валентина Николаевна Нестерова<sup>12</sup>, Жанна Юрьевна Чефранова<sup>13</sup>, Татьяна Витальевна Харитонова<sup>14</sup>, Максим Викторович Сутормин<sup>15</sup>, Ольга Эрвиновна Фурман<sup>15</sup>, Алексей Александрович Кулеш<sup>16, 17</sup>, Наталья Владимировна Жуковская<sup>18</sup>, Ксения Вячеславовна Хорошавина<sup>19</sup>, Иван Викторович Коробейников<sup>20</sup>, Ольга Владимировна Андрофагина<sup>21</sup>, Алексей Александрович Буланов<sup>22</sup>, Дарья Николаевна Шамалова<sup>2</sup>, Надежда Ефимовна Ермаченко<sup>23</sup>, Владимир Александрович Куценко<sup>24</sup>, Олег Евгеньевич Ивлев<sup>4, 24</sup>, Анна Глебовна Сопленкова<sup>4, 24</sup>, Мария Кирилловна Гусева<sup>25</sup>, Елена Анатольевна Карпова<sup>25</sup>, Андрей Михайлович Семенов<sup>26</sup>, Михаил Петрович Семенов<sup>26</sup>, Ирина Михайловна Ширшова<sup>26</sup>, Сергей Витальевич Иванов<sup>25, 26</sup>, Юлия Александровна Ромашова<sup>25</sup>, Валерий Васильевич Береговых<sup>25</sup>, Сергей Сергеевич Маркин<sup>25, 26</sup>, Евгений Иванович Гусев<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия;

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

<sup>7</sup>ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия;

<sup>8</sup>КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 имени И.С. Берзона», Красноярск, Россия;

<sup>9</sup>ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Россия;

<sup>10</sup>ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница №1», Владивосток, Россия;

<sup>11</sup>ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7», Симферополь, Россия;

<sup>12</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия;

<sup>13</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;

<sup>14</sup>ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>15</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

<sup>16</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

<sup>17</sup>ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь, Россия;

<sup>18</sup>ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>19</sup>ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница», Тверь, Россия;

<sup>20</sup>ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск, Россия;

<sup>21</sup>ГБУЗ СО «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середякина» Самара, Россия;

<sup>22</sup>ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Пенза, Россия;

<sup>23</sup>ГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», Краснодар, Россия;

<sup>24</sup>ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России», Москва, Россия;

<sup>25</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Москва, Россия;

<sup>26</sup>ООО «СупраГен», Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка безопасности и эффективности препарата Фортелизин у пациентов ≥80 лет с ишемическим инсультом (ИИ) в реальной клинической практике по данным регистра ФОРПИ.

**Материалы и методы.** Фортелизин (МНН/химическое наименование — рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, ООО «СупраГен», Москва, Россия) — тромболитический препарат, используемый для лечения ИИ в первые 4,5 ч от развития симптомов. Регистр ФОРПИ — открытое проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование препарата Фортелизин у пациентов с ИИ в реальной клинической практике. Проведен анализ результатов безопасности и эффективности препарата Фортелизин у пациентов ≥80 лет в сравнении с пациентами <80 лет. Безопасность оценивали на основании количества симптомных геморрагических трансформаций (СГТ) по критериям ECASS III и SITS-MOST, а также смертности от всех причин на 90-й день. Критерием эффективности считалось хорошее функциональное восстановление, определяемое по модифицированной шкале Рэнкина (МШР) как 0–2 балла на 90-й день.

**Результаты.** В возрасте ≥80 лет были 2649 (15%) пациентов, <80 лет — 14 987 (85%). Медиана возраста в группе пациентов ≥80 лет составила 83 (82–86) года. Пациенты старше 80 лет характеризовались более отягощенным анамнезом, более высо-

кой медианой NIHSS и МШР. Уровень СГТ по критериям ECASS III у пациентов  $\geq 80$  лет составил 4,0%, у пациентов  $< 80$  лет — 1,7% (ОШ 2,42 (1,90—3,07),  $p < 0,001$ , по критериям SITS-MOST — 3,2 и 1,6% соответственно (ОШ 2,03 (1,56—2,61),  $p < 0,001$ ); смертность от всех причин в стационаре составила 17 и 7% (ОШ 2,76 (2,44—3,11,  $p < 0,001$ ), смертность на 90-й день — 19 и 7% (ОШ 3,00 (2,67—3,37,  $p < 0,001$ ) соответственно. Хорошее функциональное восстановление (МШР 0—2 балла) на 90-й день достигнуто у 43% пациентов  $\geq 80$  лет и у 64% пациентов  $< 80$  лет (ОШ 0,42 (0,38—0,46,  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** По результатам исследования ФОРПИ установлено, что риск СГТ при применении препарата Фортелизин у пациентов  $\geq 80$  лет выше, чем у пациентов  $< 80$  лет, тем не менее, он остается низким, что позволяет говорить о безопасности и необходимости тромболитической терапии у этих пациентов.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, тромболитическая терапия, пожилые пациенты, Фортелизин.

#### Информация об авторах:

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

**Автор, ответственный за переписку:** Шамалов Н.А. — e-mail: shamalovn@gmail.com

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

#### Как цитировать:

Шамалов Н.А., Мартынов М.Ю., Марская Н.А. и др. Фортелизин в лечении ишемического инсульта у пациентов старше 80 лет: данные наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):106—115. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126031106>

## Fortelyzin in the treatment of acute ischemic stroke in patients $\geq 80$ years old: data from the observational study FORPI registry

© N.A. Shamalov<sup>1,2</sup>, M.Yu. Martynov<sup>1,2</sup>, N.A. Marskaya<sup>1</sup>, D.R. Khasanova<sup>3</sup>, E.B. Yarovaya<sup>4</sup>, I.A. Voznuk<sup>5</sup>, L.V. Timchenko<sup>6</sup>, A.M. Alasheev<sup>7</sup>, N.V. Khalo<sup>8</sup>, M.D. Bogatyreva<sup>9</sup>, D.S. Khan<sup>10</sup>, L.L. Korsunskaya<sup>11</sup>, V.N. Nesterova<sup>12</sup>, Zh.Yu. Chefranov<sup>13</sup>, T.V. Kharitonova<sup>14</sup>, M.V. Sutormin<sup>15</sup>, O.E. Furman<sup>15</sup>, A.A. Kulesh<sup>16,17</sup>, N.V. Zhukovskaya<sup>18</sup>, K.V. Khoroshavina<sup>19</sup>, I.V. Korobeynikov<sup>20</sup>, O.V. Androphagina<sup>21</sup>, A.A. Bulanov<sup>22</sup>, D.N. Shamalova<sup>2</sup>, N.E. Ermachenko<sup>23</sup>, V.A. Kutsenko<sup>24</sup>, O.E. Ivlev<sup>4,24</sup>, A.G. Soplenkova<sup>4,24</sup>, M.K. Guseva<sup>25</sup>, E.A. Karpova<sup>25</sup>, A.M. Semenov<sup>26</sup>, M.P. Semenov<sup>26</sup>, I.M. Shirshova<sup>26</sup>, S.V. Ivanov<sup>25,26</sup>, Yu.A. Romashova<sup>25</sup>, V.V. Beregovykh<sup>25</sup>, S.S. Markin<sup>25,26</sup>, E.I. Gusev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal Center for Brain and Neurotechnology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>4</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Academician I.P. Pavlov First State Medical University, St. Petersburg, Russia;

<sup>6</sup>S.V. Ochapovsky Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russia;

<sup>7</sup>Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russia;

<sup>8</sup>I.S. Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>9</sup>Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia;

<sup>10</sup>Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia;

<sup>11</sup>Simferopol City Clinical Hospital No. 7, Simferopol, Russia;

<sup>12</sup>N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>13</sup>Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

<sup>14</sup>I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia;

<sup>15</sup>M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

<sup>16</sup>E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

<sup>17</sup>City Clinical Hospital No. 4, Perm, Russia;

<sup>18</sup>Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia;

<sup>19</sup>Tver Regional Clinical Hospital, Tver, Russia;

<sup>20</sup>Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia;

<sup>21</sup>V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia;

<sup>22</sup>N.N. Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza, Russia;

<sup>23</sup>Krasnodar Regional Clinical Emergency Hospital, Krasnodar, Russia;

<sup>24</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

<sup>25</sup>Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia;

<sup>26</sup>SuperGene LLC, Moscow, Russia

## Abstract

**Objective.** The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of Fortelyzin in patients  $\geq 80$  years with ischemic stroke (IS) in real-world clinical practice using data from the FORPI registry.

**Material and Methods.** Fortelyzin (INN/chemical name — a recombinant protein containing the amino acid sequence of staphylokinase, SuperGene LLC, Moscow, Russia) is a thrombolytic used for acute IS treatment within the first 4.5 hours of symptom onset. The FORPI registry is an open-label, prospective, non-interventional, observational study of Fortelyzin in patients with IS. We analyzed the safety and efficacy outcomes in patients  $\geq 80$  years compared with patients  $< 80$  years. Safety outcomes included the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) according to ECASS III and SITS-MOST definitions, as well as all-cause mortality on day 90. The efficacy outcome was a good functional recovery, defined by an mRS score of 0–2 on day 90.

**Results.** 2649 (15%) patients were  $\geq 80$  years, and 14 987 (85%) patients were  $< 80$  years. The median age in the group of patients  $\geq 80$  years was 83 (82–86) years. Patients  $\geq 80$  years were characterized by a more complicated medical history and a higher median of NIHSS and mRS score. The sICH rate according to ECASS III definition in patients  $\geq 80$  years old was 4.0%, in patients  $< 80$  years old — 1.7% (OR 2.42 (1.90–3.07),  $p < 0.001$ ), according to SITS-MOST definition — 3.2% and 1.6%, respectively (OR 2.03 (1.56–2.61),  $p < 0.001$ ); in-hospital all-cause mortality was 17% and 7% (OR 2.76 (2.44–3.11,  $p < 0.001$ ), all-cause mortality on day 90 was 19% and 7% (OR 3.00 (2.67–3.37,  $p < 0.001$ ), respectively. Good functional recovery (mRS 0–2 score) on day 90 was achieved in 43% of patients  $\geq 80$  years and 64% in patients  $< 80$  years of age (OR 0.42 (0.38–0.46,  $p < 0.001$ )).

**Conclusion.** FORPI study showed that although the risk of sICH with Fortelyzin is higher in patients  $\geq 80$  years than in patients  $< 80$  years, it remains low, suggesting that thrombolytic therapy is safe and necessary in these patients.

**Keywords:** acute ischemic stroke, intravenous thrombolysis, elderly patients, Fortelyzin.

## Information about the authors:

Shamalov N.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Martynov M.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>

Marskaya N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0789-4823>

Khasanova D.R. — <https://orcid.org/0000-0002-8825-2346>

Yarovaya E.B. — <https://orcid.org/0000-0002-6615-4315>

Voznuk I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4292-4258>

Timchenko L.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6341-0101>

Alashev A.M. — <https://orcid.org/0000-0003-1610-2127>

Khalo N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5603-6318>

Bogatyeva M.D. — <https://orcid.org/0000-0002-8838-5958>

Khan D.S. — <https://orcid.org/0000-0002-7179-1917>

Korsunskaya L.L. — <https://orcid.org/0000-0003-0958-130X>

Nesterova V.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2456-7971>

Chefranova Zh.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-2106-7461>

Kharitonova T.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4021-9421>

Sutormin M.V. — <https://orcid.org/0009-0004-8742-6182>

Furman O.E. — <https://orcid.org/0009-0009-8507-1580>

Kulesh A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

Zhukovskaya N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7434-3044>

**Corresponding author:** Shamalov N.A. — e-mail: shamalovn@gmail.com

Khoroshavina K.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7165-6793>

Korobeynikov I.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0361-1512>

Androphagina O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4217-1989>

Bulanov A.A. — <https://orcid.org/0009-0002-4611-070X>

Shamalova D.N. — <https://orcid.org/0009-0006-2906-5117>

Ermachenko N.E. — <https://orcid.org/0000-0002-8246-468X>

Kutsenko V.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9844-3122>

Ivlev O.E. — <https://orcid.org/0000-0002-3663-6305>

Soplenkova A.G. — <https://orcid.org/0000-0003-0703-146X>

Guseva M.K. — <https://orcid.org/0000-0002-5576-6164>

Karpova E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1291-3838>

Semenov A.M. — <https://orcid.org/0000-0003-1247-4978>

Semenov M.P. — <https://orcid.org/0000-0002-6877-4817>

Shirshova I.M. — <https://orcid.org/0009-0007-3451-1887>

Ivanov S.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0438-9108>

Romashova Yu.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9580-0251>

Beregovykh V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0210-4570>

Markin S.S. — <https://orcid.org/0000-0002-0242-0282>

Gusev E.I. — <https://orcid.org/0000-0003-0742-6875>

## To cite this article:

Shamalov NA, Martynov MYu, Marskaya NA, et al. Fortelyzin in the treatment of acute ischemic stroke in patients  $\geq 80$  years old: data from the observational study FORPI registry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):106–115. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126031106>

Инсульт является второй по значимости причиной смертности во всем мире [1]. В течение последних нескольких лет в РФ регистрируется от 430 до 470 тыс. случаев инсульта в год, 80% из которых приходятся на ишемический инсульт (ИИ), при этом госпитальная летальность варьирует от 17,6% (2022 г.) до 20,7% (2020 г.). По данным Росстата, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является ведущей причиной смертности в стране, превышая смертность от инфаркта миокарда более чем в 2 раза [2].

Приблизительно  $\frac{1}{3}$  случаев ИИ приходится на пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет [3, 4]. В связи с этим оценка безопасности и эффективности тромболитической терапии (ТЛТ) у пациентов  $\geq 80$  лет с ИИ является актуальной задачей.

В 2020 г. был зарегистрирован препарат Фортелизин (МНН/химическое наименование — рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы) для лечения пациентов с ИИ. Высокая эффективность препарата Фортелизин и его безопасность в пределах

4,5 ч от начала симптомов были доказаны в рандомизированном клиническом исследовании ФРИДА ( $n=336$ ): применение препарата Фортелизин в единой дозе 10 мг вне зависимости от массы тела однократно болюсно в течение 5—10 с в стандартном терапевтическом окне приводило к превосходством по сравнению с препаратом Актилизе, вводимым болюсно-инфузионно в дозе 90 мг в зависимости от массы тела, показателям отличного функционального восстановления (МШР 0—1 балл) через 90 дней (50% vs 41%, ОШ 1,47 (0,93—2,32),  $p=0,10$ ) и более низкими показателями смертности и симптомных геморрагических трансформаций (СГТ). В исследовании также приняли участие пациенты  $\geq 80$  лет. У всех 5 пациентов  $\geq 80$  лет в группе препарата Фортелизин было хорошее функциональное восстановление (МШР 0—2 балла) на 90-й день, случаев СГТ и летальных исходов не зарегистрировано, в то время как в группе Актилизе 2 (40%) из 5 пациентов  $\geq 80$  лет скончались ( $p=0,44$ ) [5, 6]. В 2024 г. Фортелизин включен в Клинические рекомендации по лечению ИИ [7].

По данным метаанализа безопасности основных тромболитических препаратов, применяемых для лечения ИИ, Фортелизин в дозе 10 мг характеризуется минимальным риском геморрагических осложнений и является одним из наиболее безопасных средств при применении в первые 4,5 ч от начала симптомов [8]. Препарат Фортелизин имеет короткий период полувыведения ( $5,11 \pm 0,56$  мин) и не вызывает образование нейтрализующих антител [9, 10].

В 2021 г. было начато масштабное наблюдательное исследование ФОРПИ. Регистр ФОРПИ (Фортелизин При Инсульте) — это открытое проспективное неинтервенционное исследование, включившее 17 636 пациентов с ИИ, получивших Фортелизин в течение 4,5 ч от начала симптомов в клинических центрах, занимающихся лечением пациентов с ИИ. Медиана возраста составила 68 (60—75) лет; медиана NIHSS при поступлении — 11 (8—16) баллов; медиана времени от начала симптомов до начала лечения — 2,4 (1,8—3,1) ч. Частота СГТ по критериям ECASS III составила 2%, SITS-MOST — 2%, смертность от всех причин на 90-й день — 9%. Число пациентов с МШР 0—2 балла на 90-й день составило 61%. Таким образом, результаты безопасности и эффективности регистра ФОРПИ были сопоставимы с данными рандомизированного клинического исследования ФРИДА [11, 12]. Безопасность препарата Фортелизин, по данным регистра ФОРПИ, была показана и в расширенном терапевтическом окне при его применении в интервале от 4,5 до 24 ч от начала инсульта [13], а также при проведении этапной реперфузии перед выполнением тромбэктомии [14].

Цель исследования — оценка безопасности и эффективности препарата Фортелизин у пациентов  $\geq 80$  с ИИ в реальной клинической практике.

## Материал и методы

В регистре ФОРПИ принимали участие клинические центры, которые оказывают помощь пациентам с ОНМК в соответствии с Приказом Минздрава России №928н от 12 ноября 2012 г. Подробное описание регистра, в том числе критерии включения и исключения, было опубликовано ранее [11, 12].

Наблюдательное исследование ФОРПИ одобрено Этическим комитетом ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (протокол №1 от 25 февраля 2021 г.). Национальный координатор исследования — ди-

ректор Института цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, главный внештатный невролог Минздрава России, д.м.н., профессор Н.А. Шамалов.

## Критерии безопасности и эффективности

Первичным критерием безопасности являлось количество СГТ по классификации ECASS III (любое кровоизлияние с неврологическим ухудшением (увеличение значения NIHSS на  $\geq 4$  балла от начального или от самого низкого значения в первые 7 дней) или любое кровоизлияние, приводящее к смерти [15]) и SITS-MOST (локальная или удаленная паренхиматозная гематома типа 2 через 22—36 ч после лечения в сочетании с неврологическим ухудшением (увеличение значения NIHSS на  $\geq 4$  балла от начального или от самого низкого значения между исходным значением и 24 ч) или любое кровоизлияние, приводящее к смерти [16]).

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

Первичным критерием эффективности было хорошее функциональное восстановление, определяемое по МШР как 0—2 балла на 90-й день после введения препарата. Вторичными критериями эффективности являлись медиана МШР при выписке, на 30-й и 90-й дни; медиана NIHSS через 24 ч и при выписке; индекс Бартел при выписке. Также была рассчитана доля пациентов с баллами МШР 0—6 на 90-й день.

В настоящей работе проведено сравнение показателей безопасности и эффективности тромболитической терапии у пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет с группой пациентов  $< 80$  лет.

Статистический анализ проводили с использованием программы R (версия 4.2). Для непрерывных показателей представлены следующие описательные статистики: количество данных за вычетом пропусков ( $n$ ), среднее арифметическое ( $M$ ), стандартное отклонение ( $SD$ ), медиана ( $Me$ ), 25-й и 75-й процентиля ( $Q_1$  и  $Q_3$ ), минимум и максимум, стандартная ошибка ( $m$ ) и 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего значения. В независимых группах для сравнения непрерывных переменных использовался тест Манна—Уитни, для сравнения категориальных переменных — двусторонний точный тест Фишера. В зависимых группах для сравнения непрерывных переменных использовался тест Вилкоксона, для сравнения категориальных переменных — тест Неймара. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, NCT06707987.

## Результаты

В период с 1 марта 2021 г. по 31 октября 2024 г. в Регистр ФОРПИ было включено 23 250 пациентов в 329 клинических центрах в 74 субъектах РФ. После исключения пациентов с недостающими данными, с противопоказаниями к ТЛТ и пациентов с ТЛТ, выполненной за пределами 4,5 ч терапевтического окна, в окончательный анализ вошло 17 636 пациентов. В возрасте  $\geq 80$  лет были 2649 (15%) пациентов,  $< 80$  лет — 14 987 (85%).

Пациенты  $\geq 80$  лет были включены в регистр в 260 клинических центрах в 68 субъектах РФ. Наибольшее чис-

ло пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет в регистр ФОРПИ было включено в Краснодарском крае ( $n=387$ ), Московской ( $n=287$ ), Нижегородской ( $n=240$ ), Тамбовской ( $n=165$ ) областях и в Республике Крым ( $n=134$ ). Медиана доли пациентов старше 80 лет в субъекте РФ составила 10% (5–16%). Учитывая, что в целом в регистре число пациентов  $\geq 80$  лет составило 15%, был проведен анализ набора пациентов  $\geq 80$  лет по регионам РФ. Установлено, что в 23 субъектах число пациентов с ИИ старше 80 лет, получивших ТЛТ препаратом Фортелизин, было более 15%: в Вологодской области их число достигло 32%, в г. Севастополь — 25%, в Тамбовской области — 23%, в Республике Крым и Самарской области — 21%. В 12 субъектах РФ доля пациентов  $\geq 80$  лет, получивших ТЛТ, была  $< 5\%$ , а в 6 субъектах РФ, включивших в регистр суммарно 229 пациентов, не было ни одного пациента  $\geq 80$  лет. Это говорит о большом резерве для увеличения доли пациентов с ИИ, которым может быть выполнена ТЛТ. Исходные демографические данные и клинические характеристики у пациентов в зависимости от возраста представлены в **табл. 1**.

Медиана возраста в группе пациентов  $\geq 80$  лет составила 83 (82–86) года, в группе пациентов  $< 80$  лет — 66 (59–72) лет ( $p < 0,001$ ). В группе пациентов  $\geq 80$  лет преобладали женщины (67%), а в группе пациентов  $< 80$  лет — мужчины (60%) ( $p < 0,001$ ). Средняя масса тела пациентов была ниже в группе пациентов  $\geq 80$  лет ( $77,8 \pm 12,5$  кг vs  $82,3 \pm 12,8$  кг,  $p < 0,001$ ), в то время как индекс массы тела существенно не различался между группами ( $27,8 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup> vs  $28,3 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,792$ ).

У пациентов  $\geq 80$  лет по сравнению с пациентами  $< 80$  лет был более отягощенный анамнез: в этой группе чаще встречались инсульт (14% vs 10%,  $p < 0,001$ ), инфаркт миокарда (10% vs 8%,  $p < 0,001$ ), артериальная гипертензия (80% vs 71%,  $p < 0,001$ ), мерцательная аритмия (36% vs 22%,  $p < 0,001$ ), сердечная недостаточность (39% vs 23%,  $p < 0,001$ ); число пациентов с сахарным диабетом было сопоставимым в обеих группах (15% vs 15%,  $p = 0,743$ ).

У пациентов  $\geq 80$  лет медиана значений по шкале NIHSS при поступлении была выше таковой у пациентов  $< 80$  лет (13 (9–17) баллов vs 11 (8–15) баллов,  $p < 0,001$ ).

Медиана времени от начала симптомов до проведения ТЛТ была сопоставимой между группами (2,3 (1,8–3,0) ч vs 2,4 (1,8–3,1) ч,  $p = 0,429$ ). Доля пациентов с ТЛТ до и после 3 ч от начала симптомов также существенно не различалась между группами (75% и 25% vs 73% и 27% соответственно,  $p = 0,167$ ). Среди пациентов  $\geq 80$  лет достоверно чаще наблюдалась окклюзия левой средней мозговой артерии, в то время как у пациентов  $< 80$  лет преобладала окклюзия правой средней мозговой артерии ( $p < 0,001$ ). В группе пациентов  $\geq 80$  лет было достоверно меньше пациентов с окклюзией базилярной артерии (8% vs 11%,  $p < 0,001$ ). Согласно классификации TOAST, атеротромботический подтип инсульта чаще встречался у пациентов  $\geq 80$  лет (43% vs 25%,  $p < 0,001$ ), в то время как кардиоэмболический (27% vs 33%,  $p < 0,001$ ) — у пациентов  $< 80$  лет.

У пациентов  $\geq 80$  лет частота случаев геморрагической трансформации (ГТ) была выше по сравнению с пациентами  $< 80$  лет ( $p < 0,001$ ). Частота СГТ по критериям ECASS III у пациентов  $\geq 80$  лет составила 4,0%, у пациентов  $< 80$  лет — 1,7% (ОШ 2,42 (1,90–3,07),  $p < 0,001$ ), по критериям SITS-MOST — 3,2 и 1,6% (ОШ 2,03 (1,56–2,61),  $p < 0,001$ ). Смертность от всех причин в стационаре составила 17 и 7% (ОШ 2,76 (2,44–3,11),  $p < 0,001$ ), смертность

на 90-й день — 19 и 7% (ОШ 3,00 (2,67–3,37),  $p < 0,001$ ) соответственно. Полный перечень показателей безопасности представлен в **табл. 2**.

Первичный критерий эффективности — число пациентов с хорошим функциональным восстановлением (МШР 0–2 балла) на 90-й день — был ниже в группе пациентов  $\geq 80$  лет по сравнению с пациентами  $< 80$  лет (43% vs 64%, ОШ 0,42 (0,38–0,46),  $p < 0,001$ ). У пациентов  $\geq 80$  лет медиана МШР при выписке, на 30-й и 90-й дни после ТЛТ была выше, чем у пациентов  $< 80$  лет ( $p < 0,001$ ). Медиана NIHSS через 24 ч после ТЛТ у пациентов  $\geq 80$  лет составила 9 (5–15) баллов, в группе пациентов  $< 80$  лет — 7 (4–11) баллов ( $p < 0,001$ ); при выписке — 6 (3–11) и 4 (2–8) балла соответственно ( $p < 0,001$ ). Распределение пациентов по группам в зависимости от значений по шкале МШР на 90-й день в регистре ФОРПИ представлено на **рис. 1**.

Безопасность и эффективность ТЛТ были проанализированы у пациентов со среднетяжелым и тяжелым инсультом, оцененным по NIHSS как 15 баллов и более (**табл. 3**) [17]. В подгруппе  $\geq 80$  лет NIHSS 15 баллов и более при поступлении имели 1149 (43%) пациентов, в подгруппе  $< 80$  лет — 4593 (31%). Медиана NIHSS составила 18 баллов в обеих группах ( $p = 0,25$ ), при этом максимальное значение NIHSS среди пациентов  $\geq 80$  лет составило 25 баллов, среди пациентов  $< 80$  лет — 25 баллов. Установлено, что у пациентов  $\geq 80$  лет с выраженным неврологическим дефицитом количество СГТ достоверно выше по сравнению с пациентами  $< 80$  лет (6,4% vs 3,9%,  $p < 0,001$ ). Смертность от всех причин на 90-й день также была выше среди пациентов  $\geq 80$  лет по сравнению с пациентами  $< 80$  лет (33% vs 15%,  $p < 0,001$ ), а число пациентов, достигших хорошего функционального восстановления (МШР 0–2 балла) на 90-й день — ниже (22% vs 41%,  $p < 0,001$ ). В сравнении с группами пациентов в общей популяции (**см. табл. 2**) результаты лечения пациентов с NIHSS  $\geq 15$  баллов были хуже. Таким образом, исходная среднетяжелая и тяжелая степень инсульта по NIHSS является предиктором СГТ и смертности.

Отдельно была проанализирована эффективность ТЛТ с применением препарата Фортелизин в возрастных группах (**рис. 2**). Число пациентов с хорошим функциональным восстановлением (МШР 0–2 балла) в популяции 40–49 лет составило 76%, в популяции 90–100 лет их число снижалось до 28%. Наибольшее снижение числа пациентов с МШР 0–2 балла отмечено между группами пациентов 70–79 и 80–89 лет — с 58 до 44%. Смертность среди пациентов до 59 лет составляла 3%, 60–69 лет — 8%. Наибольший прирост смертности был отмечен между группами 70–79 и 80–89 лет — с 11 до 18%. Среди пациентов старше 90 лет смертность достигала 27%.

## Обсуждение

В данной статье впервые представлены результаты масштабного наблюдательного исследования ФОРПИ по применению препарата Фортелизин при ИИ у пациентов  $\geq 80$  лет. Было установлено, что у пациентов  $\geq 80$  лет в сравнении с пациентами  $< 80$  лет была выше медиана NIHSS при поступлении (13 vs 11 баллов,  $p < 0,001$ ), чаще отмечались инвалидизация до инсульта и факторы риска инсульта — артериальная гипертензия, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность. Как следствие, пациенты

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов при поступлении

Table 1. Baseline demographic data and clinical characteristics

| Показатель                                                                 | Пациенты ≥80 лет (n=2649) | Пациенты <80 лет (n=14 987) | p      |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------|
| Возраст, годы, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )                       | 83 (82—86)                | 66 (59—72)                  | <0,001 |
| Мужчин, n (%)                                                              | 869 (33)                  | 9055 (60)                   | <0,001 |
| Вес, кг, M±SD                                                              | 77,8±12,5                 | 82,3±12,8                   | <0,001 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD                                              | 27,8±4,1                  | 28,3±4,1                    | 0,792  |
| Анамнез, n (%)                                                             |                           |                             |        |
| ОНМК                                                                       | 378 (14)                  | 1535 (10)                   | <0,001 |
| инфаркт миокарда                                                           | 272 (10)                  | 1144 (8)                    | <0,001 |
| Факторы риска инсульта, n (%)                                              |                           |                             |        |
| артериальная гипертензия                                                   | 2107 (80)                 | 10707 (71)                  | <0,001 |
| мерцательная аритмия                                                       | 959 (36)                  | 3245 (22)                   | <0,001 |
| сахарный диабет                                                            | 391 (15)                  | 2178 (15)                   | 0,743  |
| сердечная недостаточность                                                  | 1027 (39)                 | 3417 (23)                   | <0,001 |
| Временные интервалы                                                        |                           |                             |        |
| время от начала симптомов до ТЛТ, ч, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) | 2,3 (1,8—3,0)             | 2,4 (1,8—3,1)               | 0,429  |
| <3                                                                         | 2,2 (1,7—2,5)             | 2,1 (1,7—2,5)               | 0,134  |
| 3—4,5                                                                      | 3,5 (3,3—3,9)             | 3,6 (3,3—4,0)               | 0,005  |
| Число пациентов с ТЛТ в интервале 0—3, n (%)                               | 1971 (74)                 | 10976 (73)                  | 0,167  |
| Число пациентов с ТЛТ в интервале 3—4,5, n (%)                             | 678 (26)                  | 4011 (27)                   | 0,167  |
| Характеристика инсульта, баллы, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )      |                           |                             |        |
| медиана по NIHSS при поступлении                                           | 13 (9—17)                 | 11 (8—15)                   | <0,001 |
| медиана по МШР при поступлении                                             | 4 (4—5)                   | 4 (4—5)                     | <0,001 |
| медиана по ASPECT при поступлении                                          | 9 (9—10) (n=2424)         | 9 (9—10) (n=13 302)         | 0,245  |
| Локализация инсульта, n (%)                                                |                           |                             |        |
| левая средняя мозговая артерия                                             | 1391 (53)                 | 5626 (38)                   | <0,001 |
| правая средняя мозговая артерия                                            | 1033 (39)                 | 7676 (51)                   | <0,001 |
| вертебрально-базиллярный бассейн                                           | 225 (8)                   | 1685 (11)                   | <0,001 |
| Подтип по классификации TOAST, n (%)                                       |                           |                             |        |
| атеротромботический                                                        | 1127 (43)                 | 3686 (25)                   | <0,001 |
| кардиоэмболический                                                         | 706 (27)                  | 5038 (33)                   | <0,001 |
| лакунарный                                                                 | 122 (5)                   | 1133 (7)                    | <0,001 |
| неопределенной этиологии                                                   | 622 (23)                  | 4298 (29)                   | <0,001 |
| другой                                                                     | 72 (2)                    | 832 (6)                     | <0,001 |
| Клинические характеристики                                                 |                           |                             |        |
| систолическое АД, мм рт.ст., M±SD                                          | 152±18                    | 152±18                      | 0,732  |
| диастолическое АД, мм рт.ст., M±SD                                         | 88±10                     | 89±10                       | <0,001 |
| ЧСС в 1 мин, M±SD                                                          | 81±12                     | 81±11                       | 0,085  |
| тромбоциты, ·10 <sup>9</sup> /л, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )     | 217 (183—261)             | 229 (194—277)               | <0,001 |
| уровень глюкозы, ммоль/л, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )            | 6,0 (6,0—7,9)             | 6,1 (5,0—7,1)               | <0,001 |

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: МШР — модифицированная шкала Рэнкина; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТЛТ — тромболитическая терапия; ASPECT — Alberta Stroke Program Early CT; ИМТ — индекс массы тела; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note. Here and in tables 2 and 3: МШР — modified Rankin scale; ОНМК — acute cerebrovascular accident; ТЛТ — thrombolytic therapy; ASPECT — Alberta Stroke Program Early CT; ИМТ — body mass index; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale; ЧСС — heart rate.

≥80 лет имели более высокую смертность и худшие функциональные исходы. Смерть от всех причин на 90-й день у пациентов ≥80 лет была достоверно выше, чем у пациентов <80 лет (19% vs 7%,  $p<0,001$ ). Частота СГТ (SITS-MOST) у пациентов ≥80 лет была в 2 раза выше, чем у пациентов <80 лет (3,2% vs 1,6%,  $p<0,001$ ).

Оценка безопасности и эффективности ТЛТ ИИ у пациентов ≥80 лет ранее изучалась в ряде рандомизированных и наблюдательных исследований. В табл. 4 представлены основные параметры регистра ФОРПИ и других регистров по оценке безопасности и эффективности тромболитической терапии у пациентов ≥80 лет. Важно отметить, что

Таблица 2. Результаты оценки безопасности и эффективности  
Table 2. Safety and efficacy outcomes

| Показатель                                                              | Пациенты<br>≥80 лет (n=2649) | Пациенты<br><80 лет (n=14 987) | p      | ОШ (95% ДИ)       |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------|-------------------|
| Оценка безопасности                                                     |                              |                                |        |                   |
| Все ГТ, n (%)                                                           | 531 (20)                     | 2308 (15)                      | <0,001 | 1,38 (1,24—1,53)  |
| СГТ, n (%)                                                              |                              |                                |        |                   |
| критерии ECASS III                                                      | 105 (4,0)                    | 251 (1,7)                      | <0,001 | 2,42 (1,90—3,07)  |
| критерии SITS-MOST                                                      | 86 (3,2)                     | 244 (1,6)                      | <0,001 | 2,03 (1,56—2,61)  |
| Большие кровотечения (типы 3 и 5 по BARC), n (%)                        | 7 (0,3)                      | 20 (0,1)                       | 0,170  | 1,98 (0,71—4,89)  |
| Переливание крови, n (%)                                                | 6 (0,2)                      | 10 (0,1)                       | 0,024  | 3,40 (1,01—10,34) |
| Смертность от всех причин в стационаре, n (%)                           | 440 (17)                     | 1010 (7)                       | <0,001 | 2,76 (2,44—3,11)  |
| Смертность от всех причин на 90-й день, n (%)                           | 503 (19)                     | 1085 (7)                       | <0,001 | 3,00 (2,67—3,37)  |
| Острый инфаркт миокарда, n (%)                                          | 16 (0,6)                     | 47 (0,3)                       | 0,032  | 1,93 (1,02—3,47)  |
| Тромбоз эмболия легочной артерии, n (%)                                 | 36 (1,4)                     | 95 (0,6)                       | <0,001 | 2,16 (1,43—3,21)  |
| Оценка эффективности                                                    |                              |                                |        |                   |
| Пациентов с МШР 0—2 на 90-й день, n (%)                                 | 1143 (43)                    | 9656 (64)                      | <0,001 | 0,42 (0,38—0,46)  |
| МШР при выписке, баллы, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )           | 3 (2—4)                      | 3 (2—4)                        | <0,001 | —                 |
| МШР на 30-й день, баллы, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )          | 3 (2—4)                      | 2 (1—3)                        | <0,001 | —                 |
| МШР на 90-й день, баллы, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )          | 3 (2—4)                      | 2 (1—3)                        | <0,001 | —                 |
| NIHSS через 24 ч, баллы, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )          | 9 (5—15)                     | 7 (4—11)                       | <0,001 | —                 |
| NIHSS при выписке, баллы, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )         | 6 (3—11)                     | 4 (2—8)                        | <0,001 | —                 |
| Индекс Бартел при выписке, баллы, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) | 70 (40—85)                   | 80 (60—94)                     | <0,001 | —                 |

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4: ГТ — геморрагическая трансформация; СГТ — симптомная геморрагическая трансформация, BARC — Bleeding academic research consortium.  
Note. Here and in Tables 3 and 4: ГТ — hemorrhagic transformation; CTT — symptomatic hemorrhagic transformation, BARC — Bleeding academic research consortium.

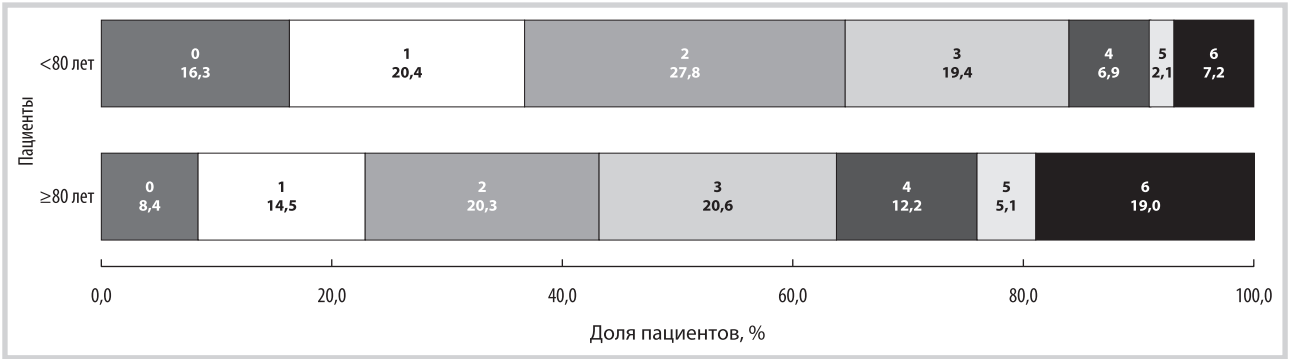


Рис. 1. Распределение пациентов в группах <80 и ≥80 лет по шкале МШР на 90-й день.  
Fig. 1. Distribution of mRS scores on day 90 in patients <80 years and ≥80 years.

Таблица 3. Результаты оценки безопасности и эффективности у пациентов с NIHSS ≥15 баллов  
Table 3. Safety and efficacy outcomes in patients with NIHSS ≥15 points

| Показатель                                                                  | Пациенты ≥80 лет (n=1149) | Пациенты <80 лет (n=4593) | p      |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------|
| Медиана NIHSS при поступлении, баллы, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) | 18 (16—21)                | 18 (16—20)                | 0,250  |
| СГТ, n (%)                                                                  |                           |                           |        |
| критерии ECASS III                                                          | 74 (6,4)                  | 178 (3,9)                 | <0,001 |
| критерии SITS-MOST                                                          | 62 (5,4)                  | 139 (3,0)                 | <0,001 |
| Смертность от всех причин в стационаре, n (%)                               | 331 (29)                  | 628 (14)                  | <0,001 |
| Смертность от всех причин на 90-й день, n (%)                               | 373 (33)                  | 673 (15)                  | <0,001 |
| Пациентов с МШР 0—2 балла на 90-й день, n (%)                               | 254 (22)                  | 1869 (41)                 | <0,001 |

# ФОРТЕЛИЗИН®

*Опережая время, сохраняем жизнь*

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- ▶ ИНФАРКТА МИОКАРДА
- ▶ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
- ▶ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

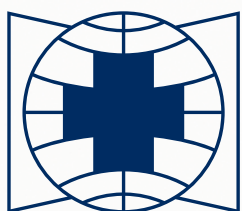
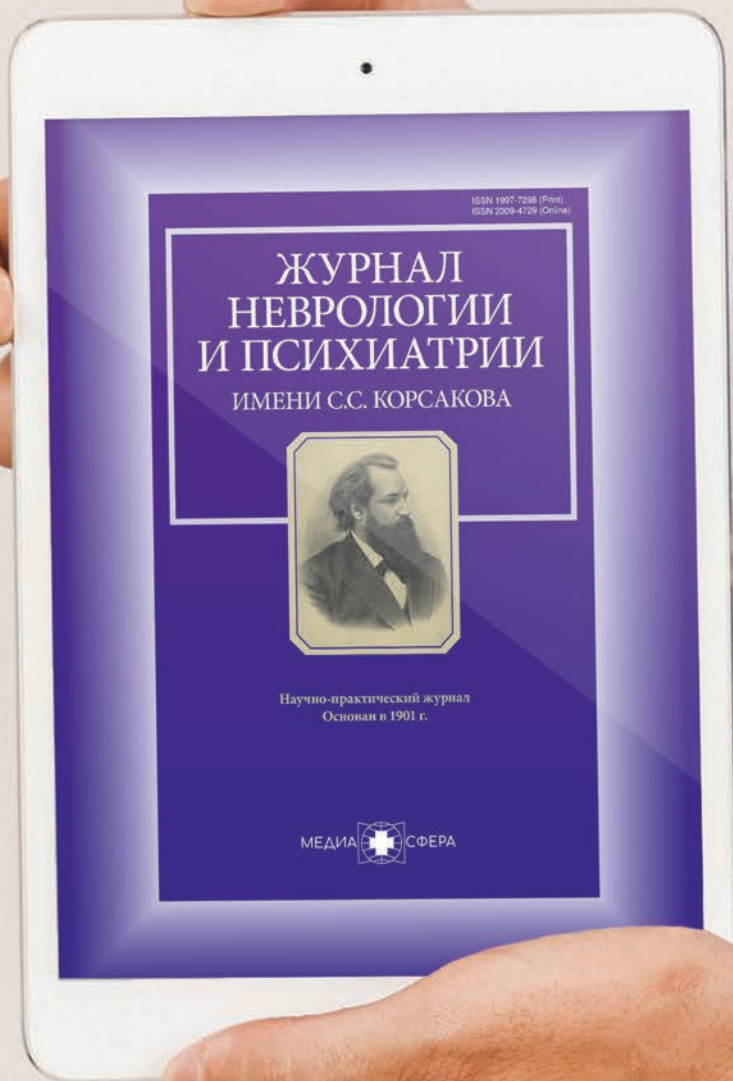


119270, г. Москва, наб. Лужнецкая, д. 6, стр. 1, оф. 301. т/ф.: +7 (495) 287-9807,  
[www.fortelyzin.ru](http://www.fortelyzin.ru), [info@supergene.ru](mailto:info@supergene.ru)

Имеются противопоказания к применению и использованию, перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата ФОРТЕЛИЗИН® и получить консультацию специалиста.

Регистрационный № ЛП001941 от 18.12.2012 г. На правах рекламы. Для лиц старше 18 лет.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ  
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



МЕДИА  
СФЕРА

# ПОДПИСКА

НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА



на сайте [mediasphera.ru](http://mediasphera.ru)

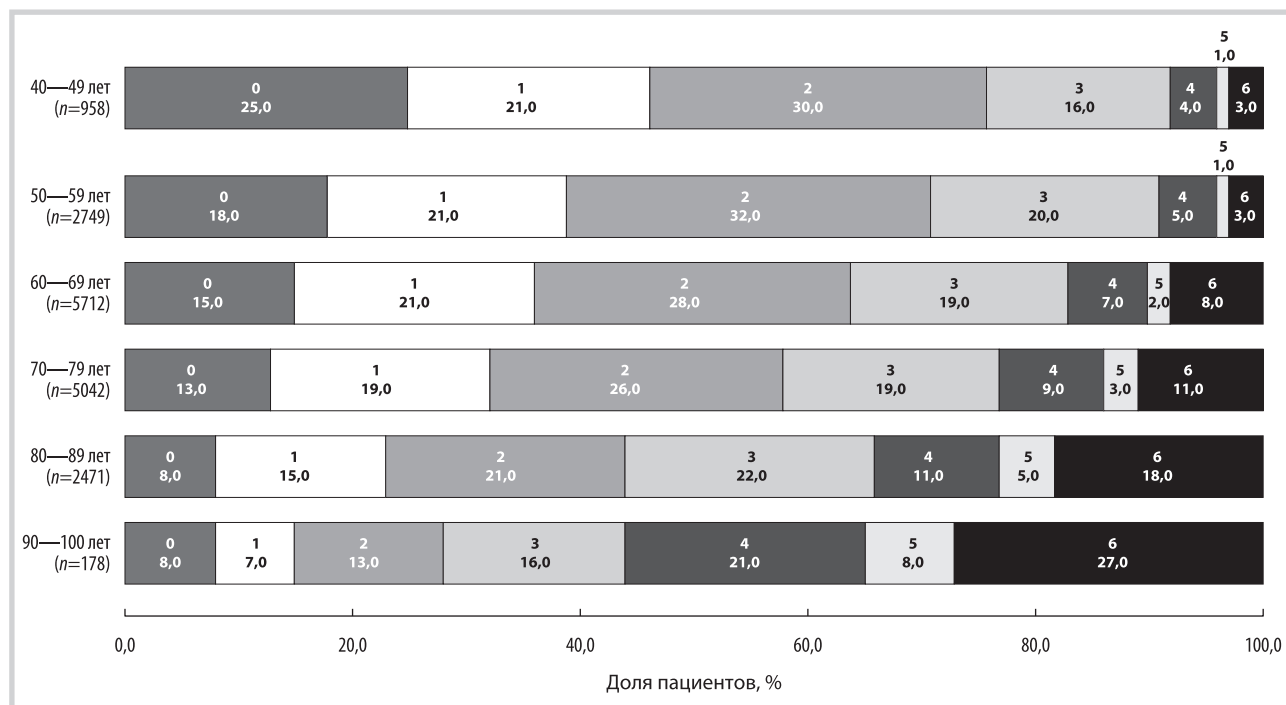


Рис. 2. Распределение пациентов по значениям по шкале МШР на 90-й день.

Fig. 2. Distribution of mRS scores on day 90 in other patient's groups.

в двух крупнейших регистрах SITS-MOST и SITS-ISTR пациенты  $\geq 80$  лет не включались [18, 19].

Полученные в настоящем регистре ФОРПИ данные в отношении применения препарата Фортелизин у пациентов  $\geq 80$  лет в целом согласуются с результатами этих исследований. В ретроспективное одноцентровое исследование, проведенное в Венгрии, были включены 1253 пациента с ишемическим инсультом, 16% из них были  $\geq 80$  лет. Средний возраст составил  $84,3 \pm 3,4$  и  $64,7 \pm 10,8$  года в группах пациентов  $\geq 80$  и  $< 80$  лет соответственно, оценка по шкале NIHSS была выше у пациентов  $\geq 80$  лет (14 баллов vs 10 баллов,  $p < 0,0001$ ). Частота СГТ (SITS-MOST) была выше у пациентов  $\geq 80$  лет, однако разница не была значимой (2,1% vs 3,5%,  $p = 0,25$ ). Авторы показали, что артериальная гипертензия — наиболее важный фактор риска развития СГТ в обеих группах, но чаще встречалась у пациентов  $\geq 80$  лет [20].

В канадском исследовании приняли участие 1135 пациентов, 24% из которых были  $\geq 80$  лет. Медиана NIHSS составила 16 баллов vs 14 баллов ( $p = 0,004$ ) в группах пациентов  $\geq 80$  и  $< 80$  лет соответственно. Частота СГТ (SITS-MOST) составила 4,4 и 4,6% ( $p = 1,00$ ), смертность от всех причин на 90-й день — 35% vs 16% ( $p = 0,001$ ) у пациентов  $\geq 80$  и  $< 80$  лет соответственно [21].

В метаанализе 7 рандомизированных клинических исследований при ИИ ( $n = 6035$ ) средний возраст в группе пациентов  $\geq 80$  лет составил  $85,9 \pm 4,0$  года, в группе пациентов в возрасте  $< 80$  лет —  $65,5 \pm 11,3$  года, оценка по шкале NIHSS — 13 и 11 баллов соответственно. Было установлено, что частота СГТ (SITS-MOST) была выше среди пациентов  $\geq 80$  лет по сравнению с пациентами  $< 80$  лет (3,7% vs 2,6%,  $p < 0,001$ ). Смертность от всех причин на 90-й день составила 30% и 10% ( $p < 0,001$ ) соответственно [22]. Таким образом, частота СГТ (SITS-MOST) при использовании пре-

парата Фортелизин у пациентов  $\geq 80$  лет (3,2%) сопоставима с данными перечисленных регистров.

В регистре ФОРПИ число пациентов с хорошим функциональным восстановлением (МШР 0—2 балла) на 90-й день составило 43% в группе  $\geq 80$  лет и 64% в группе  $< 80$  лет ( $p < 0,001$ ). В венгерском регистре хорошее функциональное восстановление (МШР 0—2 балла) на 90-й день было зарегистрировано у 35% пациентов  $\geq 80$  лет и 53% пациентов  $< 80$  лет ( $p < 0,0001$ ) [20]. В объединенном анализе 7 рандомизированных исследований число пациентов с МШР 0—2 балла составило 33% в группе  $\geq 80$  лет и 54% в группе  $< 80$  лет [22]. Таким образом, ТЛТ с применением препарата Фортелизин характеризуется высокой долей пациентов  $\geq 80$  лет с хорошим функциональным восстановлением (43%).

## Заключение

В данной статье представлены результаты оценки безопасности и эффективности ТЛТ с применением препарата Фортелизин у пациентов с ИИ  $\geq 80$  лет в реальной клинической практике. По результатам исследования ФОРПИ установлено, что у пациентов  $\geq 80$  лет, получивших ТЛТ препаратом Фортелизин, в сравнении с международными регистрами количество хороших функциональных исходов выше, а смертность ниже. Несмотря на то что риск СГТ при применении препарата Фортелизин у пациентов  $\geq 80$  лет выше, чем у пациентов  $< 80$  лет, он остается низким, что позволяет говорить о безопасности и необходимости ТЛТ у этих пациентов.

**Благодарности:** работа выполнена при поддержке Российской академии наук, Отделения медицинских наук. Авторы выражают благодарность всем исследователям регистра ФОРПИ, принимавшим участие в лечении пациен-

Таблица 4. Основные параметры регистра ФОРПИ и других регистров  
Table 4. Key parameters of the FORPI registry and other registers

| Параметр                                  | ФОРПИ          | Метаанализ<br>7 РКИ [22] | Canadian Alteplase for Stroke<br>Effectiveness Study [21] | Hungarian stroke<br>registry [20] |
|-------------------------------------------|----------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Число пациентов старше 80 лет             | 2649           | 518                      | 270                                                       | 199                               |
| Возраст, годы, $M\pm SD$                  | 84,0 $\pm$ 3,2 | 85,9 $\pm$ 4,0           | 84,7 $\pm$ 3,6                                            | 84,3 $\pm$ 3,4                    |
| NIHSS, баллы, $M\pm SD$                   | 13,2 $\pm$ 5,4 | 13,2 $\pm$ 6,3           | 16,0 $\pm$ 6,4                                            | 14 (8—18)                         |
| Пациентов с МШР 0—2 балла на 90-й день, % | 43             | 33                       | н/д                                                       | 35                                |
| СГТ (ECASS III), %                        | 4              | —                        | 4                                                         | —                                 |
| СГТ (SITS-MOST), %                        | 3              | 4                        | —                                                         | 2                                 |
| Смертность от всех причин на 90-й день, % | 19             | 30                       | 35                                                        | 31                                |

тов и предоставлении информации, а также руководству медицинских организаций.

**Acknowledgements:** the work was carried out with the support of the Russian Academy of Sciences, the Department of Medical Sciences. The authors express their gratitude to all the researchers of the FORPI register who took part in the treatment of patients and the provision of information, as well as to the management of medical organizations.

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

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

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№075-15-2024-643).*  
*The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (No. 075-15-2024-643).*

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GBD 2021 US Burden of Disease Collaborators. The burden of diseases, injuries, and risk factors by state in the USA, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;404(10469):2314-2340. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01446-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01446-6)

2. Игнатъева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А. и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2023;123(8-2):5-15. Ignatyeva VI, Voznyuk IA, Shamalov NA, et al. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8-2):5-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230825>

3. Marini C, Baldassarre M, Russo T, et al. Burden of first-ever ischemic stroke in the oldest old: evidence from a population-based study. *Neurology*. 2004;62:77-81. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000101461.61501.65>

4. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, et al.; VISTA Collaborators; SITS Collaborators. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ*. 2010;341:c6046. <https://doi.org/10.1136/bmj.c6046>

5. Gusev EI, Martynov MYu, Nikonov AA, et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischemic stroke 4.5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:721-728. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00210-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00210-6)

6. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Шамалов Н.А. и др. Неиммуногенная стафилокиназа — новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):56-65. Gusev EI, Martynov MYu, Shamalov NA, et al. Non-immunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7):56-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212207156>

7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации*. М. 2024. Ministry of Health of the Russian Federation. *Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical guidelines*. М. 2024. (In Russ.). [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/814\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/814_1)

8. Yao X, Ma K, Zhao B, et al. Safety Outcomes Following Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *CNS Drugs*. 2025;34(7):34-39. <https://doi.org/10.1007/s40263-025-01228-x>

9. Маркин С.С., Иванов С.В., Белецкий И.П. и др. Оценка аллериизирующих и иммунотоксичных свойств рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в доклинических и клинических исследованиях. *Фармация и фармакология*. 2025;13(1):31-44.  
Markin SS, Ivanov SV, Beletsky IP, et al. Assessment of the allergenic and immunotoxic properties of the recombinant non-immunogenic staphylokinase in preclinical and clinical trials. *Pharmacy Pharmacology*. 2025;13(1):31-44. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.19163/2307-9266-2025-13-1-31-44>
10. Иванов С.В., Белецкий И.П., Захарова М.В. и др. Исследование фармакокинетики лекарственного препарата неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом. *Фармация и фармакология*. 2025;13(5):415-428.  
Ivanov SV, Beletsky IP, Zakharova MV, et al. Study of the pharmacokinetics of non-immunogenic staphylokinase in patients with acute myocardial infarction and acute ischemic stroke. *Pharmacy Pharmacol*. 2025;13(5):415-428. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.19163/2307-9266-2025-13-5-415-428>
11. Shamalov NA, Martynov MYu, Yarovaia EB, et al. Thrombolysis with the non-immunogenic staphylokinase for acute ischaemic stroke in FORPI registry: an observational study. *Stroke*. 2026;57(2):394-403.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.125.051115>
12. Шамалов Н.А., Мартынов М.Ю., Гусев Е.И. и др. Фортелизин в лечении ишемического инсульта: данные открытого проспективного неинтервенционного наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(12):43-59.  
Shamalov NA, Martynov MYu, Gusev EI, et al. Fortelyzin for acute ischaemic stroke treatment: an open, prospective, non-interventional, observational study FORPI registry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(12):43-59. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/jnevro202512512143>
13. Шамалов Н.А., Мартынов М.Ю., Гусев Е.И. и др. Фортелизин в лечении ишемического инсульта в расширенном (от 4,5 до 24 ч от начала симптомов) терапевтическом окне: данные наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(1):82-91.  
Shamalov NA, Martynov MYu, Gusev EI et al. Fortelyzin for acute ischaemic stroke treatment in an extended (4.5 to 24 hours from the onset of symptoms) time window: data from the observational study FORPI registry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(1):82-91. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/jnevro202612601182>
14. Шамалов Н.А., Мартынов М.Ю., Хасанова Д.Р. и др. Фортелизин при проведении этапной реперфузионной терапии ишемического инсульта: данные наблюдательного исследования ФОРПИ-регистр. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(2):59-67.  
Shamalov NA, Martynov MYu, Khasanova DR et al. Fortelizin in bridging therapy of acute ischemic stroke: data from the observational study FORPI registry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(2):59-67. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/jnevro202612602159>
15. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-1729.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>
16. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369(9558):275-282.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60149-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60149-4)
17. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother*. 2014;60(1):61.  
<https://doi.org/10.1016/j.jphys.2013.12.012>
18. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369(9558):275-282.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60149-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60149-4)
19. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008;372(9646):1303-1309.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61339-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61339-2)
20. Héja M, Fekete I, Horváth L, et al. Experiences With Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke by Elderly Patients-A «Real World Scenario». *Front Neurol*. 2021;12:721337.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.721337>
21. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(7):826-829.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.086595>
22. Bluhmki E, Danays T, Biegert G, et al. Alteplase for Acute Ischemic Stroke in Patients Aged >80 Years: Pooled Analyses of Individual Patient Data. *Stroke*. 2020;51(8):2322-2331.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028396>

Поступила 16.01.2026

Received 16.01.2026

Принята к печати 19.01.2026

Accepted 19.01.2026

# Многоцентровое международное наблюдательное исследование эффективности препарата Цитофлавин раствор для внутривенного введения у пациентов с ишемическим инсультом, не получавших реперфузионную терапию

© Карина Константиновна Черebilло<sup>1</sup>, Татьяна Витальевна Харитоновна<sup>2</sup>,  
Станислав Николаевич Янишевский<sup>3</sup>, Игорь Алексеевич Вознюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Резюме

**Цель исследования.** Оценка эффективности инфузионной терапии препаратом Цитофлавин (Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота) у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), не получавших реперфузионную терапию.

**Материал и методы.** Проведено проспективное многоцентровое наблюдательное исследование, в ходе которого пациенты ( $n=281$ , 50% от запланированного набора) с ИИ, развившимся в течение не более 36 ч до включения в исследование, в рамках рутинной клинической практики получали Цитофлавин внутривенно не менее 10 дней (основная группа); группу сравнения составили пациенты, получавшие любые другие нейрометаболические препараты либо не получавшие препараты этой категории. Оценка проводилась по шкале NIHSS, модифицированной шкале Рэнкина (mRS), индексу Ривермид и шкале SS-QoL на сроках до 90 дней. Для анализа использовалась логистическая регрессия с учетом потенциально значимых клинических факторов.

**Результаты.** Доля пациентов с хорошим функциональным исходом (mRS 0–1) в основной группе была статистически достоверно выше при сопоставлении с группой сравнения: на момент выписки 23,8% против 12,0% ( $p=0,0078$ ), а на 90-й день составила 40,1% против 27,3% ( $p=0,016$ ). Доля пациентов с благоприятным исходом (значения по шкале mRS 0–2) была выше в основной группе: 51,0% против 42,9% и 76,9% против 68,2% в день выписки и на 90-й день соответственно, при этом статистическая значимость различий не достигалась. Логистическая регрессия выявила значимое влияние терапии препаратом Цитофлавин на вероятность благоприятного исхода к 90-му дню (ОШ 1,51; 95% ДИ 0,88; 2,61;  $p=0,0316$ ).

**Заключение.** Промежуточный анализ демонстрирует по ряду критериев положительный эффект терапии препаратом Цитофлавин на функциональное восстановление пациентов с ИИ без реперфузионной терапии, что подтверждает перспективность препарата в клинической практике. Финальные выводы будут сформулированы после завершения исследования.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, нейрометаболическая терапия, Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота (Цитофлавин).

## Информация об авторах:

Черebilло К.К. — <https://orcid.org/0000-0001-5705-5182>

Харитоновна Т.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4021-9421>

Янишевский С.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>

Вознюк И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

**Автор, ответственный за переписку:** Черebilло К.К. — e-mail: k.cherebillo@mail.ru

## Как цитировать:

Черebilло К.К., Харитоновна Т.В., Янишевский С.Н., Вознюк И.А. Многоцентровое международное наблюдательное исследование эффективности препарата Цитофлавин раствор для внутривенного введения у пациентов с ишемическим инсультом, не получавших реперфузионную терапию. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):116–125. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126031116>

## A multicenter, international observational study of the efficacy of Cytoflavin solution for intravenous administration in patients with ischemic stroke not receiving reperfusion therapy

© C.C. Cherebillo<sup>1</sup>, T.V. Kharitonova<sup>2</sup>, S.N. Yanishevsky<sup>3</sup>, I.A. Voznyuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Academian I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Mariinsky City Hospital, St. Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

## Abstract

**Objective.** The aim of this study was to evaluate the efficacy of infusion therapy with the drug Cytoflavin (Inosine+Nicotinamide+Riboflavin+Succinic Acid) in patients with ischemic stroke (IS) who did not receive reperfusion therapy.

**Material and methods.** A prospective, multicenter, observational study was conducted. Patients ( $n=281$ , 50% of the planned enrollment) with IS that developed within no more than 36 hours before study inclusion received intravenous Cytoflavin for at least 10 days as part of routine clinical practice (main group). The control group consisted of patients who received any other neurometabolic drugs or did not receive therapy from this category. Assessments were performed using the NIHSS, Modified Rankin Scale (mRS), Rivermead Index, and SS-QoL at time points up to 90 days. Logistic regression, adjusted for potentially significant clinical factors, was used for the analysis.

**Results.** The proportion of patients with a good functional outcome (mRS 0—1) in the main group was statistically significantly higher compared to the control group: 23.8% vs. 12.0% at discharge ( $p=0.0078$ ), and 40.1% vs. 27.3% at Day 90 ( $p=0.016$ ). The proportion of patients with a favorable outcome (mRS 0—2) was higher in the Cytoflavin group: 51.0% vs. 42.9% and 76.9% vs. 68.2% at discharge and Day 90, respectively, although statistical significance was not achieved. Logistic regression revealed a significant influence of Cytoflavin therapy on the likelihood of a favorable outcome by Day 90 OR 1.51, 95% CI 0.88; 2.61,  $p=0.0316$ .

**Conclusion.** Thus, the interim analysis demonstrates, across several criteria, a positive effect of Cytoflavin therapy on the functional recovery of patients with ischemic stroke without reperfusion therapy, confirming the promise of the drug in clinical practice. Final conclusions will be drawn after the completion of the study.

**Keywords:** ischemic stroke, neurometabolic therapy, Inosine+Nicotinamide+Riboflavin+Succinic acid (Cytoflavin).

## Information about authors:

Cherebillo C.C. — <https://orcid.org/0000-0001-5705-5182>

Kharitonova T.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4021-9421>

Yanishevsky S.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>

Voznyuk I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

**Corresponding author:** Cherebillo C.C. — e-mail: k.cherebillo@mail.ru

## To cite this article:

Cherebillo CC, Kharitonova TV, Yanishevsky SN, Voznyuk IA. A multicenter, international observational study of the efficacy of Cytoflavin solution for intravenous administration in patients with ischemic stroke not receiving reperfusion therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):116—125. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612603116>

Одной из главных социально значимых проблем здравоохранения в третьем тысячелетии остается церебральный инсульт. В последние десятилетия заболеваемость ишемическим инсультом (ИИ) в молодом возрасте возросла примерно на 40 %, что не в последнюю очередь связано с совершенствованием подходов к диагностике [1]. В частности, в 2019 г. в Российской Федерации всего было зарегистрировано 435,2 тыс. случаев инсульта, из них на долю ИИ пришлось 80%. Группа инвалидности была установлена 57,1 тыс. пациентам. Среди впервые признанных инвалидами по причине инсульта 25% (14,3 тыс.) получили I группу инвалидности, 39% (22,4 тыс.) — II группу, 36% (20,3 тыс.) — III группу. Также 27,3 тыс. человек были вынуждены после инсульта перейти с полной занятости на частичную [2].

Несмотря на прорыв, достигнутый в понимании причин и механизмов развития ИИ в последние десятилетия, набор методов лечения, доступных широкому кругу пациентов с ИИ, остается ограниченным [3]. Более эффективные методы лечения, такие как системная тромболитическая терапия в первые 4,5 ч от развития заболевания или удаление тромба с помощью специального устройства — стент-ретривера в первые 6 ч от начала ИИ, возможны лишь у ограниченной части пациентов (только около 10% пациентов не имеют противопоказаний к применению реперфузионных технологий) и выполнимы у еще меньшего числа больных [3—5]. В связи с этим потребность в эффективных и широкодоступных подходах к лечению, позволяющих улучшить исход ИИ, по-прежнему высока. В качестве одного из таких подходов может выступать нейрометаболическая терапия.

Нейрометаболическая терапия направлена на защиту клеток головного мозга от гибели в результате ишемиче-

ского повреждения [5]. Нейропротективный эффект этой группы препаратов призван предотвратить, блокировать или замедлить биохимические процессы в очаге ишемии, которые приводят к гибели нейронов [6]. Одним из таких препаратов является оригинальный четырехкомпонентный препарат Цитофлавин (Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота, ООО НТФФ «ПОЛИСАН»). Данное лекарственное средство представляет собой сбалансированный комплексный препарат, обладающий антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывающий положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшающий продукцию свободных радикалов, восстанавливающий активность ферментов антиоксидантной защиты [1—8].

В соответствии с одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации показаниями в инструкции по медицинскому применению (общая характеристика лекарственного препарата) Цитофлавин может применяться в составе комплексной терапии острых нарушений мозгового кровообращения (инфаркт мозга) в остром периоде. В исследовании было показано позитивное влияние ранней коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза при ИИ с помощью препарата Цитофлавин на объем ишемии по сравнению с контрольной группой [9], а использование препарата Цитофлавин на догоспитальном этапе в остром периоде ИИ повлияло на показатель трехнедельной летальности в виде снижения на 13,5% по сравнению с больными, получающими только базисную терапию [10]. Применение препарата Цитофлавин одобрено клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации для пациентов с ИИ и транзиторной ишемической атакой [1].

Мощным фактором, определяющим исход ИИ, являются реперфузионные технологии, однако их применение ограничено временными рамками, коморбидной патологией у пациентов, применяемой лекарственной терапией на догоспитальном этапе, поэтому актуальным остается поиск препаратов, оказывающих нейропротективное действие у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения.

Цель исследования — оценка эффективности инфузионной терапии препаратом Цитофлавин у пациентов с ИИ, не получавших реперфузионную терапию.

## Материал и методы

Проведено проспективное наблюдательное исследование в параллельных группах по изучению терапевтической эффективности инфузионной терапии препаратом Цитофлавин у пациентов с ИИ, не получавших реперфузионную терапию. Исследование было одобрено локальными этическими комитетами/независимыми этическими комитетами всех исследовательских центров и проводилось в соответствии с руководством по надлежащей практике фармаконадзора ИСН и ЕАЭС, действующим законодательством и применимыми нормативными требованиями. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании (ClinicalTrials.gov: NCT06514976).

В исследовании были поставлены следующие задачи:

1. Оценить влияние инфузионной терапии препаратом Цитофлавин на уровень и динамику функционального восстановления у пациентов после перенесенного ИИ.
2. Оценить влияние инфузионной терапии препарата Цитофлавин на выраженность и динамику неврологического дефицита у пациентов после перенесенного ИИ.
3. Оценить влияние инфузионной терапии препаратом Цитофлавин на повседневную активность пациентов после перенесенного ИИ.
4. Оценить влияние инфузионной терапии препаратом Цитофлавин на качество жизни пациентов после перенесенного ИИ.

**Критерии включения:** возраст от 18 лет и старше; диагноз острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, развившегося в течение не более 36 ч до включения в исследование; наличие измеримого двигательного неврологического дефицита по шкале NIHSS; консервативная тактика лечения инсульта (без реперфузионной терапии — тромболизис/тромбэкстракция).

**Критерии не включения:** оценка 3 балла по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS)/кома на момент включения; исходная значимая инвалидизация, требующая посторонней помощи в повседневной жизни, до развития инсульта (соответствующая оценке по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) >2); наличие установленного диагноза болезни Паркинсона, деменции любого генеза, рассеянного склероза и других значимых заболеваний, сопровождающихся неврологическим дефицитом, в анамнезе; тяжелая коморбидная патология с ожидаемой продолжительностью жизни не более 6 мес; беременность и кормление грудью; любые другие сопутствующие медицинские или серьезные психические состояния, которые делают пациента непригодным для участия в исследовании, ограничивают правомерность получения информированного согласия или могут повлиять на способность пациента принять участие в исследовании.

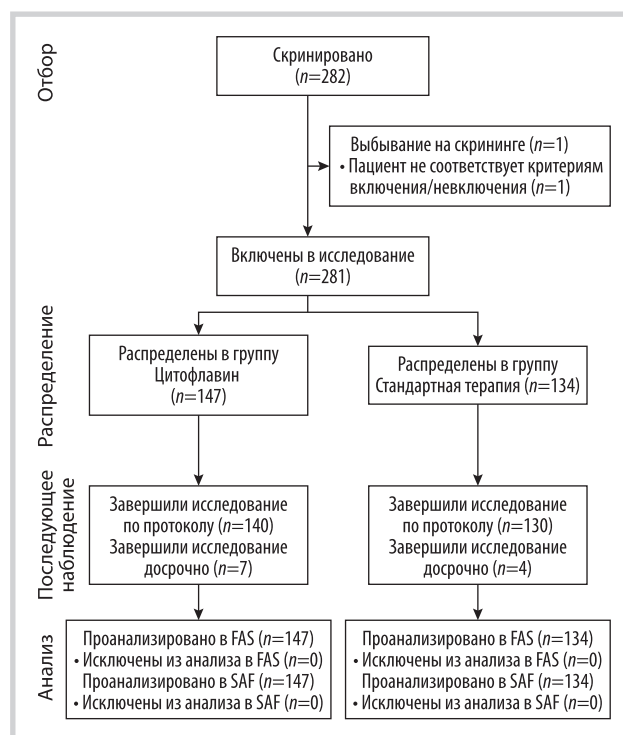


Схема распределения пациентов по группам.

Subject distribution scheme across groups.

Пациентам основной группы в рамках рутинной клинической практики было проведено лечение препаратом Цитофлавин 20—40 мл/сут курсом не менее 10 дней; группе сравнения составили пациенты, которым проводилось лечение другим нейрометаболическим препаратом либо не назначались препараты этой категории. При этом все пациенты получали также стандартную терапию для лечения ИИ согласно клиническим рекомендациям и в соответствии с медицинским состоянием.

Исследование было разделено на несколько периодов (рисунок). Оценка состояния больных проводилась на визите 1 (визит скрининга и включения в исследование), визите 2 (3-й день), визите 3 (7-й день), визите 4 (14-й день или день выписки из стационара, если выписка произошла ранее 14-го дня), визите 5 (21-й день или день выписки из стационара, если выписка произошла ранее 21-го дня, но позднее 14-го дня), визите 6 (90-й день, проводилась очно или при беседе с пациентом по телефону).

В исследовании учитывались временные характеристики старта терапии, демографические данные (пол, дата рождения, возраст), диагноз (основной, сопутствующий, осложнения), дебют ИИ, данные анамнеза, антропометрические данные, масса, рост, нутритивный статус, жизненные показатели (температура тела, частота дыхательных движений, артериальное давление АД). Регистрировались оценка по шкале NIHSS, данные о назначенной нейрометаболической терапии, сопутствующей терапии, наличии нежелательных реакций. Оценка индекса мобильности Ривермид проводилась начиная с визита 3 и на последующих визитах или, если пациент ранее 7-го дня выписался из стационара, на визите 4 и визите 6. В день выписки из стационара и на последующих визитах также фиксировались оценка по шкале mRS, по шкале оценки качества

жизни SS-QoL, данные о проведенной нейрометаболической терапии, сопутствующей терапии, регистрировалась длительность нахождения в стационаре, собирались данные о назначенной терапии после выписки.

Первичной конечной точкой (ПКТ) эффективности исследования является доля пациентов с благоприятным функциональным исходом (0—1 балл и 0—2 балла по шкале mRS) в день выписки (оценка на визитах 4 или 5) и на 90-й день в обеих группах.

Вторичными конечными точками эффективности исследования являлись балл по шкале mRS на день выписки и на 90-й день в обеих группах, значение индекса Ривермид на 7-й, 14-й, 21-й и 90-й дни в основной группе и группе сравнения, изменение общего балла по шкале NIHSS на 3-й, 7-й, 14-й и 21-й дни по сравнению с исходным уровнем (в 1-й день), изменение общего балла по шкале SS-QoL на 90-й день по сравнению с днем выписки, общая продолжительность госпитализации, доля пациентов с повторными ИИ или ТИА в течение исследования, доля пациентов с летальным исходом в период госпитализации и в период последующего наблюдения.

Расчет размера выборки был основан на разнице соотношения пациентов с удовлетворительным результатом лечения по шкале mRS (0—2 балла) в группе препарата Цитофлавин при сопоставлении с группой сравнения (стандартная терапия). Поиск необходимого объема выборки был выполнен при помощи программного обеспечения PASS 2021 v. 21.0.3 со следующими параметрами: мощность не менее 80%; односторонний уровень значимости  $\alpha=0,025$ ; граница превосходства (8) 0%; ожидаемая доля ответчиков в группе Цитофлавин 48%; ожидаемая доля ответчиков в группе стандартной терапии 35% [11] (ClinicalTrials.gov ID NCT05297851). В результате расчета объем выборки исследования составил 225 пациентов в одной группе (всего 450 пациентов). С учетом уровня выбывания не более 20% планировалось включить 562 пациента (по 281 в группу при равномерном распределении). Промежуточный анализ был запланирован при наборе 50% от запланированного количества (281 пациент).

Статистическая обработка данных проводилась при 5% уровне значимости (пороговое значение  $p$  для подтверждения статистической значимости менее 0,05, если не оговорено другое). Для контроля ошибки первого рода в оценке первичной конечной точки была применена  $\alpha$ -затратная функция О'Брайана—Флеминга. Уровень значимости на этапе промежуточного анализа составил  $\alpha=0,0015$ , при проведении одностороннего теста это соответствует построению двустороннего 99,7% доверительного интервала (ДИ). Для финального анализа уровень значимости составит  $\alpha=0,0235$ , при проведении одностороннего теста это соответствует построению двустороннего 95,3% ДИ.

Для оценки нормальности распределения количественных показателей применялся критерий Шапиро—Уилка. Для сравнения непрерывных переменных в группах терапии использовался непарный критерий Стьюдента при нормальном распределении данных или критерий Уилкоксона в случае ненормального распределения данных. Сравнение частотных значений проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  Фишера.

Анализ ПКТ проводился в популяции FAS (англ. Full Analysis Set), которая состояла из всех пациентов, имеющих по меньшей мере одну оценку эффективности после исходной. ПКТ оценивалась посредством сравнения доли пациентов в группах с удовлетворительным результатом лечения (0—2 балла и 0—1 балл) по шкале mRS в день выписки посредством критерия  $\chi^2$  Фишера и логистической регрессии. Дополнительно представлен 95% ДИ для разницы долей, рассчитанный по методу Вальда. Дополнительно для анализа ПКТ был использован метод многомерной логистической регрессии с поправками на влияние как факторов, документированных в научной литературе как независимые предикторы исхода инсульта, так и факторов, влияние которых на исход было выявлено при одномерном анализе. Факторами, учитываемыми при построении регрессии, являлись: возраст; подтип инсульта; наличие факторов риска инсульта (отдельные факторы и их общее количество); исходная оценка по шкале NIHSS; двигательный неврологический дефицит по шкале NIHSS; афазия на момент начала терапии (0 баллов либо 1—3 балла по шкале NIHSS); снижение уровня бодрствования или невнимание на момент начала терапии (0 баллов либо 1—2 балла по шкале NIHSS); нутритивный статус; наличие сопутствующих заболеваний особого интереса (влияющих на восстановление). Кроме того, был использован метод упорядоченной логистической регрессии с категориями 0—6 по шкале mRS в качестве переменной отклика. Другим дополнительным методом оценки статистической достоверности различий между группами по шкале mRS был выбран метод стратификационной дихотомии. Благоприятный функциональный исход по шкале mRS определялся согласно прогностическим группам, разделение на которые проводилось на основе исходной оценки по шкале NIHSS [12] (табл. 1). Анализ данных производился с помощью специализированного программного обеспечения R Project for Statistical Computing (<https://www.r-project.org>) версии не ниже 4.3.0.

## Результаты

В период с 07.05.2024 по 22.10.2025 были скринированы 282 пациента, из них критериям включения соответствовал 281 пациент из 17 клинических центров Российской Федерации, что составило половину от запланированного ко-

Таблица 1. Определение благоприятного функционального исхода в зависимости от исходной тяжести инсульта

Table 1. Defining a favorable functional outcome stratified by initial stroke severity

| Название прогностической группы | Исходный балл по шкале NIHSS | Определение благоприятного функционального исхода по шкале mRS |
|---------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Лучший прогноз                  | <8 баллов                    | 0—1                                                            |
| Промежуточный прогноз           | 8—14 баллов                  | 0—2                                                            |
| Худший прогноз                  | >14 баллов                   | 0—3                                                            |

личества, после чего был проведен промежуточный анализ. Досрочно прекратили участие в исследовании 11 пациентов по следующим причинам: отзыв информированного согласия либо отказ от дальнейшего участия в исследовании — 1 (0,36%) пациент, повторное ОНМК в течение исследования — 1 (0,36%) пациент, другая причина (летальный исход) — 9 (3,20%) пациентов. Пациенты были разделены на две группы: основная группа — пациенты, получающие Цитофлавин и стандартную терапию ( $n=147$ ); группа сравнения — пациенты, получающие только стандартную терапию ( $n=134$ ). Группы терапии были однородны по демографическим и другим исходным характеристикам, в том числе по основным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 2, 3).

Благоприятный функциональный исход, оцениваемый по шкале mRS, в день выписки в основной группе наблюдался у 75 пациентов, что составило 51% от общего числа участников исследования, а в группе сравнения — у 57 (43%) пациентов. На 90-й день благоприятный функциональный исход (0—2 балла по шкале mRS) в основной группе был зарегистрирован у 113 (77%) пациентов, в группе сравнения — у 90 (68%) пациентов. Таким образом, на основании результатов промежуточного анализа нельзя сделать вывод о превосходстве препарата Цитофлавин над стандартной терапией (табл. 4).

Доля пациентов с хорошим функциональным исходом (0—1 балл по шкале mRS) в день выписки и на 90-й день в основной группе была значимо выше, чем в группе сравнения (табл. 4). По результатам анализа сравнения долей, в основной группе статистически значимо больше пациентов с хорошим функциональным исходом (0—1 балл по шкале mRS), чем в группе сравнения: в день выписки ( $p=0,0078$ ), и на 90-й день ( $p=0,0160$ ).

Регрессионный анализ с последующим построением логистической регрессии с группой терапии в качестве предиктора с поправкой на влияние других факторов продемонстрировал, что фактор группы терапии ( $p=0,1359$ ) к дню выписки не обладает статистически значимым влиянием

на шансы благоприятного функционального исхода в отличие от возраста ( $p=0,0045$ ) и исходного балла по шкале NIHSS ( $p<0,0001$ ), которые понижают шансы благоприятного функционального исхода (табл. 5).

Регрессионный анализ на 90-й день показал статистически значимое влияние фактора группы терапии ( $p=0,0316$ ) и наличие афазии по шкале NIHSS (1—3 балла) на момент начала терапии ( $p=0,0093$ ) на вероятность благоприятного функционального исхода. Статистически значимыми факторами, ассоциированными с более низкими шансами благоприятного функционального исхода, оказались более старший возраст ( $p=0,0059$ ), наличие дислипидемии ( $p=0,0037$ ) на момент начала терапии и более высокая первоначальная оценка по шкале NIHSS ( $p<0,0001$ ) (табл. 6).

В группе пациентов с хорошим функциональным исходом по шкале mRS к дню выписки фактор группы терапии ( $p=0,0094$ ), наличие афазии по шкале NIHSS ( $p=0,0318$ ) и наличие факторов риска инсульта ( $p=0,0170$ ) являлись статистически значимыми факторами, обуславливающими высокую вероятность хорошего функционального исхода. Статистически значимыми факторами, ассоциированными с более низкими шансами хорошего функционального исхода, оказались более старший возраст ( $p=0,0143$ ), наличие диабета на момент начала терапии ( $p=0,0075$ ) и более высокая исходная оценка по шкале NIHSS ( $p<0,0001$ ). Результаты регрессионного анализа в группе пациентов с хорошим функциональным исходом к дню выписки представлены в табл. 7.

Аналогично был проведен регрессионный анализ в группе пациентов с хорошим функциональным исходом по шкале mRS на 90-й день, результаты которого представлены в табл. 8. Фактор группы терапии обуславливает высокую вероятность хорошего функционального исхода, а старший возраст и высокий исходный балл по шкале NIHSS понижают шансы хорошего функционального исхода.

В группе сравнения статистически значимо больше пациентов с благоприятным функциональным исходом к дню выписки, чем в группе сравнения, так как разница долей

Таблица 2. Демографические и антропометрические характеристики  
Table 2. Demographic and anthropometric characteristics

| Параметр                              | Цитофлавин ( $n=147$ ) | Группа сравнения ( $n=134$ ) | Всего ( $n=281$ )    |
|---------------------------------------|------------------------|------------------------------|----------------------|
| Возраст, годы                         |                        |                              |                      |
| $M\pm SD$                             | 67,19 $\pm$ 11,02      | 67,84 $\pm$ 9,76             | 67,50 $\pm$ 10,42    |
| Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] | 68 [61,5; 74]          | 68 [62; 74]                  | 68 [62; 74]          |
| Мужской пол, $n$ (%)                  | 78 (53,06)             | 65 (48,51)                   | 143 (50,89)          |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                |                        |                              |                      |
| $M\pm SD$                             | 28,39 $\pm$ 4,73       | 28,05 $\pm$ 5,24             | 28,23 $\pm$ 4,97     |
| Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] | 27,80 [24,70; 31,10]   | 26,70 [24,53; 31,20]         | 27,30 [24,70; 31,20] |
| Нутритивный статус, $n$ (%)           |                        |                              |                      |
| норма                                 | 41 (27,89)             | 43 (32,09)                   | 84 (29,89)           |
| избыточная масса тела                 | 59 (40,14)             | 49 (36,57)                   | 108 (38,43)          |
| ожирение 1-й степени                  | 35 (23,81)             | 30 (22,39)                   | 65 (23,13)           |
| ожирение 2-й степени                  | 9 (6,12)               | 7 (5,22)                     | 16 (5,69)            |
| ожирение 3-й степени                  | 3 (2,04)               | 5 (3,73)                     | 8 (2,85)             |
| Исходная оценка по шкале NIHSS        |                        |                              |                      |
| $M\pm SD$                             | 5,90 $\pm$ 2,72        | 6,02 $\pm$ 3,13              | 5,96 $\pm$ 2,92      |
| Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] | 5 [4; 7]               | 5 [4; 7]                     | 5 [4; 7]             |

Таблица 3. Данные основного диагноза

Table 3. Primary diagnosis data

| Параметр                                  | Группа Цитофлавин<br>(n=147) | Группа сравнения<br>(n=134) | Всего<br>(n=281)  |
|-------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Подтип ИИ, n (%)                          |                              |                             |                   |
| атеротромботический                       | 47 (31,97)                   | 38 (28,36)                  | 85 (30,25)        |
| кардиоэмболический                        | 26 (17,69)                   | 17 (12,69)                  | 43 (15,30)        |
| лакунарный                                | 15 (10,20)                   | 11 (8,21)                   | 26 (9,25)         |
| инсульт другой установленной этиологии    | 1 (0,68)                     | 2 (1,49)                    | 3 (1,07)          |
| инсульт неустановленной этиологии         | 58 (39,46)                   | 66 (49,25)                  | 124 (44,13)       |
| Время от дебюта ИИ до начала терапии, дни |                              |                             |                   |
| $M \pm SD$                                | 0,91 $\pm$ 0,37              | 0,94 $\pm$ 0,34             | 0,92 $\pm$ 0,36   |
| Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]     | 0,98 [0,63; 1,18]            | 1,02 [0,72; 1,19]           | 1,00 [0,67; 1,19] |
| Факторы риска инсульта, n (%)             |                              |                             |                   |
| дислипидемия                              | 121 (82,31)                  | 103 (76,87)                 | 224 (79,72)       |
| сахарный диабет                           | 34 (23,13)                   | 37 (27,61)                  | 71 (25,27)        |
| артериальная гипертензия                  | 146 (99,32)                  | 133 (99,25)                 | 279 (99,29)       |
| курение                                   | 23 (15,65)                   | 26 (19,40)                  | 49 (17,44)        |
| злоупотребление алкоголем                 | 6 (4,08)                     | 3 (2,24)                    | 9 (3,20)          |
| нарушения сердечного ритма                | 69 (46,94)                   | 67 (50,00)                  | 136 (48,40)       |
| стеноз сонной артерии                     | 23 (15,65)                   | 19 (14,18)                  | 42 (14,95)        |
| инсульт в анамнезе                        | 13 (8,84)                    | 6 (4,48)                    | 19 (6,76)         |
| другие состояния                          | 4 (2,72)                     | 1 (0,75)                    | 5 (1,78)          |
| Общее количество факторов риска ИИ, n (%) |                              |                             |                   |
| 0                                         | 0 (0,00)                     | 0 (0,00)                    | 0 (0,00)          |
| 1                                         | 9 (6,12)                     | 14 (10,45)                  | 23 (8,19)         |
| 2                                         | 39 (26,53)                   | 27 (20,15)                  | 66 (23,49)        |
| 3                                         | 58 (39,46)                   | 56 (41,79)                  | 114 (40,57)       |
| 4                                         | 30 (20,41)                   | 27 (20,15)                  | 57 (20,28)        |
| 5                                         | 8 (5,44)                     | 9 (6,72)                    | 17 (6,05)         |
| 6                                         | 3 (2,04)                     | 1 (0,75)                    | 4 (1,42)          |

Таблица 4. Доля пациентов с благоприятным функциональным исходом (0—2 балла по шкале mRS) и хорошим функциональным исходом (0—1 балл по шкале mRS) в день выписки (визиты 4 или 5) и на 90-й день, n (%)

Table 4. Proportion of patients with favorable functional outcome (mRS 0—2) and good functional outcome (mRS 0—1) at Visits 4 or 5 and at Day 90, n (%)

|              | Группа Цитофлавин (n=147) | Группа сравнения (n=134) | p      |
|--------------|---------------------------|--------------------------|--------|
| 0—1 балл     |                           |                          |        |
| день выписки | 35 (23,81%)               | 16 (12,03%)              | 0,0078 |
| 90-й день    | 59 (40,14%)               | 36 (27,27%)              | 0,0160 |
| 0—2 балла    |                           |                          |        |
| день выписки | 75 (51,02%)               | 57 (42,86%)              | 0,1062 |
| 90-й день    | 113 (76,87%)              | 90 (68,18%)              | 0,0678 |

пациентов с благоприятным функциональным исходом к дню выписки составила 11,56% с 95% ДИ [2,32; 20,81], отношение шансов — 2,09 с 95% ДИ [1,14; 3,85]. В группе Цитофлавин статистически значимо больше пациентов с благоприятным функциональным исходом на 90-й день, чем в группе сравнения, потому что разница долей пациентов с благоприятным функциональным исходом на 90-й день

составила 12,32% с 95% ДИ [0,98; 23,66], отношение шансов — 1,69 с 95% ДИ [1,04; 2,75].

Результаты по шкале mRS по категориям (0—6) к дню выписки были проанализированы с помощью упорядоченной регрессии (табл. 9).

Группа терапии является статистически значимым фактором — шансы более благоприятной категории к дню вы-

**Таблица 5.** Результаты логистической регрессии по результату оценки по шкале mRS с благоприятным функциональным исходом (0—2 балла) к дню выписки

**Table 5.** Results of the logistic regression analysis for a favorable functional outcome (mRS 0—2) by the Day of Discharge

| Предиктор (X)                           | Оценка | ОР   | 95% ДИ     | p       |
|-----------------------------------------|--------|------|------------|---------|
| Группа терапии (Цитофлавин и сравнения) | 0,41   | 1,51 | 0,88; 2,61 | 0,1359  |
| Возраст                                 | −0,04  | 0,96 | 0,93; 0,99 | 0,0045  |
| Исходная оценка по шкале NIHSS          | −0,47  | 0,62 | 0,53; 0,72 | <0,0001 |
| Свободный коэффициент                   | 5,03   | —    | —          | <0,0001 |

**Таблица 6.** Результаты логистической регрессии по результату оценки по шкале mRS с благоприятным функциональным исходом (0—2 балла) на 90-й день

**Table 6.** Results of the logistic regression analysis for a favorable functional outcome (mRS 0—2) at Day 90

| Предиктор (X)                                                     | Оценка | ОР   | 95% ДИ     | p       |
|-------------------------------------------------------------------|--------|------|------------|---------|
| Группа терапии (Цитофлавин и сравнения)                           | 0,74   | 2,10 | 1,08; 4,2  | 0,0316  |
| Возраст                                                           | −0,05  | 0,95 | 0,92; 0,98 | 0,0059  |
| Наличие дислипидемии на момент начала терапии                     | −1,48  | 0,23 | 0,08; 0,58 | 0,0037  |
| Исходная оценка по шкале NIHSS                                    | −0,57  | 0,57 | 0,48; 0,66 | <0,0001 |
| Наличие афазии по шкале NIHSS на момент начала терапии: 1—3 балла | 1,25   | 3,48 | 1,42; 9,45 | 0,0093  |
| Свободный коэффициент                                             | 8,66   | —    | —          | <0,0001 |

**Таблица 7.** Результаты логистической регрессии по результату оценки по шкале mRS с хорошим функциональным исходом (0—1 балл) к дню выписки, n=281

**Table 7.** Results of the logistic regression analysis for a good functional outcome (mRS 0—1) by the Day of Discharge, n=281

| Предиктор (X)                                                        | Оценка | ОР   | 95% ДИ для ОР | p       |
|----------------------------------------------------------------------|--------|------|---------------|---------|
| Группа терапии: Цитофлавин<br>(референтная группа: группа сравнения) | 0,95   | 2,58 | [1,28; 5,40]  | 0,0094  |
| Возраст                                                              | −0,04  | 0,96 | [0,93; 0,99]  | 0,0143  |
| Наличие диабета на момент начала терапии                             | −1,38  | 0,25 | [0,09; 0,66]  | 0,0075  |
| Общее количество факторов риска инсульта                             | 0,43   | 1,54 | [1,09; 2,23]  | 0,0170  |
| Исходная оценка по шкале NIHSS                                       | −0,47  | 0,62 | [0,50; 0,76]  | <0,0001 |
| Наличие афазии по шкале NIHSS на момент начала терапии: 1—3 балла    | 0,97   | 2,64 | [1,07; 6,42]  | 0,0318  |
| Свободный коэффициент                                                | 1,79   | —    | —             | 0,1517  |

**Таблица 8.** Результаты логистической регрессии по результату оценки по шкале mRS с хорошим функциональным исходом (0—1 балл) на 90-й день, n=281

**Table 8.** Results of the logistic regression analysis for a good functional outcome (mRS 0—1) at Day 90, n=281

| Предиктор (X)                                               | Оценка | ОР   | 95% ДИ для ОР | p       |
|-------------------------------------------------------------|--------|------|---------------|---------|
| Группа Цитофлавин<br>(референтная группа: группа сравнения) | 0,65   | 1,92 | [1,12; 3,34]  | 0,0191  |
| Возраст                                                     | −0,03  | 0,97 | [0,94; 0,99]  | 0,0124  |
| Исходная оценка по шкале NIHSS                              | −0,34  | 0,71 | [0,61; 0,81]  | <0,0001 |
| Свободный коэффициент                                       | 3,12   | —    | —             | 0,0012  |

писки выше в 1,70 раза в группе Цитофлавин, чем в группе сравнения (p=0,0184). Статистически значимыми факторами, ассоциированными с понижением шансов более благоприятной категории к дню выписки, являются возраст и исходная оценка по шкале NIHSS. Статистически значимыми факторами, ассоциированными с повышением шансов бо-

лее благоприятной категории к дню выписки, являются наличие афазии по шкале NIHSS (1—3 балла) на момент начала терапии и наличие угнетения восприятия или невнимания по шкале NIHSS (1—2 балла) на момент начала терапии. Результаты по шкале mRS по категориям (0—6) на 90-й день были также проанализированы с помощью

**Таблица 9.** Результаты упорядоченной логистической регрессии по результату оценки по шкале mRS по категориям к дню выписки,  $n=281$ **Table 9.** Results of the ordinal logistic regression for the mRS outcome on categories by the Day of Discharge,  $n=281$ 

| Предиктор (X)                                                                                     | Оценка | OR   | 95% ДИ для OR | $p$     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------|---------------|---------|
| Группа терапии: Цитофлавин<br>(референтная группа: группа сравнения)                              | 0,53   | 1,70 | [1,09; 2,63]  | 0,0184  |
| Возраст                                                                                           | −0,04  | 0,96 | [0,94; 0,98]  | 0,0005  |
| Исходная оценка по шкале NIHSS                                                                    | −0,48  | 0,62 | [0,55; 0,69]  | <0,0001 |
| Наличие афазии по шкале NIHSS на момент начала терапии: 1—3 балла                                 | 0,66   | 1,94 | [1,10; 3,45]  | 0,0227  |
| Наличие угнетения восприятия или невнимания по шкале NIHSS<br>на момент начала терапии: 1—2 балла | 1,94   | 6,98 | [1,69; 28,74] | 0,0071  |
| Пороговые значения                                                                                |        |      |               |         |
| 6 5                                                                                               | −10,25 |      |               | <0,0001 |
| 5 4                                                                                               | −9,92  |      |               | <0,0001 |
| 4 3                                                                                               | −7,03  |      |               | <0,0001 |
| 3 2                                                                                               | −4,79  |      |               | <0,0001 |
| 2 1                                                                                               | −3,07  |      |               | <0,0001 |
| 1 0                                                                                               | −0,36  |      |               | 0,6782  |

**Таблица 10.** Результаты упорядоченной логистической регрессии по результату оценки по шкале mRS по категориям на 90-й день,  $n=281$ **Table 10.** Results of the ordinal logistic regression for the mRS outcome on categories at Day 90,  $n=281$ 

| Предиктор (X)                                                                   | Оценка | OR   | 95% ДИ для OR | $p$     |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------|------|---------------|---------|
| Группа терапии: Цитофлавин<br>(референтная группа: группа сравнения)            | 0,49   | 1,63 | [1,05; 2,54]  | 0,0303  |
| Возраст                                                                         | −0,04  | 0,96 | [0,94; 0,98]  | <0,0001 |
| Исходная оценка по NIHSS                                                        | −0,39  | 0,68 | [0,62; 0,74]  | <0,0001 |
| Наличие дислипидемии на момент начала терапии                                   | −0,76  | 0,47 | [0,27; 0,81]  | 0,0063  |
| Наличие афазии по шкале NIHSS на момент начала терапии:<br>1—3 балла (0 баллов) | 0,76   | 2,13 | [1,21; 3,74]  | 0,0084  |
| Пороговые значения                                                              |        |      |               |         |
| 6 5                                                                             | −10,00 |      |               | <0,0001 |
| 5 4                                                                             | −9,63  |      |               | <0,0001 |
| 4 3                                                                             | −8,66  |      |               | <0,0001 |
| 3 2                                                                             | −6,72  |      |               | <0,0001 |
| 2 1                                                                             | −4,57  |      |               | <0,0001 |
| 1 0                                                                             | −2,02  |      |               | 0,0145  |

упорядоченной регрессии (**табл. 10**). Группа терапии является статистически значимым фактором — шансы более благоприятной категории на 90-й день выше в 1,63 раза в группе Цитофлавин, чем в группе сравнения ( $p=0,0303$ ). Статистически значимыми факторами, ассоциированными с понижением шансов более благоприятной категории на 90-й день, являются более старший возраст, наличие дислипидемии на момент начала терапии и более высокая исходная оценка по шкале NIHSS. Статистически значимым фактором, ассоциированным с повышением шансов более благоприятной категории на 90-й день, является наличие афазии по шкале NIHSS (1—3 балла) на момент начала терапии.

Всего в исследовании было зарегистрировано две нежелательные реакции легкой степени тяжести в виде лабильного артериального давления и чувства тревоги, которые

развились у 1 (0,36%) пациента в группе Цитофлавин и разрешились к концу исследования. Нежелательных реакций средней и тяжелой степени тяжести в группе исследования зафиксировано не было. Из значимых сопутствующих болезней органов системы кровообращения были зафиксированы I26.9 Легочная эмболия без упоминания об остром легочном сердце — в 2 (0,71%) случаях и I63.9 Инфаркт мозга неуточненный — в 1 (0,36%) случае в группе пациентов, получающих только стандартную терапию.

## Обсуждение

Несмотря на развитие реперфузионных технологий, доля пациентов, которым не показана тромболитическая

терапия и/или тромбоэкстракция, остается высокой. Актуальность данной проблемы обуславливает разработку и внедрение эффективной нейрометаболической терапии для пациентов, не получающих реперфузионную терапию [13].

В настоящем исследовании эффективности препарата Цитофлавин в виде раствора для инфузии у пациентов с ишемическим инсультом, которым не была показана тромболитическая терапия и/или тромбоэкстракция, в группе Цитофлавин пациентов с хорошим функциональным исходом (0—1 балл по шкале mRS) в день выписки и на 90-й день было статистически значимо больше в сравнении с группой получавших стандартную терапию. Кроме того, шансы менее выраженной инвалидизации (при оценке вероятности более низкой категории по шкале mRS) к дню выписки и на 90-й день были выше в группе Цитофлавин, чем в группе стандартной терапии.

Доля благоприятного функционального исхода (0—2 балла по шкале mRS) при проведении промежуточного анализа оценивалась при помощи построения 99,7% ДИ разницы долей, в связи с чем достижение статистически значимого различия на этом этапе представлялось маловероятным. Тем не менее выявлен тренд в пользу исследуемой терапии: благоприятный функциональный исход в день выписки наблюдался у 51% пациентов группы Цитофлавин и у 43% пациентов группы стандартной терапии, на 90-й день — у 77% пациентов группы Цитофлавин и у 68% в группе стандартной терапии. Результаты промежуточного анализа, включая оценку долей пациентов с благоприятным функциональным исходом (0—2 балла по шкале mRS), свидетельствуют об отсутствии необходимости пересчитывать размер выборки или останавливать исследование. Финальная проверка превосходства терапии с препаратом Цитофлавин будет проведена на полном объеме выборки, как и было запланировано, с уровнем значимости  $\alpha=0,0235$ .

Неожиданной находкой является взаимосвязь афазии и угнетения восприятия/невнимания с более благоприятным конечным результатом терапии в отношении менее выраженной инвалидизации. Возможными объяснениями могут быть как чисто математическая ассоциация (наличие

афазии или неглекта добавляет больше баллов к суммарной оценке по шкале NIHSS, таким образом, в процессе реабилитации регресс имеющихся расстройств более выражен), так и клиническая корреляция (наличие корковых симптомов может свидетельствовать о дистальной локализации окклюзии, которая связана с меньшим неврологическим дефицитом и меньшей инвалидизацией). Более детальное изучение этого феномена будет проведено при финальном анализе полной популяции исследования.

Недостатком исследования является наблюдательный дизайн, промежуточный характер анализа; финальная оценка эффективности терапии препаратом Цитофлавин будет проведена на полном объеме выборки.

## Заключение

Таким образом, комбинированная терапия препаратом Цитофлавин в сочетании с антигипертензивной, гиполипидемической, антикоагулянтной, антиагрегантной терапией (стандартной терапией) при проведении промежуточного анализа данных демонстрирует положительное влияние на исход при лечении пациентов с ишемическим инсультом и их последующем функциональном восстановлении.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования — Харитонов Т.В.; сбор и обработка материала — Харитонов Т.В.; статистическая обработка данных — Харитонов Т.В.; написание текста — Чербило К.К.; научное редактирование — Харитонов Т.В., Янишевский С.Н., Вознюк И.А.  
**Authors' contributions:** concept and design of the study — Kharitonov T.V.; collection and processing of material — Kharitonova T.V.; statistical data processing — Kharitonova T.V.; text writing — Cherebillo C.C.; scientific editing — Kharitonova T.V., Yanishevsky S.N., Voznyuk I.A.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. МЗ РФ. 2024. *Clinical guidelines. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults.* Ministry of Health of the Russian Federation 2024. (In Russ.). Date of request 25.12.2025. [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1)
2. Игнатъева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А. и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(8-2):5-15. Ignatyeva VI, Voznyuk IA, Shamalov NA, et al. Social and economic burden of stroke In Russian Federation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(8-2):5-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230825>
3. Сергеев Д.В., Домашенко М.А., Пирадов М.А. Фармакологическая нейропротекция при ишемическом инсульте в реальных клинических условиях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(4):86-91. Sergeev DV, Domashenko MA, Piradov MA. Pharmacological neuroprotection in ischemic stroke in real clinical settings *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(4):86-91. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174186-91>
4. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2019;50(12):e344-e418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>
5. Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: Past, present and future. *Neuropharmacology.* 2008;55(3):363-389. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.12.007>
6. Ginsberg MD. Expanding the concept of neuroprotection for acute ischemic stroke: The pivotal roles of reperfusion and the collateral circulation. *Progress in Neurobiology.* 2016;145-146:46-77. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.09.002>
7. Суслина З.А., Танашян М.М., Смирнова И.Н. и др. Антиоксидантное и нейротрофическое действие Цитофлавина при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.* 2002;3:110-114. Suslina ZA, Tanashyan MM, Smirnova IN, et al. Antioxidant and neurotrophic effects of Cytoflavin in chronic cerebrovascular diseases *Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii im. I.I. Mechnikova.* 2002;3:110-114 (In Russ.).

# Цитофлавин®

Когда важно продолжать заниматься делом!



## ВКЛЮЧЕН В КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ № 617

«Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста»<sup>1</sup>



## СПОСОБСТВУЕТ УВЕЛИЧЕНИЮ НЕЙРОКОГНИТИВНОГО РЕЗЕРВА<sup>2</sup>



УМЕНЬШАЕТСЯ ВЫРАЖЕННОСТЬ астении, тревоги и депрессии, нормализуется сон<sup>3</sup>

 **Полисан**

Оригинальные препараты «ПОЛИСАН»

 Циклоферон

 Цитофлавин

 Реамберин

 Ремаксол



Новый препарат

 Унифузол



Оригинальные и воспроизведенные препараты



Собственное производство фармацевтических субстанций



География 18 стран:  
РФ, СНГ, Монголия,  
Юго-Восточная Азия

1. [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617\\_5](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5)

2. Применение препарата, влияющего на нейрометаболизм, для профилактики послеоперационных когнитивных расстройств / А. Л. Коваленко, О. А. Нагибович, А. Ю. Вишневский [и др.] // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18. – № 2. – С. 12-21. – DOI 10.15360/1813-9779-2022-2-12-21. – EDN VASIKQ2

3. Щукин И.А. Коррекция астенического синдрома. Поликлиника. 2014; 2: 25–30.

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой №50, №100, рег. номер ЛП-№(000923)-(РГ-RU)- 23.06.2022. Раствор для внутривенного применения рег. номер ЛП-№(000973)-(РГ-RU) от 04.07.2022. Реклама. Имеются противопоказания. Информация для специалистов здравоохранения

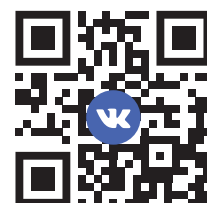


ИЗДАТЕЛЬСТВО  
МЕДИА СФЕРА

 [mediasphera.ru](https://mediasphera.ru)

# ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ К НАМ В СОЦИАЛЬНЫХ СЕТЯХ

- Дайджесты свежих номеров журналов, книжных новинок
- Новости медицины и здравоохранения
- Гайды по ключевым изменениям в работе врачей
- Анонсы медицинских конференций и вебинаров
- Бонусы и акции на подписку периодики



[vk.com/mediasphera](https://vk.com/mediasphera)

8. Маркевич П.С., Даниленко С.В., Янкин А.В. Роль препарата «Цитофлавин» в клинической практике. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010;3: 109-113.  
Markevich PS, Danilenko SV, YAnkin AV. The role of the drug «Cytoflavin» in clinical practice. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010;3:109-113. (In Russ.).
9. Румянцева С.А., Федин А.И., Белевич С.Б., и др. Влияние ранней коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клиническую и морфологическую картину инфаркта мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(8):16-21.  
Rumyantseva SA, Fedin AI, Bolevich SB, et al. Effect of early correction of energy and free-radical homeostasis on the clinical-morphological presentation of cerebral infarction settings *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(8):16-21. (In Russ.).
10. Юденкова О., Жуков В. Применение цитофлавина в первые часы развития острой цереброваскулярной ишемии. *Врач*. 2006;5:67-70.  
Yudenkova O, Zhukov V. Use of cytoflavin in the first hours of development of acute cerebrovascular ischemia. *Vrach*. 2006;5:67-70. (In Russ.).
11. Отчет о результатах клинического исследования. Неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Цитофлавин® в сочетании с реперфузионной терапией по сравнению с терапией другими препаратами из группы нейропротекторов, используемыми в рутинной клинической практике у пациентов с инфарктом мозга.  
Clinical trial results report. A non-interventional, prospective, observational study to evaluate the efficacy and safety of Cytoflavin® in combination with reperfusion therapy compared to other neuroprotective agents used in routine clinical practice in patients with cerebral infarction. (In Russ.). (ClinicalTrials.gov ID NCT05297851). Date of request 25.12.2025.  
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05297851>
12. Fonarow GC, Saver JL, Smith EE, et al. Relationship of National Institutes of Health Stroke Scale to 30-Day Mortality in Medicare Beneficiaries With Acute Ischemic Stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2012;1(1):42-50.  
<https://doi.org/10.1161/JAHA.111.000034>
13. Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Experimental Neurology*. 2021;335:113518.  
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113518>

Поступила 19.01.2026

Received 19.01.2026

Принята к печати 21.01.2026

Accepted 21.01.2026

## Опыт применения препарата Релатокс в комплексной реабилитации пациентов со спастичностью нижней конечности после очагового поражения головного мозга разной этиологии

© Светлана Евгеньевна Хатькова<sup>1,2</sup>, Юлия Сергеевна Крайнова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка эффективности и безопасности российского препарата ботулинического нейротропина типа А (БНПА) — Релатокс в комплексной реабилитации пациентов с фокальной и мультипаттерновой спастичностью нижней конечности вследствие очагового поражения головного мозга различной этиологии (инсульт, черепно-мозговая травма, нейрохирургические вмешательства).

**Материал и методы.** В проспективном исследовании приняли участие 15 пациентов со спастичностью  $\geq 2$  баллов по модифицированной шкале Эшворта. Под двойным навигационным контролем (ультразвуковое и электромиографическое исследование) им выполнялись инъекции препарата Релатокс в мышцы нижней конечности в дозе до 400 Ед. Пяти пациентам с мультипаттерновой спастичностью дополнительно проводились инъекции в мышцы верхней конечности, максимальная доза препарата не превышала 800 Ед. Оценка эффективности проводилась на 4-й и 12-й неделях.

**Результаты.** Было показано снижение мышечного тонуса, значимое увеличение скорости ходьбы, улучшение параметров ходьбы. Профиль безопасности препарата был благоприятным: зарегистрированы 4 нежелательных явления (один случай генерализованной слабости на фоне дозы 800 Ед и 3 локальные гематомы), серьезных нежелательных явлений не отмечено.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата Релатокс для лечения спастичности нижней конечности, включая применение высоких доз при мультипаттерновом поражении. Препарат способствует снижению мышечного тонуса, увеличению объема движений и улучшению функциональных показателей ходьбы, что обосновывает его включение в стандартные программы реабилитации. Для оптимизации протоколов лечения, определения оптимальных доз и долгосрочных эффектов необходимы дальнейшие исследования с большим числом пациентов.

**Ключевые слова:** нижняя конечность, спастичность, ботулинический токсин Релатокс, инсульт, ходьба, паттерн спастичности, реабилитация.

### Информация об авторах:

Хатькова С.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-3071-4712>

Крайнова Ю.С. — <https://orcid.org/0009-0004-1038-464X>

Автор, ответственный за переписку: Хатькова С.Е. — e-mail: hse15@mail.ru

### Как цитировать:

Хатькова С.Е., Крайнова Ю.С. Опыт применения препарата Релатокс в комплексной реабилитации пациентов со спастичностью нижней конечности после очагового поражения головного мозга разной этиологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):126–135. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126031126>

## Experience of using Relatox in the complex rehabilitation of patients with lower limb spasticity after focal brain damage of various etiologies

© S.E. Khatkova<sup>1,2</sup>, J.S. Krainova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** Evaluating the safety and efficacy of Relatox, a Russian botulinum neuroprotein type A preparation, in the comprehensive rehabilitation of patients with focal and multipattern lower limb spasticity due to focal brain damage of various etiologies (stroke, traumatic brain injury, neurosurgical interventions).

**Material and methods.** The prospective study included 15 patients with spasticity scores  $\geq 2$  on the modified Ashworth Spinal Scale. Under dual navigation guidance (ultrasound and electromyography), Relatox injections were administered to the lower limb muscles at doses of up to 400 U. Five patients with multipattern spasticity also received injections to the upper limb muscles at a maximum dose of up to 800 U. Efficacy assessments were conducted at weeks 4 and 12.

**Results.** Results showed a decrease in muscle tone, a significant increase in walking speed, and improvement in walking parameters. The safety profile of the drug was favorable: four adverse events were recorded (one case of generalized weakness at a dose of 800 U and three localized hematomas), and no serious adverse events were observed.

**Conclusion.** The authors conclude that Relatox has proven efficacy and safety for the treatment of lower limb spasticity, including the use of high doses in multipattern lesions. The drug reduces muscle tone, increases range of motion, and improves functional gait, justifying its inclusion in standard rehabilitation programs. Further studies with a larger number of patients are needed to optimize treatment protocols, determine optimal doses, and determine long-term effects.

**Keywords:** lower extremity, spasticity, botulinum toxin Relatox, stroke, gait, spasticity pattern, rehabilitation.

#### Information about the authors:

Khatkova S.E. — <https://orcid.org/0000-0002-3071-4712>

Krainova J.S. — <https://orcid.org/0009-0004-1038-464X>

**Corresponding author:** Khatkova S.E. — e-mail: [hse15@mail.ru](mailto:hse15@mail.ru)

#### To cite this article:

Khatkova SE, Krainova JS. Experience of using Relatox in the complex rehabilitation of patients with lower limb spasticity after focal brain damage of various etiologies. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):126–135. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126031126>

Несмотря на успехи, достигнутые в последние десятилетия в реабилитации пациентов после разных заболеваний, продолжается поиск оптимальных методов реабилитации больных со спастичностью. По-прежнему не менее чем у 70–90% пациентов развиваются двигательные нарушения в виде моно- и гемипарезов после очагового поражения центральной нервной системы вследствие церебральных или спинальных инсультов (ОНМК), черепно-мозговых и спинальных травм (ЧМТ), детского церебрального паралича, нейрохирургических вмешательств и др., а у 30–40% пациентов в разные сроки формируется спастичность [1–3]. Спастичность, ведущая к укорочению мышц и являющаяся одним из наиболее часто встречаемых состояний, возникает в разные сроки после поражения верхнего мотонейрона на фоне моторной слабости (парез или паралича) в конечностях вследствие поражения кортикоспинального тракта [4, 5]. Поскольку спастичность чаще всего развивается параллельно с целым комплексом других симптомов мышечной гиперактивности (ко-контракция, спастическая дистония), гиперрефлексией, патологическими рефлексам, клonusами и биомеханическими изменениями в мышцах, это делает реабилитацию пациентов непростой задачей [6]. Клинические проявления спастичности характеризуются развитием аномальных поз (паттернов) в верхней и нижней конечностях, наиболее распространенными из них являются: «приведение и внутренняя ротация плеча», «сгибание локтевого сустава», «пронация предплечья», «сгибание запястья и/или пальцев» и «палец в ладони» — для верхней конечности; для нижней — «переразогнутое колено», «согнутое колено», «эквinovарусная стопа», «согнутые пальцы и/или большой палец», «стрианный палец», что ведет к неизбежному нарушению функционирования и жизнедеятельности.

Особую проблему в реабилитации представляют пациенты со спастичностью нижней конечности. Развивающаяся статическая или динамическая постуральная нестабильность, замедляющая ходьбу и/или делающая невозможным безопасное самостоятельное передвижение, представляет значимую проблему для реабилитации [7]. У пациентов с гемипарезом, как правило, развивается мультипаттерно-

вая спастичность, вовлекающая сразу несколько суставов нижних и верхних конечностей, что обуславливает более высокий риск падений, развитие вторичных деформаций конечностей (таких как контрактуры, изменения суставов, пролежни и т.д.), снижающих их подвижность и увеличивающих трудности с самообслуживанием и гигиеной, социализацией, тем самым снижая качество жизни и увеличивая физическое, психосоциальное и экономическое бремя, ложащееся как на их семьи, так и на систему здравоохранения в целом.

Существующая парадигма мультимодальной реабилитации пациентов со спастичностью регламентирует использование разнообразных физических методов совместно с фармакологическими средствами для достижения лучшего результата. В качестве высокоэффективного средства для лечения фокальной спастичности верхних и нижних конечностей применяются инъекции ботулинического нейротропина типа А (БНПА) [8]. На территории РФ для этой цели зарегистрировано несколько препаратов: абоботулотоксин А (абоБТА) — препарат Диспорт («Ipsen», Франция) [9] и инкоботулотоксин А (инкоБТА) — препарат Ксеомин («Merz», Германия) [10] для лечения спастичности верхней и нижней конечности, ботулотоксин типа А — препарат Релатокс (АО «НПО «Микроген», Россия) — для лечения фокальной спастичности верхней конечности [11]. Большое количество проведенных в мире рандомизированных контролируемых исследований за последние 25 лет показали эффективность и безопасность этих препаратов у пациентов со спастичностью вследствие разных заболеваний в сочетании с методами физической реабилитации: различными видами стимуляции (электрическая, транскраниальная магнитная, вибрационная) и ударно-волновой терапии, методиками с биологической обратной связью, виртуальной реальностью, роботизированными методами, представлением движения и т.д. [12–15]. Очевидным является тот факт, что в случае развития у пациентов фокальной спастичности в конечностях, равной или выше 2 баллов по модифицированной шкале Эшворта (MAS), необходимо включение препаратов БНПА в программы реабилитации в индивидуальных дозах и с разными целями.

Существующая в лечебных учреждениях практика проведения небольших исследований представляет весомую клиническую ценность, добавляя к существующим стандартным схемам реабилитации новую важную информацию об эффективности, безопасности и индивидуальных стратегиях реабилитации, которая используется в дальнейшем для расширения существующих схем и регистрации новых показаний у препаратов.

В 2025 г. в ФГАУ «НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России было инициировано исследование, целью которого была оценка эффективности и безопасности инъекций российского ботулинического нейротоксинового типа А (препарата Релатокс) для снижения спастичности нижней конечности у пациентов со спастическими моно или гемипарезами вследствие очагового повреждения головного мозга разной этиологии в структуре комплексной реабилитации.

В настоящее время среди зарегистрированных показаний препарата Релатокс указаны спастичность мышц верхней и нижней конечностей у детей с ДЦП, фокальная спастичность мышц верхней конечности у взрослых. Регистрационных исследований с целью включения в инструкцию по применению препарата показания спастичности мышц нижней конечности у взрослых не проводилось.

Часто возникающая клиническая необходимость проводить инъекции в мышцы верхней и нижней конечности у взрослых одномоментно, имеющийся в РФ опыт проведения таких инъекций у подростков с ДЦП (согласно действующей инструкции), существующий позитивный разрозненный опыт отдельных лечебных учреждений определили естественный интерес к проведению локального исследования у пациентов с разными клиническими синдромами и нозологиями и в разные сроки от начала заболевания [15–17].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности российского препарата ботулинического нейротоксинового типа А (БНПА) Релатокс в комплексной реабилитации пациентов с фокальной и мультипаттерновой спастичностью нижней конечности вследствие очагового поражения головного мозга различной этиологии (ОНМК, ЧМТ, нейрохирургические вмешательства).

## Материал и методы

В исследование были включены 15 пациентов со спастическим парезом нижней конечности или гемипарезом с повышением мышечного тонуса по шкале MAS >2 баллов вследствие очагового поражения головного мозга: ОНМК, ЧМТ или нейрохирургического вмешательства по поводу опухоли головного мозга. Участниками исследования были 6 женщин и 9 мужчин в возрасте от 18 лет до 75 лет (средний возраст составил 58 лет). ОНМК перенесли 13 пациентов (ишемический инсульт — 7, геморрагический — 6 с локализацией очага поражения: в правом полушарии — у 6, в левом — у 7 пациентов, у 2 — в стволе головного мозга); по одному пациенту с ЧМТ и нейрохирургическим вмешательством по поводу опухоли головного мозга (англистическая астроцитома Grade 3).

Первичный критерий оценки эффективности — снижение мышечного тонуса по шкале MAS для мышц ведущего паттерна спастичности нижней конечности («экватороварусная стопа» и/или «сгибание пальцев/большого

пальца») на 4-й и 12-й неделях по сравнению с исходными показателями. Вторичные критерии: снижение спастичности по шкале MAS для мышц других паттернов спастичности нижней конечности («сгибание коленного сустава», «подоперенное сгибание», «перерасгибание большого пальца — стритарный палец») по сравнению с исходным уровнем; увеличение скорости ходьбы на 4-й и 12-й неделях; достижение целей реабилитации.

Выбор MAS в качестве шкалы для оценки изменения степени спастичности в процессе реабилитации после применения инъекций препарата Релатокс был обусловлен следующими факторами. MAS, несмотря на известные ограничения в ее использовании и довольно низкую чувствительность в случае тяжелой спастичности, является «золотым стандартом», рутинно используемым в практике, и единственной на сегодняшний день валидированной шкалой в мире и на территории РФ для оценки изменения спастичности после проведения ботулинотерапии или в процессе реабилитации. Данная шкала применяется во всех международных и российских мультицентровых исследованиях с различными препаратами БНПА. Валидация этой шкалы была проведена ФГБНУ «Научный центр неврологии» [18]. Целевым паттерном нижней конечности, оцениваемым в настоящем исследовании, была «экватороварусная стопа» [19, 20]. Исследования, проведенные ранее, показали корреляцию между снижением уровня спастичности по шкале MAS, уменьшением подворота стопы и повышением скорости ходьбы. Применяющаяся в последние годы в исследованиях с препаратом Диспорт шкала Тардье показывает хорошую чувствительность в отношении оценки активной функции конечности [21], но не валидирована на территории РФ, она не применялась рутинно в связи с определенными сложностями в проведении оценки, не использовалась в исследованиях с препаратами БНПА (Ботокс, Ксеомин и др.) [19, 20].

**Критерии включения:** возраст от 20 до 80 лет; масса тела не менее 50 кг; наличие спастичности нижней конечности (изолированно или в структуре спастического гемипареза), значения по шкале MAS >2 баллов.

**Критерии не включения:** срок менее 3 мес от начала заболевания; контрактуры в суставах конечностей; предшествующее (ранее 4 мес после предыдущей инъекции) лечение препаратами БНПА; участие в другом исследовании, индивидуальная непереносимость каких-либо компонентов препарата; беременность и лактация; хирургическое лечение спастичности; выраженные артрозы 3–4 ст., рекурвация и иные значимые изменения в суставах конечностей; психические заболевания и заболевания в стадии обострения; атрофия мышц в целевой зоне инъекций БНПА; миастения, миастеноподобные синдромы и заболевания, вызывающие нарушения холинэргической передачи (синдром Ламберта—Итона, миастения гравис и др.).

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от сроков от начала заболевания и включения в исследование: 1-я группа — 4 пациента (через 3–6 мес от начала заболевания, что соответствует срокам раннего восстановительного периода); 2-я группа — 11 пациентов (через 6–12 мес от начала заболевания и включения в исследование, что соответствует срокам позднего восстановительного периода). Инъекции препарата Релатокс проводились в сроки не ранее 1 мес и не позже 12 мес от начала

## ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ БОТУЛОТОКСИН ТИПА А<sup>1</sup>



Хроническая мигрень<sup>2</sup>



Цервикальная дистония  
(спастическая кривошея)<sup>2</sup>



Блефароспазм<sup>2</sup>



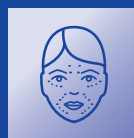
Коррекция вертикальных  
морщин шеи<sup>2,4</sup>



Фокальная спастичность мышц  
верхней конечности<sup>2</sup>



Спастичность мышц верхней  
и нижней конечностей у детей  
и подростков 2–17 лет с ДЦП<sup>3</sup>



Коррекция гиперкинетических  
складок лица<sup>2</sup>



Аксиллярный гипергидроз<sup>2</sup>



АО «НПО «Микроген»

Лицензия Л012-00102-77/00010419  
от 27.10.2005 г.  
115088, г. Москва, 1-я Дубровская ул.,  
д. 15, стр. 2  
Тел.: +7 (495) 790-77-73  
[www.microgen.ru](http://www.microgen.ru)

<sup>1</sup> Первый Ботулотоксин типа А, разработанный и производящийся в России по полному производственному циклу <https://grls.rosminzdrav.ru>

<sup>2</sup> У взрослых с 18 лет.

<sup>3</sup> Эффективность и безопасность лечения спастичности четырехглавой мышцы при детском церебральном параличе (ДЦП) у детей в возрасте до 7 лет не изучена.

<sup>4</sup> Эффективность и безопасность препарата при коррекции вертикальных морщин шеи не изучена у лиц в возрасте до 35 лет.

Листок-вкладыш ЛП-№ (006910)-(PT-RU) РЕЛАТОКС® Токсин ботулинический типа А в комплексе с гемагглютинином.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ  
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

К статье *С.Е. Хатьковой, Ю.С. Крайновой* «Опыт применения препарата Релатокс в комплексной реабилитации пациентов со спастичностью нижней конечности после очагового поражения головного мозга разной этиологии»

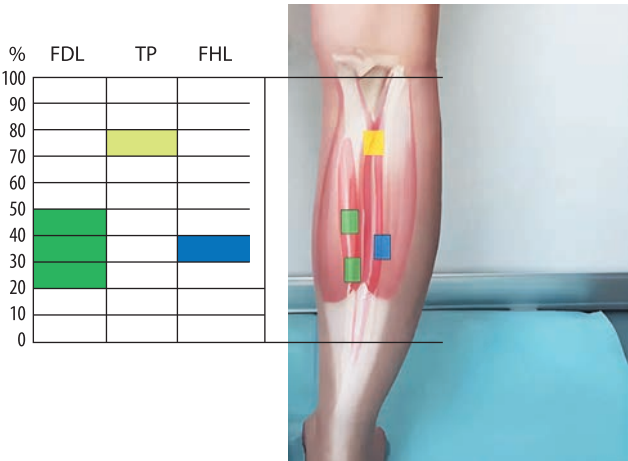


**Рис. 1.** Эффективные и безопасные зоны инъекций БНПА в мышцы нижней конечности, в зоны максимальной арборизации. Рисунок создан с помощью ИИ на основании данных [29, 30].

**Fig. 1.** Effective and safe BNPA injection sites in the lower limb muscles in the zones of maximum arborization. Figure created using AI based on data [29, 30].

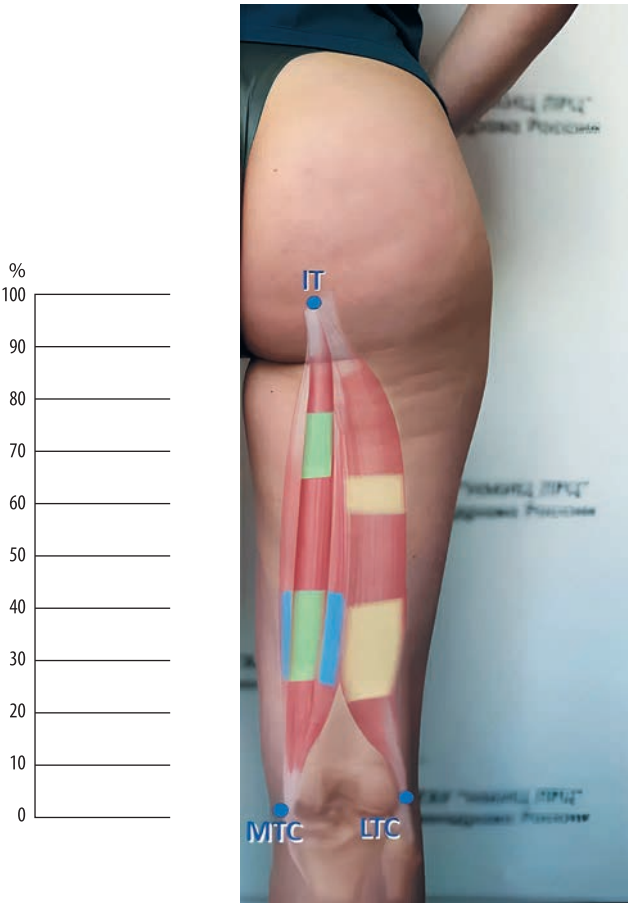


**Рис. 3.** Эффективные и безопасные зоны инъекций БНПА в мышцы нижней конечности, в зоны максимальной арборизации. Рисунок создан с помощью ИИ на основании данных [29, 30].

**Fig. 3.** Effective and safe BNPA injection sites in the lower limb muscles in the areas of maximum arborization. Figure created using AI based on data [29, 30].



**Рис. 2.** Точки инъекций БНПА в мышцы нижней конечности, в зоны максимальной арборизации (вид сбоку). Фото из архива автора.

**Fig. 2.** BNPA injection points in the lower limb muscles in the zones of maximum arborization (lateral view). Photo from the author's archive.



**Рис. 4.** Точки инъекций БНПА в мышцы нижней конечности, в зоны максимальной арборизации (вид сзади). Фото из архива автора.

**Fig. 4.** BNPA injection sites in the lower limb muscles in the areas of maximum arborization (posterior view). Photo from the author's archive.

заболевания или травмы. Все пациенты были проинформированы о цели исследования и дали информированное согласие на участие в нем.

Согласно протоколу исследования проводились сбор жалоб и анамнеза у пациента или родственников, оценка объективных общесоматических данных и неврологического статуса, определялся объем пассивных и активных движений во всех суставах нижней конечности и верхней в случае гемипареза, исследовалась проприоцептивная чувствительность, выраженность спастичности определялась по шкале MAS, проводился 10-метровый тест ходьбы с оценкой скорости по ровной поверхности в обуви и без обуви в привычном темпе и с максимально возможной скоростью передвижения (допускались опора на ассистента и/или использование вспомогательных средств — трость, ортопедическая обувь и др.) с обязательной фото- и видеофиксацией объема пассивных и активных движений, мышечного тонуса и скорости ходьбы.

Далее определялись и согласовывались с пациентом и/или родственниками цель и задачи лечения по шкале SMART согласно Международной классификации функционирования (МКФ). Для унификации и дальнейшего анализа был предложен следующий выбор целей: увеличение скорости или дистанции ходьбы; независимое передвижение — отказ от дополнительных средств опоры (ходунки, трость, ухаживающее лицо или др.) в помещении или на улице; приобретение новых навыков: возможность ходьбы по лестнице, неровной поверхности, прыжков, плавания, отжимания, выхода в общественные места, на работу и др.

Для реализации целей предполагалось решение следующих задач: улучшение устойчивости при ходьбе вследствие уменьшения подворота стопы и/или уменьшения подгибания пальцев стопы и/или большого пальца стопы; снижение мышечного тонуса в мышцах нижней конечности; улучшение статодинамического равновесия, баланса и повышение безопасности ходьбы; выработка правильного стереотипа ходьбы; увеличение мышечной силы; улучшение проприоцептивной чувствительности (ПЧ); улучшение контроля туловища и нижней конечности при перемещении; повышение толерантности к физической нагрузке; сокращение времени ходьбы.

Далее все участники исследования были разделены на три клинически однородные группы исходя из распространенности спастичности и количества патологических паттернов в нижней и верхней конечностях, определяющих функциональный дефицит. В 1-ю группу ( $n=6$ ) вошли пациенты с изолированным паттерном нижней конечности «эквinovарусная стопа» в сочетании с паттерном «подожванное сгибание пальцев стопы» и/или паттерном «сгибание большого пальца стопы». Целевыми мышцами в этих паттернах были: *m. tibialis posterior* (TP), *m. flexor digitorum longus* (FDL) и *m. flexor hallucis longus* (FHL). Во 2-ю группу ( $n=4$ ) вошли пациенты с комбинированным паттерном: «эквinovарусная стопа» и «сгибание в коленном суставе», а в случае наличия спастичности в мышцах задней поверхности бедра с целевыми мышцами для инъекций: *m. semitendinosus* (ST), *m. semimembranosus* (SM), *m. biceps femoris* (BF), *m. gastrocnemius* (G). В 3-ю группу ( $n=5$ ) вошли пациенты с мультипаттерновой спастичностью в верхней и нижней конечностях («эквinovарусная стопа» и «согнутый локоть», «пронированное предплечье», «сгибание кисти», «сгибание пальцев кисти» и «сгибание большого

пальца»). В последнем случае инъекции препарата Релатокс проводились одновременно в мышцы обеих конечностей. Целевыми мышцами для инъекций были: *m. biceps brachii*, *m. brachialis*, *m. pronator teres*, *mm. flexor carpi radialis* и *flexor carpi ulnaris*, *mm. flexor digitorum superficialis* и *flexor digitorum profundus*, *m. flexor pollicis longus*. Такое разделение позволило провести анализ эффективности и безопасности разных доз препарата Релатокс не только изолированно для нижней конечности, но и при использовании для верхней и нижней конечностей совместно в разные сроки после начала заболевания или травмы.

Всем больным однократно проводились инъекции препарата Релатокс в зависимости от паттерна в целевые мышцы голени и в другие мышцы, исходя из клинической необходимости) в общей дозе не более 400 Ед, а в случае мультипаттерновой спастичности дополнительно в мышцы верхней конечности в дозе не более 400 Ед. Максимально используемая доза препарата Релатокс составила 800 Ед, она была использована у 3 пациентов. Препарат Релатокс (токсин ботулинический типа А в комплексе с гемагглютинином 100 Ед) восстанавливали согласно инструкции по медицинскому применению [11].

Инъекции проводили в 1–2 точки каждой мышцы в зависимости от количества вхождения в мышцу нервов и локализации зон арборизации (области максимального скопления нервных окончаний и холинэргических синапсов) (рис. 1–9) по анатомическим ориентирам под двойным контролем — с помощью ультразвуковой навигации (УЗН) и электромиографии (ЭМГ).

Ключевым аспектом эффективного и безопасного проведения инъекций БНПА при спастичности конечностей является применение УЗН-контроля, который является в настоящее время уже обязательным навыком современного врача-реабилитолога и невролога, проводящего ботулинотерапию [22–24]. Глубокое залегание и анатомическая вариабельность многих мышц конечностей, например TP, FDL, FHL, формирующих один из самых распространенных паттернов нижней конечности — «эквinovарусная стопа», а также возможность оценки структуры целевых мышц и определения степени их фибрирования, что особенно важно при длительно существующей спастичности или, наоборот, при раннем ее развитии, для оценки потенциальной эффективности ботулинотерапии, наличия в зоне инъекций кровеносных сосудов и нервов объясняет необходимость применения УЗН. Точная идентификация мышцы-мишени, визуализация иглы и безопасное проведение ее в режиме реального времени в нужную зону, избегая повреждения сосудов и нервов, — преимущества УЗН.

Метод ЭМГ давно является «золотым стандартом» и единственным методом для определения активности целевых мышц в режиме реального времени, выявления моторных точек, он обеспечивает сверхточное введение препарата именно в те двигательные единицы, уменьшение активности которых при проведении инъекции принесет наибольший эффект, и позволяет минимизировать дозу препарата [25–28].

С учетом того, что спастичность является хроническим состоянием и требует в подавляющем большинстве случаев многократных повторных инъекций, минимизация дозы препарата для предотвращения формирования вторичной иммунорезистентности представляется важным моментом. В сложных случаях, когда у пациентов присутствует

одновременная активация мышц-антагонистов и необходимо определить степень активности каждой группы мышц, сделать это без проведения ЭМГ также невозможно. Сочетанное использование УЗН и ЭМГ-контроля обеспечивает максимальную эффективность процедуры, минимизируя риски и позволяя достичь оптимальных функциональных результатов для пациента, что и послужило поводом использовать это сочетание методов в нашем исследовании [24–28].

Выбор точек для инъекций в целевые мышцы нижней конечности проводился с учетом знаний об иннервации мышц, топографии точек входа нервов в мышцы и локализации зон максимальной внутримышечной арборизации (см. рис. 1–4 на цв. вклейке) для обеспечения максимального нейромодулирующего эффекта [29, 30]. Для мышц задней группы бедра использовались следующие топографические ориентиры. Инъекции в длинную головку двуглавой мышцы бедра (BFLH) выполнялись на расстоянии 50–60% длины бедра от большого вертела бедренной кости, а в короткую головку (BFSH) — на расстоянии 15–35%. Инъекции в мышцу ST, имеющую две точки входа нерва, проводились в двух зонах максимального ветвления нервов — на расстоянии 25–40% и 60–80% [29, 30]. В мышце SM целевой зоной являлся участок на расстоянии 20–40% от большого вертела. В глубокие мышцы голени, формирующие паттерн «эквинарусная стопа», инъекции проводились в определенные зоны, располагающиеся на разном расстоянии от латеральной лодыжки (0%) до головки малоберцовой кости (100%). Так, для задней порции мышцы TP максимальная зона арборизации располагалась на расстоянии 70–80% [29, 30], у мышцы FDL — на 30–40% [29, 30], у мышцы FHL, имеющей две зоны арборизации, — на расстоянии 20–30% и 40–50% [29, 30]. Для введения в TP применялся задний, медиальный или передний доступы под УЗН, что позволило избежать инъекции в сухожилие и повысило безопасность процедуры. Таким образом, применение персонализированного подхода к навигации инъекций, основанного на точных данных о внутримышечной иннервации, является необходимым условием для достижения оптимального функционального результата, минимизации нежелательных явлений и использования оптимальных дозировок препарата.

У пациентов с мультипаттерновой спастичностью дополнительно проводились инъекции в целевые паттерны: «согнутый локоть», «пронированное предплечье», «согнутая кисть» и «согнутые пальцы кисти». Мышцами для инъекций были: *m. biceps brachii*, *m. brachialis*, *m. pronator teres*, *mm. flexor carpi radialis* и *flexor carpi ulnaris*, *mm. flexor digitorum superficialis* и *flexor digitorum profundus*. Инъекции также проводились в зоны максимальной арборизации и под двойным навигационным контролем.

После 1-го визита, на котором осуществлялась ботулинотерапия, проводились два повторных визита, включавшие соматическое и неврологическое обследование, оценку по тем же шкалам, что и на 1-м визите; 2-й визит осуществлялся через 4 нед, 3-й визит — через 12 нед.

Список мышц, образующих патологические паттерны нижних конечностей, представлен в табл. 1.

Дозы препарата Релатокс (см. табл. 1) для мышц нижней конечности, используемые в исследовании, подбирались индивидуально, исходя из паттерна и степени выраженности спастичности, и соответствовали дозам препаратов Ботокс и Ксеомин (100 Ед), имеющих зарегистрирован-

Таблица 1. Диапазон доз препарата Релатокс в мышцы нижней конечности, используемые в рамках исследования [20]

Table 1. Dose range of Relatox in the lower limb muscles used in the study [20]

| Мышцы                             | Доза, Ед                           |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| <i>m. soleus</i>                  | 3 варианта дозировок: 50—80—100    |
| <i>m. gastrocnemius</i>           | 3 варианта дозировок: 50—80—100    |
| <i>m. tibialis posterior</i>      | 4 варианта дозировок: 50—60—80—100 |
| <i>m. tibialis anterior</i>       | 50                                 |
| <i>m. flexor digitorum longus</i> | 2 варианта дозировок: 50—100       |
| <i>m. flexor hallucis longus</i>  | 50                                 |
| <i>m. flexor digitorum brevis</i> | 2 варианта дозировок: 20—40        |
| <i>m. flexor hallucis brevis</i>  | 2 варианта дозировок: 20—40        |
| <i>m. semitendinosus</i>          | 2 варианта дозировок: 80—100       |
| <i>m. semimembranosus</i>         | 2 варианта дозировок: 80—100       |
| <i>m. biceps femoris</i>          | 2 варианта дозировок: 80—100       |

Таблица 2. Диапазон доз препарата Релатокс в мышцы верхней конечности, используемые в рамках исследования [11]

Table 2. Dose range of Relatox in the upper limb muscles used in the study [11]

| Мышцы                                    | Дозы, Ед |
|------------------------------------------|----------|
| <i>m. biceps brachii</i>                 | 100—150  |
| <i>m. brachialis</i>                     | 20—60    |
| <i>m. brachioradialis</i>                | 20—100   |
| <i>m. pronator teres</i>                 | 10—30    |
| <i>m. flexor carpi radialis</i>          | 15—60    |
| <i>m. flexor carpi ulnaris</i>           | 10—50    |
| <i>m. flexor digitorum superficialis</i> | 15—50    |
| <i>m. flexor digitorum profundus</i>     | 15—50    |
| <i>m. flexor pollicis longus</i>         | 20       |

ное показание спастичность нижней конечности [10, 31], а также дозам препарата Диспорт в соотношении единиц 1:2,5/3 [9, 32]. Дозы препарата Релатокс (табл. 2) для мышц верхней конечности соответствовали указанным в инструкции по применению [11, 33].

У пациентов 3-й группы (с мультипаттерновой спастичностью) для паттернов «эквинарусная стопа» и «согнутый локоть» дозы препарата составили: для *m. brachioradialis* — 20—100 Ед, *m. biceps brachii* — 50—100 Ед и *m. brachialis* — 20—60 Ед; для паттерна «пронированное предплечье»: *m. pronator teres* — 10—30 Ед и/или «сгибание кисти и сгибание пальцев, «сгибание большого пальца»: *m. flexor carpi radialis* — 15—60 Ед, *m. flexor carpi ulnaris* — 10—50 Ед, *m. flexor digitorum profundus/superficialis* — 15—50 Ед, *m. flexor pollicis longus* — 20 Ед. Суммарная доза препарата Релатокс у 3 пациентов не превышала 400 Ед в мышцы верхней конечности.

Всем пациентам на 1-м визите проводилось обучение принципам пассивного и активного растяжения мышц, исходя из паттернов спастичности, пассивным и активным упражнениям для целевых мышц конечностей, правильность выполнения которых оценивалась затем на всех визитах. Полученные результаты заносились в индивидуальную карту пациента.

**Таблица 3.** Динамика скорости ходьбы на 10 м в обуви и без обуви до и после инъекции препарата Релатокс в нижнюю конечность, м/с  
**Table 3.** Walking speed dynamics 10 m with and without shoes before and after injection of Relatox into the lower limb, m/s

| Пациент | Визиты  |           |         |           |         |           |
|---------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|
|         | 1-й     |           | 2-й     |           | 3-й     |           |
|         | в обуви | без обуви | в обуви | без обуви | в обуви | без обуви |
| 1       | 0,71    | 0,56      | 1,11    | 0,63      | 1,25    | 0,77      |
| 2       | 0,30    | 0,21      | 0,37    | 0,27      | 0,45    | 0,32      |
| 3       | 0,15    | 0,08      | 0,17    | 0,08      | 0,19    | 0,08      |
| 4       | 0,33    | 0,27      | 0,38    | 0,30      | 0,48    | 0,34      |
| 5       | 0,06    | 0,05      | 0,07    | 0,14      | 0,08    | 0,15      |
| 6       | 0,05    | 0,02      | 0,11    | 0,03      | 0,14    | 0,04      |
| 7       | 0,17    | 0,14      | 0,20    | 0,19      | 0,24    | 0,20      |
| 8       | 0,13    | 0,03      | 0,26    | 0,17      | 0,24    | 0,21      |

Безопасность оценивалась в соответствии с сообщениями о нежелательных явлениях (НЯ). Опрос по поводу наличия НЯ и серьезных НЯ осуществляли на каждом визите. Лабораторные тесты (клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови — скрининг) и инструментальные исследования (ЭКГ) проводили на 1-м и 3-м визитах (через 12 нед).

## Результаты

У подавляющего большинства пациентов ( $n=14$ ), которым проводились инъекции в мышцы нижней конечности, отмечалось уменьшение мышечного тонуса на 1 балл по шкале MAS, что совпадало с увеличением объема пассивных движений в суставах (голеностопном и коленном), а у 5 пациентов — с увеличением объема активных движений в голеностопном суставе (табл. 4). У 8 (53,3%) пациентов с паттерном «эквиварусная деформация стопы» отмечалось увеличение скорости ходьбы на расстояние 10 м в обуви и без обуви (см. рис. 5).

Увеличение скорости отмечалось как при ходьбе в обуви, так и без нее (табл. 3). Так, у пациента №1 скорость прохождения дистанции в обуви увеличилась с 0,7 м/с до 1,11 м/с (на 58,7%), тогда как без обуви — с 0,56 м/с до 0,63 м/с (на 12,5%). Наиболее значимое улучшение скорости ходьбы без обуви наблюдалось у пациентов №6 и №8: более чем в 2,5 раза и в 5 раз соответственно. Необходимо отметить, что у 8 пациентов, за исключением пациента №4 (с незначительным приростом скорости ходьбы), положительная динамика была более выражена при ходьбе в обуви. Полученные данные дают основание полагать, что проведение ботулинотерапии позитивно влияет на скорость передвижения за счет снижения мышечного тонуса, уменьшения подворота стопы, улучшая стабильность и делая ходьбу более безопасной.

У 13 из 15 пациентов после ботулинотерапии и проведения физической реабилитации было зафиксировано увеличение проходимой дистанции, что демонстрирует синергию фармакологического и реабилитационного воздействий. Полный или частичный отказ от дополнительной опоры отмечен у 13 пациентов: полный отказ с возможностью передвижения на 300—1000 м без опоры — у 5 пациентов (№1, 2, 3, 13, 14); частичный отказ с приобретением

независимости в перемещении в пределах помещения (комнаты, палаты) — у 3 пациентов (№8, 11, 12); отказ от помощи постороннего лица с возможностью эффективного использования ходьбы с тростью на 400—800 м — у 5 пациентов (№5, 7, 10, 11, 15)

Большую социально-бытовую независимость в виде возможности совершать целенаправленные перемещения (до магазина, спортзала, работы) получили 3 пациента (№1, 3, 13); 7 пациентов (№2, 4, 8, 9, 11, 12, 14) достигли полной независимости в перемещении в пределах помещения (см. табл. 4). Появившаяся возможность осуществления сложных двигательных навыков (прыжков на месте и перешагивания через препятствия) демонстрирует переход на качественно новый уровень моторного контроля. Кроме того, на фоне достижения целей отмечено улучшение психологического комфорта: исчезновение страха падения при ходьбе с тростью, возможность передвигаться без сопровождения ухаживающих и др. (см. рис. 6).

Нежелательные явления: среди 8 пациентов при использовании суммарной дозы 800 Ед препарата Релатокс в мышцы верхней (400 Ед) и нижней конечности (400 Ед) наблюдалась генерализованная слабость у одного пациента после нейрохирургического лечения по поводу астроцитомы головного мозга. Также было отмечено 3 местные реакции в виде подкожных гематом в местах инъекций у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию. В 11 случаях НЯ и СНЯ не наблюдалось.

У 5 из 15 пациентов отмечались грубые нарушения ПЧ, что является важным прогностическим показателем восстановления двигательных функций и потенциально негативно влияет на прогноз восстановления. Согласно литературным данным и собственному клиническому опыту, ПЧ нарушается более чем у 50% пациентов с центральными парезами и параличами. В ходе двигательной реабилитации таких пациентов мониторинг состояния ПЧ приобретает особое значение при составлении индивидуальной программы медицинской реабилитации (ИПМР). Алгоритм тестирования ПЧ достаточно прост [34—36].

У пациентов с нарушениями ПЧ в нашем наблюдении отмечалась меньшая динамика в изменении скорости и дистанции ходьбы, хотя для более точного анализа, безусловно, требуются дальнейшие исследования на большем количестве исследуемых.

Таблица 4. Динамика уменьшения мышечного тонуса в голеностопном суставе по шкале MAS с последующим достижением поставленных целей и задач

Table 4. Dynamics of muscle tone reduction in the ankle joint according to the MAS, followed by achievement of the set goals and objectives

| Пациент | MAS<br>голеностопный сустав<br>(до → 4 нед после БТА) | Задачи                                                                                                                | Достижение целей                           | Другие функциональные улучшения                                           |
|---------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 1       | 2 → 1                                                 | повышение устойчивости                                                                                                | Достигнута: ходьба на 1000 м без опоры     | Возможность дойти до магазина                                             |
| 2       | 2 → 1                                                 | при ходьбе; снижение мышечного тонуса на 1 балл по MAS;                                                               | Достигнута: ходьба на 300 м без опоры      | Независимость в ходьбе в пределах помещения                               |
| 3       | 3 → 2                                                 | уменьшение подворота стопы, подгибания пальцев стопы и/или большого пальца стопы;                                     | Достигнута: ходьба на 600 м без опоры      | Возможность без сопровождения дойти до спортзала                          |
| 4       | 2 → 1                                                 | улучшение равновесия, стереотипа ходьбы;                                                                              | Достигнута: независимость в помещении      | Отказ от помощи второго лица                                              |
| 5       | 3 → 2                                                 | увеличение мышечной силы, улучшение проприоцептивной чувствительности, повышение толерантности к физической нагрузке; | Достигнута: ходьба с тростью на 60 м       | Самостоятельный подъем по лестнице на 1-й этаж                            |
| 6       | 3 → 2                                                 | возможность прыжков, отжимания, плавания в бассейне, выхода на улицу, на работу и др.                                 | Частично: ходьба на 30 м с опорой          | Минимальная поддержка второго лица                                        |
| 7       | 3 → 2                                                 |                                                                                                                       | Достигнута: уверенная ходьба с тростью     | Исчез страх падения                                                       |
| 8       | 3 → 2                                                 |                                                                                                                       | Достигнута: ходьба с тростью на 500 м      | Ходьба без трости в палате + с тростью 500 м                              |
| 9       | 3 → 2                                                 |                                                                                                                       | Достигнута: передвижение с поддержкой      | Самостоятельное передвижение по палате                                    |
| 10      | 3 → 2                                                 |                                                                                                                       | Достигнута: ходьба с тростью 500—800 м     | Увеличение дистанции ходьбы                                               |
| 11      | 3 → 2                                                 |                                                                                                                       | Достигнута: ходьба с тростью на 300 м      | Ходьба без трости в палате + с тростью по коридору                        |
| 12      | 2 → 2                                                 |                                                                                                                       | Достигнута: увеличение длительности ходьбы | Отказ от помощи при ходьбе в помещении                                    |
| 13      | 3 → 2                                                 |                                                                                                                       | Достигнута: ходьба на 1000 м без опоры     | Возможность дойти до остановки для поездки на работу                      |
| 14      | 3 → 2                                                 |                                                                                                                       | Достигнута: ходьба без опоры в стационаре  | Возможность совершения прыжков на месте и перешагивания через препятствия |
| 15      | 3 → 2                                                 |                                                                                                                       | Достигнута: ходьба с тростью на 40 м       | Отказ от посторонней помощи при ходьбе                                    |

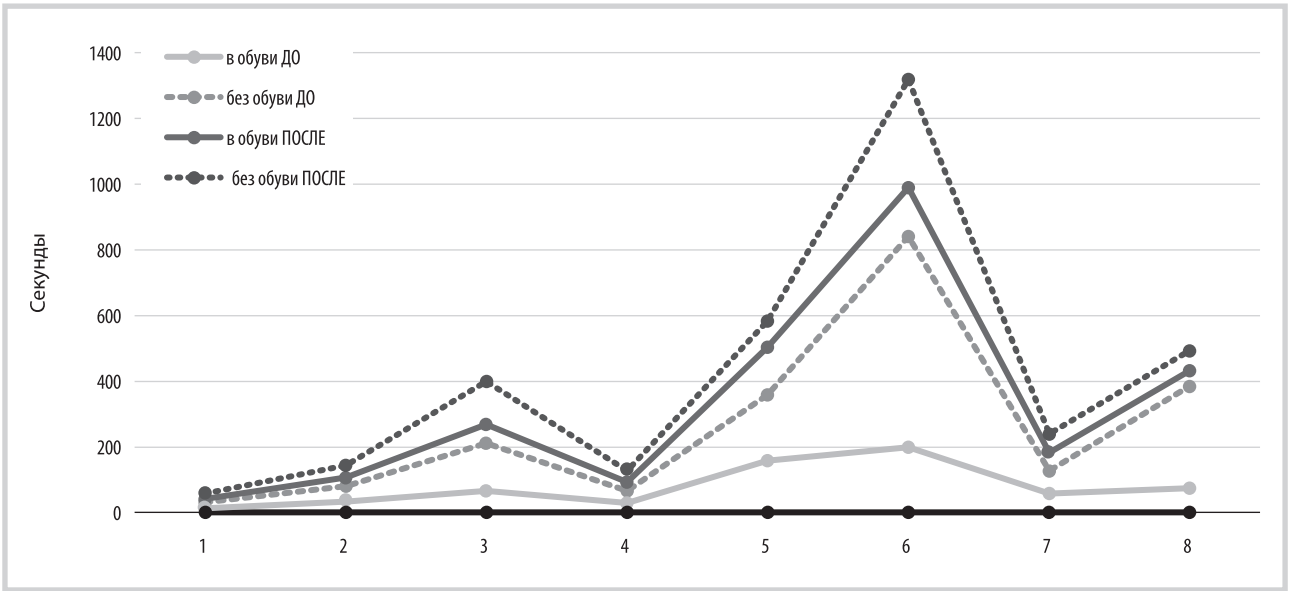


Рис. 5. Тест ходьбы на 10 м до инъекции препарата Релатокс и спустя 4 нед.

Fig. 5. 10-meter walk test before and 4 weeks after Relatoks injection.



Рис. 6. Результаты функциональных улучшений на фоне реализации поставленных целей и задач.

Fig. 6. Results of functional improvements against the background of the implementation of set goals and objectives.

## Заклучение

В первом российском клиническом исследовании, посвященном безопасности и эффективности препарата Релатокс в лечении спастичности нижней конечности в комплексной реабилитации пациентов с двигательными нарушениями в виде моно- или гемипарезов вследствие очагового повреждения головного мозга, показаны хорошая переносимость и высокий профиль безопасности (отсутствие изменений в результатах лабораторных и инструментальных те-

стов, малое количество НЯ, отсутствие серьезных НЯ) в популяции российских пациентов. Эффективность препарата проявилась не только в снижении спастичности в целевых мышцах нижней конечности на 4-й и 12-й неделях наблюдения, но и в уменьшении спастичности в дополнительно инъектированных в соответствии с клинической необходимостью мышцах нижней конечности в случае мультипаттерновой спастичности), увеличении объема пассивных и активных движений, скорости и дистанции ходьбы, повышении устойчивости при ходьбе, уменьшении подворота стопы при ходьбе, повышении удовлетворенности пациента, хорошей переносимости больших доз препарата (800 Ед).

Хотя данное исследование выполнено на небольшом количестве пациентов и не является многоцентровым и рандомизированным, полученные результаты позволяют считать их довольно значимыми для возможного применения в практическом здравоохранении с целью снижения спастичности нижней конечности после очагового поражения головного мозга. Препарат Релатокс хотя и является достаточно хорошо исследованным и применяется на российском рынке с 2013 г., однако некоторые вопросы пока остаются недостаточно изученными и требуют проведения дальнейших детальных исследований для получения более точной и объективной информации об оптимальных и максимально допустимых дозах, количестве точек инъекции в каждую мышцу, длительности эффекта и др.

Таким образом, показанные в исследовании безопасность и эффективность применения инъекций препарата Релатокс в дозах до 800 Ед, проводимых под двойным навигационным контролем (УЗН и ЭМГ) в зоны арборизации у пациентов с очаговым поражением головного мозга разной этиологии, подтверждают высокий стандарт качества российского препарата. Крайне важным аспектом, по нашему мнению, является информирование о результатах проведенного исследования целевой российской медицинской аудитории в целях большей осведомленности клиницистов о высокой эффективности препарата Релатокс в снижении спастичности не только верхней, но и нижней конечности, а также о возможностях безопасного исполь-



Рис. 7. QR-код (ссылка на видео 1).

Пример 1. Динамика увеличения объема движений в голеностопном суставе до и через 4 нед после введения препарата Релатокс.

Fig. 7. QR code (link to video 1).

Example 1. Dynamics of increase in range of motion in the ankle joint before and 4 weeks after administration of the drug Relatoks.



Рис. 8. QR-код (ссылка на видео 2).

Пример 2. Динамика уменьшения подгибания пальцев, увеличения скорости ходьбы и улучшения устойчивости до и через 4 нед после ботулинотерапии.

Fig. 8. QR code (link to video 2).

Example 2. Dynamics of decreased finger curl, increased walking speed, and improved stability before and 4 weeks after botulinum therapy.



Рис. 9. QR-код (ссылка на видео 3).

Пример 3. Динамика уменьшения подворота стопы при ходьбе, перехода на четырехопорную трость и увеличения скорости ходьбы до ботулинотерапии и через 4 нед после нее.

Fig. 9. QR code (link to video 3).

Example 3. Dynamics of reduction in ankle inversion during walking, transition to a quadruped cane, and increase in walking speed, before and 4 weeks after botulinum therapy.

зования высоких доз совместно в обе конечности в случае мультипаттерновой спастичности. Все это, безусловно, повысит доверие к российскому препарату и сделает его еще более популярным на внутреннем рынке в области реабилитации пациентов с очаговым поражением головного мозга разной этиологии.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования — Хаткова С.Е.; сбор и обработка материала — Крайнова Ю.С.;

статистический анализ данных — Крайнова Ю.С.; написание текста — Хаткова С.Е., Крайнова Ю.С.

**Authors' contributions:** concept and design of the study — Khatkova S.E.; collection and processing of material — Krainova J.S.; statistical analysis of data — Krainova J.S.; writing text — Khatkova S.E., Krainova J.S.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Smania N, Picelli A, Munari D, et al. Rehabilitation procedures in the management of spasticity. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2010;46(3):423-438.
2. Stevenson VL, Playford D. Neurological rehabilitation and the management of spasticity. *Medicine.* 2023;51(9):630-636.
3. Verdusco-Gutierrez M, Raghavan P, Prunte J, et al. AAPM&R consensus guidance on spasticity assessment and management. *PM R.* 2024;16(8):864-887. <https://doi.org/10.1002/pmrj.13211>
4. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve.* 2005;31(5):552-571. <https://doi.org/10.1002/mus.20285>
5. Vinti M, Bayle N, Hutin E, et al. Stretch-sensitive paresis and effort perception in hemiparesis. *J Neural Transm (Vienna).* 2015;122(8):1089-1097. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1379-3>
6. Gracies JM. Coefficients of impairment in deforming spastic paresis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2015;58(3):173-178. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.04.004>
7. Коваленко А.П., Камаева О.В., Мисиков В.К. и др. Шкалы и тесты для оценки эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов со спастичностью нижней конечности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(5):120-128. Kovalenko AP, Kamaeva OV, Misikov VK, et al. Scales and tests in the rehabilitation and treatment of patients with spasticity of the lower limbs. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(5):120-128. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811851120>
8. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака: клинические рекомендации. Утверждены МЗ РФ в 2024 г. *Ischemic stroke and transient ischemic attack: clinical guidelines.* Approved by the Russian MOH in 2024. (In Russ.).
9. Листок-вкладыш ЛП-№ (011762)-(ПГ-РУ) Диспорт. Ботулинический токсин типа А — гемагглютинин комплекс. PIL (patient information leaflet) LP-№ (011762)-(RG-RU) Dysport. Botulinum toxin type A with hemagglutinin. (In Russ.).
10. Листок-вкладыш ЛП-№ (011387)-(ПГ-РУ) Ксеомин. Ботулинический токсин типа А. PIL (patient information leaflet) LP-№ (011387)-(RG-RU) Xeomin. Botulinum toxin type A. (In Russ.).
11. Листок-вкладыш ЛП-№ (006910)-(ПГ-РУ) Релатокс. Токсин ботулинический типа А в комплексе с гемагглютинином. PIL (patient information leaflet) LP-№ (006910)-(RG-RU) Relatox. Botulinum toxin type A in combination with hemagglutinin. (In Russ.).
12. Dabrowski E, Chambers HG, Gaebler-Spira D, et al. IncobotulinumtoxinA Efficacy/Safety in Upper-Limb Spasticity in Pediatric Cerebral Palsy: Randomized Controlled Trial. *Pediatr Neurol.* 2021;123:10-20. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.05.014>
13. Moccia M, Frau J, Carotenuto A, et al. Botulinum toxin for the management of spasticity in multiple sclerosis: the Italian botulinum toxin network study. *Neurol Sci.* 2020 Oct;41(10):2781-2792. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04392-8>
14. Хаткова С.Е., Дягилева В.П., Крылова Л.В. и др. Эффективность раннего применения инъекций абоботулотоксина (препарата Диспорт®) у пациентов со спастическим парезом верхней конечности после черепно-мозговой травмы в условиях реальной клинической практики: результаты многоцентрового наблюдательного неинтервенционного проспективного исследования (Adults with post Traumatic Brain Injury (TBI) upper limb (UL) spasticity — APTULS). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(5):48-55. Khatkova SE, Diagileva VP, Krylova LV, et al. Effectiveness of early abobotulinum toxin (Dysport®) injections in patients with upper limb spastic paresis after traumatic brain injury in real clinical practice: results of a multicenter observational non-interventional prospective study (Adults with post Traumatic Brain Injury (TBI) upper limb (UL) spasticity — APTULS). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(5):48-55. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-48-55>
15. Хаткова С.Е., Погорельцева О.А., Орлова О.Р. и др. Безопасность и эффективность применения препарата Релатокс в сравнении с препаратом Диспорт в лечении фокальной спастичности верхней конечности у пациентов после инсульта и черепно-мозговой травмы (результаты проспективного простого слепого рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(12):79-85. Khatkova SE, Pogoreltseva OA, Orlova OR, et al. Safety and efficacy of Relatox in comparison with Dysport in the treatment of focal spasticity of the upper limb in patients after stroke and traumatic brain injury (results of a prospective simple blind randomized comparative study in parallel groups). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(12):79-85. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412412179>
16. Гусев В.В., Львова О.А., Балueva Т.В. Опыт использования препарата Релатокс в комплексной терапии спастичности руки после инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(3):59-61. Gusev VV, Lvova OA, Balueva TV. Experience with Relatox® in the combination therapy of arm and hand spasticity after stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(3):59-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-59-61>
17. Хаткова С.Е., Акулов М.А., Орлова О.Р. и др. Ботулинотерапия в лечение спастичности нижней конечности. *Нервно-мышечные болезни.* 2017;7(3):21-35. Khatkova SE, Akulov MA, Orlova OR, et al. Botulinum toxin treatment of lower extremity spasticity. *Neuromuscular Diseases.* 2017;7(3):21-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-3-21-35>
18. Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Ильина К.А. и др. Валидация Модифицированной шкалы Эшворта (Modified Ashworth Scale) в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2020;14(1):89-96. Suponova NA, Yusupova DG, Ilyina KA, et al. Validation of the Modified Ashworth scale in Russia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2020;14(1):89-96. (In Russ.). <https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.10>
19. Masakado Y, Kagaya H, Kondo K, et al. Efficacy and Safety of IncobotulinumtoxinA in the Treatment of Lower Limb Spasticity in Japanese Subjects. *Front Neurol.* 2022;13:832937. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.832937>
20. Kaji R, Osako Y, Suyama K, et al. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol.* 2010;257(8):1330-1337. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5526-3>
21. Gracies J-M, Francisco G, Jech R, et al. Effect on Voluntary Movements of Simultaneous Upper and Lower Limb AbobotulinumtoxinA Injections in Conjunction with Guided Self-Rehabilitation Contracts in Adults with Spastic Hemiparesis: Methodology of the ENGAGE Study (P5.013) *Neurology.* 2018. [https://doi.org/10.1212/WNL.90.15\\_supplement.P5.013](https://doi.org/10.1212/WNL.90.15_supplement.P5.013)
22. Alter KE, Karp BI. Ultrasound Guidance for Botulinum Neurotoxin Chemodenervation Procedures. *Toxins (Basel).* 2017;10(1):18. <https://doi.org/10.3390/toxins10010018>

23. Boissonnault È, Jeon A, Munin MC, et al. Assessing muscle architecture with ultrasound: implications for spasticity. *Eur J Transl Myol.* 2024;34(2):12397. <https://doi.org/10.4081/ejtm.2024.12397>
24. Настольный атлас ботулинотерапевта. Ультразвуковой контроль инъекций ботулинического токсина: учебное пособие для неврологов, нейрохирургов, реабилитологов, специалистов в области расстройств движений и ботулинотерапии. Под ред. С.Е. Хатковой. М. 2024:168. *Botulinum therapist's desktop atlas. Ultrasonic Control of Botulinum Toxin Injections: A Tutorial for Neurologists, Neurosurgeons, Rehabilitation Specialists, and Professionals in Movement Disorders and Botulinum Therapy.* Khatkova SE, ed. Moscow; 2024:168. (In Russ.).
25. Hefer H, Jost WH, Reissig A, et al. Classification of posture in poststroke upper limb spasticity: a potential decision tool for botulinum toxin A treatment? *Int J Rehabil Res.* 2012;35(3):227-233. <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e328353e3d4>
26. Акулов М.А., Орлова О.Р., Хаткова С.Е., и др. Электромиографический контроль при проведении инъекций ботулотоксина типа А в мышцы верхней конечности при спастичности различной этиологии. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* 2015;79(6):38-45. *Akulov MA, Orlova OR, Khat'kova SE, et al. Electromyographic control of botulinum toxin A injections in the upper extremities in patients with spasticity of various etiology. Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2015;79(6):38-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro201579638-45>
27. Albani G, Cimolin V, Galli M, et al. Use of surface EMG for evaluation of upper limb spasticity during botulinum toxin therapy in stroke patients. *Funct Neurol.* 2010;25(2):103-107.
28. Guo X, Wallace R, Tan Y, et al. Technology-assisted assessment of spasticity: a systematic review. *J Neuroeng Rehabil.* 2022;19(1):138. <https://doi.org/10.1186/s12984-022-01115-2>
29. Rha DW, Yi KH, Park ES, et al. Intramuscular nerve distribution of the hamstring muscles: Application to treating spasticity. *Clin Anat.* 2016;29(6):746-751. <https://doi.org/10.1002/ca.22735>
30. Yi KH, Hu H, Lee JH, et al. Sihler's staining technique: How to and guidance for botulinum neurotoxin injection in human muscles. *Clin Anat.* 2024;37(2):169-177. <https://doi.org/10.1002/ca.24076>
31. Листок-вкладыш ЛП-№(008572)- (ПГ-РУ) Ботокс ботулинический токсин типа А — гемагглютинин комплекс.
32. Новик Т.С., Ковешникова Е.И., Курочкина К.Г., Чукина С.И. Изучение общетоксического действия препарата Релатокс в сравнении с препаратом Диспорт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(12):75-78. *Novik TS, Kovesnikova EI, Kurochkina KG, Chukina SI. Investigation of general toxic effects of Relatox in comparison with Dysport. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(12):75-78. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412412175>
33. Хаткова С.Е., Костенко Е.В., Похабов Д.В. и др. Оценка безопасности и эффективности российского препарата ботулотоксина А Релатокс® в сравнении с Ботоксом® при спастичности руки после ишемического инсульта (мультицентровое рандомизированное исследование). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1):71-77. *Khatkova SE, Kostenko EV, Pokhabov DV, et al. Evaluation of the safety and efficacy of the Russian botulinum toxin-A relatox versus botox in treating arm and hand spasticity after ischemic stroke: A multicenter randomized trial. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(1):71-77. (In Russ.).
34. Павлова О.Г., Рошин В.Ю., Борисова М.В. Патент на изобретение. RU2713454C2. Способ объективной оценки проприоцептивной чувствительности в отдельных суставах конечностей у человека. 25.04.2017. *Pavlova OG, Roshchin VY, Borisova MV. Invention patent. RU2713454C2. Method for objectively assessing proprioceptive sensitivity in individual limb joints in humans.* 25.04.2017. (In Russ.).
35. Павлова О. Г., Рошин В.Ю., Сидорова М.В., и др. Объективная оценка сохранности проприоцептивного восприятия односуставных движений руки у пациентов с гемипарезом центрального генеза. *Вестник восстановительной медицины.* 2020;5 (99):79-87. *Pavlova OG, Roschin VY, Sidorova MV, et al. Objective Evaluation of Proprioceptive Perception of Single-joint Arm Movements in Patients with Hemiparesis of Central Genesis. Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2020;5 (99):79-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-99-5-79-87>
36. Павлова О.Г., Рошин В.Ю., Хаткова С.Е. и др. Метод объективной оценки проприоцептивного восприятия движений голени и стопы у человека. *Физиология человека.* 2023;(49)4:58-69. *Pavlova OG, Roschin VYu, Khat'kova SE, et al. Method of Objective Assessment of Proprioceptive Perception of Leg and Foot Movements in Humans.* 2023;(49)4:58-69. *Hum Physiol.* (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0131164622600859>

Поступила 19.01.2026

Received 19.01.2026

Принята к печати 26.02.2026

Accepted 26.02.2026

## Эффективность цитиколина в лечении когнитивных нарушений

© Ольга Александровна Шавловская

АНО ВО «Международный Университет Восстановительной Медицины», Москва, Россия

### Резюме

В проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях, систематизированных обзорах и метаанализах показана высокая эффективность цитиколина в терапии сосудистых когнитивных нарушений (КН) различного генеза (постинсультных, при хронической ишемии головного мозга (ХИГМ)), посттравматических КН, мягких КН при нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона), а также у пациентов с возраст-ассоциированными нарушениями памяти. Схемы назначения цитиколина: 1) постинсультные КН — в дозе 1000 мг/сут курсом 4–12 мес; 2) мягкие КН сосудистого генеза — в дозе от 500 мг/сут курсом 3–9 мес; 3) КН на фоне ХИГМ — в дозе 500–2000 мг, длительность курса зависит от тяжести симптоматики; 4) недементные КН — в дозе 1000 мг/сут курсом 9 мес; 5) мягкие КН на фоне болезни Паркинсона — в дозе 1000 мг/сут 12–18 мес.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, постинсультные когнитивные нарушения, посттравматические когнитивные нарушения, цереброваскулярные заболевания, инсульт, цитиколин, Рекогнан.

### Информация об авторе:

Шавловская О.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Автор, ответственный за переписку: Шавловская О.А. — e-mail: [shavlovskaya@lmsmu.ru](mailto:shavlovskaya@lmsmu.ru)

### Как цитировать:

Шавловская О.А. Эффективность цитиколина в лечении когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):136–140. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126031136>

## The effectiveness of citicoline in the treatment of cognitive disorders

© О.А. Shavlovskaya

International University of Restorative Medicine, Moscow, Russia

### Abstract

Randomized controlled trials, systematic reviews, and meta-analyses have shown that citicoline is highly effective in the treatment of vascular cognitive impairments (CI) of various origins (post-stroke, chronic cerebral ischemia (CCI)), post-traumatic CI, mild CI in neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease, Parkinson's disease), and in patients with age-related memory impairments. Citicoline administration regimens: 1) post-stroke CI at a dose of 1000 mg/day for a course of 4–12 months; 2) mild CI of vascular origin at a dose of 500 mg/day for a course of 3–9 months; 3) CI against the background of CCI at a dose of 500–2000 mg, the duration of the course depends on the severity of the symptoms; 4) non-demented CI at a dose of 1000 mg/day course of 9 months; 5) mild CI against Parkinson's disease at a dose of 1000 mg/day 12–18 months.

**Keywords:** cognitive disorders, post-stroke cognitive impairment, post-stroke cognitive impairment, cerebrovascular disease, stroke, citicoline, Recognan.

### Information about the author:

Shavlovskaya O.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Corresponding author: Shavlovskaya O.A. — e-mail: [shavlovskaya@lmsmu.ru](mailto:shavlovskaya@lmsmu.ru)

### To cite this article:

Shavlovskaya OA. The effectiveness of citicoline in the treatment of cognitive disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):136–140. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126031136>

Когнитивные функции (КФ) — наиболее сложные функции головного мозга, благодаря которым осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечи-

вается целенаправленное взаимодействие с ним [1, 2]. Когнитивное расстройство (КР) — субъективно осознаваемое и/или объективно выявляемое ухудшение КФ (внимания,

памяти, речи, восприятия, праксиса, управляющих функций) по сравнению с исходным индивидуальным и образовательно-уровнем вследствие органической патологии головного мозга, а также вследствие нарушения его функций различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональную, социальную и бытовую деятельность [1, 2].

Цереброваскулярное заболевание (ЦВЗ) — поражение головного мозга в форме острых (инсульт) или хронических нарушений мозгового кровообращения (хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ)), ведущее к развитию сосудистых когнитивных расстройств (СКР). ХИГМ — одна из распространенных форм ЦВЗ, которая представляет собой прогрессирующий процесс, связанный с диффузным или многоочаговым поражением головного мозга. Уже на ранней стадии ХИГМ у 85—90% пациентов одним из основных клинических проявлений является прогрессирующее нарастание когнитивных нарушений (КН) различной степени выраженности.

Распространенность СКР у пациентов, перенесших инсульт, варьирует от 24% до 75% [3]. В профилактике и терапии СКР показана высокая эффективность нейрометаболических препаратов, таких как Рекогнан (цитиколин).

#### Механизм действия цитиколина

Цитидин-5'-дифосфатхолин (ЦДФ-холин, цитиколин) представляет собой эндогенное химическое соединение двух природных молекул — цитидина и холина, связанных дифосфатным мостиком [4]. Цитидин — нуклеотид (компонент РНК), образующийся при соединении цитозина с рибозой  $\beta$ -N1-гликозидной связью [4]. Холин является субстратом для образования ацетилхолина, стимулирует активность тирозингидроксилазы и секрецию дофамина. Недостаточность ацетилхолина может приводить к развитию КН.

В условиях ишемии уровень ЦДФ-холина снижается, поскольку клеткам не хватает высокоэнергетических фосфатных соединений. При длительной ишемии повреждающее воздействие на клеточную мембрану становится более интенсивным, происходит накопление  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  внутри клетки, запуск ишемического каскада и последующая гибель клеток [4].

Цитиколин стабилизирует клеточные мембраны, ингибируя активность фосфолипаз — ферментов, запускающих апоптоз в условиях ишемии и гипоксии. Действующее вещество цитиколина входит в структуру фосфолипидных клеточных мембран, благодаря чему препарат улучшает нейротрансмиссию [5]. Данные эффекты особенно важны при церебральной микроангиопатии (ЦМА), так как хроническая гипоперфузия вызывает гибель олигодендроцитов, ответственных за формирование миелина и нейронов.

Воздействие цитиколина проявляется в активации метаболизма нейронов, ингибировании фосфолипаз, что ведет к снижению избыточного образования свободных радикалов. Цитиколин способствует биосинтезу структурных фосфолипидов в мембранах нейронов (особенно фосфатидилхолина), улучшает метаболизм в мозге за счет увеличения уровня гистондеацетилазы сиртуин-1 III класса, повышает уровень норадреналина и дофамина в ЦНС и ускоряет регресс отека мозга.

#### Эффективность цитиколина у пациентов с постинсультными КН

В опубликованном Кокрейновском обзоре дана оценка эффективности цитиколина при КН по результатам нейropsychологического тестирования [6]. Анализ данных показал, что при приеме цитиколина в течение 12 нед в разных дозировках (500, мг/сут 1000 мг/сут, 2000 мг/сут) получены статистически значимые различия между каждым уровнем дозы и плацебо в отношении поведенческих функций и КФ.

Целью одного из систематизированных обзоров и метаанализа была оценка эффективности цитиколина в предупреждении развития и прогрессирования деменции [7]. В PubMed и Кокрейновской библиотеке проводился поиск соответствующих клинических исследований (включая рандомизированные контролируемые исследования (РКИ)) в период с 2010 г. по октябрь 2022 г. Для анализа были отобраны 7 статей из 512. Для оценки психического статуса и КФ использовали шкалу MMSE (англ. Mini-Mental State Examination). Курс приема цитиколина варьировал от 9 мес до 2 лет. Анализировались данные исследований пациентов с КН при болезни Альцгеймера (4 исследования), с умеренными КН при болезни Паркинсона (2 исследования), постинсультной деменцией (1 исследование). Выявлено, что цитиколин эффективен в предотвращении или замедлении развития КН и имеет благоприятный профиль безопасности [7]. Полученные результаты подтверждают положительный эффект цитиколина.

В одном из метаанализов дана оценка влияния различных доз цитиколина (500 мг/сут, 1000 мг/сут или 2000 мг/сут) на состояние пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) [8]. В метаанализ были включены 13 из 370 исследований, опубликованных в PubMed, Cochrane Library, Medline, Web of Science, Embase до 15 октября 2024 г. Цитиколин в дозе 500 мг получали 370 пациентов, в дозе 1000 мг — 502 пациента, в дозе 2000 мг — 1891 пациент. Результаты проведенного метаанализа показали, что различные дозы цитиколина существенно влияют на неврологические функции, повседневную активность и побочные эффекты у пациентов с острым ИИ. Цитиколин в дозе 2000 мг/сут не только демонстрирует более высокие показатели улучшения неврологических функций и повседневной жизнедеятельности, но и снижает смертность.

Проведен метаанализ по оценке нейропротективной терапии пациентов с ИИ с использованием публикаций из баз данных PubMed, Medline, Embase, Web of Science и Кокрейновской библиотеки, размещенных до 30 июня 2024 г. [9]. Из 4534 публикаций для метаанализа были отобраны 35. Результаты продемонстрировали, что у пациентов с ИИ, принимавших цитиколин наряду с прочими нейропротективными препаратами (гинкголид, циннапизид малеата, церебролизин), наблюдалось снижение смертности.

Проведено открытое рандомизированное параллельное исследование цитиколина в сравнении со стандартной терапией. В исследование вошли пациенты ( $n=347$ , возраст  $67,2 \pm 11,3$  года), которые были отобраны через 6 нед после перенесенного инсульта [10]. Пациентов рандомизировали в две группы, которые получали терапию в течение 12 мес: одна группа ( $n=172$ ) получала цитиколин (1000 мг/сут), другая ( $n=175$ ) — стандартную терапию. Динамику состояния оценивали по результатам neuropsychологического тестирования через 1 мес, 6 мес и 1 год. Через 6 мес тестирование прошли 89,3% всех пациентов, включенных в исследование, через 12 мес — 57,3%. На фоне приема цитиколина по-

лучена положительная динамика в улучшении таких показателей КФ, как внимание, исполнительные функции, достигшая статистической значимости через 6 мес ( $p=0,019$ ) и 12 мес ( $p=0,014$ ), а также такого показателя КФ, как ориентация во времени, через 6 мес ( $p=0,042$ ) и 12 мес ( $p=0,050$ ). Таким образом, на фоне терапии цитиколином в течение 12 мес после инсульта отмечено значительное улучшение КФ. Пациенты, перенесшие инсульт, которые получали цитиколин в течение 1 года, имели лучшие результаты по восстановлению КФ, в особенности по таким показателям, как внимание и исполнительные функции.

Проведено открытое рандомизированное параллельное исследование цитиколина в сравнении со стандартной терапией. В исследование вошли пациенты ( $n=163$  возраст  $67,5\pm 10,7$  года), которые были отобраны через 6 нед после первого ИИ [11]. Пациенты получали цитиколин по 1000 мг/сут ( $n=86$ , возраст  $68,5\pm 9,8$  года) или стандартную терапию ( $n=77$ , возраст  $66,4\pm 11,4$  года). Нейропсихологическое обследование проводилось через 1 мес, 6 мес, 12 мес и 24 мес после ИИ. Качество жизни измерялось с помощью опросника EuroQol-5D через 24 мес. Показатели опросника качества жизни имели статистически значимое ( $p=0,015$ ) улучшение через 24 мес у пациентов с КН, получавшими цитиколин, в сравнении с пациентами, не принимавшими цитиколин. Таким образом, на фоне терапии цитиколином статистически значимо ( $p=0,005$ ) улучшились показатели КФ; длительное лечение цитиколином приводит к улучшению качества жизни и когнитивного статуса через 2 года после первого ИИ.

Проведено обсервационное проспективное исследование по оценке эффективности цитиколина (1000 мг/сут) у пациентов, перенесших инсульт, его влияния на факторы сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия, дислипидемия), снижение КФ [12]. Включенные в исследование пациенты ( $n=81$ , возраст 50–75 лет) в течение 12 мес принимали цитиколин. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от выраженности когнитивного дефицита: 1-я группа — пациенты ( $n=32$ , возраст 61–72 лет) с субъективными КН; 2-я группа — пациенты ( $n=43$ , возраст 67–73 лет) с умеренными КН. Для оценки КФ использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA), батарею тестов для оценки нейропсихологического статуса (*англ.* Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status Immediate Memory Index, RBANS IMI), TMT-тест (*англ.* Trail Making Test), Бостонский тест на присвоение имен (*англ.* Boston Naming Test (BNT)). В ходе исследования через 12 мес были получены статистически значимые изменения по показателям: MoCA ( $p=0,03$ ) во 2-й группе, RBANS IMI ( $p=0,01$ ) в 1-й и 2-й группах, BNT ( $p=0,01$ ) в 1-й группе, TMT ( $p=0,03$ ). Прием цитиколина (1000 мг/сут) в течение 12 мес оказывает положительное влияние на КФ у пациентов с КН после перенесенного инсульта. Цитиколин может быть рекомендован пациентам с субъективными КН, связанными с сосудистыми факторами риска.

Проведены метаанализ и систематический обзор исследований из баз данных PubMed, Кокрейновской библиотеки и Web of Science, опубликованных до октября 2022 г., по оценке эффективности и безопасности терапии постинсультных КН, в том числе цитиколином [13]. В метаанализ включили 19 из 312 исследований. Для оценки КФ использовали опросник MoCA. Прием цитиколина способствует восстановлению КФ и сохранению повседневной актив-

ности, уменьшая симптомы неврологического дефицита. По некоторым показателям достоверность эффективности цитиколина в отношении КФ (данные MoCA) оценена как высокая [10, 14].

В сетевом метаанализе сравнивалась эффективность нейрорепрогекторных препаратов, в том числе цитиколина, по их влиянию на неврологические функции при остром ИИ [15]. В метаанализ включили 42 РКИ с участием 12 210 пациентов. Оказалось, что цитиколин улучшает функциональные показатели у пациентов, перенесших острый ИИ.

В исследовании с участием пациентов ( $n=98$ ), перенесших ИИ, дана сравнительная оценка эффективности комбинированной терапии постинсультных КН [16]. Пациентов разделили на две группы: одна получала бутилфталид и цитиколин (500 мг/сут), другая — бутилфталид. Длительность наблюдения составила 1 мес. Оценка КФ проводилась с помощью шкалы Левенштейна (*англ.* Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment (LOTCA)) и шкалы по оценке тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (*англ.* National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)). Также оценивались уровни показателей нейротрофических и воспалительных факторов. В ходе исследования в обеих группах отмечена положительная динамика. На фоне приема цитиколина показатели по шкале LOTCA статистически значимо ( $p<0,05$ ) увеличились, а показатели NIHSS статистически значимо ( $p<0,05$ ) снизились в сравнении с таковыми в группе без цитиколина. После лечения в обеих группах снизились уровни нейронспецифической енолазы, малонового диальдегида, интерлейкина-1b, С-реактивного белка и фактора некроза опухоли альфа, в то время как уровни фактора роста нервов, нейротрофического фактора головного мозга и супероксиддисмутазы увеличились, опять же с более значительными изменениями в группе цитиколина ( $p<0,05$ ). Показатели церебральной гемодинамики имели более выраженные положительные сдвиги в группе цитиколина ( $p<0,05$ ).

#### Эффективность цитиколина у пациентов с посттравматическими КН

Проведены систематизированный обзор и метаанализ с целью оценки эффективности цитиколина при лечении КН у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму (ЧМТ) [17]. Были использованы базы данных OVID-Medline, EMBASE, Google Scholar, Кокрейновского реестра контролируемых исследований, ClinicalTrials.gov и Ferrer, исследования, опубликованные до 17 августа 2022 г. В анализ были включены 11 клинических исследований, в которых принял участие 2771 пациент. Анализ проводился согласно требованиям PRISMA (*англ.* Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis). Проведенный метаанализ выявил положительное влияние цитиколина в отношении улучшения КФ у пациентов с посттравматическими КН.

#### Цитиколин в коррекции умеренных КН у пациентов пожилого возраста

Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, проведенное с участием 100 мужчин и женщин в возрасте от 50 до 85 лет с возраст-ассоциированными нарушениями памя-

ти, посвящено оценке влияния цитиколина на память и поведение [18]. Пациентов рандомизировали на две группы: одна получала цитиколлин (500 мг/сут), вторая — плацебо. Длительность исследования составила 12 нед. Полностью завершили исследование 99 из 100 участников. На фоне приема цитиколина процент представленности улучшений вторичных показателей эпизодической памяти (данные парного ассоциативного теста) был выше в сравнении с плацебо (0,15 vs 0,06 балла соответственно,  $p=0,0025$ ); показатели общей оценки памяти, рассчитанные с использованием результатов 4 тестов на запоминание, улучшились в большей степени в сравнении с плацебо (3,78 vs 0,72 балла;  $p=0,0052$ ). В исследовании продемонстрировано, что регулярный прием цитиколина улучшает внимание и может быть полезным при потере памяти из-за старения.

В описательном обзоре с использованием исследований из баз данных PubMed/MEDLINE, Кокрейновской библиотеки и Web of Science, опубликованных за последние 25 лет, оценивали эффективность и переносимость различных схем терапии легких КН [19]. Было установлено, что цитиколлин эффективен при СКР, постинсультных КН и легких КН при болезни Альцгеймера.

#### Оценка эффективности цитиколина по результатам русских наблюдательных клинических исследований

Результаты многоцентровой наблюдательной программы по оценке эффективности Рекогнана (цитиколлин) у пациентов ( $n=736$ , возраст  $64,5 \pm 8,7$  года) с ХИГМ и КР на фоне артериальной гипертензии и/или атеросклероза показали статистически значимое улучшение КФ у пациентов, получавших Рекогнан [20]. Рекогнан назначали в дозе 1000 мг/сут в течение 30 дней. Динамику выраженности КН оценивали по шкале MMSE (англ. Mini Mental State Examination) — степень когнитивного дефицита, тесту CDT (англ. Clock Drawing Test) — коррекция зрительно-пространственной координации. В ходе исследования отмечено статистически значимое ( $p<0,05$ ) снижение уровня КН, улучшение памяти (запоминания), концентрации внимания, обучаемости и зрительно-пространственной координации. На фоне терапии Рекогнаном у пациентов КФ либо полностью восстановились, либо сохранялись на уровне легких КН. Полученные результаты позволяют рекомендовать Рекогнан в составе комплексной терапии пациентов с ХИГМ.

В одном из исследований дана оценка эффективности цитиколина у пациентов ( $n=33$ ), перенесших первичный полушарный ИИ, которые имели жалобы на снижение

памяти и других КФ [20]. Когнитивный статус оценивался по шкалам MMSE и MoCA. По данным MoCA-теста, у большинства (78,8%) пациентов отмечались умеренные КН. Все пациенты в течение 3 мес получали раствор цитиколина для приема внутрь в дозе 1000 мг/сут. В ходе исследования получены статистически значимые изменения ( $p<0,001$ ) — положительная динамика когнитивного статуса по шкале MMSE и шкале MoCA. На фоне приема цитиколина в 87,9% случаев отмечалось увеличение числа баллов по MMSE, по шкале MoCA — в 84,8% случаев, полное восстановление КФ зарегистрировано в 39,4% случаев. Нежелательных явлений выявлено не было. Авторами сделан вывод, что цитиколлин в виде раствора для приема внутрь способствует улучшению КФ в восстановительном периоде ИИ.

Проведено открытое проспективное наблюдательное исследование, в котором оценивали эффективность цитиколина у пациентов с умеренными сосудистыми КН на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза [21]. Пациенты дополнительно к базисной терапии 3 мес получали цитиколлин в дозе 1000 мг/сут. На фоне приема цитиколина получены статистически значимые изменения: положительная динамика по данным шкалы MoCA, клиническое улучшение КФ (преимущественно функций внимания, кратковременной памяти, множественных аспектов исполнительных функций). Нежелательных явлений выявлено не было. Авторы заключили, что при лечении цитиколлином пациентов с додементными КН наблюдается прекращение/замедление их прогрессирования.

#### Заключение

В проведенных РКИ, систематизированных обзорах и метаанализах показана высокая эффективность цитиколина в терапии сосудистых КН различного генеза (постинсультных, при ХИГМ), посттравматических КН, мягких КН при нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона), а также у пациентов с возраст-ассоциированными нарушениями памяти.

Схемы назначения цитиколина: постинсультные КН — 1000 мг/сут 4–12 мес; мягкие КН сосудистого генеза — 500 мг/сут 3–9 мес; КН на фоне ХИГМ — 500–2000 мг/сут, длительность курса зависит от тяжести симптоматики; дементные КН — 1000 мг/сут 9 мес; мягкие КН на фоне болезни Паркинсона — 1000 мг/сут 12–18 мес.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
The author declares no conflicts of interest.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ткачева О.Н., Яхно Н.Н., Незнанов Н.Г. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2025;125(3-3):7-149.  
Tkacheva ON, Yakhno NN, Neznanov NG, et al. Clinical guidelines «Cognitive disorders in the elderly and senile persons». S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2025;125(3-3):7-149. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/jnevro2025125337>
2. Bermejo PE, Dorado R, Zea-Sevilla MA. Role of citicoline in patient with mild cognitive impairment. *Neurosci Insights*. 2023;18:26331055231152496.  
<https://doi.org/10.1177/26331055231152496>
3. Secades JJ, Gareri P. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Rev Neurol*. 2022;75(s05):S1-S89.  
<https://doi.org/10.33588/rn.75S05.2022311>

4. Kansakar U, Trimarco V, Mone P, et al. Choline supplements: An update. *Front Endocrinol.* 2023;14:1148166. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1148166>
5. Marti-Carvajal AJ, Valli C, Marti-Amarista CE, et al. Citicoline for treating people with acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 8(8):CD013066. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013066.pub2>
6. Bonvicini M, Travaglini S, Lelli D, et al. Is citicoline effective in preventing and slowing down dementia? — A systematic review and a meta-analysis. *Nutrients.* 2023;15(2):386. <https://doi.org/10.3390/nu15020386>
7. Zhao X, Huo X, Meng Y, et al. The efficacy of different doses of citicoline in improving the prognosis of patients with acute ischemic stroke based on network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2025;16:1529647. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1529647>
8. Li M, Huo X, Chang Q, et al. Efficacy analysis of neuroprotective drugs in patients with acute ischemic stroke based on network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2024;15:1475021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1475021>
9. Alvarez-Sabín J, Ortega G, Jacas C, et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive. *Cerebrovasc Dis.* 2013; 35(2):146–154. <https://doi.org/10.1159/000346602>
10. Alvarez-Sabín J, Santamarina E, Maisterra O, et al. Long-term treatment with citicoline prevents cognitive decline and predicts a better quality of life after a first ischemic stroke. *Int J Mol Sci.* 2016;17(3):390. <https://doi.org/10.3390/ijms17030390>
11. Almera M, Alvarez I, Molina-Seguín J, et al. Citicoline may prevent cognitive decline in patient with cerebrovascular disease. *Clin Interv Aging.* 2023;18:1093–1102. <https://doi.org/10.2147/CIA.S409994>
12. Li Y, Cui R, Liu S, et al. The efficacy and safety of post-stroke cognitive impairment therapies: an Umbrella review. *Front Pharmacol.* 2023;14:1207075. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1207075>
13. Fan X, Shen W, Wang L, Zhang Y. Efficacy and safety of DL-3-nbutylphthalide in the treatment of poststroke cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:810297. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.810297>
14. Wang Y, Li M, Jiang Y, Ji Q. Comparative efficacy of neuroprotective agents for improving neurological function and prognosis in acute ischemic stroke: a network meta-analysis. *Front Neurosci.* 2025;18:1530987. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1530987>
15. Wu D, Pan J, Fang X, Chen Z. Comparison of the effects of citicoline and vascular rehabilitation capsules on neurotrophic and inflammatory factors in patients with cerebral infarction. *J Med Biochem.* 2025;44(4):724–730. <https://doi.org/10.5937/jomb0-55775>
16. Secades JJ, Trimmel H, Salazar B, González JA. Citicoline for the management of patients with traumatic brain injury in the acute phase: a systematic review and meta-analysis. *Life.* 2023;13:369. <https://doi.org/10.3390/life13020369>
17. Nakazaki E, Mah E, Sanoshy K, et al. Citicoline and memory function in healthy older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Nutr.* 2021;151(8):2153–2160. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab119>
18. Mangalagu AG, Petrescu BM, Riga S, Vasiliu O. Mild cognitive impairment: from symptomatic treatment to disease modification — a narrative review. *Pharm Man NeuroSci.* 2026;7(1):2. <https://doi.org/10.3390/neurosci7010002>
19. Машин В.В., Белова Л.А., Бахтогаримов И.Р. и др. Многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности препарата рекогнан (цитиколин) в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(8):39–43. Mashin VV, Belova LA, Bakhtogarmov IR, et al. Multicenter observational program for evaluation of the effectiveness of the recognan (citicoline) in the correction of cognitive impairment in patients with chronic cerebrovascular pathology. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(8):39–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178139-43>
20. Боголепова А.Н., Бурд С.Г., Лебедева А.В., Коваленко Е.А. Опыт применения цитиколина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):43–48. Bogolepova AN, Burd SG, Lebedeva AV, Kovalenko EA. Experience with citicoline in patients with post-stroke cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):43–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-43-48>
21. Щепанкевич Л.А., Грибачева И.А., Попова Т.Ф. и др. Клинический опыт применения цитиколина при умеренных когнитивных нарушениях сосудистого генеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(4):74–79. Shchepankevich LA, Gribacheva IA, Popova TF, et al. Clinical experience with the use of citicoline in mild cognitive impairment of vascular origin. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(4):74–79. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-4-74-79>

Поступила 17.02.2026

Received 17.02.2026

Принята к печати 02.03.2026

Accepted 02.03.2026

## Межлекарственные взаимодействия при применении препарата Мексидол у пациентов с ишемическим инсультом: анализ данных рандомизированных клинических исследований

© Евгения Валерьевна Ших<sup>1</sup>, Николай Анатольевич Шамалов<sup>2</sup>, Станислав Николаевич Янишевский<sup>3</sup>,  
Иван Александрович Шукин<sup>2, 4</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,  
Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Выявление межлекарственных взаимодействий препарата Мексидол при применении у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ).

**Материал и методы.** Проведен анализ данных рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ) эффективности и безопасности препарата Мексидол (ЭПИКА и МИР) у пациентов с ИИ.

**Результаты.** В анализ включены данные 304 участников РКИ МИР и 150 участников РКИ ЭПИКА. В обоих исследованиях в качестве сопутствующей терапии наиболее часто применялись антигипертензивные препараты: в РКИ МИР — у 94,1% участников, в РКИ ЭПИКА — у 98,0% участников. Пациентам, получавшим Мексидол, чаще назначались эналаприл (24,0%), бисопролол (16,7%), амлодипин (11,8%), лизиноприл (8,4%), индапамид (7,9%). Практически все участники РКИ МИР и ЭПИКА помимо антигипертензивных препаратов получали антиагрегантные (90,1% и 94,0% соответственно), гиполипидемические препараты (78,0% и 78,7% соответственно) и растворы электролитов (77,3% и 75,3% соответственно), антикоагулянты были назначены 24,0% участников в РКИ МИР и 34,0% участников в РКИ ЭПИКА. Анализ моделей межлекарственных взаимодействий с учетом общего количества нежелательных явлений и системно-органный класс, к которому они относятся, не выявил статистически значимого изменения частоты нежелательных явлений у пациентов, получающих сопутствующую терапию наряду с препаратом Мексидол ( $p > 0,05$  во всех парах сравнения).

**Заключение.** Проведенный анализ не выявил межлекарственных взаимодействий при применении препарата Мексидол и всех видов сопутствующей терапии у пациентов с ИИ. Это исследование подтвердило высокую безопасность и хорошую переносимость при применении препарата Мексидол у пациентов, одновременно получающих несколько лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** инсульт, нарушение мозгового кровообращения, этилметилгидроксипиридина сукцинат, Мексидол, межлекарственное взаимодействие

### Информация об авторах:

Ших Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Шамалов Н.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Янишевский С.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-6518-0063>

Шукин И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6308-9706>

Автор, ответственный за переписку: Ших Е.В. — e-mail: [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

### Как цитировать:

Ших Е.В., Шамалов Н.А., Янишевский С.Н., Шукин И.А. Межлекарственные взаимодействия при применении препарата Мексидол у пациентов с ишемическим инсультом: анализ данных рандомизированных клинических исследований. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):141–154. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126031141>

## Drug-drug interactions with Mexidol in patients with ischemic stroke: Analysis of data from randomized clinical trials

© E.V. Shikh<sup>1</sup>, N.A. Shamalov<sup>2</sup>, S.N. Yanishevsky<sup>3</sup>, I.A. Shchukin<sup>2, 4</sup>

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

<sup>2</sup>Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** Identification of drug-drug interaction of Mexidol when used in patients with ischemic stroke.

**Material and methods.** The data from randomized controlled clinical trials (RCTs) of the efficacy and safety of Mexidol, EPICA and MIR, in patients with ischemic stroke were analyzed.

**Results.** The analysis included data from 304 participants of RCT MIR and 150 participants of RCT EPICA. In both studies, antihypertensive drugs were most often used as concomitant therapy (94.1% of participants in the MIR RCT and 98.0% of EPIC RCT). In patients receiving Mexidol, antihypertensive drugs with INN were more often prescribed: enalapril (24.0%), bisoprolol (16.7%), amlodipine (11.8%), lisinopril (8.4%), indapamide (7.9%). In addition to antihypertensive drugs, almost all participants in RCTs MIR and EPIC received antiplatelet drugs (90.1% and 94.0% respectively), lipid-lowering drugs (78.0% and 78.7% respectively) and electrolyte solutions (77.3% and 75.3% respectively). Anticoagulants were prescribed in 24.0% of participants in the MIR RCT and in 34.0% of participants in the EPIC RCT. Analysis of drug interaction models, taking into account the total number of adverse events and the systemic organ class to which they belong, did not reveal a statistically significant change in the frequency of adverse events in patients receiving concomitant therapy along with Mexidol ( $p > 0.05$  in all comparison pairs).

**Conclusion.** The analysis did not reveal drug interactions when using Mexidol and all types of concomitant therapy in patients with ischemic stroke. This study confirmed the high safety and good tolerability when using Mexidol in patients receiving multiple medications at the same time.

**Keywords:** stroke, cerebrovascular accident, ethylmethylhydroxypyridine succinate, Mexidol, drug interaction.

### Information about the authors:

Shikh E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Shamalov N.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Yanishevsky S.N. — <https://orcid.org/0000-0001-6518-0063>

Shchukin I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6308-9706>

**Corresponding author:** Shikh E.V. — e-mail: [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

### To cite this article:

Shikh EV, Shamalov NA, Yanishevsky SN, Shchukin IA. Drug-drug interactions with Mexidol in patients with ischemic stroke:

Analysis of data from randomized clinical trials. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):141–154. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/jnevro2026126031141>

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) занимают ведущие позиции как по распространенности, так и по степени тяжести последствий. На территории Российской Федерации (РФ), как и в мире, в течение многих лет лидером среди ОНМК остается ишемический инсульт (ИИ). Данные Всемирной организации здравоохранения свидетельствуют о высокой заболеваемости инсультом: в 2019 г. в мире было зарегистрировано около 12,2 млн случаев инсульта [1]. В РФ в этот же период зафиксировано не менее 435,2 тыс. случаев заболевания инсультом [2]. Отмечается отрицательная тенденция заболеваемости инсультом: в 1990 по 2019 г. абсолютное число инсультов в мире выросло на 70,0% [1]. Такую динамику связывают с увеличением численности населения, старением мировой популяции и возрастанием воздействия метаболических факторов риска [3]. Тяжесть заболевания определяет высокий уровень неблагоприятных исходов у пациентов, включая смерть: 11,6% всех случаев смерти в мире связано с развитием инсульта, что делает его второй по значимости причиной летальных исходов [2]. На территории РФ смертность от инсульта достигает 68 случаев на 100 тыс. населения [4],

при этом около 30% пациентов, перенесших инсульт, умирают в течение первого года после развития заболевания [2].

Особенностью ИИ является высокая частота коморбидной патологии, которая одновременно выступает фактором его риска. Наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями у пациентов с ИИ являются ожирение, сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, перенесенный инфаркт миокарда и другие сердечно-сосудистые заболевания [5–8]. Основными факторами риска развития ИИ, роль которых подтверждена во множестве исследований, признаны повышенные уровни систолического артериального давления, глюкозы натощак, липопротеинов низкой плотности/общее содержание липопротеинов, особенно липопротеинов невысокой плотности, высокий индекс массы тела и курение [1, 9–12]. Таким образом, вследствие широкой распространенности, тяжелых последствий и частой коморбидности с метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями инсульт создает значительное социально-экономическое бремя как в мировом масштабе, так и в РФ.

Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака» для всех пациентов регламентируют проведение коррекции артериального давления, поддержание водно-электролитного гомеостаза, уровня гликемии, профилактику тромбоза глубоких вен. Дифференцированная терапия предполагает проведение реперфузионных технологий, назначение антитромботической терапии. Клинические рекомендации определяют порядок и возможности использования терапии, направленной на нейропротекцию и улучшение восстановления неврологических функций [13].

Таким образом, лечение пациентов с ИИ включает целый спектр лекарственных препаратов разнонаправленного действия. При этом пациент должен продолжать терапию сопутствующих заболеваний, а в случае необходимости дополнительно проводится терапия развившихся осложнений. Многообразие направлений проводимого лечения увеличивает риск развития межлекарственных взаимодействий, что может привести к повышению токсичности или снижению лечебного эффекта одного или нескольких препаратов [14]. Клинические симптомы межлекарственного взаимодействия по данным систематизированных обзоров встречаются у 9,2–33% госпитализированных пациентов и у 67% пациентов, получающих интенсивную терапию [15–17]. Сочетание полиморбидности, полипрагмазии, возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов приводят к большей распространенности межлекарственных взаимодействий у пациентов пожилого возраста, доля которых среди всех пациентов с ОНМК велика [18]. Проявление межлекарственных взаимодействий увеличивают частоту отказа от лечения, снижая приверженность пациентов к терапии. Именно развитие нежелательных явлений является основной причиной для прерывания терапии по решению пациента [19]. Данные ряда исследований продемонстрировали, что более 17% пациентов переставали принимать препараты в связи с развитием побочных эффектов и нежелательных явлений [20].

Важнейшим направлением ведения пациентов с ИИ является использование нейроцитопротективной терапии, направленной на прерывание каскада патологических ишемических реакций [21, 22]. Нейроцитопротективные препараты включают обширный перечень антиоксидантов, препаратов, способствующих снижению уровня маркеров воспаления, улучшению трофических процессов нейроматрикса и предотвращению процессов патологического апоптоза. Эти препараты также стимулируют нейропластичность, активируют формирование полисинаптических связей и способствуют увеличению плотности рецепторов в тканях мозга [23]. К препаратам с доказанным нейроцитопротективным действием относится этилметилгидроксипиридина сукцинат (референтный препарат — Мексидол). Мультимодальное действие этилметилгидроксипиридина сукцината обеспечивает широкий спектр клинических эффектов препарата: нейропротективный, противоишемический, ноотропный и др. При комбинированном применении препарат усиливает специфические эффекты и снижает побочное действие психотропных, нейропротективных, противосудорожных, анальгетических, противовоспалительных, противовирусных средств, что позволяет уменьшить их дозы и усилить эффект терапии [24]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат включен в перечень препаратов, рекомендуемых к применению в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ «Ишемический

инсульт и транзиторная ишемическая атака», «Геморрагический инсульт» и «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» [13, 25, 26].

Эффективность препарата Мексидол в комбинации со стандартной терапией у пациентов с ишемическим инсультом доказана в мультицентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (РКИ) МИР и ЭПИКА, включавших пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ [27, 28]. В исследовании МИР приняли участие 304 пациента, рандомизированные в две группы терапии. Все пациенты получали стандартную терапию. Основная группа дополнительно принимала препарат Мексидол, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, по 1000 мг/сут 10 дней внутривенно капельно, затем Мексидол ФОРТЕ 250 перорально в дозе 250 мг 3 раза в день в течение 60 дней. В контрольной группе проводился курс плацебо по этой же схеме. Результаты исследования подтвердили большую эффективность терапии с использованием препарата Мексидол в сравнении с плацебо для снижения степени инвалидизации пациентов, выраженности неврологического дефицита, расширения двигательных возможностей и повышения уровня мобильности [27]. РКИ ЭПИКА включало 150 пациентов, рандомизированных в две терапевтические группы. Пациенты основной и контрольной группы получали стандартную терапию. Пациентам основной группы дополнительно назначался препарат Мексидол по 500 мг/сут внутривенно капельно в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения в течение 10 дней с последующим приемом по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки в течение 8 нед. Пациенты контрольной группы получали плацебо по аналогичной схеме. В исследовании показано, что лечение препаратом Мексидол сопровождается статистически значимым уменьшением симптомов инсульта и выраженности функциональных нарушений [28].

Результаты, полученные в исследованиях, дают основания рекомендовать длительное последовательное применение двух лекарственных форм препарата Мексидол в комплексном лечении пациентов с ишемическим инсультом.

В условиях реальной клинической практики пациенты с ОНМК помимо базисной терапии должны принимать еще ряд препаратов для коррекции факторов риска заболевания и лечения сопутствующей патологии. В этой ситуации существенно увеличивается риск развития межлекарственных взаимодействий. В доклинических исследованиях препарата Мексидол не выявлено влияния этилметилгидроксипиридина сукцината на фибринолитическую активность препаратов Аклизе (алтеплаза), Метализе (тенектеплаза) и Фортелизин (рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы) [29]. Однако данные по межлекарственным взаимодействиям при применении препарата Мексидол в ходе клинических исследований ранее не анализировались.

Цель исследования — изучение межлекарственного взаимодействия препарата Мексидол при комплексной терапии пациентов с ИИ.

## Материал и методы

Проведен анализ первичных данных участников популяции согласно назначенному лечению, Intention-to-Treat (ITT), РКИ препарата Мексидол, включавших пациен-

тов с ИИ в остром и раннем восстановительном периодах (ЭПИКА, МИР). Авторы извлекли следующие данные по каждому участнику исследования: группа терапии (препарат Мексидол или плацебо), перечень сопутствующей терапии с кодированием по анатомо-терапевтической классификации (АТХ), количество нежелательных явлений (НЯ), развившихся у участников, с их кодированием по системно-органному классу, System Organ Class (SOC), согласно актуальной на момент проведения исследования версии международного словаря медицинской терминологии, разработанного для регуляторной деятельности, Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

**Статистические методы.** Количественные показатели представлены в виде общего количества непропущенных наблюдений, использованных в анализе, а также медианы и первого, третьего квартилей. Качественные показатели представлены в виде абсолютных частот (количество наблюдений) и относительных частот (%). Для анализа различий групп по количественным переменным предварительно проводилась проверка на нормальность методом Шапиро—Уилка. В случае если распределение переменной в каждой группе отличалось незначимо от нормального, применялся *t*-критерий Стьюдента с поправкой Уэлча для независимых или зависимых групп (*t*), иначе применялся непараметрический тест Уилкоксона—Манна—Уитни для независимых или зависимых групп (*w*). Для анализа различий групп по категориальным переменным применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона в случае, если все числа в сводной таблице были строго более пяти, иначе применялся точный тест Фишера (*f*). Для анализа межлекарственного взаимодействия в части общего количества НЯ у участника использовалась Пуассоновская регрессия с факторами группы, факта применения АТХ и их интеракции. Для анализа риска возникновения конкретного SOC использовалась логистическая регрессия с анало-

гичным набором факторов. Статистическая значимость межлекарственного взаимодействия оценивалась с помощью коэффициента при факторе интеракции. Анализ межлекарственного взаимодействия проводился по данным каждого исследования. Для расчетов использовался язык программирования R v. 4.5.2.

Результаты

В анализ вошли данные 304 участников РКИ МИР (группа препарата Мексидол — 152 пациента, группа плацебо — 152 пациента) и 150 участников РКИ ЭПИКА (группа препарата Мексидол — 75 пациентов, группа плацебо — 75 пациентов). Наиболее часто назначаемыми препаратами по данным двух исследований были антигипертензивные препараты: в РКИ МИР — 94,1%, в РКИ ЭПИКА — 98,0%). Кумулятивные данные исследований показали, что среди всех антигипертензивных средств, принимаемых совместно с препаратом Мексидол, наиболее часто использовались препараты по группировочному наименованию эналаприл (24,0%), бисопролол (16,7%), амлодипин (11,8%), лизиноприл (8,4%), индапамид (7,9%), что составило 68,8% всех назначений. Далее приведены данные по частоте совместного назначения препаратов, результаты анализа межлекарственного взаимодействия препаратов сопутствующей терапии по каждому исследованию.

РКИ МИР

В исследовании МИР группы препарата Мексидол и плацебо были сопоставимы по всем лекарственным средствам сопутствующей терапии (*p*>0,05 во всех парах сравнения). Подробные данные по частоте назначения

Таблица 1. Частота назначения препаратов сопутствующей терапии по данным РКИ МИР, *n* (%)  
Table 1. Frequency of prescribing concomitant medications according to RCT MIR, *n* (%)

| Сопутствующая терапия                   | Мексидол<br>( <i>n</i> =152) | Плацебо<br>( <i>n</i> =152) | Все участники<br>( <i>n</i> =304) | <i>p</i>  | <i>p</i> (fdr) |
|-----------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------|----------------|
| Антигипертензивные средства             | 145 (95,39)                  | 141 (92,76)                 | 286 (94,08)                       | 0,311 (f) | 1,000          |
| Растворы для парентерального питания    | 2 (1,32)                     | 1 (0,66)                    | 3 (0,99)                          | 0,791 (f) | 1,000          |
| Антиаритмические средства               | 0 (0)                        | 3 (1,97)                    | 3 (0,99)                          | 0,338 (f) | 1,000          |
| Антидепрессанты                         | 2 (1,32)                     | 3 (1,97)                    | 5 (1,64)                          | 1,000 (f) | 1,000          |
| Антибактериальные средства              | 8 (5,26)                     | 7 (4,61)                    | 15 (4,93)                         | 0,889 (f) | 1,000          |
| Антикоагулянтные средства               | 31 (20,39)                   | 42 (27,63)                  | 73 (24,01)                        | 0,330 (f) | 1,000          |
| Витамины                                | 9 (5,92)                     | 8 (5,26)                    | 17 (5,59)                         | 0,895 (f) | 1,000          |
| Гиполипидемические средства             | 115 (75,66)                  | 122 (80,26)                 | 237 (77,96)                       | 0,663 (f) | 1,000          |
| Антиагрегантные средства                | 135 (88,82)                  | 139 (91,45)                 | 274 (90,13)                       | 0,739 (f) | 1,000          |
| Миорелаксанты центрального действия     | 0 (0)                        | 1 (0,66)                    | 1 (0,33)                          | 1,000 (f) | 1,000          |
| Стоматологические препараты             | 1 (0,66)                     | 0 (0)                       | 1 (0,33)                          | 0,725 (f) | 1,000          |
| Препараты для устранения головокружения | 2 (1,32)                     | 2 (1,32)                    | 4 (1,32)                          | 1,000 (f) | 1,000          |
| Слабительные средства                   | 0 (0)                        | 1 (0,66)                    | 1 (0,33)                          | 1,000 (f) | 1,000          |
| Анксиолитические средства               | 1 (0,66)                     | 0 (0)                       | 1 (0,33)                          | 0,725 (f) | 1,000          |
| Гипогликемические средства              | 27 (17,76)                   | 26 (17,11)                  | 53 (17,43)                        | 0,935 (f) | 1,000          |
| Желудочно-кишечные средства             | 1 (0,66)                     | 0 (0)                       | 1 (0,33)                          | 0,725 (f) | 1,000          |

Окончание таблицы см. на след. странице

Таблица 1. Частота назначения препаратов сопутствующей терапии по данным РКИ МИР, *n* (%). (Окончание)Table 1. Frequency of prescribing concomitant medications according to RCT MIR, *n* (%). (Ending)

| Сопутствующая терапия                                                                         | Мексидол<br>( <i>n</i> =152) | Плацебо<br>( <i>n</i> =152) | Все участники<br>( <i>n</i> =304) | <i>p</i>           | <i>p</i> (fdr) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------|----------------|
| Антипсихотические средства                                                                    | 0 (0)                        | 3 (1,97)                    | 3 (0,99)                          | 0,338 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Диуретические средства                                                                        | 20 (13,16)                   | 25 (16,45)                  | 45 (14,8)                         | 0,734 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Ноотропные средства                                                                           | 37 (24,34)                   | 38 (25)                     | 75 (24,67)                        | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Кардиотонические средства                                                                     | 5 (3,29)                     | 1 (0,66)                    | 6 (1,97)                          | 0,256 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| НПВС                                                                                          | 6 (3,95)                     | 5 (3,29)                    | 11 (3,62)                         | 0,873 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Антианемические средства                                                                      | 1 (0,66)                     | 2 (1,32)                    | 3 (0,99)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Снотворные средства                                                                           | 0 (0)                        | 1 (0,66)                    | 1 (0,33)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Средства для лечения деменции                                                                 | 1 (0,66)                     | 0 (0)                       | 1 (0,33)                          | 0,725 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Растворы электролитов                                                                         | 117 (76,97)                  | 118 (77,63)                 | 235 (77,3)                        | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс                                              | 46 (30,26)                   | 39 (25,66)                  | 85 (27,96)                        | 0,653 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Противосудорожные средства                                                                    | 1 (0,66)                     | 1 (0,66)                    | 2 (0,66)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Деконгестанты                                                                                 | 0 (0)                        | 2 (1,32)                    | 2 (0,66)                          | 0,558 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Тиреоидные средства                                                                           | 0 (0)                        | 3 (1,97)                    | 3 (0,99)                          | 0,338 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Противодиарейные средства                                                                     | 1 (0,66)                     | 1 (0,66)                    | 2 (0,66)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Спазмолитические средства                                                                     | 0 (0)                        | 1 (0,66)                    | 1 (0,33)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Противорвотные средства                                                                       | 4 (2,63)                     | 1 (0,66)                    | 5 (1,64)                          | 0,357 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Препараты для лечения заболеваний горла                                                       | 1 (0,66)                     | 0 (0)                       | 1 (0,33)                          | 0,725 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Ингибиторы протонного насоса                                                                  | 40 (26,32)                   | 45 (29,61)                  | 85 (27,96)                        | 0,785 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Ангиопротекторные средства                                                                    | 0 (0)                        | 3 (1,97)                    | 3 (0,99)                          | 0,338 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Пищеварительные ферментные средства                                                           | 1 (0,66)                     | 0 (0)                       | 1 (0,33)                          | 0,725 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Аналгетические ненаркотические средства                                                       | 0 (0)                        | 1 (0,66)                    | 1 (0,33)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| М-холиноблокаторы                                                                             | 1 (0,66)                     | 0 (0)                       | 1 (0,33)                          | 0,725 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Глюкокортикоиды                                                                               | 0 (0)                        | 1 (0,66)                    | 1 (0,33)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Средства для ингаляционного наркоза                                                           | 0 (0)                        | 1 (0,66)                    | 1 (0,33)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Бронходилатирующие средства                                                                   | 1 (0,66)                     | 0 (0)                       | 1 (0,33)                          | 0,725 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Средства для симптоматического лечения<br>доброкачественной гиперплазии предстательной железы | 0 (0)                        | 4 (2,63)                    | 4 (1,32)                          | 0,187 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Антиоксидантные средства                                                                      | 1 (0,66)                     | 0 (0)                       | 1 (0,33)                          | 0,725 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Противовирусные средства                                                                      | 3 (1,97)                     | 2 (1,32)                    | 5 (1,64)                          | 0,825 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Гепатопротекторные средства                                                                   | 0 (0)                        | 1 (0,66)                    | 1 (0,33)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Блокаторы гистаминовых H <sub>2</sub> -рецепторов                                             | 1 (0,66)                     | 4 (2,63)                    | 5 (1,64)                          | 0,444 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Противогрибковые средства                                                                     | 2 (1,32)                     | 0 (0)                       | 2 (0,66)                          | 0,418 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Антигистаминные средства                                                                      | 0 (0)                        | 1 (0,66)                    | 1 (0,33)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |

Примечание. Здесь и в табл. 2—8: fdr — доля ложных отклонений; *f* — точный тест Фишера; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.  
Note. Here and in Table 2—8: fdr — False discovery rate; *f* — Fisher's exact test; НПВС — nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

сопутствующей терапии представлены в табл. 1. Практически все участники исследования получали антигипертензивные препараты (94,1%), антиагрегантные препараты (90,1%), гиполипидемические средства (78,0%), растворы электролитов (77,3%), антикоагулянты были назначены 24,0% участников.

При анализе частоты развития НЯ на одного пациента не было выявлено статистически значимых различий между группами терапии исследования:  $0,28 \pm 0,54$  (95% ДИ 0,19—0,36) НЯ в группе препарата Мексидол и  $0,28 \pm 0,58$  (95% ДИ 0,19—0,38) НЯ в группе плацебо ( $p=0,986$ ). Данные, достаточные для анализа межлекарственных взаимодействий,

были получены для 14 групп препаратов. Частота их назначений в группах препарата Мексидол и плацебо была сопоставимой (табл. 2).

Анализ межлекарственных взаимодействий для препарата Мексидол с учетом общего количества НЯ не выявил статистически значимых результатов по всем включенным препаратам сопутствующей терапии, кроме гипогликемических средств. При применении гипогликемических средств величина коэффициента 3,51 (1,24; 10,98;  $p=0,022$ ) свидетельствует о повышенном риске межлекарственного взаимодействия в группе препарата Мексидол. После введения поправки на множественное сравнение коэффици-

Таблица 2. Частота назначения препаратов сопутствующей терапии, включенных в анализ межлекарственного взаимодействия по данным РКИ МИР, n (%)

Table 2. The frequency of prescribing concomitant medications included in the drug interaction analysis according to the RCT MIR, n (%)

| Сопутствующая терапия                            | Мексидол<br>(n=152) | Плацебо<br>(n=152) | p         | p(fdr) |
|--------------------------------------------------|---------------------|--------------------|-----------|--------|
| Растворы электролитов                            | 117 (76,97)         | 118 (77,63)        | 1,000 (f) | 1,000  |
| Гиполипидемические средства                      | 115 (75,66)         | 122 (80,26)        | 0,663 (f) | 1,000  |
| Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс | 46 (30,26)          | 39 (25,66)         | 0,653 (f) | 1,000  |
| Ингибиторы протонного насоса                     | 40 (26,32)          | 45 (29,61)         | 0,785 (f) | 1,000  |
| Ноотропные средства                              | 37 (24,34)          | 38 (25)            | 1,000 (f) | 1,000  |
| Антикоагулянтные средства                        | 31 (20,39)          | 42 (27,63)         | 0,330 (f) | 1,000  |
| Гипогликемические средства                       | 27 (17,76)          | 26 (17,11)         | 0,935 (f) | 1,000  |
| Диуретические средства                           | 20 (13,16)          | 25 (16,45)         | 0,734 (f) | 1,000  |
| Витамины                                         | 9 (5,92)            | 8 (5,26)           | 0,895 (f) | 1,000  |
| Антибактериальные средства                       | 8 (5,26)            | 7 (4,61)           | 0,889 (f) | 1,000  |
| НПВС                                             | 6 (3,95)            | 5 (3,29)           | 0,873 (f) | 1,000  |
| Противовирусные средства                         | 3 (1,97)            | 2 (1,32)           | 0,825 (f) | 1,000  |
| Антидепрессанты                                  | 2 (1,32)            | 3 (1,97)           | 1,000 (f) | 1,000  |
| Противодиарейные средства                        | 1 (0,66)            | 1 (0,66)           | 1,000 (f) | 1,000  |

Таблица 3. Модели межлекарственных взаимодействий для препарата Мексидол с учетом общего количества НЯ по данным РКИ МИР

Table 3. Inter-drug interaction models for the drug Mexidol, taking into account the total number of adverse events (AEs) according to the RCT MIR

| Сопутствующая терапия                            | Коэффициент        | p      | p(fdr) |
|--------------------------------------------------|--------------------|--------|--------|
| Диуретические средства                           | 3,78 (0,76; 27,54) | 0,126  | 0,705  |
| Гипогликемические средства                       | 3,51 (1,24; 10,98) | 0,022* | 0,308  |
| Витамины                                         | 2,98 (0,36; 61,75) | 0,353  | 0,959  |
| Антидепрессанты                                  | 1,62 (0,06; 41,79) | 0,738  | 0,987  |
| Противодиарейные средства                        | 1,07 (0,04; 27,67) | 0,962  | 0,987  |
| Ингибиторы протонного насоса                     | 1,06 (0,43; 2,61)  | 0,896  | 0,987  |
| Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс | 0,99 (0,42; 2,37)  | 0,987  | 0,987  |
| Ноотропные средства                              | 0,93 (0,27; 3,08)  | 0,908  | 0,987  |
| Растворы электролитов                            | 0,91 (0,34; 2,44)  | 0,857  | 0,987  |
| Антикоагулянтные средства                        | 0,76 (0,24; 2,24)  | 0,628  | 0,987  |
| Антибактериальные средства                       | 0,76 (0,2; 2,74)   | 0,673  | 0,987  |
| НПВС                                             | 0,51 (0,14; 1,69)  | 0,281  | 0,959  |
| Противовирусные средства                         | 0,46 (0,06; 2,93)  | 0,411  | 0,959  |
| Гиполипидемические средства                      | 0,4 (0,1; 1,32)    | 0,151  | 0,705  |

Примечание. \* — различия статистически значимы (p<0,05).  
Note. \* — differences are statistically significant (p<0.05).

ент становится статистически незначимым (p(fdr)=0,308) (табл. 3, рис. 1).

Анализ межлекарственных взаимодействий с учетом SOC НЯ, зарегистрированных в группах сопутствующей терапии, не выявил статистически значимых результатов (рис. 2, табл. 4).

РКИ ЭПИКА

В исследовании ЭПИКА, как и в РКИ МИР, подавляющее большинство участников исследования получали антигипертензивные препараты (98,0%) и антиагрегантные

препараты (94,0%), гиполипидемические средства (78,7% участников), растворы электролитов (75,3%), антикоагулянты — 34,0%. В группе препарата Мексидол более часто по сравнению с группой плацебо назначались анальгетические ненаркотические средства (8% в группе препарата Мексидол и ни одного в группе плацебо, p=0,028), однако с учетом поправки на множественное сравнение данное различие не является статистически значимым (p(fdr)=1,000). По всем прочим медикаментам сопутствующей терапии группы препарата Мексидол и плацебо были сопоставимы (p>0,05 во всех парах сравнения). Подробные данные по частоте назначения сопутствующей терапии представлены в дополнительной табл. 5. При анализе частоты раз-

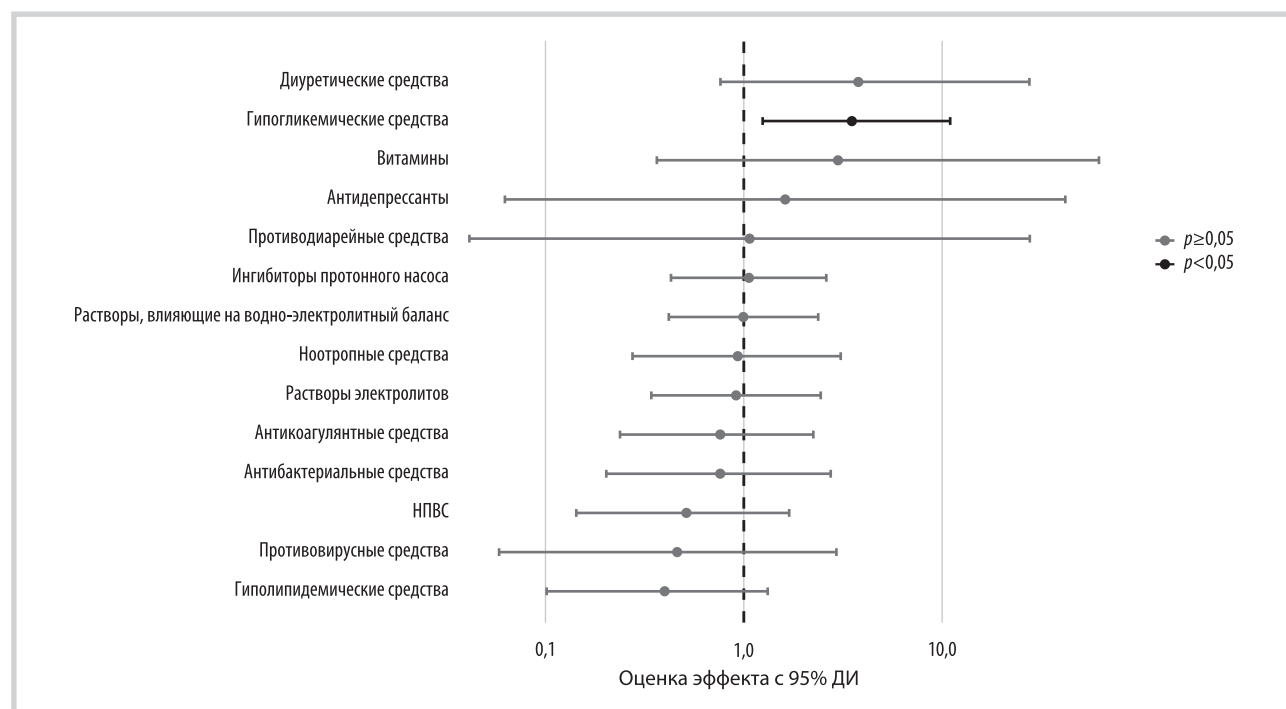


**Рис. 1.** Forest plot моделей межлекарственных взаимодействий для препарата Мексидол с учетом общего количества НЯ по данным РКИ МИР.

**Fig. 1.** Forest plot of inter-drug interaction models for the drug Mexidol, taking into account the total number of AEs according to the RCT MIR.

виятия НЯ на одного пациента не было выявлено статистически значимых различий между группами терапии исследования —  $0,28 \pm 0,67$  (95% ДИ  $0,13-0,43$ ) НЯ в группе препарата Мексидол и  $0,25 \pm 0,5$  (95% ДИ  $0,14-0,37$ ) НЯ в группе плацебо ( $p=0,582$ ).

Данные, достаточные для анализа межлекарственных взаимодействий, были получены для 13 групп препаратов. Частота их назначений не различалась между группами терапии исследования (табл. 6).

Анализ межлекарственных взаимодействий для препарата Мексидол с учетом общего количества НЯ не выявил статистически значимых результатов по всем указанным препаратам сопутствующей терапии (табл. 7, рис. 3).

Данные, достаточные для анализа межлекарственного взаимодействия с учетом SOC НЯ, были получены при назначении фибринолитических средств, ингибиторов протонного насоса и гиполипидемических средств. Во всех группах терапии имелись данные для единственного SOC «Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани». Статистически значимых изменений при приеме сопутствующей терапии в сочетании с препаратом Мексидол не выявлено (рис. 4, табл. 8).

## Обсуждение

Данный анализ проведен с целью выявления межлекарственного взаимодействия препарата Мексидол при применении у пациентов с ишемическим инсультом. Для этого использованы данные РКИ эффективности препарата Мексидол МИР и ЭПИКА, включавших пациентов с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах.

В РКИ МИР на 304 пациента пришлось 1569 назначений препаратов сопутствующей терапии (5,2 препарата на одного пациента), в РКИ ЭПИКА на 150 пациентов — 918 назначений (6,12 препарата на одного пациента). Данные РКИ МИР и ЭПИКА согласуются с ранее опубликованными характеристиками пациентов с инсультом. Метаанализ шести исследований показал, что на одного пациента с инсультом приходится от 4 до 9 препаратов ( $5,47 \pm 1,77$  препарата на пациента) [30]. В исследованиях МИР и ЭПИКА наиболее часто назначаемыми были антигипертензивные препараты. Среди них лидировали эналаприл (24,0% назначений), бисопролол (16,7% назначений), амлодипин (11,8% назначений), лизиноприл (8,4% назначений), индапамид (7,9% назначений).

Установленными факторами риска развития реакций межлекарственных взаимодействий являются возраст 60 лет и старше, прием 5 и более препаратов одновременно, пребывание в стационаре, наличие сопутствующих заболеваний (особенно сахарного диабета и гипертонической болезни) [31–33]. Средний возраст участников РКИ МИР составлял  $62,45 \pm 7,88$  года в группе препарата Мексидол и  $62,61 \pm 7,49$  года в группе плацебо, РКИ ЭПИКА —  $63,9 \pm 10,3$  года и  $61,5 \pm 8,7$  года соответственно. Участники на первом этапе исследования находились в условиях стационара. Подробная информация по сопутствующим заболеваниям участников в публикациях по РКИ МИР и ЭПИКА отсутствовала [27, 28]. С учетом высокой коморбидности пациентов с цереброваскулярными заболеваниями можно предположить, что у большего числа участников исследований присутствовала сопутствующая патология. Таким образом, участники РКИ, включенных в анализ, имели два и более фактора риска межлекарственного взаимодействия.

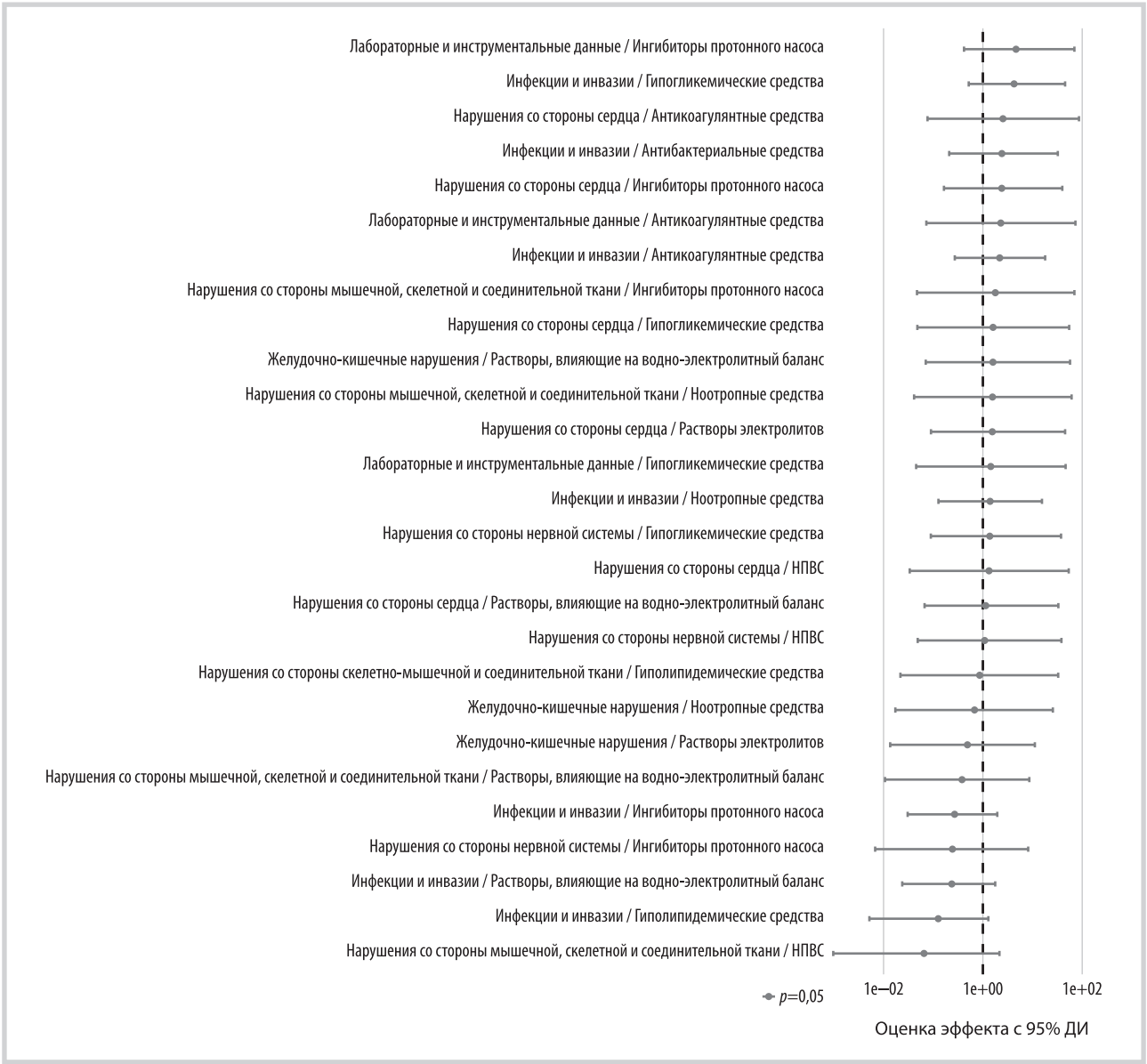


Рис. 2. Forest plot моделей межлекарственного взаимодействия для препарата Мексидол с учетом SOC НЯ по данным РКИ МИР.  
Fig. 2. Forest plot of inter-drug interaction models for the drug Mexidol, taking into account the SOC of AEs according to the RCT MIR.

Таблица 4. Модели межлекарственного взаимодействия для препарата Мексидол с учетом SOC НЯ по данным РКИ МИР  
Table 4. Inter-drug interaction models for the drug Mexidol, taking into account the SOC AEs according to the RCT MIR

| SOC                                                           | Сопутствующая терапия       | Коэффициент        | p     | p(fdr) |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------|-------|--------|
| Инфекции и инвазии                                            | Антибактериальные средства  | 2,42 (0,21; 32,27) | 0,481 | 0,959  |
| Нарушения со стороны сердца                                   | Антикоагулянтные средства   | 2,55 (0,08; 86,11) | 0,563 | 0,959  |
| Лабораторные и инструментальные данные                        | Антикоагулянтные средства   | 2,29 (0,07; 73,1)  | 0,599 | 0,959  |
| Инфекции и инвазии                                            | Антикоагулянтные средства   | 2,18 (0,27; 17,94) | 0,454 | 0,959  |
| Инфекции и инвазии                                            | Гипогликемические средства  | 4,25 (0,52; 45,25) | 0,192 | 0,959  |
| Нарушения со стороны сердца                                   | Гипогликемические средства  | 1,6 (0,05; 54,67)  | 0,771 | 0,959  |
| Лабораторные и инструментальные данные                        | Гипогликемические средства  | 1,44 (0,05; 46,36) | 0,817 | 0,959  |
| Нарушения со стороны нервной системы                          | Гипогликемические средства  | 1,38 (0,09; 37,5)  | 0,822 | 0,959  |
| Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани | Гиполипидемические средства | 0,86 (0,02; 32,85) | 0,932 | 0,959  |

Окончание таблицы см. на след. странице

**Таблица 4. Модели межлекарственного взаимодействия для препарата Мексидол с учетом SOC НЯ по данным РКИ МИР. (Окончание)**  
**Table 4. Inter-drug interaction models for the drug Mexidol, taking into account the SOC AEs according to the RCT MIR. (Ending)**

| SOC                                                           | Сопутствующая терапия                            | Коэффициент        | <i>p</i> | <i>p</i> (fdr) |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------|----------|----------------|
| Инфекции и инвазии                                            | Гиполипидемические средства                      | 0,13 (0,01; 1,29)  | 0,113    | 0,959          |
| Лабораторные и инструментальные данные                        | Ингибиторы протонного насоса                     | 4,67 (0,42; 69,63) | 0,224    | 0,959          |
| Нарушения со стороны сердца                                   | Ингибиторы протонного насоса                     | 2,4 (0,16; 39,75)  | 0,516    | 0,959          |
| Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани | Ингибиторы протонного насоса                     | 1,78 (0,05; 69,65) | 0,736    | 0,959          |
| Инфекции и инвазии                                            | Ингибиторы протонного насоса                     | 0,27 (0,03; 1,95)  | 0,207    | 0,959          |
| Нарушения со стороны нервной системы                          | Ингибиторы протонного насоса                     | 0,24 (0,01; 8,17)  | 0,388    | 0,959          |
| Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани | Ноотропные средства                              | 1,56 (0,04; 61,17) | 0,795    | 0,959          |
| Инфекции и инвазии                                            | Ноотропные средства                              | 1,4 (0,13; 15,48)  | 0,774    | 0,959          |
| Желудочно-кишечные нарушения                                  | Ноотропные средства                              | 0,68 (0,02; 25,65) | 0,820    | 0,959          |
| Нарушения со стороны сердца                                   | НПВС                                             | 1,33 (0,03; 53,54) | 0,868    | 0,959          |
| Нарушения со стороны нервной системы                          | НПВС                                             | 1,09 (0,05; 38,16) | 0,959    | 0,959          |
| Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани | НПВС                                             | 0,07 (0; 2,16)     | 0,147    | 0,959          |
| Нарушения со стороны сердца                                   | Растворы электролитов                            | 1,55 (0,09; 45,27) | 0,765    | 0,959          |
| Желудочно-кишечные нарушения                                  | Растворы электролитов                            | 0,49 (0,01; 11,14) | 0,655    | 0,959          |
| Желудочно-кишечные нарушения                                  | Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс | 1,6 (0,07; 56,92)  | 0,770    | 0,959          |
| Нарушения со стороны сердца                                   | Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс | 1,14 (0,07; 33,09) | 0,928    | 0,959          |
| Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани | Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс | 0,38 (0,01; 8,61)  | 0,547    | 0,959          |
| Инфекции и инвазии                                            | Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс | 0,24 (0,02; 1,77)  | 0,175    | 0,959          |

Примечание. Отображены только те модели, для построения которых в выборке было достаточно данных.  
Note. Only those models are displayed for which there was enough data in the sample.

**Таблица 5. Частота назначения препаратов сопутствующей терапии по данным РКИ ЭПИКА, *n* (%)**  
**Table 5. Frequency of prescribing concomitant medications according to the RCT EPICA, *n* (%)**

| Сопутствующая терапия                   | Мексидол<br>( <i>n</i> =75) | Плацебо<br>( <i>n</i> =75) | Все участники<br>( <i>n</i> =150) | <i>p</i>           | <i>p</i> (fdr) |
|-----------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|--------------------|----------------|
| Гепатопротекторные средства             | 1 (1,33)                    | 1 (1,33)                   | 2 (1,33)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Офтальмологические средства             | 0 (0)                       | 1 (1,33)                   | 1 (0,67)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Антигипертензивные средства             | 74 (98,67)                  | 73 (97,33)                 | 147 (98)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Противоподагрические средства           | 0 (0)                       | 2 (2,67)                   | 2 (1,33)                          | 0,497 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Фибринолитические средства              | 12 (16)                     | 12 (16)                    | 24 (16)                           | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000          |
| Отхаркивающие муколитические средства   | 1 (1,33)                    | 0 (0)                      | 1 (0,67)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Антиаритмические средства               | 0 (0)                       | 2 (2,67)                   | 2 (1,33)                          | 0,497 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Антидепрессанты                         | 5 (6,67)                    | 3 (4)                      | 8 (5,33)                          | 0,719 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Антибактериальные средства              | 5 (6,67)                    | 6 (8)                      | 11 (7,33)                         | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000          |
| Витамины                                | 9 (12)                      | 3 (4)                      | 12 (8)                            | 0,130 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Гиполипидемические средства             | 59 (78,67)                  | 59 (78,67)                 | 118 (78,67)                       | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000          |
| Диуретические средства                  | 20 (26,67)                  | 14 (18,67)                 | 34 (22,67)                        | 0,327 ( $\chi^2$ ) | 1,000          |
| Антиагрегантные средства                | 72 (96)                     | 69 (92)                    | 141 (94)                          | 0,494 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Миорелаксанты центрального действия     | 0 (0)                       | 3 (4)                      | 3 (2)                             | 0,245 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Препараты для устранения головокружения | 3 (4)                       | 3 (4)                      | 6 (4)                             | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |
| Анксиолитические средства               | 2 (2,67)                    | 2 (2,67)                   | 4 (2,67)                          | 1,000 ( <i>f</i> ) | 1,000          |

Окончание таблицы см. на след. странице

Таблица 5. Частота назначения препаратов сопутствующей терапии по данным РКИ ЭПИКА, n (%). (Окончание)  
Table 5. Frequency of prescribing concomitant medications according to the RCT EPICA, n (%). (Ending)

| Сопутствующая терапия                             | Мексидол<br>(n=75) | Плацебо<br>(n=75) | Все участники<br>(n=150) | p                  | p(fdr) |
|---------------------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------------|--------------------|--------|
| Растительные седативные средства                  | 1 (1,33)           | 0 (0)             | 1 (0,67)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Антикоагулянтные средства                         | 22 (29,33)         | 29 (38,67)        | 51 (34)                  | 0,301 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Гипогликемические средства                        | 15 (20)            | 11 (14,67)        | 26 (17,33)               | 0,516 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Ноотропные средства                               | 6 (8)              | 3 (4)             | 9 (6)                    | 0,494 (f)          | 1,000  |
| Глюкокортикоиды                                   | 3 (4)              | 1 (1,33)          | 4 (2,67)                 | 0,620 (f)          | 1,000  |
| Регенерации тканей стимулятор                     | 1 (1,33)           | 1 (1,33)          | 2 (1,33)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Кардиотонические средства                         | 1 (1,33)           | 2 (2,67)          | 3 (2)                    | 1,000 (f)          | 1,000  |
| НПВС                                              | 8 (10,67)          | 6 (8)             | 14 (9,33)                | 0,778 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Антианемические средства                          | 5 (6,67)           | 1 (1,33)          | 6 (4)                    | 0,209 (f)          | 1,000  |
| Растительные урологические средства               | 1 (1,33)           | 1 (1,33)          | 2 (1,33)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Органические нитраты                              | 2 (2,67)           | 1 (1,33)          | 3 (2)                    | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Растворы электролитов                             | 57 (76)            | 56 (74,67)        | 113 (75,33)              | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс  | 36 (48)            | 38 (50,67)        | 74 (49,33)               | 0,868 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Слабительные средства                             | 1 (1,33)           | 1 (1,33)          | 2 (1,33)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Тиреоидные средства                               | 1 (1,33)           | 1 (1,33)          | 2 (1,33)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Местноанестезирующие средства                     | 1 (1,33)           | 0 (0)             | 1 (0,67)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Средства для лечения деменции                     | 1 (1,33)           | 0 (0)             | 1 (0,67)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Анальгетические ненаркотические средства          | 6 (8)              | 0 (0)             | 6 (4)                    | 0,028 (f)          | 1,000  |
| Спазмолитики                                      | 3 (4)              | 2 (2,67)          | 5 (3,33)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Антихолинэстеразные средства                      | 1 (1,33)           | 0 (0)             | 1 (0,67)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Ингибиторы протонного насоса                      | 21 (28)            | 17 (22,67)        | 38 (25,33)               | 0,571 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Ангиопротекторные средства                        | 8 (10,67)          | 9 (12)            | 17 (11,33)               | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Антипсихотические средства                        | 2 (2,67)           | 3 (4)             | 5 (3,33)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Антиоксидантные средства                          | 2 (2,67)           | 3 (4)             | 5 (3,33)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Антигипоксантамины                                | 0 (0)              | 1 (1,33)          | 1 (0,67)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Блокаторы гистаминовых H <sub>2</sub> -рецепторов | 4 (5,33)           | 4 (5,33)          | 8 (5,33)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Антигистаминные средства                          | 1 (1,33)           | 0 (0)             | 1 (0,67)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |
| Гемостатические средства                          | 0 (0)              | 1 (1,33)          | 1 (0,67)                 | 1,000 (f)          | 1,000  |

Таблица 6. Частота назначения препаратов сопутствующей терапии, включенных в анализ межлекарственных взаимодействий РКИ ЭПИКА, n (%)

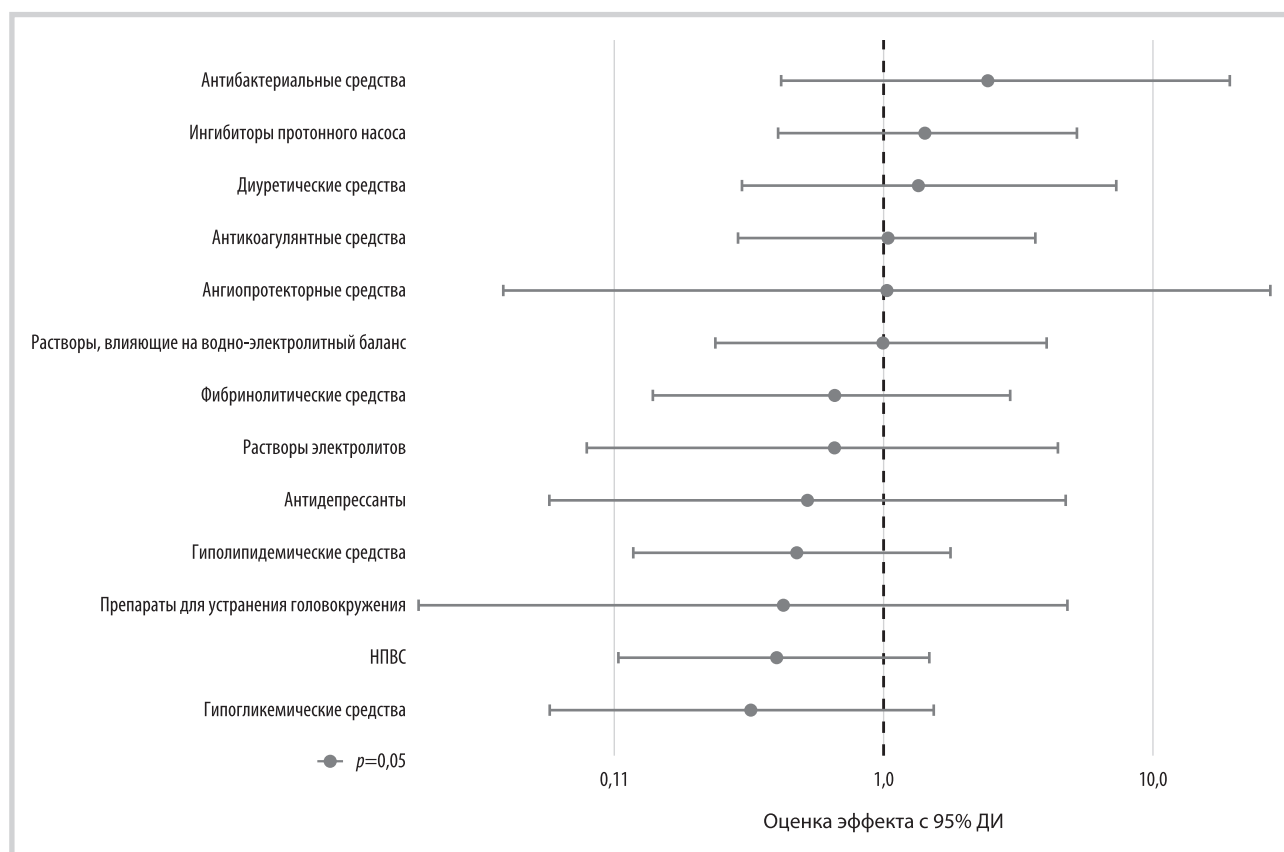
Table 6. Frequency of prescribing concomitant medications included in the drug interaction analysis RCT EPIC, n (%)

| Сопутствующая терапия                            | Мексидол<br>(n=75) | Плацебо<br>(n=75) | p                  | p(fdr) |
|--------------------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------|
| Гиполипидемические средства                      | 59 (78,67)         | 59 (78,67)        | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Растворы электролитов                            | 57 (76)            | 56 (74,67)        | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс | 36 (48)            | 38 (50,67)        | 0,868 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Антикоагулянтные средства                        | 22 (29,33)         | 29 (38,67)        | 0,301 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Ингибиторы протонного насоса                     | 21 (28)            | 17 (22,67)        | 0,571 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Диуретические средства                           | 20 (26,67)         | 14 (18,67)        | 0,327 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Гипогликемические средства                       | 15 (20)            | 11 (14,67)        | 0,516 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Фибринолитические средства                       | 12 (16)            | 12 (16)           | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Ангиопротекторные средства                       | 8 (10,67)          | 9 (12)            | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| НПВС                                             | 8 (10,67)          | 6 (8)             | 0,778 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Антидепрессанты                                  | 5 (6,67)           | 3 (4)             | 0,719 (f)          | 1,000  |
| Антибактериальные средства                       | 5 (6,67)           | 6 (8)             | 1,000 ( $\chi^2$ ) | 1,000  |
| Препараты для устранения головокружения          | 3 (4)              | 3 (4)             | 1,000 (f)          | 1,000  |

Таблица 7. Модели межлекарственных взаимодействий для препарата Мексидол с учетом общего количества НЯ в РКИ ЭПИКА. (Окончание)

Table 7. Inter-drug interaction models for the drug Mexidol, taking into account the total number of AE RCT EPIC. (Ending)

| Сопутствующая терапия                            | Коэффициент        | <i>p</i> | <i>p</i> (fdr) |
|--------------------------------------------------|--------------------|----------|----------------|
| Антибактериальные средства                       | 2,43 (0,42; 19,29) | 0,339    | 0,920          |
| Ингибиторы протонного насоса                     | 1,42 (0,41; 5,22)  | 0,586    | 0,920          |
| Диуретические средства                           | 1,35 (0,3; 7,31)   | 0,708    | 0,920          |
| Антикоагулянтные средства                        | 1,04 (0,29; 3,66)  | 0,953    | 0,993          |
| Ангиопротекторные средства                       | 1,03 (0,04; 27,28) | 0,985    | 0,993          |
| Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс | 0,99 (0,24; 4,03)  | 0,993    | 0,993          |
| Фибринолитические средства                       | 0,66 (0,14; 2,95)  | 0,584    | 0,920          |
| Растворы электролитов                            | 0,66 (0,08; 4,44)  | 0,666    | 0,920          |
| Антидепрессанты                                  | 0,52 (0,06; 4,74)  | 0,537    | 0,920          |
| Гиполипидемические средства                      | 0,48 (0,12; 1,77)  | 0,277    | 0,920          |
| Препараты для устранения головокружения          | 0,42 (0,02; 4,81)  | 0,500    | 0,920          |
| НПВС                                             | 0,4 (0,1; 1,48)    | 0,172    | 0,920          |
| Гипогликемические средства                       | 0,32 (0,06; 1,54)  | 0,162    | 0,920          |

Рис. 3. Forest plot моделей межлекарственных взаимодействий для препарата Мексидол с учетом общего количества НЯ в РКИ ЭПИКА.  
Fig. 3. Forest plot of inter-drug interaction models for the drug Mexidol, taking into account the total number of AEs RCT EPICA.

В проанализированных исследованиях препарата Мексидол группы терапии были сопоставимы по частоте назначений лекарств сопутствующей терапии разных групп. При наличии достаточного объема данных по конкретной группе препаратов был проведен анализ межлекарственного взаимодействия с препаратом Мекси-

дол в отношении параметров безопасности. В РКИ МИР практически все участники исследования получали антигипертензивные, антиагрегантные и гиполипидемические препараты и растворы электролитов. Анализ межлекарственных взаимодействий для препарата Мексидол с учетом общего количества НЯ не выявил статистически

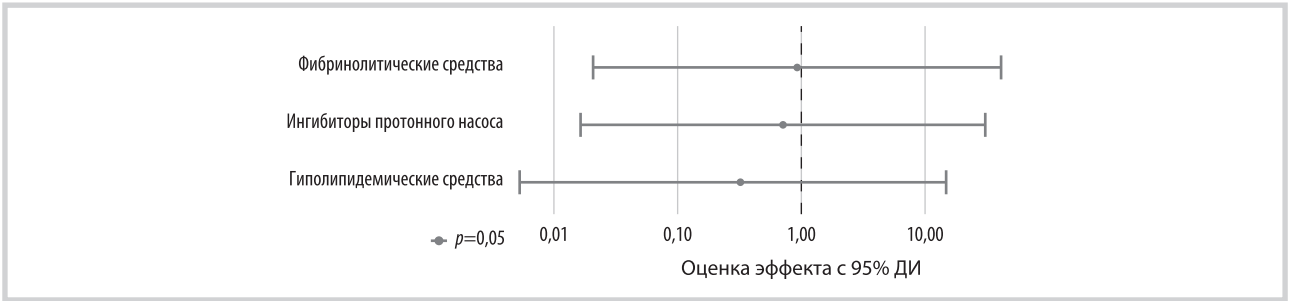


Рис. 4. Forest plot моделей межлекарственных взаимодействий для препарата Мексидол с учетом SOC НЯ в РКИ ЭПИКА.  
Fig. 4. Forest plot of drug interaction models for a drug Mexidol, taking into account the SOC AEs RCT EPICA.

Таблица 8. Модели межлекарственных взаимодействий для препарата Мексидол с учетом SOC НЯ по данным РКИ ЭПИКА  
Table 8. Inter-drug interaction models for the drug Mexidol, taking into account the SOC AEs, according to the RCT EPICA

| SOC                                                           | Сопутствующая терапия        | Коэффициент        | p     | p(fdr) |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------|-------|--------|
| Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани | Гиполипидемические средства  | 0,32 (0,01; 14,8)  | 0,545 | 0,965  |
| Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани | Ингибиторы протонного насоса | 0,71 (0,02; 30,66) | 0,847 | 0,965  |
| Нарушения со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани | Фибринолитические средства   | 0,92 (0,02; 41,15) | 0,965 | 0,965  |

Примечание. Отображены только те модели, для построения которых в выборке было достаточно данных. fdr — доля ложных отклонений.  
Note. Only those models are displayed for which there was enough data in the sample. fdr — false discovery rate.

значимых результатов при назначении антидепрессантов, антибактериальных, антикоагулянтных, гиполипидемических средств, витаминов, диуретиков, ноотропов, НПВС, растворов электролитов, растворов, влияющих на водно-электролитный баланс, противодиарейных и противовирусных средств, ингибиторов протонного насоса. Было выявлено, что прием гипогликемических препаратов увеличивает частоту НЯ в группе препарата Мексидол ( $p=0,022$ ), однако при введении поправки на множественное сравнение данное взаимодействие оказывается статистически незначимым ( $p=0,308$ ). Таким образом, с учетом общего количества проведенных статистических тестов обнаруженный результат является ложноположительной находкой [34, 35]. Анализ межлекарственных взаимодействий с учетом SOC НЯ, зарегистрированных у пациентов, принимавших ингибиторы протонного насоса, гипогликемические, антикоагулянтные, антибактериальные средства, растворы, влияющие на водно-электролитный баланс, растворы электролитов, ноотропы и НПВС, не выявил статистически значимых результатов.

Так же как и в РКИ МИР, в РКИ ЭПИКА большинство участников получали антигипертензивные, антиагрегантные, гиполипидемические препараты и растворы электролитов. Анализ межлекарственного взаимодействия для препарата Мексидол с учетом общего количества НЯ не выявил статистически значимых результатов при назначении ангиопротекторных, антибактериальных, антикоагулянтных, гиполипидемических и гипогликемических препаратов, антидепрессантов, диуретиков, НПВС, препаратов для устранения головокружения, растворов электролитов и растворов, влияющих на водно-электролитный баланс, ингибиторов протонного насоса и фибринолитиков. Анализ межлекарственного взаимодействия с уче-

том SOC НЯ, зарегистрированных у пациентов, принимавших фибринолитики, ингибиторы протонного насоса и гиполипидемические препараты, также не выявил статистически значимых результатов. При приеме прочих препаратов сопутствующей терапии в анализируемых РКИ отсутствовали данные по НЯ в объеме, достаточном для проведения анализа.

Таким образом, во всех включенных в настоящий анализ исследованиях не было выявлено межлекарственного взаимодействия при одновременном применении препарата Мексидол с самой назначаемой группой лекарств — антигипертензивными препаратами. Также немаловажно отсутствие увеличения частоты развития НЯ при сочетании препарата Мексидол с фибринолитическими средствами. Эти данные особо актуальны с учетом того, что фибринолитические препараты в настоящее время признаны «золотым стандартом» лечения ИИ [36, 37].

### Закключение

Описанный анализ данных двух рандомизированных исследований препарата Мексидол не выявил значимых межлекарственных взаимодействий при применении всего спектра сопутствующей терапии у пациентов с ИИ. На основании результатов клинических исследований сигналов о межлекарственном взаимодействии не выявлено. Таким образом, можно заключить, что препарат Мексидол сочетается с препаратами, используемыми для лечения соматических заболеваний. Проведенный анализ подтвердил высокую безопасность и хорошую переносимость при применении препарата у пациентов, одновременно получающих несколько лекарственных препаратов.

# МЕКСИДОЛ.<sup>®</sup>

## ГРАНИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ



### Оригинальный мультимодальный нейпротектор

#### ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ В ОБЛАСТИ ТЕРАПИИ:<sup>1-4</sup>

- хронической ишемии мозга
- инсульта
- лёгкого (умеренного) когнитивного расстройства
- синдрома вегетативной дисфункции (СВД)
- синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ)
- глаукомы

1. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг ЛП №(000086)-(ПР-РУ) от 08.02.2023. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол ФОРТЕ таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг ЛП №(000066)-(ПР-РУ) от 24.02.2025. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл ЛП №(000107)-(ПР-РУ) от 14.08.2025

2. Шамалов Н.А., Федин А.И., Рахимбаева Г.С., Нургужаев Е.С., Хасанова Д.Р., Соловьева З.Ю., Мельникова Е.В., Янишевский С.Н., Машин В.В., Пизова Н.В., Повереннова И.Е., Чуприна С.Е., Агафкина А.С., Рошкова Л.В. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии препаратом этилметилгидроксипиридина сукцинатом пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (МИР). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2025;125(8 вып. 2):40-53. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512508240>

3. Федин А.И., Захаров В.В., Танашиян М.М., Чуканова Е.И., Маджидова Е.Н., Щепанкевич Л.А., Остроумова О.Д. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7-16. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121117>

4. Завладенко Н.Н., Суворина Н.Ю., Батышева Т.Т., Быкова О.В., Платонова А.Н., Гайнетдинова Д.Д., Левитина Е.В., Машин В.В., Вакула И.Н., Максимова Н.Е. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Мексидол в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей (МЕГА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(4):75-86. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220475>

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению. Реклама. ООО «ВекторФарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов, д. 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50



1

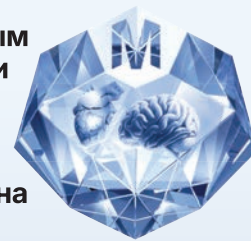
**Мексидол® - оригинальный (референтный) препарат<sup>2</sup>**

2

**Мексидол® - противоишемический препарат с нейропротекторным и антиоксидантным действием, обладающий мультимодальными клиническими эффектами<sup>3</sup>**

3

**Мексидол® - единственный препарат этилметилгидроксипиридина сукцината с проведенными рандомизированными клиническими исследованиями<sup>3,6</sup>. Разрешен к применению у детей с 6 лет<sup>1,6</sup>**



## ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ



### РКИ МИР<sup>3</sup>

Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии препаратом этилметилгидроксипиридина сукцината пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (МИР)

Опубликовано: ClinicalTrials.gov ID: NCT06437626



### РКИ ЭПИКА<sup>4</sup>

Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА)

Опубликовано: ClinicalTrials.gov ID: NCT02793687



### РКИ МЕМО<sup>5</sup>

Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО)

Опубликовано: ClinicalTrials.gov ID: NCT06834490



### РКИ МЕГА<sup>6</sup>

Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Мексидол® в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей (МЕГА)

Опубликовано: ClinicalTrials.gov ID: NCT06854601

1. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг ЛП №(000086)-(РГ-РУ) от 08.02.2023. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг ЛП №(000066)-(РГ-РУ) от 25.11.2025. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл ЛП №(000107)-(РГ-РУ) от 14.08.2025  
2. Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010, письмо №7375 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 08.05.2018, письмо №8795 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 30.05.2018, письмо №7358 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 07.04.2020  
3. Шамалов Н.А., Федин А.И., Рахимбаева Г.С., Нургулаев Е.С., Хасанова Д.Р., Соловьева З.Ю., Мельникова Е.В., Янишевский С.Н., Машин В.В., Пизова Н.В., Повереннова И.Е., Чуприна С.Е., Агафьина А.С., Рошковская Л.В. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии препаратом этилметилгидроксипиридина сукцината пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (МИР). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2025;125(8 вып. 2):40-53. <http://doi.org/10.17116/jnevro202512508240>  
4. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. №3.2017. Выпуск 2 «Инсульт», стр. 55-65  
5. Федин А.И., Захаров В.В., Танащян М.М., Чуканова Е.И., Маджидова Е.Н., Шепанкевич Л.А., Остроумова О.Д. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11): 7-16. <http://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>  
6. Заваденко Н.Н., Суворина Н.Ю., Батышева Т.Т., Быкова О.В., Платонова А.Н., Гайнетдинова Д.Д., Левитина Е.В., Машин В.В., Вакула И.Н., Максимов Н.Е. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Мексидол в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей (МЕГА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(4):75-86. <http://doi.org/10.17116/jnevro202212204175>. Реклама.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования — Ших Е.В., Шамалов Н.А.; сбор и обработка материала — Янишевский С.Н., Шукин И.А.; статистический анализ данных — Ших Е.В., Янишевский С.Н., Шукин И.А.; написание текста — Ших Е.В.; научное редактирование — Шамалов Н.А.

**Authors contribution:** study design and concept — Shikh E.V., Shamalov N.A.; data collection and processing — Yani-

shevsky S.N., Shchukin I.A.; statistical analysis — Shikh E.V., Yanishevsky S.N., Shchukin I.A.; text writing — Shikh E.V.; scientific editing — Shamalov N.A.

*Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании «Векторфарм».*

*The article was prepared with the support of the pharmaceutical company «Vectorpharm».*

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
2. Игнатьева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А. и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(8-2):5–15. Ignatyeva VI, Voznyuk IA, Shamalov NA, et al. Social and economic burden of stroke In Russian Federation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(8-2):5–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230825>
3. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990–2023. *J Am Coll Cardiol.* 2025;86(22):2167–2243. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.08.015>
4. Самородская ИВ. Вариабельность и динамика региональных показателей смертности от острых нарушений мозгового кровообращения. *Врач.* 2023;34(10):12–17. Samorodskaya IV. Variability and changes in regional mortality rates from acute cerebrovascular accidents. *Vrach.* 2023;34(10):12–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-10-02>
5. Yuan K, Chen J, Xu P, et al. A Nomogram for Predicting Stroke Recurrence Among Young Adults. *Stroke.* 2020;51(6):1865–1867. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029740>
6. Divišová P, Šaňák D, Král M, et al. Young cryptogenic ischemic stroke: A descriptive analysis of clinical and laboratory characteristics, outcomes and stroke recurrence. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(9): 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105046>
7. M'barek L, Sakka S, Megdiche F, et al. Traditional risk factors and combined genetic markers of recurrent ischemic stroke in adults. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2596–2604. <https://doi.org/10.1111/jth.15448>
8. Tolpygina SN, Zagrebelny AV, Chernysheva MI, et al. Comorbidity and long-term survival of patients suffered from acute cerebrovascular accident based on the REGION-M registry. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2023;26(11):64–68. <https://doi.org/10.17116/profmed2023261164>
9. Sun J, Qiao Y, Zhao M, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases in youths and young adults aged 15–39 years in 204 countries/territories, 1990–2019: a systematic analysis of Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Med.* 2023;21(1):222–227. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02925-4>
10. Пенина Г.О., Пономарева Г.М. Анализ Регистра инсульта в Республике Коми за 15 лет. *Вестник Сыктывкарского Университета Серия 2. Биология. Геология. Химия. Экология.* 2023;3(27):39–42. Penina GO, Ponomareva GM. Analysis of the Stroke Register in the Komi Republic for fifteen years. *Vestnik Syktyvkarskogo universiteta. Seriya 2. Biologiya. Geologiya. Khimiya. Ekologiya.* 2023;3(27):39–42. (In Russ.).
11. Wang L, Han Y, Cao C, et al. The non-linear link between non-high-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio and the risk of stroke in middle-aged and older adults in Chinese: a prospective cohort study from the China health and retirement longitudinal study. *Front Endocrinol.* 2024;14:1303336. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1303336>
12. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Нарушения липидного обмена. 2023. Ссылка активна на 16.12.2025.
13. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. 2024. Ссылка активна на 16.12.2025. Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federacii. Ishemicheskij insul't i tranzitornaya ishemicheskaya ataka. 2024. (In Russ.). Accessed December 16, 2025. [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/752\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/752_1)
14. Medication safety in polypharmacy: technical report. Accessed December 19, 2025. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019.11>
15. Zheng WY, Richardson LC, Li L, et al. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(1):15–27. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2357-5>
16. Aksoy N, Ozturk N. A meta-analysis assessing the prevalence of drug–drug interactions among hospitalised patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023;32(12):1319–1330. <https://doi.org/10.1002/pds.5691>
17. Gonzaga de Andrade Santos TN, Mendonça da Cruz Macieira G, Cardoso Sodré Alves BM, et al. Prevalence of clinically manifested drug interactions in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(7):e0235353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235353>
18. Ибыхшева А.Т., Мулдаева Г.М., Арыстан Л.И. и др. Полиморбидность и полипрагмазия у пожилых лиц на уровне первичного звена. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2021;(5):12–16. Ibyshva AT, Muldaeva GM, Arystan LI, et al. The multimorbidity and polypharmacy in the older people in the primary care. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2021;5:18–24. (In Russ.).
19. Arora S, Shemisa K, Vaduganathan M, et al. Premature Ticagrelor Discontinuation in Secondary Prevention of Atherosclerotic CVD: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(19):2454–2464. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.470>
20. Вольская Е.А. Пациентский COMPLAINTS. Обзор тенденций в исследованиях. *Ремедиум.* 2013;(11):6–15. Vol'skaya EA. Pacientskij komplains. Obzor tendencij v issledovaniyah. *Remedium.* 2013;(11):6–15. (In Russ.).
21. Мартынов М.Ю., Журавлева М.В., Васюкова Н.С. и др. Окислительный стресс в патогенезе церебрального инсульта и его коррекция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(1):16–27. Martynov MU, Zhuravleva MV, Vasyukova NS, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of stroke and its correction. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(1):16–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230116>
22. Кулеш А.А. Нейропротективная терапия в остром периоде ишемического инсульта. *Неврология нейропсихиатрия психосоматика.* 2021;13(4):94–102. Kulesh AA. Neuroprotective therapy in acute ischemic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(4):94–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-94-102>
23. Шукин И.А., Кольцов И.А., Фидлер М.С., Глухарева А.П. Возможности нейротропной терапии при проведении реперфузионной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(12-2):75–88.

- Shchukin IA, Koltsov IA, Fidler MS, Glukhareva AP. Neurocytoprotection advances in reperfusion therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(12-2):75-88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412412275>
24. Воронина Т.А., Литвинова С.А., Гладышева Н.А. и др. Известные и новые представления о механизме действия и спектре эффектов Мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(5):22-33.  
Voronina TA, Litvinova SA, Gladysheva NA, et al. The known and new ideas about the mechanism of action and the spectrum of effects of Mexidol. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(5):22-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512505122>
25. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. 2024. Ссылка активна на 16.12.2025.  
Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj federatsii. Kognitivnye rasstrojstva u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. 2024. (In Russ.). Accessed December 16, 2025. [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617\\_5?ysclid=mj8xim4mj932144279](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5?ysclid=mj8xim4mj932144279)
26. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Геморрагический инсульт. 2025. Ссылка активна на 16.12.2025.  
Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj federatsii. Gemorragicheskij insul't. 2025. (In Russ.). Accessed December 16, 2025. [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/523\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/523_3)
27. Шамалов Н.А., Федин А.И., Рахимбаева Г.С. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии препаратом этилметилгидроксипиридина сукцината пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (МИР). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(8-2):40-53.  
Shamalov NA, Fedin AI, Rakhimbaeva GS. Results of the international multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for the evaluation of the efficacy and safety of the sequential therapy with ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients in the acute and early recovery periods of ischemic stroke (MIR). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(8-2):40-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512508240>
28. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55-65.  
Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
29. Шулькин А.В., Черных И.В., Абаленихина Ю.В. и др. Исследование межлекарственного взаимодействия Мексидола и тромболитических лекарственных препаратов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(9):139-144.  
Shchulkin AV, Chernykh IV, Abalenikhina YV, et al. Study of drug-drug interactions between Mexidol and thrombolytic drugs. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(9):139-144. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2025125091139>
30. Gonzaga TN, Mendonça da Cruz MG, Cardoso BM, et al. Prevalence of clinically manifested drug interactions in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235353>
31. Rasool MF, Rehman AU, Khan I, et al. Assessment of risk factors associated with potential drug-drug interactions among patients suffering from chronic disorders. *PLoS One*. 2023;18(1):e0276277. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276277>
32. Ayenew W, Asmamaw G, Issa A. Prevalence of potential drug-drug interactions and associated factors among outpatients and inpatients in Ethiopian hospitals: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21(1):63. <https://doi.org/10.1186/s40360-020-00441-2>
33. Alemayehu TT, Geremew GW, Tegegne AA, et al. Drug-drug interaction among elderly patients in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2025;26(1):92. <https://doi.org/10.1186/s40360-025-00926-y>
34. Gewandter JS, Smith SM, McKeown A, et al. Reporting of primary analyses and multiplicity adjustment in recent analgesic clinical trials: ACTION systematic review and recommendations. *Pain*. 2014;155(3):461-466. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.009>
35. Ludbrook J. On making multiple comparisons in clinical and experimental pharmacology and physiology. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1991;18(6):379-392. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1991.tb01468.x>
36. Протокол тромболитической терапии ишемического инсульта. СПб; 2023. Ссылка активна на 16.12.2025.  
Protokol tromboliticheskoy terapii ishemicheskogo insul'ta. Saint Petersburg; 2023. (In Russ.). Accessed December 16, 2025. [https://nsnch.org/wp-content/uploads/2021/12/A5\\_27\\_01\\_23\\_all.pdf](https://nsnch.org/wp-content/uploads/2021/12/A5_27_01_23_all.pdf)
37. Сехвейл С.М., Гончарова З.А. Тромболитическая терапия ишемического инсульта, вызванного окклюзией проксимального сегмента средней мозговой артерии. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(3):41-48.  
Sehweil SM, Goncharova ZA. Thrombolytic therapy of cerebral infarction caused by an occlusion in the proximal segment of the middle cerebral artery. *Russian Neurological Journal*. 2024;29(3):41-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2024-29-3-41-48>

Поступила 16.02.2026

Received 16.02.2026

Принята к печати 04.03.2026

Accepted 04.03.2026

## Прогностическое значение индексов атерогенности при метаболическом синдроме у больных шизофренией

© Станислав Алексеевич Галкин, Елена Георгиевна Корнетова, Ирина Андреевна Меднова, Александр Николаевич Корнетов, Светлана Александровна Иванова

ФГБНУ «НИИ психического здоровья», «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить прогностическую ценность индексов атерогенности при метаболическом синдроме у больных шизофренией, принимающих антипсихотики.

**Материал и методы.** Обследованы 460 больных шизофренией. Диагностика метаболического синдрома проводилась согласно критериям International Diabetes Federation. Рассчитывались коэффициент атерогенности (АС), атерогенный индекс плазмы (AIP), индекс риска I (CRI-I) и II (CRI-II) по Кастелли.

**Результаты.** Распространенность метаболического синдрома в обследованной выборке пациентов составила 27,2%. При сравнении метаболических показателей, а также рассчитанных индексов атерогенности между группами пациентов были получены статистически значимые различия по всем параметрам ( $p > 0,05$ ), кроме липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ( $p = 0,069$ ). AIP имел более высокое значение площади под кривой (AUC) (0,821; 95% ДИ 0,775–0,819), чем АС и CRI-I (0,716; 95% ДИ 0,66–0,767), в то время как CRI-II (0,629, 95% ДИ 0,564–0,695) имел самый низкий AUC. Оптимальные точки отсечения для прогнозирования метаболического синдрома и соответствующие им чувствительность и специфичность для AIP составили 0,24, 81,2 и 70,4%, для АС — 3,25, 55,5 и 79,2%, для CRI-I — 4,25, 55,5 и 79,2% а для CRI-II — 2,31, 43 и 79,1%.

**Заключение.** Результаты проведенного сравнительного исследования показали, что AIP является наиболее чувствительным маркером метаболического синдрома у пациентов с шизофренией, принимающих антипсихотики. Данный маркер можно рекомендовать для использования в клинической практике с целью снижения рисков развития побочных эффектов антипсихотической терапии.

**Ключевые слова:** шизофрения, факторы риска, прогноз, метаболический синдром, индексы атерогенности.

### Информация об авторах:

Галкин С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7709-3917>, e-mail: s01091994@yandex.ru  
Корнетова Е.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-5179-9727>, e-mail: ekornetova@outlook.com  
Меднова И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8057-3305>, e-mail: i.mednova@yandex.ru  
Корнетов А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2342-7504>, e-mail: alcornetov@gmail.com  
Иванова С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>, e-mail: ivanovaniipz@gmail.com  
**Автор, ответственный за переписку:** Галкин С.А. — e-mail: s01091994@yandex.ru

### Как цитировать:

Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А., Корнетов А.Н., Иванова С.А. Прогностическое значение индексов атерогенности при метаболическом синдроме у больных шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):155–160. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126031155>

## Prognostic value of atherogenicity indices in schizophrenia patients with metabolic syndrome

© S.A. Galkin, E.G. Kornetova, I.A. Mednova, A.N. Kornetov, S.A. Ivanova

Research Institute of Mental Health of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

### Abstract

**Objective.** To study the prognostic value of atherogenicity indices in schizophrenia patients taking antipsychotics.

**Material and methods.** The study included 460 patients with schizophrenia. Metabolic syndrome was diagnosed according to the International Diabetes Federation criteria. The atherogenic coefficient (AC), the atherogenic index of plasma (AIP), the Castelli Risk Index I (CRI-I), and the Castelli Risk Index II (CRI-II) were calculated.

**Results.** The prevalence of metabolic syndrome in the study patients was 27.2%. When comparing metabolic parameters and calculated atherogenicity indices between patient groups, statistically significant differences were found in all parameters ( $p > 0.05$ ), except low-density lipoprotein (LDL) ( $p = 0.069$ ). AIP had a higher area under the curve (AUC) (0.821; 95% CI 0.775–0.819) than AC and CRI-I (0.716; 95% CI 0.665–0.767), while CRI-II had the lowest AUC (0.629, 95% CI 0.564–0.695). The optimal cut-off points for metabolic syndrome prediction and their corresponding sensitivity and specificity were 0.24, 81.2%, and 70.4% for AIP; 3.25, 55.5%, and 79.2% for AC; 4.25, 55.5%, and 79.2% for CRI-I; and 2.31, 43%, and 79.1% for CRI-II.

**Conclusion.** The results of the comparative study showed that AIP was the most sensitive marker of metabolic syndrome in patients with schizophrenia taking antipsychotics. This marker can be recommended for use in clinical practice to reduce the risk of antipsychotic therapy side effects.

**Keywords:** schizophrenia, risk factors, prognosis, metabolic syndrome, atherogenicity indices.

#### Information about the authors:

Galkin S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7709-3917>, e-mail: s01091994@yandex.ru

Kornetova E.G. — <https://orcid.org/0000-0002-5179-9727>, e-mail: ekornetova@outlook.com

Mednova I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8057-3305>, e-mail: i.mednova@yandex.ru

Kornetov A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2342-7504>, e-mail: alkornetov@gmail.com

Ivanova S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>, e-mail: ivanovaniipz@gmail.com

**Corresponding author:** Galkin S.A. — e-mail: s01091994@yandex.ru

#### To cite this article:

Galkin SA, Kornetova EG, Mednova IA, Kornetov AN, Ivanova SA. Prognostic value of atherogenicity indices in schizophrenia patients with metabolic syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):155–160. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126031155>

Результаты многочисленных исследований показывают, что пациенты с шизофренией имеют повышенный риск сопутствующих заболеваний, таких как метаболический синдром, сахарный диабет и ожирение [1–4], что приводит к существенному ухудшению качества жизни и прогноза вследствие сердечно-сосудистых событий. В связи с этим ранняя профилактика сопутствующих метаболических нарушений необходима для снижения смертности среди пациентов с шизофренией.

Метаболический синдром представляет собой совокупность физиологических нарушений, включая пять отдельных компонентов: абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемию, дислипидемию, гипергликемию и артериальную гипертензию [5]. Как показывают некоторые исследования, при развитии метаболического синдрома раньше всего возникает дислипидемия [6, 7]. Среди отклонений липидного спектра чаще всего отмечается снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышение триглицеридов (ТГ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые способствуют развитию атерогенной дислипидемии и обычно предшествуют метаболическому синдрому [6].

Соотношение различных липидов имеет большую точность в прогнозировании сердечно-сосудистых событий по сравнению с отдельными липидными профилями [8]. В связи с этим были разработаны индексы атерогенности. Чаще всего в клинической практике применяется коэффициент атерогенности (atherogenic coefficient, AC), значительно реже — атерогенный индекс плазмы (atherogenic index of plasma, AIP), индекс риска I (Castelli's risk index-I, CRI-I) и II (Castelli's risk index-II, CRI-II) по Кастелли. Данные индексы относятся к маркерам риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако все больше авторов подчеркивают связь индексов атерогенности с риском развития метаболического синдрома [9–12]. Так, например, в недавних исследованиях было отмечено, что AIP показал высокую корреляцию с метаболическим синдромом у подростков 13,2±1,2 года [9], а также у взрослых психически здоровых лиц [10, 11]. Несмотря на то что по сравнению с общей популяцией пациенты с шизофренией более подвержены риску метаболических нарушений, нам удалось обнаружить лишь одно небольшое сравнительное исследование прогностической ценности различных индексов атерогенно-

сти у этой категории больных [12], которое, как указывают сами авторы, требует подтверждения на большем раз- мере выборки.

Цель исследования — изучить прогностическую ценность индексов атерогенности при метаболическом синдроме у больных шизофренией, принимающих антипсихотики.

## Материал и методы

Выборка составила 460 больных шизофренией, проходивших лечение в отделении эндогенных расстройств клиники ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук и Кузбасской клинической психиатрической больницы.

**Критерии включения:** возраст 18–55 лет, установленный диагноз шизофрении по критериям МКБ-10.

**Критерии не включения:** наличие выраженных органических, неврологических, инфекционных и сердечно-сосудистых заболеваний, алкогольной и наркотической зависимости, отказ от участия в исследовании.

Тяжесть психопатологической симптоматики у пациентов оценивалась с использованием трехфакторной модели PANSS [13]. Возраст пациентов, возраст манифестации и продолжительность заболевания были получены путем интервьюирования пациентов и изучения их медицинских карт.

Пациенты, включенные в это исследование, получали базисную терапию из группы конвенциональных (галоперидол ( $n=182$ ), трифлуоперазин ( $n=47$ ), хлорпромазин ( $n=45$ )) и атипичных (рисперидон ( $n=63$ ), клозапин ( $n=56$ ), кветиапин ( $n=30$ ), оланзапин ( $n=23$ ), арипипразол ( $n=14$ )) антипсихотиков в терапевтических дозах, одобренных Минздравом России. Все дозы принимаемой терапии были приведены к единообразию в перерасчете на хлорпромазиновый эквивалент (CPZeq, мг/сут).

Взятие крови для оценки метаболических профилей, включая уровень глюкозы в плазме, общий холестерин (ОХ), ТГ, ЛПВП и ЛПНП, проводилось утром натощак после 8–10-часового голодания. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался путем деления веса на рост ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Измерение систолического/диастолического артериального давле-

ния проводилось с помощью стандартного сфигмоманометра дважды в день (утром и вечером), предварительно после 5-минутного отдыха. Окружность талии измерялась посередине между нижними краями ребер и гребнем подвздошной кости с помощью сантиметровой ленты.

Согласно критериям International Diabetes Federation (IDF) [14], метаболический синдром определялся как наличие абдоминального ожирения (окружность талии  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин) и двух из следующих нарушений или более: повышенное артериальное давление ( $\geq 130/85$  мм рт.ст.) или установленный диагноз артериальной гипертензии; гипергликемия (уровень глюкозы в плазме натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л) или установленный диагноз сахарного диабета; дислипидемия (низкий уровень ЛПВП:  $< 1,03$  ммоль/л у мужчин или  $< 1,29$  ммоль/л у женщин); гипертриглицеридемия (уровень ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л). Соответственно, больные шизофренией были разделены на группы с метаболическим синдромом и без такового. Индексы атерогенности рассчитывались по следующим формулам:

$$AIP = \log_{10}(TG/ЛПВП);$$

$$AC = (ОХ - ЛПВП)/ЛПВП;$$

$$CRI-I = ОХ/ЛПВП;$$

$$CRI-II = ЛПНП/ЛПВП [15].$$

Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол №157 от 18.11.2022). От всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

**Статистический анализ.** Для анализа всех данных использовались пакеты программ Statistica (версия 12.0) и R (версия 4.2.2). Все исследуемые переменные представлены в виде медианы (Me), нижнего ( $Q_1$ ) и верхнего ( $Q_3$ ) квартилей или абсолютных ( $n$ ) и относительных (%) единиц. Предварительно все данные были проверены на соответствие закону нормального распределения (критерий Шапиро—Уилка). Для сравнения категориальных перемен-

ных между группами без и с метаболическим синдромом использовался критерий  $\chi^2$ . Количественные (метрические) переменные сравнивались с помощью критерия Манна—Уитни. Прогностическая ценность индексов атерогенности оценивалась с помощью ROC-анализа (количественная интерпретация ROC проводилась по показателю площади под кривой (Area Under the ROC Curve, AUC) и 95% доверительному интервалу, ДИ), оптимальные точки отсечения рассчитывались по индексу Юдена. Также использовался линейный регрессионный анализ для определения корреляции индексов атерогенности с метаболическим синдромом у больных шизофренией.

## Результаты

Распространенность метаболического синдрома в обследованной выборке пациентов составила 27,2%. Среди компонентов метаболического синдрома чаще всего отмечалась дислипидемия — 62,4%. Соответственно, пациенты с шизофренией были разделены на группы с метаболическим синдромом ( $n=125$ ) и без ( $n=335$ ). Демографические и клинические характеристики статистически значимо не различались ( $p>0,05$ ) между группами пациентов (табл. 1).

Сравнительная характеристика ИМТ, метаболических профилей и индексов атерогенности у больных шизофренией в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома приведена в табл. 2. Единственным показателем, по которому группы значимо не различались, оказался уровень ЛПНП ( $p=0,069$ ).

AIP имел более высокое значение AUC (0,821; 95% ДИ 0,775—0,819), чем AC и CRI-I (0,716; 95% ДИ 0,665—0,767), в то время как CRI-II (0,629, 95% ДИ 0,564—0,695) имел самый низкий AUC (см. рисунок).

Оптимальные точки отсечения для прогнозирования метаболического синдрома и соответствующие им чувствительность и специфичность для AIP составили 0,24, 81,2 и 70,4%,

**Таблица. 1.** Демографические и клинические характеристики пациентов с шизофренией без метаболического синдрома и с метаболическим синдромом

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of schizophrenia patients with and without metabolic syndrome

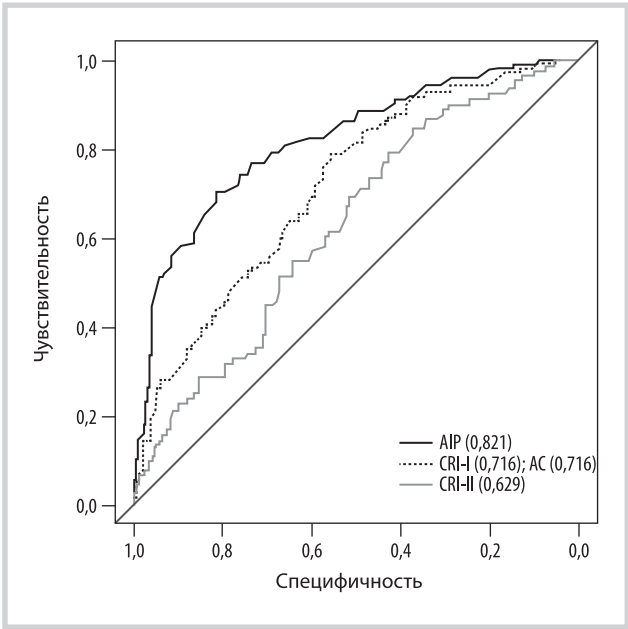
| Параметр                                   | Пациенты с метаболическим синдромом | Пациенты без метаболического синдрома |
|--------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Пол, м/ж                                   | 51/74                               | 161/174                               |
| Возраст, годы                              | 40 [35; 51]                         | 38 [34; 48]                           |
| Курение                                    | 65 (52%)                            | 208 (62,1%)                           |
| Возраст манифестации шизофрении, годы      | 25 [20; 31]                         | 23 [19; 29]                           |
| Длительность заболевания шизофренией, годы | 17 [10; 22]                         | 15 [6; 20]                            |
| Шкала PANSS, балл                          |                                     |                                       |
| Позитивные симптомы                        | 22 [19; 26]                         | 23 [19; 26]                           |
| Негативные симптомы                        | 26 [22; 28]                         | 25 [21; 28]                           |
| Общепсихопатологические симптомы           | 52 [44; 56]                         | 52 [46; 58]                           |
| Общий балл                                 | 100 [91; 109]                       | 101 [90; 110]                         |
| Длительность терапии, годы                 | 10 [4; 18]                          | 8 [3; 16]                             |
| Тип антипсихотика                          |                                     |                                       |
| Типичный                                   | 67 (53,6%)                          | 207 (61,8%)                           |
| Атипичный                                  | 58 (46,4%)                          | 128 (38,2%)                           |
| Хлорпромазиновый эквивалент CPZeq, мг/сут  | 450 [300; 704]                      | 435 [250; 750]                        |

Таблица 2. Сравнение метаболических показателей у пациентов с шизофренией без метаболического синдрома и с метаболическим синдромом

Table 2. Comparison of metabolic parameters in schizophrenia patients with and without metabolic syndrome

| Метаболический показатель               | Пациенты с метаболическим синдромом | Пациенты без метаболического синдрома |
|-----------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>    | 30,5 [26,9; 33,9] *                 | 23,1 [21,1; 26,3]                     |
| Метаболические профили                  |                                     |                                       |
| Уровень глюкозы, ммоль/л                | 5,2 [4,6; 5,9] *                    | 4,9 [4,3; 5,3]                        |
| Общий холестерин, ммоль/л               | 4,8 [4,1; 5,5] *                    | 4,4 [3,8; 5]                          |
| Триглицериды, ммоль/л                   | 2 [1,6; 2,5] *                      | 1,1 [0,8; 1,4]                        |
| Липопротеины высокой плотности, ммоль/л | 0,8 [0,7; 1,1] *                    | 1,1 [0,8; 1,3]                        |
| Липопротеины низкой плотности, ммоль/л  | 2,9 [2,4; 3,5]                      | 2,7 [2,2; 3,3]                        |
| Компоненты метаболического синдрома     |                                     |                                       |
| Абдоминальное ожирение                  | 125 (100%)*                         | 98 (29,2%)                            |
| Гипертония                              | 55 (44%)*                           | 38 (11,3%)                            |
| Гипергликемия                           | 48 (38,4%)*                         | 50 (14,9%)                            |
| Дислипидемия                            | 107 (85,6%)*                        | 180 (53,7%)                           |
| Гипертриглицеридемия                    | 87 (69,6%)*                         | 41 (12,2%)                            |
| AIP                                     | 0,4 [0,2; 0,5] *                    | 0,1 [0,1; 0,4]                        |
| AC                                      | 4,4 [3,3; 6,1] *                    | 3 [2,2; 4,3]                          |
| CRI-I                                   | 5,4 [4,3; 7,1] *                    | 4 [3,2; 5,3]                          |
| CRI-II                                  | 3,3 [2,4; 4,4] *                    | 2,6 [1,8; 3,8]                        |

Примечание. Здесь и в табл. 3: \* —  $p < 0,001$ , AIP — атерогенный индекс плазмы, AC — коэффициент атерогенности, CRI-I — индекс риска I по Кастелли, CRI-II — индекс риска II по Кастелли.  
Note. Here and in Table 3: \* —  $p < 0,001$ ; AIP — atherogenic index of plasma; AC — atherogenicity coefficient; CRI-I — Castelli Risk Index I; CRI-II — Castelli Risk Index II.



ROC-кривые индексов атерогенности в прогнозировании метаболического синдрома у пациентов с шизофренией.

Кривые слева направо: AIP — атерогенный индекс плазмы; AC — коэффициент атерогенности; CRI-I — индекс риска I по Кастелли; CRI-II — индекс риска II по Кастелли.

ROC curves of atherogenicity indices in the prediction of metabolic syndrome in schizophrenia patients.

Curves from left to right: AIP — atherogenic index of plasma; AC — atherogenic coefficient; CRI-I — Castelli's risk index-I; CRI-II — Castelli's risk index-II.

для AC — 3,25, 55,5 и 79,2%, для CRI-I — 4,25, 55,5 и 79,2%, а для CRI-II — 2,31, 43 и 79,1% соответственно.

Результаты линейного регрессионного анализа показали, что AIP статистически значимо коррелировал с метаболическим синдромом (модель 1:  $\beta = 0,451$ ;  $p < 0,001$ ) даже с учетом типа принимаемого антипсихотика и общей антипсихотической нагрузки (модель 2:  $\beta = 0,443$ ;  $p < 0,001$ ). Остальные индексы также коррелировали с метаболическим синдромом, однако с меньшим вкладом (табл. 3).

Обсуждение

В представленном исследовании проведен сравнительный анализ прогностической ценности индексов атерогенности (AIP, AC, CRI-I и CRI-II) при метаболическом синдроме у пациентов с шизофренией. Показано, что все изучаемые индексы были значительно выше у пациентов с шизофренией при наличии метаболического синдрома. Среди рассматриваемых индексов наибольшая прогностическая ценность обнаружена для AIP, который также имел более значимую корреляцию с метаболическим синдромом. Таким образом, предполагается, что AIP является более чувствительным биологическим маркером метаболического синдрома у пациентов с шизофренией на фоне антипсихотической терапии.

Среди метаболических профилей мы не обнаружили значимых различий между группами пациентов в уровнях ЛПНП, что противоречит данным некоторых исследований [16, 17]. При этом, согласно клиническим рекоменда-

Таблица 3. Корреляция индексов атерогенности с метаболическим синдромом у пациентов с шизофренией  
Table 3. Correlation of atherogenicity indices with metabolic syndrome in patients with schizophrenia

| Индекс | Модель 1 |        | Модель 2 |        |
|--------|----------|--------|----------|--------|
|        | $\beta$  | $p$    | $\beta$  | $p$    |
| AIP    | 0,451    | <0,001 | 0,443    | <0,001 |
| AC     | 0,324    | <0,001 | 0,325    | <0,001 |
| CRI-I  | 0,324    | <0,001 | 0,325    | <0,001 |
| CRI-II | 0,213    | 0,003  | 0,220    | <0,001 |

Примечание:  $\beta$  — стандартизированные регрессионные коэффициенты (веса),  $p$  — уровень статистической значимости.  
Note.  $\beta$  — standardized regression coefficients (weights);  $p$  — statistical significance level.

циям, ЛПНП предлагаются в качестве основной мишени при липидоснижающей терапии [18]. Однако данные литературы показывают, что даже после коррекции ЛПНП до референсных значений риск сердечно-сосудистых нарушений составляет около 50% [19, 20]. Данный факт указывает на необходимость оценки другого предиктора метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний.

Значение AUC в диапазоне от 0,7 до 0,8 считается приемлемой дискриминацией, от 0,8 до 0,9 — отличной [21]. Из всех индексов атерогенности только AIP (AUC 0,821) достиг уровня отличной дискриминации, тогда как CRI-II (AUC 0,629) имел самую низкую предсказательную ценность. Таким образом, наши результаты подтверждают выводы предыдущего исследования [12]. Однако указанное исследование было ограничено небольшим размером выборки ( $n=128$ ), а также различиями групп по терапии.

В клинической практике важен контроль физиологических показателей пациентов, находящихся на длительном лечении антипсихотиками. Однако регулярный мониторинг всех компонентов метаболического синдрома, а также потенциальных факторов риска является сложной задачей, особенно в условиях амбулаторного лечения. В связи с этим необходим простой и доступный инструмент для оценки риска развития метаболического синдрома у пациентов с шизофренией. Таким инструментом может стать индекс атерогенности — AIP.

## Заключение

Результаты проведенного сравнительного исследования показали, что AIP является наиболее чувствительным маркером метаболического синдрома у пациентов с шизофренией, принимающих антипсихотики. Данный маркер можно рекомендовать для использования в клинической практике с целью снижения рисков развития побочных эффектов антипсихотической терапии.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования — Галкин С.А.; сбор и обработка материала — Корнетова Е.Г., Меднова И.А.; статистический анализ данных — Галкин С.А.; написание текста — Галкин С.А., Корнетова Е.Г.; научное редактирование — Корнетов А.Н., Иванова С.А.  
**Authors contribution:** study design and concept — Galkin S.A.; data collection and processing — Kornetova E.G., Mednova I.A.; statistical analysis — Galkin S.A.; text writing — Galkin S.A., Kornetova E.G.; scientific editing — Kornetov A.N., Ivanova S.A.  
*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №23-75-10088, <https://rscf.ru/project/23-75-10088/>*  
*The study was supported by a Russian Science Foundation Grant No. 23-75-10088, <https://rscf.ru/project/23-75-10088/>*

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Salari N, Maghami N, Ammari T, et al. Global Prevalence of Metabolic Syndrome in Schizophrenia Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Prev.* 2024;45(6):973-986. <https://doi.org/10.1007/s10935-024-00798-8>
- Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Меднова И.А. и др. Конституционально-морфологические основы метаболического синдрома у пациентов с шизофренией и лиц без психических расстройств. *Бюллетень сибирской медицины.* 2023;22(1):57-64. Kornetova EG, Goncharova AA, Mednova IA, et al. Somatotype and morphological characteristics of metabolic syndrome in patients with schizophrenia and persons without mental disorders. *Bulleten' sibirskoy mediciny.* 2023;22(1):57-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-57-64>
- Liu J, Fu L. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Why should we care. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(32):e29775. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029775>
- Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В. Содержание неэстерифицированных жирных кислот и некоторых адипокинов в сыворотке крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении и характер их изменений при антипсихотической терапии. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2024;122(1):51-61. Ozornin AS, Govorin NV, Sakharov AV. The content of nonesterified fatty acids and some adipokines in blood serum in patients with the first episode of schizophrenia and the nature of their changes during antipsychotic therapy. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii.* 2024;122(1):51-61. (In Russ.). [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1\(122\)-51-61](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-51-61)
- Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, et al. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones (Athens).* 2018;17(3):299-313. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0051-3>
- Церцвадзе Л.К., Авдеева М.В., Щеглова Л.В. и др. Предикторы риска развития метаболического синдрома у юношей с абдоминальным ожирением. *Медицина: теория и практика.* 2023;8(2):40-47. Tsertsvadze LK, Avdeeva MV, Shcheglova LV, et al. Predictors of the risk of developing metabolic syndrome in young men with abdominal obesity. *Medicina: teorija i praktika.* 2023;8(2):40-47. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.91.14.006>

7. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Metabolic syndrome: focus on dyslipidemia. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:41-49. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.281>
8. Wen J, Zhong Y, Kuang C, et al. Lipoprotein ratios are better than conventional lipid parameters in predicting arterial stiffness in young men. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(8):771-776. <https://doi.org/10.1111/jch.13038>
9. Fernández-Aparicio Á, Perona JS, Schmidt-RioValle J, et al. Assessment of Different Atherogenic Indices as Predictors of Metabolic Syndrome in Spanish Adolescents. *Biol Res Nurs*. 2022;24(2):163-171. <https://doi.org/10.1177/10998004211050887>
10. Li YW, Kao TW, Chang PK, et al. Atherogenic index of plasma as predictors for metabolic syndrome, hypertension and diabetes mellitus in Taiwan citizens: a 9-year longitudinal study. *Sci Rep*. 2021;11(1):9900. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89307-z>
11. Chen LS, Chen YR, Lin YH, et al. Evaluating atherogenic index of plasma as a predictor for metabolic syndrome: a cross-sectional analysis from Northern Taiwan. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;15:1438254. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1438254>
12. Tien YT, Wang LJ, Lee Y, et al. Comparative predictive efficacy of atherogenic indices on metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2023;262:95-101. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.10.023>
13. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:261-276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
14. International Diabetes Federation. *Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes*. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
15. Toprak K, Kaplangöray M, Karataş M, et al. Atherogenic Combined Index: Validation of a Coronary Artery Disease Predictive Biomarker. *Arch Med Res*. 2024;55(7):103065. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2024.103065>
16. Onen S, Taymur I. Evidence for the atherogenic index of plasma as a potential biomarker for cardiovascular disease in schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2021;35(9):1120-1126. <https://doi.org/10.1177/02698811211026450>
17. Liu J, Fu L. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Why should we care. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(32):e29775. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029775>
18. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. и др. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(5):7-77. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. EOC/EOA Recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia 2016. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2017;(5):7-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-7-77>
19. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1557-1565. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021993>
20. Reijnders E, van der Laarse A, Jukema JW, et al. High residual cardiovascular risk after lipid-lowering: prime time for Predictive, Preventive, Personalized, Participatory, and Psycho-cognitive medicine. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1264319. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1264319>
21. White N, Parsons R, Collins G, et al. A. Evidence of questionable research practices in clinical prediction models. *BMC Med*. 2023;21(1):339. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03048-6>

Поступила 11.05.2025

Received 11.05.2025

Принята к печати 10.12.2025

Accepted 10.12.2025

## Особенности референциального выбора в лингвистическом анализе речи при заболеваниях шизофренического спектра

© Таисия Евгеньевна Тышишина<sup>1</sup>, Мария Сергеевна Кравчук<sup>1</sup>, Мария Анатольевна Омельченко<sup>2</sup>, Ольга Викторовна Федорова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Обнаружение ошибок референциального выбора, связанных с неверным употреблением референциальных средств, при лингвистическом анализе речи больных с расстройствами шизофренического спектра.

**Материал и методы.** В исследование включены 53 пациента мужского пола, средний возраст  $18,5 \pm 2,3$  года: 1-я группа ( $n=33$ , 62,3%) с шизотипическим расстройством (F21); 2-я группа ( $n=20$ , 37,7%) с шизофренией (F20). В группу контроля вошли учащиеся старших классов и студенты университета без психических заболеваний ( $n=33$ ). Применялись шкала Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) и шкала депрессии Гамильтона (HDRS). В качестве задания участникам было предложено посмотреть небольшой фильм без речи и пересказать увиденное. В речи выделялись ошибочные употребления референциальных средств. Статистический анализ полученных данных проводился в программах R и RStudio.

**Результаты.** Доля употреблений редуцированных референциальных средств при пониженной активации референта возрастает от группы контроля к группе шизофрении, при этом в норме подобные ошибки практически не встречаются, а группа с шизотипическим расстройством занимает промежуточное положение. Отличие трех групп по критерию Краскела—Уоллиса является статистически значимым ( $H=20.233$ ,  $p<0.001$ ), а также выявлены различия между клиническими группами шизотипического расстройства и шизофрении по критерию Манна—Уитни ( $U=226$ ,  $p=0.03781$ ). Отмечается тенденция к значительному увеличению доли референциальных конфликтов в речи испытуемых с шизофренией. Отличие трех групп является статистически значимым по критерию Краскела—Уоллиса ( $H=17.621$ ,  $p<0.001$ ).

**Заключение.** Полученные результаты могут служить дополнительным критерием дифференциальной диагностики заболеваний шизофренического спектра.

**Ключевые слова:** заболевания шизофренического спектра, ранние этапы, нарушения речи, референциальные конфликты, редуцированные референциальные средства.

### Информация об авторах:

Тышишина Т.Е. — <https://orcid.org/0009-0009-7056-7110>, e-mail: tyshchishinat@mail.ru

Кравчук М.С. — <https://orcid.org/0009-0000-1387-5285>, e-mail: kravchukmariia@mail.ru

Омельченко М.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8343-168X>, e-mail: omelchenko-ma@yandex.ru

Федорова О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5034-3859>, e-mail: olga.fedorova@msu.ru

**Автор, ответственный за переписку:** Тышишина Т.Е. — e-mail: tyshchishinat@mail.ru

### Как цитировать:

Тышишина Т.Е., Кравчук М.С., Омельченко М.А., Федорова О.В. Особенности референциального выбора в лингвистическом анализе речи при заболеваниях шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):161–166. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126031161>

## Features of reference choice in the linguistic analysis of speech in the schizophrenia spectrum disorders

© T.E. Tyshchishina<sup>1</sup>, M.S. Kravchuk<sup>1</sup>, M.A. Omelchenko<sup>2</sup>, O.V. Fedorova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To identify errors of reference choice associated with the incorrect use of reference means for the linguistic analysis of the speech in patients with schizophrenia spectrum disorders.

**Material and methods.** The study included 53 male patients, with a mean age of  $18.5 \pm 2.3$  years: Group 1 with schizotypal disorder (F21) ( $n=33$ , 62.3%); Group 2 with schizophrenia (F20) ( $n=20$ , 37.7%). The control group included mentally healthy high school students and university students ( $n=33$ ). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) were used. The participants were asked to watch a short film with no speech and retell what they saw. Erroneous use of reference means was noted in the speech. R and RStudio were used to analyze the data obtained.

**Results.** The proportion of use of reduced reference means with reduced referent activation increases from the control group to the schizophrenia group, while normally such errors are virtually absent, and the group with schizotypal disorder falls in between. The difference between the three groups was statistically significant according to the Kruskal—Wallis test ( $H=20.233$ ,  $p<0.001$ ), as was the difference between the clinical groups of schizotypal disorder and schizophrenia according to the Mann—Whitney test ( $U=226$ ,  $p=0.03781$ ). There was a tendency to significantly increase the share of reference conflicts in the speech of schizophrenia patients. The difference among the three groups was statistically significant according to the Kruskal—Wallis test ( $H=17.621$ ,  $p<0.001$ ).

**Conclusion.** The obtained results can serve as an additional criterion for the differential diagnosis of the schizophrenia spectrum disorders.

**Keywords:** schizophrenia spectrum disorders, early stages, speech disorders, reference conflicts, reduced reference means.

#### Information about the authors:

Tyshchishina T.E. — <https://orcid.org/0009-0009-7056-7110>, e-mail: tyshchishinat@mail.ru

Kravchuk M.S. — <https://orcid.org/0009-0000-1387-5285>, e-mail: kravchukmariia@mail.ru

Omelchenko M.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8343-168X>, e-mail: omelchenko-ma@yandex.ru

Fedorova O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5034-3859>, e-mail: olga.fedorova@msu.ru

**Corresponding author:** Tyshchishina T.E. — e-mail: tyshchishinat@mail.ru

#### To cite this article:

Tyshchishina TE, Kravchuk MS, Omelchenko MA, Fedorova OV. Features of reference choice in the linguistic analysis of speech in the schizophrenia spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):161–166. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126031161>

В последние десятилетия внимание исследователей направлено на поиск ранних предикторов заболеваний шизофренического спектра для возможности диагностики на доманифестных этапах и лечебно-профилактической интервенции. Одним из таких ранних симптомов являются когнитивные расстройства [1, 2], которые находят отражение в аномалиях речи на разных уровнях: фонетическом, грамматическом, семантическом и дискурсивном [3].

Нарушения речи отражают дефицит регуляторных функций, обеспечивающих программирование и контроль психической деятельности [4], к которым относятся переключение внимания, рабочая память и отторгивание.

Лингвистический подход, согласно которому рабочая память и внимание рассматриваются как основные когнитивные функции, лежащие в основе референциального выбора, предполагает, что в процессе коммуникации происходит обращение к объектам реального мира (референтам), а последовательности упоминаний одного референта (референциальные цепочки) позволяют выявить нарушения мышления в спонтанной речи больного.

Инструментом, позволяющим выявить подобные нарушения, является когнитивный подход к анализу дискурса [5]. Референциальный выбор связан со степенью активации референта в рабочей памяти говорящего. Как правило, чем больше активирован референт в сознании говорящего, тем более редуцированное средство референции можно использовать по отношению к нему.

Одним из значимых факторов активации является состояние до антецедента (упоминание, относящееся к тому же объекту и появившееся в тексте ранее) в элементарном предложении (клаузе). Если референт некоторое время не упоминался в дискурсе, он не может быть введен редуцированным референциальным средством (местоимением, нулевым выражением), невозможным в речи здоровых лиц является и введение абсолютно нового референта с использованием редуцированных средств.

У большинства больных шизофренией наблюдаются нарушения внимания [6, 7], что приводит к затруднению смены фокуса с одного референта на другой и выделения

важных участников дискурса; рабочей памяти [8–10], в которой содержится информация о референте, необходимая для референциального выбора, и отторгивания [10, 11], позволяющего выбрать необходимое слово из альтернатив и избежать соскальзывания [12].

Референциальные паттерны, не характерные для здоровых лиц, отмечаются во многих исследованиях речи пациентов с шизофренией. Так, в исследовании M. Chaves и соавт. [13] выявлялось «аномальное» употребление местоимений, при котором референт был неясен или отсутствовал. В нескольких работах [14, 15] было отмечено, что у больных с расстройствами шизофренического спектра в речи чаще встречается неоднозначное употребление референциальных средств (в том числе полных именных групп).

Интерес представляют и более специфические особенности употребления редуцированных референциальных средств, например в работе S. Rochester и J. Martin [16] описывается ввод новых референтов с помощью местоимений без последующего уточнения или предыдущего поясняющего контекста, такие употребления встречаются в речи больных шизофренией с формальными расстройствами мышления.

Таким образом, можно предполагать, что дефицит регуляторных функций, неизбежно отражающийся на речевом поведении, будет проявляться в процессе референции, в частности при референциальном выборе.

Цель исследования — обнаружение ошибок референциального выбора, связанных с неверным употреблением референциальных средств, при лингвистическом анализе речи больных с расстройствами шизофренического спектра.

## Материал и методы

В исследование включены 53 пациента мужского пола, средний возраст  $18,5 \pm 2,3$  года, госпитализированные в клинику ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» в 2022–2024 гг.

Пациенты были распределены на 2 группы: 1-ю ( $n=33$ , 62,3 %) — с шизотипическим расстройством (F21); 2-ю ( $n=20$ , 37,7%) — с шизофренией (F20). Выделение групп соответствовало представлению о ранних этапах шизофренического процесса, когда шизотипическое расстройство служит моделью инициальных этапов шизофрении, а первый психотический приступ шизофрении отражает ранний манифестный этап [17, 18]. Ограничение длительности заболевания не более 5 лет позволило исключить из исследования давно болеющих пациентов.

Контрольная группа ( $n=33$ ) состояла из здоровых добровольцев сопоставимых возраста и пола, согласившихся на участие в исследовании и подписавших информированное согласие.

**Критерии включения:** юношеский возраст (16—24 года); первая госпитализация по поводу шизотипического расстройства (F21) или манифестного психотического приступа при шизофрении (F20), длительность заболевания менее 5 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии не включения:** наличие коморбидных психиатрических диагнозов, соматической или неврологической патологии, затрудняющей проведение обследования, выраженные клинически значимые негативные симптомы, отказ от участия в исследовании.

Все больные обследовались на этапе подготовки к выписке из стационара для исключения влияния острой психопатологической симптоматики на результаты исследования.

Применялись шкала Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) и шкала депрессии Гамильтона (HDRS). На этапе обследования пациентов средний балл по шкале PANSS составил  $<70$  (средние значения  $57,6 \pm 18,7$ ), средний балл по шкале HDRS —  $<7$  ( $5,3 \pm 1,8$ ).

В группу контроля вошли учащиеся старших классов и студенты университета без психических заболеваний. Все участники заполняли информированное согласие на проведение исследования, данные испытуемых были анонимизированы.

В качестве задания участникам было предложено посмотреть «Фильм о грушах» Уоллеса Чейфа [19] — небольшой фильм (5 мин 55 с) без речи, но со звуками окружающей среды — параллельно комментируя все происходящее на экране как можно подробнее. Сразу после просмотра участники исследования должны были пересказать увиденное на экране. Речь испытуемых записывалась на диктофон для дальнейшей обработки.

При анализе референции большую роль играет стимульный материал, так как от числа персонажей и сюжета референция зависит напрямую. Методика комментирования и пересказа, основанная на одном материале, позволяет сравнивать нарративы испытуемых, отражая индивидуальные особенности, а не особенности стимула. Кроме того, задания комментирования и пересказа могут требовать участия различных когнитивных функций, что позволяет анализировать речь испытуемых в отличающихся условиях и отслеживать особенности речи, отражающие характерные для каждого из типов заданий затруднения.

В рамках настоящего исследования рассматривались записи пересказа фильма как наиболее независимого с точки зрения референции задания. Отсутствие видеоряда, задающего структуру нарратива при репортаже, приближает пересказ фильма к естественным условиям.

На этапе обработки данных было необходимо выделить все упоминания референтов. В данной работе мы выделяли все упоминания действующих лиц, таких как мальчик, садовник, мужчина с козой, девочка и группа мальчиков. В тексте отмечались все случаи использования референциальных средств, в том числе нулевая референция (Ø). В примере (1) приведен фрагмент разметки с выделением нулевых референциальных выражений.

1. Мальчик приближается к садовнику, (.94) Ø проезжает мимо корзины, Ø останавливается... У мальчика красный велосипед (1.14) с выгнутой рамой, к слову. Ø Кладет велосипед рядом с деревом...

Для каждого употребления редуцированных референциальных средств (местоимений и нулевой референции) высчитывалось расстояние в клаузах до antecedента. Как не соответствующие активации выделялись случаи употребления редуцированных референциальных средств на расстоянии 4 клауза и более до antecedента, так как на таком расстоянии референт зачастую активирован слабо, что в норме позволяет использовать только полные именные группы. Как аномальные учитывались и случаи ввода нового референта с использованием редуцированных средств.

Случаи референции, в которых референт не был однозначно определяем, отмечались отдельно как случаи референциального конфликта, подобным образом могли быть размечены не только неоднозначные употребления местоимений и нулевой референции, но в том числе и именных групп.

Исследование соответствовало всем положениям Хельсинкской декларации и было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ.

**Статистический анализ** полученных данных проводился в программах R и RStudio. Для определения нормальности распределения данных применялся критерий Шапиро—Уилка. Все данные имели ненормальное распределение, поэтому для определения достоверности различий между тремя группами применялся критерий Краскела—Уоллиса, для попарного сравнения использовался критерий Манна—Уитни.

## Результаты

Употребление редуцированных референциальных средств при пониженной активации референта нехарактерно для речи здоровых лиц, носителей русского языка, что позволяет предполагать, что данный параметр может быть актуальным для диагностирования наличия психического расстройства.

В примере (2) представлен фрагмент дискурса пациента с шизофренией. В нем упоминаются два персонажа, «человек» и «мальчик», упоминания первого персонажа выделены. После ввода полной именной группы «человек» говорящий употребляет в следующей клаузе местоимение «он» и затем переключается на другого персонажа, для повторного ввода референта на большом расстоянии от предыдущего упоминания используется редуцированное референциальное средство — местоимение «ему».

2. Снова картина как человек собирает... груши. Он их срывает. Человек на заднем плане — мальчик едет на велосипеде. Он в шляпе в ээ... рубашке, каком-то тоже своеобразном платке. Вот он подъехал к ээ(.26) дереву. Ø Остановился. Ø Слез с велосипеда. Ø кладет велосипед. Видимо Ø крадет грушу. А нет, он, скорее всего, помогает ему.

Подобные употребления редуцированных референциальных средств на расстоянии 4 клауз и более до antecedента рассматриваются как нехарактерные для здоровых лиц особенности референциального выбора.

На **рис. 1** изображена диаграмма, отражающая распределение доли редуцированных референциальных средств при низкой активации референта в речи испытуемых при пересказе.

В распределении, представленном на графике, прослеживается ожидаемая тенденция. Доля употреблений редуцированных референциальных средств при пониженной активации референта возрастает от группы нормы к группе шизофрении, при этом в норме подобные ошибки практически не встречаются, а группа с шизотипическим расстройством занимает промежуточное положение.

Отличие трех групп по критерию Краскела—Уоллиса является статистически значимым ( $N=20,233, p<0,001$ ), а также выявлены различия между клиническими группами шизотипического расстройства и шизофрении по критерию Манна—Уитни ( $U=226, p=0,03781$ ).

Среднее значение доли исследуемых ошибочных употреблений в группе шизотипического расстройства составляет 2,24%, тогда как в группе шизофрении этот показатель в 2 раза больше — 4,81%. Кроме того, среди испытуемых с шизофренией употреблений редуцированных референциальных средств на увеличенном расстоянии до antecedента могут составлять до 20% всех употреблений, тогда как для группы шизотипического расстройства этот показатель всегда ниже.

Наблюдаемые отличия групп позволяют говорить о том, что употребление редуцированных референциальных средств при пониженной активации референта может являться показателем степени когнитивных нарушений и служить дополнительным средством дифференциальной диагностики шизофрении и шизотипического расстройства.

Еще одним важным параметром, которым характеризуется речь при расстройствах шизофренического спектра, является доля референциальных конфликтов. Референциальным конфликтом или референциальной неоднозначностью считается ситуация, при которой нельзя однозначно определить, к какому объекту или персонажу относится использованное в речи референциальное средство. Зачастую это происходит, когда несколько референтов имеют схожий коэффициент активации и говорящий выбирает недостаточно эксплицитное средство выражения, например местоимение или нулевую референцию. Ниже в фрагменте дискурса выделен пример референциальной неоднозначности:

3. Один мальчик заметил, что шляпа=

Тот мальчик, который ударился, уронил шляпу.

Потом он эту шляпу (.6) дал обратно ему.

В приведенном фрагменте (3) невозможно определить референтов употребленных местоимений без знания сюжета пересказываемого фильма. Установлено, что в речи пациентов с психическими заболеваниями референциальные конфликты встречаются значимо чаще, чем в речи здоровых лиц. Распределение доли референциальных конфликтов в речи испытуемых представлено на **рис. 2**.

На **рис. 2** отражено значительное увеличение доли референциальных конфликтов в речи испытуемых с шизофренией. Отличие трех групп является статистически значимым по критерию Краскела—Уоллиса ( $N=17,621, p<0,001$ ). Доля неоднозначных употреблений референциальных средств в речи пациентов с шизотипическим расстройством и ши-

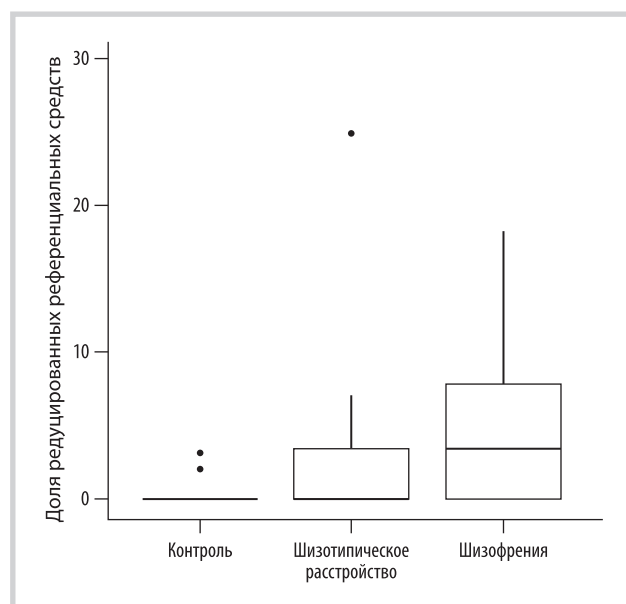


**Рис. 1.** Доля редуцированных референциальных средств при пересказе.

Здесь и на **рис. 2**: на диаграмме размаха линиями, выделенными полужирным шрифтом, обозначено медианное значение, вертикальные линии показывают разброс значений, а точки соответствуют выбросам в данных.

**Fig. 1.** The proportion of reduced reference means in the retelling.

Here and in **fig. 2**: in the boxplot, the lines in bold indicate the median value, the vertical lines show the spread of values, and the dots correspond to outliers in the data.

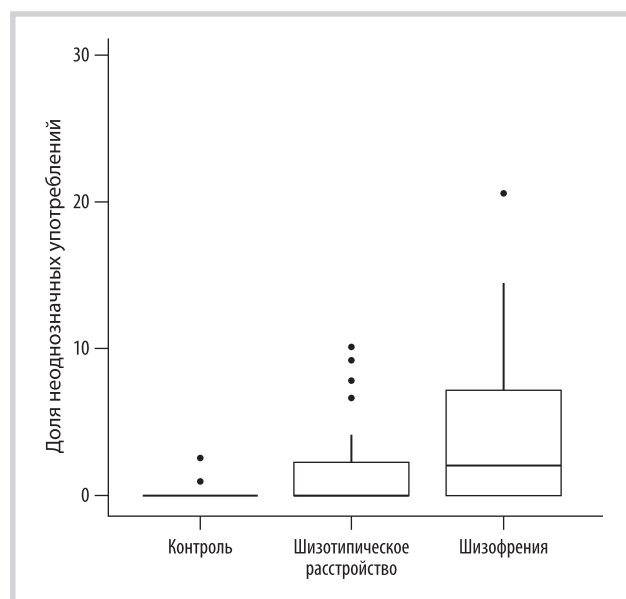


**Рис. 2.** Доля неоднозначных употреблений референциальных средств в речи испытуемых.

**Fig. 2.** The proportion of ambiguous use of reference means in the speech of the subjects.

зофренией статистически значимо не отличается, однако по критерию Манна—Уитни подтверждается наличие ожидаемой тенденции ( $U=247, p=0,09784$ ).

Полученные данные подтверждают результаты предыдущих исследований, в речи испытуемых с шизофренией

значимо чаще, чем в речи здоровых, встречаются референциальные конфликты, кроме того, наблюдается тенденция к большему количеству ошибок в этой группе относительно пациентов с шизотипическим расстройством.

## Обсуждение

Особенности речи, служащие диагностическим фактором для заболеваний шизофренического спектра [20], зачастую связываются с формированием выраженной негативной симптоматики на отдаленных этапах болезни. Однако установлено, что когнитивные нарушения, в том числе нарушения регуляторных функций, проявляются уже на ранних этапах шизофренического процесса и отражаются на речевой деятельности, в том числе на сложном процессе референциального выбора.

В схожих работах [13, 16] выявлялись случаи «аномального» употребления референциальных средств, тем не менее четких критериев выделения ошибок представлено не было. В ходе настоящего исследования был предложен критерий выделения несоответствующих норме употреблений редуцированных референциальных средств, равный расстоянию в четыре клаузы и более до антецедента референциального выражения.

Доля выделенных ошибочных употреблений в речи больных с расстройствами шизофренического спектра действительно оказалась значимо выше, чем в речи здоровых участников эксперимента. Кроме того, было выявлено значимое отличие по количеству ошибок между группами с шизофренией и шизотипическим расстройством. Наблюдаемое увеличение ошибок согласуется с представлением о шизотипическом расстройстве как модели доматифестной стадии развития шизофрении.

Неоднозначные употребления референциальных средств считаются характерными для речи пациентов с шизофренией [14, 15], это подтверждается и на материале данного исследования. Помимо отличия клинических групп от группы контроля, наибольшая доля ошибок характерна для пациентов с шизофренией, в то время как у большинства пациентов с шизотипическим расстройством подобные ошибки в речи не встречаются вообще. Описанная тенденция не подтверждается статистически, что можно связать с неоднородностью групп. Можно утверждать, что высокая доля подобных ошибок в речи характерна для пациентов с шизофренией, тогда как отсутствие референци-

альных конфликтов не может характеризовать психическое состояние говорящего.

**Ограничения исследования.** Выявленные ошибки референциального выбора подтверждают, что когнитивные нарушения при психических заболеваниях отражаются на речевых функциях, однако нельзя утверждать, что отсутствие характерных ошибок говорит о психическом здоровье, так как не у всех пациентов с расстройствами шизофренического спектра встречались характерные ошибки референциального выбора. Для выявления патогномичных аномалий речи при расстройствах шизофренического спектра необходимы дальнейшие исследования на больших выборках и с применением специфических методов диагностики когнитивных нарушений.

## Заключение

При лингвистическом анализе речи больных с расстройствами шизофренического спектра выявляется употребление редуцированных референциальных средств при пониженной активации референта, нехарактерное для речи здоровой нормы. При этом доля ошибок значительно больше у больных с шизофренией, чем с шизотипическим расстройством. Кроме того, речь пациентов с расстройствами шизофренического спектра характеризуется референциальными конфликтами. Полученные результаты могут служить дополнительным критерием дифференциальной диагностики заболеваний шизофренического спектра.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования — Омельченко М.А., Федорова О.В.; сбор и обработка материала — Тыщишина Т.Е., Кравчук М.С.; статистический анализ данных — Тыщишина Т.Е.; написание текста — Тыщишина Т.Е., Кравчук М.С., Омельченко М.А., Федорова О.В.; научное редактирование — Омельченко М.А., Федорова О.В. **Authors contribution:** study design and concept — Omelchenko M.A., Fedorova O.V.; data collection and processing — Tyshchishina T.E., Kravchuk M.S.; statistical analysis — Tyshchishina T.E.; text writing — Tyshchishina T.E., Kravchuk M.S., Omelchenko M.A., Fedorova O.V.; scientific editing — Omelchenko M.A., Fedorova O.V.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McCutcheon RA, Keefe RSE, McGuire PK. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Mol Psychiatry*. 2023;28(4):1902–1918. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01949-9>
2. Gebreegziabhere Y, Habatmu K, Mihretu A, et al. Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;272(7):1139–1155. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01416-6>
3. Карякина М.В., Сидорова М.Ю., Шмуклер А.Б. Нарушения речи у больных шизофренией. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2017;27(4):93–100.
4. Karyakina MV, Sidorova MYu, Shmukler AB. Speech disorders in patients with schizophrenia. *Sotsialnaia i Klinicheskaia Psikhiiatriia*. 2017;27(4):93–100. (In Russ.).
5. Orellana G, Slachevsky A. Executive functioning in schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2013;4:35. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00035>
6. Kibrik AA. *Reference in discourse*. Oxford University Press. 2011.
7. Cornblatt BA, Keilp JG. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1994;20(1):31–46. <https://doi.org/10.1093/schbul/20.1.31>

7. Gil-Berrozpe GJ, Segura AG, Sánchez-Torres AM, et al. Interrelationships between polygenic risk scores, cognition, symptoms, and functioning in first-episode psychosis: a network analysis approach. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2025;92:52-61. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.12.002>
8. Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6(4):348-357. <https://doi.org/10.1176/jnp.6.4.348>
9. Gold JM, Luck SJ. Working memory in people with schizophrenia. *Cognitive Functioning in Schizophrenia: Leveraging the RDoC Framework*. Springer International Publishing. 2022:137-152. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2022\\_381](https://doi.org/10.1007/7854_2022_381)
10. Beech A, Powell T, McWilliam J, et al. Evidence of reduced 'cognitive inhibition' in schizophrenia. *Br J Clin Psychol*. 1989;28(2):109-116. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1989.tb00821.x>
11. Bansal S, Gaspelin N, Robinson BM, et al. Oculomotor inhibition and location priming in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 2021;130(6):651-662. <https://doi.org/10.1037/abn0000683>
12. Shao Z, Roelofs A, Acheson DJ, et al. Electrophysiological evidence that inhibition supports lexical selection in picture naming. *Brain Res*. 2014;1586:130-142. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.07.009>
13. Chaves M, Mota N, Ribeiro S, et al. M190. Use of null pronouns in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2020;46(Suppl 1):S142. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa030.502>
14. Çokal D, Sevilla G, Jones WS, et al. The language profile of formal thought disorder. *npj Schizophr*. 2018;4(1):18. <https://doi.org/10.1038/s41537-018-0061-9>
15. Sevilla G, Rosselló J, Salvador R, et al. Deficits in nominal reference identify thought disordered speech in a narrative production task. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201545. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201545>
16. Rochester SR, Martin JR. *Crazy Talk: A Study of the Discourse of Schizophrenic Speakers*. Plenum Press; 1979.
17. Lieberman JA, First MB. Psychotic disorders. *N Engl J Med*. 2018;379(3):270-280. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1801490>
18. Смулевич А.Б. *Негативные расстройства в психопатологическом пространстве шизофрении*. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2023. (In Russ.). Smulevich AB. *Negativnye rasstrojstva v psihopatologicheskom prostranstve shizofrenii*. 2-e izd. M.: MEDpress-inform; 2023. (In Russ.).
19. Chafe W, ed. *The Pear Stories: Cognitive, Cultural, and Linguistic Aspects of Narrative Production*. Ablex; 1980.
20. Andreasen NC. Thought, language, and communication disorders: II. Diagnostic significance. *Arch Gen Psychiatry*. 1979;36(12):1325-1330. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1979.01780120055007>

Поступила 05.10.2025

Received 05.10.2025

Принята к печати 15.12.2025

Accepted 15.12.2025

## Сывороточная концентрация NOS1AP: связь с клиническим полиморфизмом шизофрении и метаболическим синдромом

© Юлия Вячеславовна Штернис<sup>1</sup>, Ирина Андреевна Меднова<sup>1</sup>, Дмитрий Александрович Петкун<sup>1</sup>, Елена Георгиевна Корнетова<sup>1</sup>, Светлана Александровна Иванова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ психического здоровья», «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить связи сывороточной концентрации NOS1AP (Nitric Oxide Synthase 1 Adaptor Protein) с клиническим полиморфизмом и компонентами метаболического синдрома (МС) у больных шизофренией.

**Материал и методы.** В исследование были включены 111 пациентов с шизофренией (F20 по МКБ-10) и 22 здоровых добровольца. Пациентам проводили комплексное клиническое, антропометрическое и лабораторное обследование. Концентрацию NOS1AP в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica v.12.0 и GraphPad Prism V. 8.0. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Концентрация NOS1AP в сыворотке крови пациентов с шизофренией оказалась статистически значимо выше, чем у здоровых лиц ( $p = 0,0025$ ). При оценке уровня данного белка в зависимости от ведущей симптоматики было обнаружено его повышение у пациентов с преобладанием в клинической картине негативной симптоматики ( $p = 0,0377$ ). У пациентов с длительностью заболевания 5 лет и более уровень NOS1AP оказался значимо выше, чем у пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет ( $p = 0,0162$ ). Тип течения шизофрении не оказывал существенного влияния на концентрацию NOS1AP ( $p = 0,4785$ ). Зарегистрировано статистически значимое повышение уровня NOS1AP в сыворотке крови пациентов с сопутствующим МС по сравнению с пациентами без МС ( $p = 0,0081$ ). У пациентов с абдоминальным ожирением концентрация NOS1AP в сыворотке крови была выше, чем у пациентов с нормальным объемом талии ( $p = 0,043$ ). Статистически значимых различий по уровню NOS1AP в зависимости от наличия артериальной гипертензии или дислипидемии не было выявлено.

**Заключение.** Обнаруженные закономерности позволяют предположить существование общего патофизиологического механизма, опосредованного NOS1AP, связывающего психопатологию с метаболическими нарушениями.

**Ключевые слова:** шизофрения, ген NOS1AP, метаболический синдром.

### Информация об авторах:

Штернис Ю.В. — <https://orcid.org/0009-0006-7315-0984>, e-mail: yulyashternis@yandex.ru

Меднова И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8057-3305>, e-mail: irinka145@yandex.ru

Петкун Д.А. — <https://orcid.org/0009-0008-1878-5084>, e-mail: substantia\_p@mail.ru

Корнетова Е.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-5179-9727>, e-mail: ekometova@outlook.com

Иванова С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>, e-mail: ivanovaniipz@gmail.com

**Автор, ответственный за переписку:** Штернис Ю.В. — e-mail: yulyashternis@yandex.ru

### Как цитировать:

Штернис Ю.В., Меднова И.А., Петкун Д.А., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Сывороточная концентрация NOS1AP: связь с клиническим полиморфизмом шизофрении и метаболическим синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(3):167–173. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126031167>

## Serum NOS1AP concentration: association with clinical schizophrenia polymorphism and metabolic syndrome

© Y.V. Shternis<sup>1</sup>, I.A. Mednova<sup>1</sup>, D.A. Petkun<sup>1</sup>, E.G. Kornetova<sup>1</sup>, S.A. Ivanova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Mental Health of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia;

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

### Abstract

**Objective.** To study the associations of the serum concentration of NOS1AP (Nitric Oxide Synthase 1 Adaptor Protein) with clinical polymorphism and components of metabolic syndrome (MS) in patients with schizophrenia.

**Material and methods.** 111 patients with schizophrenia (F20 according to ICD-10) and 22 healthy volunteers were included in the study. Patients underwent a comprehensive clinical, anthropometric, and laboratory examination. Serum NOS1AP was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical data were processed using Statistica v.12.0 and GraphPad Prism v.8.0. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** Serum NOS1AP levels in schizophrenia patients were significantly higher than in healthy subjects ( $p=0.0025$ ). Also, NOS1AP was higher in patients with a predominance of negative symptoms ( $p=0.0377$ ). In patients with a disease duration of 5 years or more, NOS1AP was significantly higher than in those with less than 5 years ( $p=0.0162$ ). The type of schizophrenia had no significant effect on NOS1AP levels ( $p=0.4785$ ). A statistically significant increase in serum NOS1AP levels was observed in patients with concomitant MS compared with those without MS ( $p=0.0081$ ). In patients with abdominal obesity, serum NOS1AP levels were higher than in those with normal waist circumference ( $p=0.043$ ). There were no statistically significant differences in NOS1AP levels depending on the presence of hypertension or dyslipidemia.

**Conclusion.** The found patterns suggest a common pathophysiological mechanism mediated by NOS1AP linking psychopathology to metabolic disorders.

**Keywords:** schizophrenia, NOS1AP gene, metabolic syndrome.

#### Information about the authors:

Shternis Y.V. — <https://orcid.org/0009-0006-7315-0984>, e-mail: yulyashternis@yandex.ru

Mednova I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8057-3305>, e-mail: irinka145@yandex.ru

Petkun D.A. — <https://orcid.org/0009-0008-1878-5084>, e-mail: substantia\_p@mail.ru

Kornetova E.G. — <https://orcid.org/0000-0002-5179-9727>, e-mail: ekornetova@outlook.com

Ivanova S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>, e-mail: ivanovaniipz@gmail.com

**Corresponding author:** Shternis Y.V. — e-mail: yulyashternis@yandex.ru

#### To cite this article:

Shternis YV, Mednova IA, Petkun DA, Kornetova EG, Ivanova SA. Serum NOS1AP concentration: association with clinical schizophrenia polymorphism and metabolic syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(3):167–173. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126031167>

Шизофрения представляет собой тяжелое хроническое психическое расстройство, характеризующееся клиническим полиморфизмом и высокой частотой коморбидной соматической патологии. Одним из наиболее частых и опасных последствий как самого заболевания, так и длительной нейролептической терапии считается развитие метаболического синдрома (МС). Распространенность МС у пациентов с шизофренией значительно превышает показатели в общей популяции [1]. У пациентов с шизофренией в 2,8–3,5 раза чаще, чем в общей популяции, отмечается избыточная масса тела и в 1,2–1,5 раза — ожирение [2]. Развитие метаболических нарушений напрямую способствует увеличению смертности от сердечно-сосудистых патологий и сахарного диабета 2 типа (СД2), которая у больных шизофренией превышает среднепопуляционные показатели в 2,3 и 2,7 раза соответственно [3]. В связи с этим необходим поиск биологических маркеров, ассоциированных с коморбидностью психических и метаболических расстройств, для разработки стратегий персонализированной профилактики и терапии.

Одним из ключевых генов-кандидатов, связывающих шизофрению и метаболические нарушения, является *NOS1AP* (Nitric Oxide Synthase 1 Adaptor Protein), кодирующий адаптерный белок нейрональной NO-синтазы (nNOS) [4]. Генетические исследования продемонстрировали ассоциацию нескольких полиморфных вариантов гена *NOS1AP* с риском развития шизофрении в различных популяциях [5, 6]. Считается, что данные варианты могут усиливать экспрессию гена *NOS1AP*. Помимо психических расстройств, полиморфизмы *NOS1AP* также ассоциированы с метаболическими нарушениями, включая ожирение, дислипидемию, СД2, а также с удлинением интервала QT и повышенным риском внезапной сердечной смерти [7–9].

NOS1AP состоит из трех доменов: N-концевого РТВ-домена, центрального домена и C-концевого PDZ-связывающего домена, посредством которого он связывается с nNOS [9]. При активации NMDA-рецепторов глутаматом ионы кальция поступают в нейрон и связыва-

ются с кальмодулином, активируя nNOS. nNOS связана с NMDA-рецептором через белок PSD-95, что обеспечивает эффективное производство NO. В свою очередь NO также регулирует глутаматергическую передачу. nNOS, являющаяся основным источником NO в нервной системе, также экспрессируется в скелетной мускулатуре, гладких мышцах сосудов, клетках поджелудочной железы, и некоторых других тканях [10]. NO играет ключевую роль в «нейрососудистом сопряжении», обеспечивающем энергетические потребности нейронов [11], а также участвует в центральной регуляции артериального давления [10].

NOS1AP может конкурировать с PSD-95 и «отделять» nNOS от рецептора. Таким образом, комплекс nNOS/PSD-95/NMDAR и белок NOS1AP критически важны для физиологической функции NO в мозге, и их дисфункция, предположительно, вовлечена в развитие шизофрении [5]. С помощью сетевого анализа установлено, что «интерактом» рецептора NMDA может занимать ключевое значение в патологии шизофрении [12]. Также выявлено, что NOS1AP способен регулировать динамику актина и развитие дендритов нейронов [13]. Нарушение регуляции актинового цитоскелета может привести к нарушению развития нервной системы. Кроме того, предполагается, что nNOS, NOS1AP и p38MAP-киназа вовлечены в эксайтотоксичность. При эксайтотоксическом стрессе NOS1AP рекрутируется к nNOS, активируя путь MKK3–p38MAPK, что приводит к гибели нейронов [14].

NOS1AP является важным молекулярным звеном, интегрирующим нарушения сигнальных путей NO, инсулина и кальция в различных тканях. Дисбаланс NO, наблюдаемый при эндотелиальной дисфункции (одной из ключевых компонентов МС), может приводить к образованию свободных радикалов и развитию окислительного стресса, что способствует развитию МС [15].

Считается, что nNOS может подавлять приток кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы и таким образом влиять на продукцию инсулина [16]. Печень является важной мишенью для инсулина, и накопление жира в пе-

чени тесно связано с развитием инсулинорезистентности и СД2. У мышей с диет-индуцированным ожирением нокаут гена *NOS1AP* приводил к нарушению чувствительности к глюкозе, инсулину и пирувату, а также способствовал накоплению липидов в печени. Напротив, сверхэкспрессия данного белка улучшала чувствительность к инсулину и снижала содержание триглицеридов в печени [17].

Важным аспектом является роль *NOS1AP* в регуляции электрофизиологии сердца. Установлено, что полиморфизмы гена *NOS1AP* ассоциированы с изменением продолжительности интервала QT, повышенным риском фатальных аритмий и внезапной сердечной смерти [7, 8, 18]. Примечательно, что этот риск потенциально усугубляется на фоне терапии психотропными препаратами (нейролептиками, антидепрессантами) [19]. Это создает основу для гипотезы о синергическом неблагоприятном эффекте генетической предрасположенности и фармакотерапии.

Несмотря на убедительные доказательства связи *NOS1AP* с патогенезом шизофрении, его вклад в развитие клинических проявлений шизофрении и метаболических нарушений у данной категории пациентов изучен недостаточно.

Цель исследования — установление связи сывороточной концентрации *NOS1AP* с клиническим полиморфизмом и компонентами МС у больных шизофренией.

## Материал и методы

В исследование включали больных шизофренией, которые проходили стационарное лечение в отделении эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. В контрольную группу вошли психически и соматически здоровые добровольцы, сопоставимые по полу и возрасту с пациентами.

**Критерии включения:** подписание пациентом информированного согласия на исследование; верифицированный диагноз шизофрении по МКБ-10; возраст 18—55 лет; принадлежность пациента к европеоидной расе; отсутствие нарушений скелетного остова, органической, неврологической и тяжелой соматической патологии, приводящей к органной недостаточности; длительный (более 6 мес) прием антипсихотической терапии.

**Критерии исключения:** нежелание участвовать в настоящем исследовании; синдром зависимости от психоактивных веществ; наличие острых и хронических инфекционных, воспалительных, аутоиммунных заболеваний.

Тяжесть психического состояния верифицировали по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) [20] в адаптированной русской версии (SCI-PANSS) [21]. Всем пациентам измеряли объем талии, рост и массу тела, высчитывали индекс массы тела (ИМТ). Окружность талии измеряли посередине между нижними краями ребер и гребнем подвздошной кости.

МС устанавливали на основании критериев, предложенных Международной федерацией диабета — IDF, 2005 [22]: абдоминальное ожирение: окружность талии  $\geq 94$  см у мужчин или  $\geq 80$  см у женщин; гипертриглицеридемия: уровень триглицеридов (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л; снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)  $< 1,03$  ммоль/л у мужчин или  $< 1,29$  ммоль/л у женщин; артериальная гипертензия: артериальное давление  $\geq 130/85$  мм рт.ст.; гипергликемия: уровень глюкозы в плазме крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л. Пациенты, получавшие

противодиабетические препараты, антигипертензивные средства или статины, считались отвечающими критерию компонента по 5, 4 или 3 соответственно.

Кровь для биохимических исследований отбирали через локтевую венепункцию натощак после 12-часового голодания. В образцах сыворотки крови измеряли уровень глюкозы, ТГ, общего холестерина (ОХС), ЛПВП колориметрическим ферментативным методом с использованием стандартных коммерческих наборов («Cormay», Польша). Концентрацию *NOS1AP* в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа («FineTest», Китай).

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в положениях Хельсинкской декларации 1964 г. (пересмотренной в 1975, 2013 гг.), и протоколом, одобренным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (№165 от 18 сентября 2023 г.).

**Статистический анализ** выполнен с использованием программного обеспечения Statistica for Windows V.12.0 и GraphPad Prism V. 8.0. Полученные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха — Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. Качественные данные представлены частотными показателями в абсолютных и относительных единицах —  $n$  (%). Проверку на согласие распределения с нормальным законом проводили по критерию Колмогорова—Смирнова. Множественные сравнения трех и более независимых выборок количественных признаков, не соответствующих нормальному закону распределения, выполнялись при помощи критерия Краскела—Уоллиса. Парные сравнения выполнялись с помощью критерия Манна—Уитни. Пороговый уровень статистической значимости  $p=0,05$ .

## Результаты

Всего было обследовано 111 больных шизофренией и 22 психически и соматически здоровых добровольца. Характеристика исследуемых групп представлена в **таблице**.

При сравнении общей группы пациентов с группой здоровых индивидов по уровню *NOS1AP* в сыворотке крови выявлены статистически значимые различия: концентрация *NOS1AP* у больных шизофренией была выше, чем в контрольной группе ( $p=0,0025$ ). Далее нами была проведена оценка содержания *NOS1AP* в зависимости от клинического полиморфизма шизофрении. У пациентов с преобладанием в клинической картине негативной симптоматики сывороточный уровень *NOS1AP* оказался выше, чем у пациентов с преобладанием позитивной симптоматики ( $p=0,0377$ ). Тип течения шизофрении не оказывал существенного влияния на уровень *NOS1AP* ( $p=0,4785$ ). Также мы оценили концентрацию *NOS1AP* в зависимости от длительности заболевания: до и после 5 лет. Пятилетний временной промежуток выбран в связи с тем, что первые 5 лет течения шизофрении связывают с наиболее выраженными биологическими нарушениями и долгосрочным клинкофункциональным прогнозом заболевания [23]. Так, у пациентов с длительностью заболевания 5 лет и более уровень *NOS1AP* оказался значимо выше, чем у пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет ( $p=0,0162$ ). Полученные результаты отражены на **рис. 1**.

В ходе корреляционного анализа были обнаружены статистически значимая положительная корреляция слабой силы между концентрацией *NOS1AP* и длительностью заболевания ( $r=0,240$ ,  $p=0,012$ ). Корреляций между уров-

Демографические и клинические данные исследуемых групп  
Demographic and clinical data of the study groups

| Показатель                                                   | Пациенты с шизофренией<br>(n=111) | Контрольная группа<br>(n=22) |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Пол, n (%)                                                   |                                   |                              |
| мужчины                                                      | 51 (56)                           | 9 (41)                       |
| женщины                                                      | 60 (55)                           | 13 (59)                      |
| Возраст, годы                                                | 35 [30; 44]                       | 38 [28; 46]                  |
| Возраст манифестации шизофрении, годы                        | 23,5 [20; 29]                     | —                            |
| Длительность заболевания, годы                               | 10 [4; 16]                        | —                            |
| Сумма баллов по субшкале позитивных симптомов PANSS          | 21 [17; 25]                       | —                            |
| Сумма баллов по субшкале негативных симптомов PANSS          | 25 [21; 28]                       | —                            |
| Сумма баллов по субшкале общепсихологических симптомов PANSS | 50 [45; 56]                       | —                            |
| Общий балл по PANSS                                          | 96,5 [87; 104]                    | —                            |
| Длительность базовой терапии, годы                           | 4 [1; 12]                         | —                            |
| Фармакологический профиль нейролептиков, n (%)               |                                   |                              |
| Конвенциональные                                             | 38 (34,5)                         | —                            |
| Атипичные                                                    | 73 (65,5)                         | —                            |
| Хлорпромазиновый эквивалент, мг                              | 350 [200; 558,5]                  | —                            |

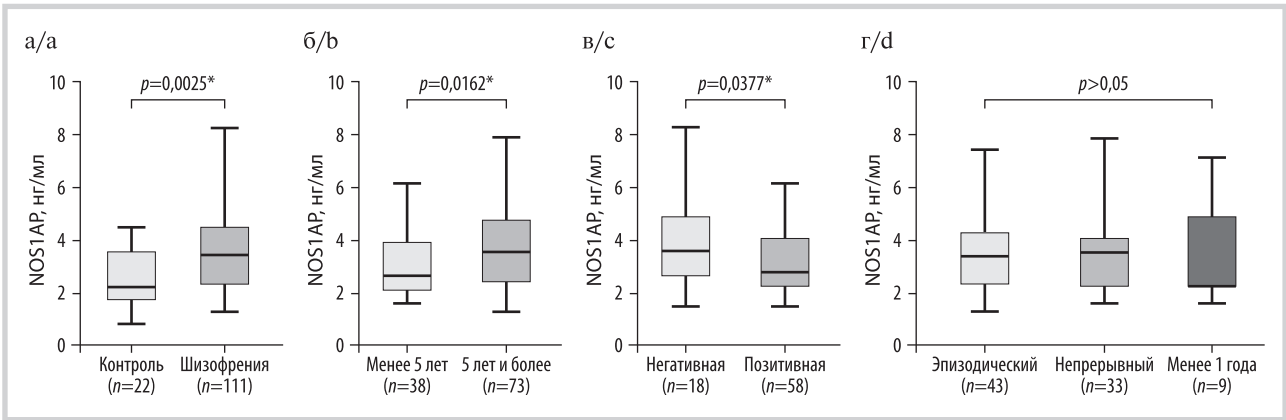


**Рис. 1. Концентрация NOS1AP в сыворотке крови при различной клинической картине шизофрении.**  
а — контрольная группа здоровых лиц vs пациенты с шизофренией; б — длительность шизофрении менее 5 лет vs 5 лет и более; в — ведущая негативная vs позитивная симптоматика; г — эпизодический vs непрерывный тип течения vs длительность заболевания менее 1 года с невозможностью установления типа течения.

**Fig. 1. Serum NOS1AP levels in patients with various clinical presentations of schizophrenia.**  
a — control group of healthy individuals vs. patients with schizophrenia; b — duration of schizophrenia less than 5 years vs. 5 years or more; c — predominant negative vs. positive symptoms; d — episodic vs. persistent type vs. duration of the disease less than 1 year with unknown type.

нем NOS1AP, длительностью базовой терапии и дозой антипсихотиков, выраженной в хлорпромазиновом эквиваленте, не было обнаружено ( $p>0,05$ ).

Следующим этапом нашего исследования было изучение концентрации NOS1AP в зависимости от наличия у больных шизофренией МС и его отдельных компонентов. Зарегистрировано статистически значимое повышение уровня NOS1AP в сыворотке крови пациентов с сопутствующим МС по сравнению с пациентами без МС ( $p=0,0081$ ). У пациентов с абдоминальным ожирением концентрация NOS1AP в сыворотке крови была выше, чем у пациентов с нормальным объемом талии ( $p=0,043$ ). Статистически значимых различий по уровню NOS1AP в зависимости от наличия артериальной гипертензии или дислипидемии зарегистрировано не было (рис. 2).

В ходе корреляционного анализа были обнаружены статистически значимые положительные корреляции слабой силы между концентрацией NOS1AP и объемом талии ( $r=0,2819$ ,  $p=0,004$ ) и ИМТ ( $r=0,2609$ ,  $p=0,009$ ).

### Обсуждение

В настоящем исследовании впервые представлены данные об уровне сывороточной концентрации белка NOS1AP у пациентов с шизофренией с учетом клинической картины заболевания, включая тип течения, длительность заболевания, характер преобладающей симптоматики и наличие сопутствующего МС. Комплексный анализ указанных взаимосвязей ранее не проводился и в литературе не описан.

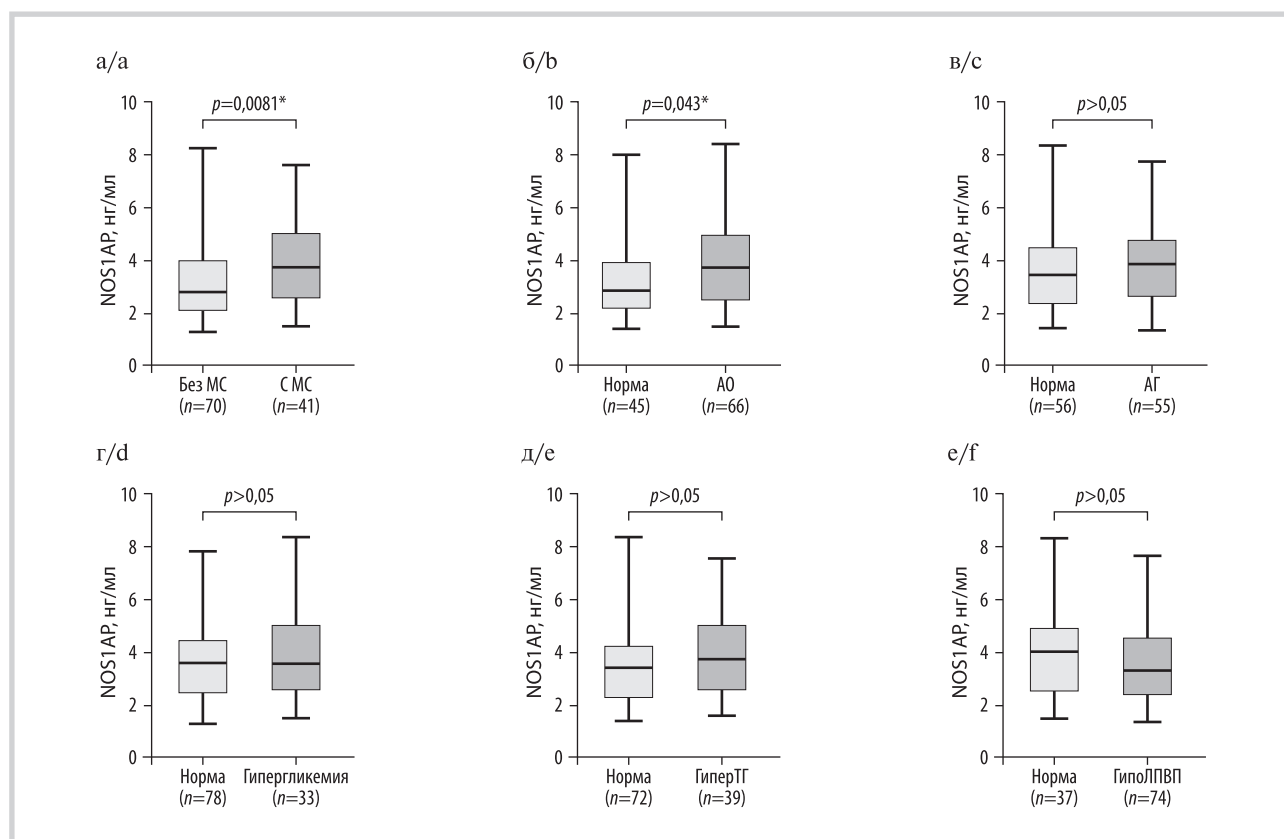


**Рис. 2. Концентрация NOS1AP в сыворотке крови в зависимости от наличия у больных шизофренией МС и его компонентов.**

а — больные шизофренией без МС vs. больные шизофренией с МС; б — пациенты с нормальным объемом талии vs. пациенты с абдоминальным ожирением (АО); в — пациенты с нормальным артериальным давлением vs. пациенты с артериальной гипертензией (АГ); г — пациенты с нормальным уровнем глюкозы в крови vs. пациенты с гипергликемией; д — пациенты с нормальным уровнем триглицеридов в крови vs. пациенты с гипертриглицеридемией; е — пациенты с нормальным уровнем липопротеинов высокой плотности в крови vs. пациенты со сниженным уровнем липопротеинов высокой плотности.

**Fig. 2. Serum NOS1AP levels depending on the presence of MS and its components in schizophrenia patients.**

а — schizophrenia patients without MS vs. schizophrenia patients with MS; б — patients with normal waist circumference vs. patients with abdominal obesity (AO); в — patients with normal blood pressure vs. patients with hypertension; г — patients with normal blood glucose vs. patients with hyperglycemia; д — patients with normal blood triglycerides vs. patients with hypertriglyceridemia; е — patients with normal levels of high-density lipoproteins vs. patients with low levels of high-density lipoproteins.

Наши данные демонстрируют статистически значимое повышение концентрации NOS1AP в сыворотке крови у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровым контролем ( $p=0,0025$ ). Это согласуется с данными о повышенных уровнях мРНК и белка NOS1AP в посмертных образцах дорсолатеральной префронтальной коры у пациентов с шизофренией [13]. Хотя молекулярные механизмы, лежащие в основе повышения сывороточного уровня NOS1AP, требуют дальнейшего изучения, можно предположить несколько объяснений. Во-первых, повышенная концентрация может быть следствием дисфункции гематоэнцефалического барьера и нейродегенеративных процессов, сопровождающих заболевание, что приводит к выходу цитозольного белка NOS1AP в системный кровоток. Во-вторых, причиной может быть изначально патологическая гиперэкспрессия NOS1AP как фактор, predisposing к развитию шизофрении [24]. Основываясь на известных взаимодействиях между NOS1AP, nNOS и NMDAR, можно предположить, что гиперэкспрессия NOS1AP, нарушая связь между nNOS и NMDA, приводит к изменениям, согласующимся с гипотезой о гипофункции NMDA при шизофрении [25, 26].

Сывороточный уровень NOS1AP повышен у пациентов с длительностью заболевания 5 лет и более ( $p=0,0162$ ), а так-

же с ведущей негативной симптоматикой ( $p=0,0377$ ), что указывает на потенциальную возможность использования данного показателя как маркера хронизации шизофрении; кроме того, это может свидетельствовать о прогрессировании патологических изменений, вызванных дисрегуляцией NOS1AP. В то же время уровень NOS1AP не различался между группами с эпизодическим и непрерывным типом течения шизофрении ( $p=0,4785$ ).

Также было выявлено повышение уровня NOS1AP у пациентов с шизофренией и сопутствующим МС ( $p=0,0081$ ) или абдоминальным ожирением ( $p=0,043$ ). Кроме того, обнаружены значимые положительные корреляции с антропометрическими показателями (ИМТ, объем талии). Этот результат согласуется с ранее полученными нами данными об ассоциациях полиморфных вариантов NOS1AP (rs12143842 и rs10494366) с МС и ожирением [27, 28]. Мы расширяем эти представления, показывая, что сывороточный уровень NOS1AP может служить маркером метаболических нарушений при шизофрении.

Таким образом, вероятно существование общего патофизиологического механизма, опосредованного NOS1AP и связывающего психопатологию и метаболические нарушения. На уровне мозга дисрегуляция NOS1AP нарушает nNOS-сигналинг и функцию NMDA-рецепторов, спо-

собствуя нейровоспалению и эксайтотоксичности, что лежит в основе психотической симптоматики. На периферии (сердечно-сосудистая система, печень, скелетные мышцы) дисрегуляция NOS1AP нарушает инсулиновую сигнализацию и липидный обмен, увеличивает риск кардиоваскулярных нарушений, приводя к развитию МС.

## Заключение

Проведенное исследование выявило значимое повышение сывороточной концентрации белка NOS1AP у пациентов с шизофренией, подтверждающее его участие в патогенезе заболевания. Повышенный уровень NOS1AP ассоциирован с большей длительностью заболевания и преобладанием негативной симптоматики, что свидетельствует об его участии в процессах хронизации и прогрессирования шизофрении, а также может рассматриваться как потенциальный маркер риска неблагоприятного течения заболевания. Выявлена значимая ассоциация концентрации NOS1AP с метаболическими нарушениями — его уровень был выше у пациентов с МС и абдоминальным ожирением. Полученные данные позволяют предположить существование общего патофизиологического механизма, опосредованного NOS1AP и связывающего психопатологию с метаболическими нарушениями через дисфункцию nNOS-сигналинга и NMDA-рецепторов в ЦНС, а также нарушение инсулиновой сигнализации и липидного обмена на периферии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Salari N, Maghami N, Ammari T, et al. Global prevalence of metabolic syndrome in schizophrenia patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Prevention*. 2024;45(6):973-986. <https://doi.org/10.1007/s10935-024-00798-8>
2. Балашова А.В., Мачехина Л.В., Мамлеева Д.В. и др. Метаболические последствия антипсихотической терапии: состояние проблемы и возможные пути ее решения. *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(4):431-441. Balashova AV, Machekhina LV, Mamleeva DV, et al. Metabolic adverse effects of antipsychotics: the state of the problem and management options. *Ozhirenie i metabolism*. 2022;19(4):431-441. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet12935>
3. Денисов Е.М. Распространенность метаболического синдрома у больных шизофренией. *Журнал психиатрии и медицинской психологии*. 2012;1(28):100-108. Denysov EM. Prevalence of the metabolic syndrome in the patients with schizophrenia. *Zhurnal psikiatrii i medicinskoj psichologii*. 2012;1(28):100-108. (In Russ.). <https://journal.dnmu.ru/index.php/Psychiatry/article/view/1405>
4. Matiiv AB, Moskalenko SE, Sergeeva OS, et al. NOS1AP interacts with  $\alpha$ -synuclein and aggregates in yeast and mammalian cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(16):9102. <https://doi.org/10.3390/ijms23169102>
5. Freudenberg F, Althoff A, Reif A. Neuronal nitric oxide synthase (NOS1) and its adaptor, NOS1AP, as genetic risk factors for psychiatric disorders. *Genes, Brain and Behavior*. 2015;14(1):46-63. <https://doi.org/10.1111/gbb.12193>
6. Nasyrova RF, Moskalova PV, Vaiman EE, et al. Genetic factors of nitric oxide's system in psychoneurologic disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(5):1604. <https://doi.org/10.3390/ijms21051604>
7. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А. и др. Влияние метаболического синдрома и его отдельных компонентов на продолжительность интервала QTc у больных шизофренией с разными вариантами носительства гена адаптерного белка синтазы оксида азота-1. *Психиатрия*. 2025;23(2):48-56.
8. Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Штернис Ю.В., Меднова И.А., Петкун Д.А., Корнетова Е.Г., Иванова С.А.; сбор и обработка материала — Штернис Ю.В., Меднова И.А., Петкун Д.А., Корнетова Е.Г.; статистический анализ данных — Штернис Ю.В., Меднова И.А., Петкун Д.А.; написание текста — Штернис Ю.В., Меднова И.А., Петкун Д.А.; научное редактирование — Корнетова Е.Г., Иванова С.А.
9. Authors contribution: study design and concept — Shternis Y.V., Mednova I.A., Petkun D.A., Kornetova E.G., Ivanova S.A.; data collection and processing — Shternis Y.V., Mednova I.A., Petkun D.A., Kornetova E.G.; statistical analysis — Shternis Y.V., Mednova I.A., Petkun D.A.; text writing — Shternis Y.V., Mednova I.A., Petkun D.A.; scientific editing — Kornetova E.G., Ivanova S.A.
10. Работа поддержана грантом Российского научного фонда №23-75-10088 «Роль антиоксидантных ферментов и синтаз оксида азота в механизмах формирования метаболического синдрома при шизофрении», <https://rscf.ru/project/23-75-10088/> The study was supported by Russian Science Foundation Grant No. 23-75-10088 «The Role of Antioxidant Enzymes and Nitric Oxide Synthases in the Mechanisms of Metabolic Syndrome Development in Patients with Schizophrenia», <https://rscf.ru/project/23-75-10088/>
11. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflicts of interest.
12. Galkin SA, Kornetova EG, Mednova IA, et al. The Effect of Metabolic Syndrome and its Individual Components on the Duration of the QTc Interval in Different Gene Carriers of the Nitric Oxide Synthase-1 Adapter Protein Gene in Patients with Schizophrenia. *Psichiatriya*. 2025;23(2):48-56. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-2-48-56>
13. Орлов П.С., Иванощук Д.Е., Иванова А.А. и др. Исследование ассоциаций полиморфизмов генов KCNN2 и NOS1AP с внезапной сердечной смертью. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(10):59-63. Orlov PS, Ivanoshchuk DE, Ivanova AA, et al. Association of polymorphisms KCNN2 and NOS1AP with sudden cardiac death. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2018;(10):59-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-59-63>
14. Кузнецова Л.А., Басова Н.Е. Роль адаптерного белка нейрональной NO-синтазы в патогенезе метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):34-49. Kuznetsova LA, Basova NE. The role of the neural NO synthase adapter protein in the pathogenesis of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. 2023;43(5):34-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/SSMJ20230504>
15. Куркин Д.В., Абросимова Е.Е., Бакулин Д.А. и др. Модуляция активности различных синтаз оксида азота в качестве подхода к терапии эндотелиальной дисфункции. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):130-153. Kurkin DV, Abrosimova EE, Bakulin DA, et al. Activity modulation of various nitric oxide synthases as an approach to endothelial dysfunction therapy. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2):130-153. (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-2-130-153>
16. Lourenco CF, Laranjinha J. Nitric oxide pathways in neurovascular coupling under normal and stress conditions in the brain: strategies to rescue aberrant coupling and improve cerebral blood flow. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:729201. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.729201>
17. Языкова А.Б., Новоселова А.Э., Царьков И.Е. и др. Идентификация биомаркеров шизофрении с помощью методов масс-спектрометрии

- (обзор литературы). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2023;1(118):71-81.
- Yazykova AB, Novoselova AE, Tsarkov IE, et al. Identification of biomarkers of schizophrenia using mass spectrometry methods (literature review). *Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii*. 2023;1(118):71-81. (In Russ.). [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1\(118\)-71-81](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-71-81)
13. Hernandez K, Swiatkowski P, Patel MV, et al. Overexpression of isoforms of nitric oxide synthase 1 adaptor protein, encoded by a risk gene for schizophrenia, alters actin dynamics and synaptic function. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2016;10:6. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00006>
14. Li LL, Ginet V, Liu X, et al. The nNOS-p38MAPK pathway is mediated by NOS1AP during neuronal death. *The Journal of Neuroscience*. 2013;33(19):8185-8201. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4578-12.2013>
15. Jansson PA. Endothelial dysfunction in insulin resistance and type 2 diabetes. *Journal of Internal Medicine*. 2007;262(2):173-183. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01830.x>
16. Nasykhova YA, Tonyan ZN, Mikhailova AA, et al. Pharmacogenetics of type 2 diabetes: progress and prospects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(18):6842. <https://doi.org/10.3390/ijms21186842>
17. Mu K, Sun Y, Zhao Y, et al. Hepatic nitric oxide synthase 1 adaptor protein regulates glucose homeostasis and hepatic insulin sensitivity in obese mice depending on its PDZ binding domain. *EBioMedicine*. 2019;47:352-364. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.033>
18. Ronchi C, Bernardi J, Mura M, et al. NOS1AP polymorphisms reduce NOS1 activity and interact with prolonged repolarization in arrhythmogenesis. *Cardiovascular Research*. 2021;117(2):472-483. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa036>
19. Лиманкина И.Н. Синдром удлиненного интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии. *Вестник аритмологии*. 2008;52(52):66-71.
- Limankina IN. Long QT interval syndrome and problems of safety of psychopharmacotherapy. *Vestnik aritmologii*. 2008;52(52):66-71. (In Russ.). <https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/369>
20. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1987;13(2):261-276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
21. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М. 2001. Mosolov SN. Scales of psychometric assessment of schizophrenia symptoms and the concept of positive and negative disorders. М. 2001. (In Russ.).
22. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome — a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-480. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
23. Шмуклер А.Б. Шизофрения. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. Shmukler AB. Shizophrenia. М.: GEOTAR-Media. 2017. (In Russ.).
24. Delorme R, Betancur C, Scheid I, et al. Mutation screening of NOS1AP gene in a large sample of psychiatric patients and controls. *BMC Medical Genetics*. 2010;11:108. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-108>
25. Xu B, Wratten N, Charych EI, et al. Increased expression in dorsolateral prefrontal cortex of CAPON in schizophrenia and bipolar disorder. *PLoS Medicine*. 2005;2(10):e263. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020263>
26. Snyder MA, Gao WJ. NMDA hypofunction as a convergence point for progression and symptoms of schizophrenia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2013;7:31. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00031>
27. Mednova IA, Pozhidaev IV, Tiguntsev VV, et al. NOS1AP gene variants and their role in metabolic syndrome: a study of patients with schizophrenia. *Biomedicines*. 2024;12(3):627. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030627>
28. Тигунцев В.В., Меднова И.А., Петкун Д.А. и др. Полиморфизм гена NOS1AP и жировая компонента тела у пациентов с шизофренией: поиск ассоциаций. *Молекулярная биология*. 2025;59:101-108. Tiguntsev VV, Mednova IA, Petkun DA, et al. NOS1AP gene polymorphism and body fat in patients with schizophrenia: a search for associations. *Molekulyarnaya biologiya*. 2025;59:101-108. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0026893324700730>

Поступила 21.11.2025

Received 21.11.2025

Принята к печати 15.12.2025

Accepted 15.12.2025

## Дроп-атаки: диагностические перекресты и редкие причины

© Елена Геннадьевна Менделевич<sup>1</sup>, Энвер Ибрагимович Богданов<sup>1</sup>, Татьяна Алексеевна Михайлова<sup>1</sup>,  
Алсу Газинуровна Ахунова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», Казань, Россия

### Резюме

Дроп-атаки — широко известный термин для обозначения внезапных падений без утраты сознания. В последние годы данный термин стал использоваться расширительно — для пароксизмов, обусловленных различными факторами, протекающих как без утраты сознания, так и с утратой, что во многом пересекается с другими состояниями транзиторных потерь сознания. В статье представлен современный взгляд на разнообразие этиологического спектра дроп-атак. Также приведено клиническое наблюдение пациента, у которого анализ причин многократных, повторяющихся пароксизмов установил редкую этиологию дроп-атак в виде мальформации Киари 1. Обсуждаются особенности диагностики дроп-атак при мальформации Киари 1, а также проводится дифференциальная диагностика данных состояний.

**Ключевые слова:** дроп-атаки, мальформация Киари 1, транзиторные потери сознания.

### Информация об авторах:

Менделевич Е.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-6829-7942>, e-mail: emendel@mail.ru

Богданов Э.И. — <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>, e-mail: enver\_bogdanov@mail.ru

Михайлова Т.А. — <https://orcid.org/0009-0001-7204-0365>, e-mail: mikhaylovatanya98@mail.ru

Ахунова А.Г. — <https://orcid.org/0009-0008-7337-4712>, e-mail: fragaria5@rambler.ru

**Автор, ответственный за переписку:** Менделевич Е.Г. — e-mail: emendel@mail.ru

### Как цитировать:

Менделевич Е.Г., Богданов Э.И., Михайлова Т.А., Ахунова А.Г. Дроп-атаки: диагностические перекресты и редкие причины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026; 126(3):174–179. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126031174>

## Drop attacks: diagnostic crossovers and rare causes

© E.G. Mendelevich<sup>1</sup>, E.I. Bogdanov<sup>1</sup>, T.A. Mikhailova<sup>1</sup>, A.G. Akhunova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

### Abstract

Drop attacks are a well-known term for sudden falls without loss of consciousness. In recent years, this term has been used extensively to describe paroxysms caused by various factors, with or without loss of consciousness, which largely overlap with other conditions characterized by transient loss of consciousness. The article presents a modern view of the etiological spectrum of drop attacks. A clinical case is also presented, in which analysis of the causes of multiple, recurrent paroxysms established a rare etiology for drop attacks: a Chiari malformation type 1. The features of diagnosing drop attacks in Chiari malformation type 1 are discussed, and the differential diagnosis of these conditions is described.

**Keywords:** drop attacks, Chiari malformation type 1, transient loss of consciousness.

### Information about the authors:

Mendelevich E.G. — <https://orcid.org/0000-0002-6829-7942>, e-mail: emendel@mail.ru

Bogdanov E.I. — <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>, e-mail: enver\_bogdanov@mail.ru

Mikhailova T.A. — <https://orcid.org/0009-0001-7204-0365>, e-mail: mikhaylovatanya98@mail.ru

Akhunova A.G. — <https://orcid.org/0009-0008-7337-4712>, e-mail: fragaria5@rambler.ru

**Corresponding author:** Mendelevich E.G. — e-mail: emendel@mail.ru

### To cite this article:

Mendelevich EG, Bogdanov EI, Mikhailova TA, Akhunova AG. Drop attacks: diagnostic crossovers and rare causes. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026; 126(3):174–179. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126031174>

Традиционно для описания кратковременных внезапных пароксизмальных состояний, сопровождающихся падением без явной потери сознания, используется термин «дроп-атаки». Отличительные особенности дроп-атак — отсутствие провокации каким-либо определенным стимулом, резкое развитие без предварительных ощущений/предвестников. Базовыми характеристиками также являются развитие их во время стояния или ходьбы и быстрый возврат к исходному состоянию с полным восстановлением в течение секунд или минут. Обычно не происходит распознанной потери сознания, и событие запоминается. Выделение термина «дроп-атаки» («падающей капли») и описание предполагаемого механизма связано с именем J. Sheldon (1960) [1], который применил его в отношении падений с сохранным сознанием у пожилых пациентов. Предполагаемые механизмы J. Sheldon и его последователями трактовались с точки зрения возрастных двусторонних изменений структур ЦНС, прежде всего мозжечка и ретикулярной формации ствола мозга. Важной составляющей этих механизмов являются системы, ответственные за физиологию поддержания осанки и антигравитационных сил мышц туловища и ног, дисфункция которых проявляется резкой потерей мышечного тонуса [2]. Согласно статистике, на дроп-атаки приходится около 25% из 500 случаев падений у пожилых пациентов [1]. Дроп-атаки представляют серьезную проблему пожилого возраста, что, с одной стороны, связано с значительными трудностями этиологической дифференциации, а с другой — с возможностями серьезной угрозы травматизации или смерти.

Среди возможных механизмов пароксизмов падения у пожилых пациентов на протяжении многих десятилетий существует концепция развития дроп-атак как одного из проявлений патологии вертебрально-базилярной системы, относящейся к группе компрессионного воздействия на позвоночные артерии и объединенной общим термином «синдром позвоночной артерии». В основе синдрома позвоночной артерии лежит транзиторная гипоперфузия с ишемией структур мозгового ствола при поворотах головы, обусловленная наличием дегенеративных изменений позвоночника, в частности спондилеза. Несмотря на сохраняющуюся популярность термина в практическом здравоохранении, отсутствуют однозначное определение и классификация синдрома позвоночной артерии, в том числе в МКБ-10. Исторически существовали множественные обозначения рецидивирующих эпизодов патологии вертебрально-базилярной системы, представляющие во многом перекрывающиеся клинические состояния — синдром Унтерхарншайдта, задний шейный симпатический синдром и др., которые практически не используются в современной мировой литературе. Разнородность этих состояний, отсутствие строгой научной доказательности позволяют предполагать переоценку роли компрессии позвоночных артерий в генезе дроп-атак. В случаях транзиторной ишемии кортикоспинальных трактов или ретикулярной формации приступ падения редко бывает изолированным признаком и обычно сопровождается другими симптомами нарушения кровообращения [3]. Одной из очень редких причин возможного падения (с утратой сознания) является Bow Hunter's Syndrome (синдром лучника) при котором вращение головы и шеи вызывает динамическую компрессию доминирующей позвоночной артерии, что

приводит к недостаточному кровоснабжению головного мозга и развитию нарушений зрения, головокружению, обмороку, тошноте, головной боли и другим симптомам с самостоятельным регрессом после возвращения головы в нейтральное положение [4].

Одним из базовых критериев оценки падения как дроп-атаки традиционно являлось отсутствие нарушения сознания. Однако резонным сомнением такого ключевого признака может служить частая невозможность определения уровня сознания в столь кратковременный период падения и возможная ложность оценки как самого больного, так и свидетеля. В связи с этим Европейское общество кардиологов рекомендует рассматривать любое необъяснимое падение как эпизод потери сознания [5].

Новый этап развития термина «дроп-атаки» значительно расширил его толкование за пределами как начального определения — внезапных падений без потери сознания, так и предполагаемых механизмов — вовлечения структур ЦНС, отвечающих за постуральный тонус и равновесие. Современные представления о дроп-атаках подчеркивают, что данный синдром не имеет четкого определения, может протекать как без утраты, так и с утратой сознания [6]. Во многом такой подход объясняется трудностями идентификации состояния сознания во время пароксизма, недостаточной ясностью предполагавшихся ранее механизмов дроп-атаки и пониманием вариативности их этиологии. Главным пунктом нового взгляда является переход от нозологического понимания термина «дроп-атака» к позиции клинического фенотипа или симптома, являющегося возможным проявлением различных заболеваний и результатом различных патофизиологических механизмов. Подобный пересмотр синдрома внезапных падений, безусловно, оправдан открывшимися новыми диагностическими возможностями фенотипа дроп-атак. Это направляет на расширенную диагностику множественных возможных этиологических факторов, а при их исключении — на диагностику идиопатической дроп-атаки с гипотетически предполагаемыми механизмами нарушения центральной регуляции тонуса и антигравитационных сил. Отмечается значительная переоценка диагноза идиопатических дроп-атак, когда при тщательных клинических исследованиях обнаруживались их причины, в частности сердечные заболевания у пожилых пациентов [6].

Среди возможных причин приступов с клиническим фенотипом дроп-атаки рассматриваются пресинкопе и синкопе кардиального и некардиального генеза (вазовагальные, синдром каротидного синуса, ортостатические), транзиторная ишемия в вертебрально-базилярной системе, отолитовые кризы Тумаркина при болезни Меньера, катаплексия, функциональные (психические) расстройства и т.д. [6–10]. Сходный клинический фенотип имеют эпилептические пароксизмы (атонические приступы с потерей постурального тонуса и миоклонические). Редкими причинами является краниоцервикальная патология в виде опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ), области большого затылочного отверстия и мальформация Киари I (МКI) [7]. Безусловно, существующие трудности этиологического определения внезапных падений у пожилых должны предполагать оценку множественных факторов риска или их комбинации, включая патологию опорно-двигательной системы, головокружение, нарушения ходьбы и равновесия, наличие когнитивных расстройств, саркопении, астении, прием некоторых лекарственных препаратов.

Имеются различия в причинных факторах дроп-атак у пожилых и молодых пациентов. В группе молодого возраста наиболее высокую частоту имеют функциональные (диссоциативные) приступы падения [10], которые протекают с не истинной, а кажущейся для пациента потерей сознания. В группах пожилых значительно преобладают сердечно-сосудистые причины, составляющие более  $\frac{1}{2}$  всех случаев, а также вестибулярная патология, которая часто вызывает обмороки, иногда без типичного головокружения [6].

Ряд исследователей считают переоцененной в качестве причины дроп-атак роль кардиогенного фактора и в то же время недооцененной роль миоклонуса [7]. Обсуждение роли кортикального рефлекторного миоклонуса в генезе падения представляется следующим образом [11]. Приступ падения может провоцироваться спотыканием или другим внезапным событием с развитием реакции испуга, последующим миоклоническим рывком, за которым следует акинетический период из-за торможения стволом мозга тонического сокращения антигравитационных мышц [7, 11]. У пациентов в возрасте старше 65 лет описан миоклонус, появляющийся только в вертикальном положении (орто-статический миоклонус), который в части случаев сочетался в клинической картине с прогрессирующими нарушениями ходьбы, а у  $\frac{1}{3}$  пациентов не имел других клинических симптомов, кроме внезапных падений [12].

Существующая неопределенность современной трактовки термина «дроп-атаки», описывающей их как приступы как падения, так и краткой потери сознания, во многом приводит к перекрытию с термином «транзиторная потеря сознания». По определению клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов, последняя представляет состояние истинной или кажущейся потери сознания, сопровождающейся потерей восприятия, амнезии пациентом периода нахождения в бессознательном состоянии и характеризующейся нарушением контроля моторных функций, потерей реактивности и короткой длительностью [5]. Сам по себе термин также является синдромальным и включает синкопальные (кардиогенные и некардиогенные) и несинкопальные (эпилепсия, психогенные/функциональные, а также редкие причины, такие как подключичный синдром обкрадывания, транзиторная ишемическая атака в вертебрально-базилярной системе, МК1) состояния [5].

Таким образом, имеются определенная неудовлетворенность современным пониманием термина «дроп-атаки», его разграничением от других типов падений, этиологический перекрест с состояниями транзиторной потери сознания. Во многом это связано с частой невозможностью четкой сортировки пароксизмов, в связи с чем значительное количество случаев остается необъясненным, с нередким определением их как криптогенных.

Приводим историю наблюдения 65-летнего пациента.

### Клиническое наблюдение

Больной Х., 65 лет. Жалобы на эпизоды внезапных падений из вертикального положения стоя или сидя продолжительностью менее 5 с, с последующим мгновенным восстановлением моторных и психических функций, осознанности, без постприступной дезориентации, отсутствием во время падения судорог, пены изо рта, прикуса язы-

ка и непроизвольного мочеиспускания. Больной и свидетели приступа скорее предполагали отсутствие утраты сознания, однако, со слов пациента, она была возможна на «доли секунд». Пациент падал вперед, с высоты своего роста, прямо, без обмякания тела. Подобные приступы возникали в любое время без четких определенных триггеров. Затем подобные приступы появились и в положении лежа, когда «какая-то сила выбрасывала» пациента с кровати с последующим падением на пол и мгновенным восстановлением, без явной утраты осознанности. Во время приступа не наблюдалось изменения окраски кожных покровов, пототделения, уровня артериального давления и пульса.

Первые симптомы заболевания возникли с 2009 г. (в возрасте 49 лет). Частота приступов составляла от 6 до 10 в месяц. Во время падений неоднократно получал травмы головы и туловища. В одном из случаев — субдуральную гематому и ушиб головного мозга, в связи с чем был оперирован. При многократных консультациях у неврологов и кардиологов был установлен диагноз синкопальных/пароксизмальных расстройств неясного генеза. С учетом расширенного дифференциального скрининга многократно назначались различные диагностические исследования: электроэнцефалография (ЭЭГ) с депривацией сна, ЭКГ, ЭХО-кардиография, холтеровское мониторирование, суточное мониторирование артериального давления, по результатам которых отклонений от нормы выявлено не было. По данным медицинской документации, патологии в неврологическом статусе также выявлено не было. В 2010 г. на МРТ головного мозга обнаружено наличие МК1 с эктопией миндалин мозжечка ниже уровня большого затылочного отверстия на 12 мм.

В связи с исключением иных причин пароксизмов и с учетом недостаточно определенного их характера в отношении возможного эпилептического генеза пациенту была назначена стандартная пробная терапия противоэпилептическими препаратами с оценкой возможного купирования приступов. Последовательно назначались вальпроевая кислота до 2000 мг/сут, затем ламотриджин до 200 мг/сут, однако частота приступов оставалась примерно такой же. В ходе очередной госпитализации в 2013 г. повторно было проведено тщательное обследование с изучением лабораторных и инструментальных методик для исключения эпилептогенного, синкопального, кардиогенного генеза данных состояний (оценивались данные ЭКГ, холтер-ЭКГ, тилт-теста, ЭЭГ-видео-мониторинга, а также проб на раздражение каротидного синуса). Учитывая отсутствие эффекта от противоэпилептических препаратов в прошлом, отсутствия кардиологической патологии и других причин, способных вызвать подобные синкопы, был сделан вывод о том, что данные падения могут быть проявлениями МК1 — редкого, но известного в литературе клинического проявления этой патологии, требующей хирургической тактики ведения пациента.

В 2014 г. проведено оперативное лечение по поводу МК1 — декомпрессивная трепанация ЗЧЯ с резекцией дужки С<sub>1</sub> позвонка и пластикой краниовертебрального перехода лоскутом из надкостницы.

После проведенной операции в течение 3—4 мес отмечал улучшение состояния в виде полного прекращения приступов, а затем плавное ухудшение с возобновлением внезапных приступов падений частотой до 6 раз в месяц.



**МРТ от 05.2025. Состояние после оперативного вмешательства — декомпрессии ЗЧЯ.**

Эктопия миндалин мозжечка в коронарной проекции до 9 мм слева и до 3 мм справа. МР-признаки кистозно-глиозных изменений правой лобной доли (состояние после удаления субдуральной гематомы).

**MRI dated May 2025. Post-surgery condition (decompression of the posterior cranial fossa).**

Cerebellar tonsil ectopy in the coronal view up to 9 mm on the left and up to 3 mm on the right. MR signs of cystic gliosis in the right frontal lobe (condition after removal of subdural hematoma).

С 2014 г. до настоящего периода 2025 г. находился под наблюдением нашей клиники, где в течение 8 эпизодов госпитализаций после оперативного лечения вновь проводился поиск причин падений. Так, для исключения кардиогенного генеза пароксизмальных состояний больному был установлен кардиомониторинг Reveal на 1 мес, который не зафиксировал данных за аритмогенный генез падений. Оценка метаболических расстройств, гипогликемии патологии не выявила. С учетом сохранения приступов падения, отсутствия кардиальной и иной патологии, неопределенности диагностики эпилептической природы состояний вновь ставился вопрос о пробной терапии противосудорожными препаратами. В связи с этим в эти же годы периодически получал ламотриджин 300 мг/сут, а также препараты других групп — топирамат до 200 мг/сут, зонисамид до 200 мг/сут, прием которых не сопровождался отчетливым уменьшением пароксизмов падения. Анализируя количество падений пациента в месяц, важно отметить сохранение эпизодов падений на фоне приема противосудорожных препаратов, а также отсутствие отрицательной динамики после самостоятельной отмены препаратов.

На момент последней госпитализации (в 2025 г.) частота приступов составляла до 5 раз в месяц. Приступы фиксировались в стационаре с развитием их как в вертикальном положении, так и в горизонтальном. Из анамнеза жизни известно, что пациент в последние годы на фоне заболевания стал злоупотреблять алкоголем. Заболевания и травмы: гипертоническая болезнь, аденома предстательной железы, субдуральная гематома правого полушария (операция от 2010 г.), травма грудной клетки, перелом верхней трети правой бедренной кости (операция от 2022 г.), апноэ во сне.

В неврологическом статусе на момент поступления (от 2025 г.): пациент эмоционально лабилен, слабодушен, фон настроения снижен. Нистагма нет. Задняя стенка глотки нечувствительна, язычок по средней линии, несколько опущен с двух сторон. Иной патологии черепных нервов не выявлено. Мышечный тонус в конечностях сохранен. Проприо-рефлексы с рук и ног оживлены, D=S. В пробе Ромберга легкая неустойчивость, патологии при выполнении пальце-носовой и пяточно-коленной проб нет. Снижение когнитивных функций: общий балл по МоСА-тесту — 21, по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) — 24, по батарее лобной дисфункции (FAB) — 16 баллов.

МРТ (от 05.2025; 1,5 Тл) (см. рисунок): состояние после декомпрессии ЗЧЯ. Эктопия миндалин мозжечка в коронарной проекции слева до 9 мм, справа до 3 мм. МР-признаки кистозно-глиозных изменений правой лобной доли, состояние после удаления субдуральной гематомы. МРТ по эпипротоколу (3 Тл): состояние после декомпрессионной трепанации ЗЧЯ по поводу МК1. Посттравматические изменения правой височной и лобной долей. Умеренная симметричная корковая атрофия. Проведенный тилт-тест: на 3-й минуте ортостаза мышечная гипотония без утраты сознания при нормальных показателях артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Дуплексное сканирование: признаки стенозирующего атеросклероза экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (бифуркации обеих общих сонных артерий 20—25%, устья обеих внутренних сонных артерий 20—25%); на интракраниальном уровне нарушений проводимости нет, в функциональных пробах с поворотами головы патологии не выявлено. ЭЭГ-видеомониторинг (10 ч) проводился дважды: эпилептиформной ак-

тивности, эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов не выявлено.

Заключительный диагноз: пароксизмальные состояния неэпилептического генеза (дроп-атаки) у больного с МК1. Состояние после декомпрессии ЗЧЯ с наличием остаточной эктопии миндалин мозжечка. Энцефалопатия смешанного генеза (дисциркуляторная, посттравматическая) с наличием когнитивного снижения, вестибулярно-атактического синдрома. Двусторонняя нейросенсорная тугоухость. Последствия закрытой черепно-мозговой травмы (субдуральной гематомы, ушиба). Гипертоническая болезнь 3 ст. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Синдром апноэ во сне.

Таким образом, анализ данного случая и длительная история дифференциальной диагностики, отвергнувшая иные причины внезапных падений больного, положительная динамика с полным отсутствием дроп-атак в течение 3—4 мес после проведенного нейрохирургического вмешательства позволяют нам рассмотреть версию МК1 как причины пароксизмов. Постепенное увеличение частоты падений, наличие на повторных МРТ признаков увеличения степени протрузии миндалин в большое затылочное отверстие ставит вопрос недостаточной эффективности проведенной декомпрессивной операции ЗЧЯ.

Известными клиническими проявлениями МК1 являются стволые, мозжечковые и ликвородинамические расстройства с проявлениями в виде головных болей, головокружения, атаксии, нистагма или патологии черепных нервов. Внезапные падения при МК1 являются крайне редкой патологией, встречающейся примерно у 3% пациентов, с описанным в литературе клиническим фенотипом — синкопе, т.е. приступов с утратой сознания в сопровождении снижения мышечного тонуса, но обычно без изменения артериального давления и пульса [13, 14]. Обычно наличие синкопе сопряжено с другими проявлениями МК1, каковых не было выявлено у пациента. Среди провоцирующих моментов развития синкопе предполагается важная роль временного повышения внутричерепного давления во время маневра Вальсальвы (например, во время кашля, чиханья, поднятия тяжестей или другого напряжения). Возможны ортостатическая провокация обмороков при МК1, возникающих при изменении позы (например, при вставании). Указывается, что традиционная диагностика нейрогенной ортостатической гипотензии с помощью проведения тилт-теста не всегда может быть эффективной [15]. Механизмы развития синкопе при МК1 недостаточно ясны и имеют множество гипотетически предполагаемых версий. Вероятнее, это компрессионные факторы со сдавлением невральноем содержимого тесной ЗЧЯ, приводящие к воздействию на восходящие системы ретикулярной формации среднего мозга, кардиореспираторных центров или их эфферентных/афферентных путей, а также к окклюзии сосудов и ишемии ствола моз-

га [15, 16]. Подобными механизмами объясняют и наличие центрального апноэ в клинической картине МК1, которое также имелось в статусе пациента [16]. Верификация роли МК1 в качестве механизма синкопе была многократно продемонстрирована в описаниях клинического разрешения симптомов после выполнения декомпрессивной операции. В представленном наблюдении также имелась несомненная ремиссия пароксизмов падений после операции. Это ставит в настоящем вопросы о необходимости и возможности повторного оперативного вмешательства, которое находится в рамках обсуждения.

Анализируя клинический фенотип падений в описанном случае, прежде всего хочется отметить несоответствие известному варианту синкопе при МК1, протекающему, в отличие от представленного случая, с утратой сознания, мышечного тонуса, а также при наличии триггерных факторов. В представленном описании падения сопровождались сохранностью или даже, возможно, кратким повышением мышечного тонуса в клинической картине падений, что особенно ярко проявлялось «выбросом» тела больного с кровати (а не скатыванием или сползанием). В объяснение подобного факта можно привести данные исследований, продемонстрировавших усиление мышечного тонуса при стимуляции нижней ретикулярной формации моста, латерального вестибулярного ядра и вестибулоспинального тракта и снижение мышечного тонуса при стимуляции медиальной части ретикулярной формации продолговатого мозга и нисходящих волокон тракта [16].

Таким образом, анализ литературы и представленное клиническое наблюдение демонстрируют существующие трудности терминологической, этиологической оценки внезапных падений у пожилых. В диагностике дроп-атаки необходимо руководствоваться симптоматическим принципом анализа клинического феномена с многофакторной дифференциацией этиологии. В то же время демонстрация редкой причины пароксизмальных падений в виде МК1 дополняется необычным клиническим фенотипом в данном случае, что расширяет спектр привычных представлений, связанных с синкопальными состояниями при МК1.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования — Менделевич Е.Г., Богданов Э.И.; сбор и обработка материала — Менделевич Е.Г., Михайлова Т.А., Ахунова А.Г.; написание текста — Менделевич Е.Г., Михайлова Т.А.; научное редактирование — Менделевич Е.Г.

**Authors contribution:** study design and concept — Mendelevich E.G., Bogdanov E.I.; data collection and processing — Mendelevich E.G., Mikhailova T.A., Akhunova A.G.; text writing — Mendelevich E.G., Mikhailova T.A.; scientific editing — Mendelevich E.G.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sheldon JH. On the Natural History of Falls in Old Age. *Br Med J*. 1960; 10;2(5214):1685-1690.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.2.5214.1685>
- Greenwood R, Hopkins A. An attempt to explain the mechanism of drop attacks. *J Neurol Sci*. 1982;57(2-3):203-208.  
[https://doi.org/10.1016/0022-510x\(82\)90027-2](https://doi.org/10.1016/0022-510x(82)90027-2)
- Lima Neto AC, Bittar R, Gattas GS, et al. Pathophysiology and Diagnosis of Vertebrobasilar Insufficiency: A Review of the Literature. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2017;21(3):302-307.  
<https://doi.org/10.1055/s-0036-1593448>
- Rastogi V, Rawls A, Moore O, et al. Rare Etiology of Bow Hunter's Syndrome and Systematic Review of Literature. *Vasc Interv Neurol*. 2015;8(3):7-16.
- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883-1948.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>
- Manford E, Garg A, Manford M. Drop attacks: a practical guide. *Pract Neurol*. 2024;24(2):106-113.  
<https://doi.org/10.1136/pn-2023-003791>
- Lance JW, Waller SE. Drop attacks of the elderly. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(6):720-723.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319484>
- Ishiyama G, Ishiyama A, Baloh RW. Drop attacks and vertigo secondary to a non-meniére otologic cause. *Arch Neurol*. 2003;60(1):71-75.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.60.1.71>
- Parry SW, Kenny RA. Drop attacks in older adults: systematic assessment has a high diagnostic yield. *Am Geriatr Soc*. 2005;53(1):74-78.  
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53013.x>
- Hoeritzauer I, Carson AJ, Stone J. «Cryptogenic Drop Attacks» revisited: evidence of overlap with functional neurological disorder. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(7):769-776.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317396>
- Hallett M, Chadwick D, Marsden CD. Cortical reflex myoclonus. *Neurology*. 1979;29(8):1107-1125.  
PMID: 572498.  
<https://doi.org/10.1212/wnl.29.8.1107>
- Glass GA, Ahlskog JE, Matsumoto JY. Orthostatic myoclonus: a contributor to gait decline in selected elderly. *Neurology*. 2007;68(21):1826-1830.  
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260225.46732.af>
- Prilipko O, Dehdashti AR, Zaim S, et al. Orthostatic intolerance and syncope associated with Chiari type I malformation. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(7):1034-1036.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.048330>
- Сурженко И.Л., Менделевич Е.Г. Симптоматика изолированной мальформации Киари I и сочетанной с сирингомиелией. *Казанский медицинский журнал*. 2009;90(1):23-26.  
Surzhenko II, Mendelevich EG. Symptoms of isolated Chiari I malformation and Chiari I malformation combined with syringomyelia. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2009;90(1):23-26. (In Russ.).  
<https://cyberleninka.ru/article/n/simptomatika-izolirovannoy-malformat-sii-kiari-1-i-sochetannoy-s-siringomieliey>
- Shin HS, Kim JA, Kim DS, et al. Type I Chiari malformation presenting orthostatic syncope who treated with decompressive surgery. *Korean J Pediatr*. 2016;59 (Suppl 1):149-151.  
<https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.11.S149>
- Ashby P, Andrews C, Knowles L, et al. Pyramidal and extrapyramidal control of tonic mechanisms in the cat. *Brain*. 1972;95(1):21-30.  
<https://doi.org/10.1093/brain/95.1.21>

Поступила 30.09.2025

Received 30.09.2025

Принята к печати 11.12.2025

Accepted 11.12.2025

**Одинак Мирослав Михайлович**  
*(к 80-летию со дня рождения член-корреспондента  
Российской академии наук)*

**Odinak Miroslav Mikhailovich**  
*(on the 80<sup>th</sup> birthday of a corresponding member of the Russian Academy of Sciences)*



Одинак Мирослав Михайлович родился 19 января 1946 г. в селе Боривцы Кицманского района Черновицкой области в семье крестьян. После окончания средней школы в 1963 г. поступил в Черновицкий медицинский институт, где проучился 4 года, а затем продолжил образование на военно-медицинском факультете Саратовского медицинского института. С 1969 г. проходил службу в войсковом звене в должности старшего врача — начальника медицинского пункта частей Военно-воздушных сил в поселке Сеща Брянской области.

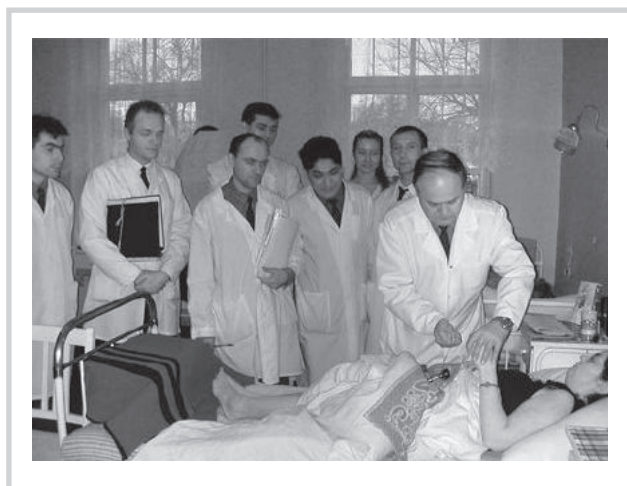
В 1973 г. поступил в клиническую ординатуру при кафедре нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, после окончания которой был назначен на должность старшего ординатора клиники нервных болезней (1975 г.), затем последовательно занимал должности преподавателя кафедры нервных болезней (1979 г.), старшего преподавателя кафедры нервных болезней (1990 г.).

В 1994 г. был назначен на должность начальника кафедры нервных болезней — главного невропатолога Минобороны России, с 2006 г. — заведующий кафедрой нервных болезней — главный невролог Минобороны России, с 2014 г. по настоящее время — профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

На протяжении 20 лет профессор М.М. Одинак как главный специалист Минобороны России выполнял большую организационную работу по совершенствованию оказания неврологической помощи в лечебных учреждениях Вооруженных сил Российской Федерации, руководил подготовкой военных неврологов, научно-исследовательской работой в округах и на флотах. По инициативе М.М. Одинака в госпиталях округов и флотов были созданы отделения для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Были изданы учебное пособие «Военная неврология» (2004 г.), «Указания по военной неврологии и психиатрии» (2007 г.).

Кафедра является единственным высшим учебным заведением в стране, где ведется систематическая подготовка военных неврологов, особое внимание традиционно уделяется вопросам неотложной неврологической помощи. В 1994—2014 гг. на кафедре нервных болезней была активно продолжена педагогическая работа в рамках подготовки врачей для Вооруженных сил Российской Федерации, квалификационных циклов, интернатуры и ординатуры по подготовке военных и гражданских врачей по специальности «неврология», циклы рефлексотерапии, мануальной терапии, функциональной диагностики.

Бережное отношение к наследию и стремление к созидательной деятельности позволили Мирославу Михайловичу сохранить и укрепить позиции кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова как одного из ведущих неврологических учебных и научно-практических центров России. При его непосредственном участии возросла коечная емкость клиники. В 1995 г. было



**М.М. Одинак проводит обход в отделении клиники нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, 2011 г.).**

**M.M. Odinak's rounds in the department of the clinic of nervous diseases of the S.M. Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, 2011).**



**М.М. Одинак с сотрудниками кафедры и клиники на парадной лестнице кафедры и клиники нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, 2002 г.).**

**M.M. Odinak with the staff of the department and the clinic on the front staircase of the department and the clinic of nervous diseases of the S.M. Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, 2002).**

открыто отделение реанимации и интенсивной терапии клиники нервных болезней на 10 коек. В тот период времени в Российской Федерации не существовало отдельной реанимации и интенсивной терапии исключительно для пациентов неврологического профиля. В 1998 г. в штат клиники нервных болезней было введено отделение дневного стационара на 20 коек. Также в клинике были открыты дневной стационар клиники нервных болезней на 20 коек; отделение традиционной медицины клиники нервных болезней с кабинетами психотерапии, рефлексотерапии, мануальной терапии; отделение функциональной диагностики клиники нервных болезней с кабинетами нейрофункциональных исследований, ультразвуковых исследований, доплерографии, исследо-

вания функции вегетативной нервной системы; физиотерапевтическое отделение с водолечебницей; в 2013 г. — отделение видео-ЭЭГ-мониторинга и отделение полисомнографии.

11 декабря 2005 г. сотрудниками клиники была успешно проведена первая в Санкт-Петербурге операция системного тромболиза с использованием тканевого активатора плазминогена в острейшем периоде ишемического инсульта. При активном участии Мирослава Михайловича впервые в Российской Федерации была проведена высокодозная иммуносупрессивная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых кровяных клеток для лечения рассеянного склероза (1999 г.), впервые в Российской Федерации была применена аутологичная трансплантация стволовых клеток для лечения бокового амиотрофического склероза (2007 г.), впервые в мире была проведена аутологичная трансплантация дендритных клеток для лечения рассеянного склероза (2007 г.).

Мирослав Михайлович Одинак — основатель научной школы Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова «Изучение заболеваний и травм нервной системы» (1994 г.), является признанным лидером в научно-исследовательской работе по всем актуальным проблемам современной неврологии: сосудистая патология нервной системы, нейродегенеративные заболевания, демиелинизирующие заболевания нервной системы, эпилепсия, черепно-мозговая травма и ее последствия, когнитивные нарушения, нервно-мышечные заболевания, поражение периферических отделов нервной системы, нарушения в вегетативной нервной системе, неврологические проявления при наркомании, реабилитация неврологических пациентов и т.д.

Выполненные М.М. Одиным в 1980—1994 гг. клинико-экспериментальные исследования, посвященные многофакторному травматическому воздействию на нервную систему, отличаются фундаментальностью и уникальны по глубине проработки вопросов патоморфологии и патогенеза военной травмы. Результаты исследований освещены в кандидатской (1980 г.) и докторской («Неврология сочетанной черепно-мозговой травмы», 1995 г.) диссертациях. В 1995 г. М.М. Одинак получил ученое звание профессора и был отмечен почетным званием «Заслуженный врач Российской Федерации». Перу профессора М.М. Одинака принадлежат более 640 научных трудов, в том числе 14 монографий (среди них монография «Неврология контузионно-коммоционных повреждений мирного и военного времени»), 47 руководств для врачей, учебников, учебных пособий, методических пособий и рекомендаций, справочников (среди них «Клиническая диагностика в неврологии» (2007 г., 2026 г.), «Заболевания и травмы периферической нервной системы» (2008 г.), «Топическая диагностика заболеваний и травм нервной системы» (2010 г.), «Нервные болезни» (2014 г., 2020 г.)), 24 научных труда опубликовано за рубежом.

Профессор М.М. Одинак внес существенный вклад в подготовку научно-педагогических кадров нашей страны и стран СНГ. Под его руководством и при его научном консультировании подготовлены и защищены 24 докторские и 45 кандидатских диссертаций.

В настоящее время Мирослав Михайлович является заместителем председателя и членом президиума Правления Всероссийского общества неврологов, заместителем пред-

седателя диссертационного совета, членом редакционных коллегий и советов 10 журналов. Мирослав Михайлович Одинак — член-корреспондент Российской академии наук (2005 г.), почетный доктор Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (2011 г.). Заслуги профессора М.М. Оди-

нака отмечены правительственными наградами — орденом «Знак Почета», знаком отличия «За безупречную службу», рядом медалей. В 2015 г. Мирослав Михайлович Одинак стал победителем Всероссийского конкурса врачей в номинации «Лучший невролог».

*Коллектив кафедры и клиники нервных болезней  
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова,  
коллеги и ученики, военные неврологи нашей страны,  
редколлегия «Журнала неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова»  
от всей души поздравляют Мирослава Михайловича с 80-летием,  
желают крепкого здоровья, благополучия и дальнейших творческих успехов!*

## Пирадов Михаил Александрович (к 70-летию со дня рождения)

Piradov Mikhail Aleksandrovich  
(on the 70<sup>th</sup> birthday)



9 февраля 2026 г. исполняется 70 лет одному из крупнейших неврологов нашей страны, вице-президенту Российской академии наук, директору ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», академику РАН, дважды лауреату премий Правительства Российской Федерации в области науки и техники Михаилу Александровичу Пирадову.

Вся научная и врачебная жизнь М.А. Пирадова неразрывно связана с Российским центром неврологии и нейронаук (ранее — НИИ неврологии АМН СССР, Научный центр неврологии). После окончания с отличием в 1979 г. Второго Московского государственного медицинского ин-

ститута имени Н.И. Пирогова Михаил Александрович поступил в клиническую ординатуру Научно-исследовательского института неврологии АМН СССР, где прошел все этапы научного становления — от аспиранта и младшего научного сотрудника до директора учреждения.

В 1984 г. М.А. Пирадов защитил кандидатскую диссертацию, посвященную мозговому кровотоку у больных с закупоркой внутренней сонной артерии, а в 1993 г. — докторскую, на тему «Тяжелые формы острого полирадикулоневрита». В этих трудах уже проявилась свойственная истинному исследователю широта взглядов и научных интересов, побуждающая не останавливаться в рамках одной, узкой специализации; дальнейшая научная карьера М.А. Пирадова не раз подтверждала этот тезис. В качестве плацдарма для становления собственного клинического мышления и развития навыков научного сотрудника Михаилом Александровичем был выбран, вероятно, наиболее трудный из возможных — отделение нейрореаниматологии.

На своем научном и медицинском пути М.А. Пирадов сосредоточился на решении фундаментальных и клинических проблем неврологии, охватывающих весь спектр критических состояний: нарушения сознания, острые инсульты (геморрагические и ишемические), смерть мозга, аутоиммунные полинейропатии, миастенические кризы, вопросы защиты мозга при ишемии и нейромодуляция. Его работы позволили раскрыть новые патофизиологические механизмы мозгового кровообращения и привели к созданию методов прогнозирования исходов инсультов. Наиболее значимой практической реализацией его исследований стали разработка и внедрение системы специализированной нейрореаниматологической помощи, которая кардинально изменила исходы лечения: летальность при геморрагических инсультах снизилась в 2 раза, при ишемических — в 1,5 раза. Его вклад в развитие методов лечения острых полинейропатий позволил вдвое ускорить восстановление пациентов и сократить сроки механической вентиляции при синдроме Гийена—Барре; при дифтерийной полинейропатии удалось добиться беспрецедентного 11-кратного снижения летальности.

М.А. Пирадов является признанным основоположником применения в России экстракорпоральной терапии при тяжелых аутоиммунных заболеваниях нервной системы. При его непосредственном участии были разработаны Национальные критерии диагностики смерти мозга, которые легли в основу Федерального закона «О трансплантации органов и тканей человека» и дали мощный импульс разви-

тию трансплантологии в стране. За такой, казалось бы, «сухой» формулировкой скрывается сложнейший этический фундамент, верность которому позволила М.А. Пирадову чрезвычайно строго подойти к решению краеугольного вопроса современной медицины. Внедрение этих критериев в отечественное здравоохранение позволило за последние 10 лет увеличить в 2 раза число трансплантаций в Российской Федерации (в Москве — в 2,7 раза).

Интерес М.А. Пирадова к изучению мозга выходит далеко за рамки «классических» представлений о болезни — его отличает нацеленность на инновации и внедрение в клиническую практику. В последние годы особенно выделяются его комплексные работы в области разработки инновационных технологий нейромодуляции и нейрореабилитации, функционального картирования мозга при различных патологических состояниях центральной нервной системы, включая состояния нарушения сознания. Последнее особенно показательно: сознание является одной из наиболее интересных неразгаданных проблем нашей Вселенной.

М.А. Пирадов является автором свыше 950 научных работ, в том числе 32 монографий, руководств и книг, 26 патентов на изобретения и полезные модели (индексы Хирша: РИНЦ — 69, WoS — 40, Scopus — 49), консультантом и научным руководителем 8 докторских и 26 кандидатских диссертаций, соавтором Национальных руководств для врачей по неврологии и интенсивной терапии. Особо следует отметить издание 8-томного энциклопедического руководства по неврологии под редакцией М.А. Пирадова, приуроченное к 80-летию юбилею Российского центра неврологии и нейронаук (РЦНН).

Под руководством М.А. Пирадова в РЦНН проведены значительные организационные и инфраструктурные преобразования. В 2022 г. реструктуризация учреждения привела к созданию четырех профильных институтов: Института клинической и профилактической неврологии, Института нейрореабилитации и восстановительных технологий, Института мозга и Института медицинского образования и профессионального развития. Два года спустя, в 2024 г., введен в строй современный клинко-реабилитационный корпус, кардинально расширивший возможности оказания помощи неврологическим и нейрохирургическим пациентам; одновременно проведено масштабное переоснащение научно-исследовательской и клинко-диагностической базы учреждения. В 2024 г. создан Институт функциональной нейрохирургии, завершивший организационные преобразования. Диверсификация структуры и рост кадрового потенциала послужили основанием для переименования учреждения в 2025 г. в «Российский центр неврологии и нейронаук» — название, полностью отражающее его статус лидирующего центра в области нейронаук. Значимость этих преобразований была отмечена на высочайшем уровне: в 2025 г. указом Президента РФ коллектив Центра награжден орденом Пирогова и Почетной грамотой Правительства РФ.

Результаты управления М.А. Пирадова видны в цифрах: объем высокоспециализированной неврологической и высокотехнологичной помощи по направлениям нейрохирургии и реабилитации увеличился в 3 раза за 4 года. Рост и качество научного потенциала оценены научным сообществом и подтверждаются избранием за последние три года 2 академиков и 2 членов-корреспондентов РАН из числа сотрудников учреждения; в целом в РЦНН сегодня работают 5 академиков и 4 члена-корреспондента РАН.



Обход академика РАН М.А. Пирадова в отделении реанимации и интенсивной терапии Института клинической и профилактической неврологии РЦНН.

Academician of the Russian Academy of Sciences M.A. Piradov's rounds in the intensive care unit of the Institute of Clinical and Preventive Neurology of the Research Center of Neurology.

М.А. Пирадовым организовано развитие широкого международного партнерства с ведущими мировыми центрами нейронаук и инициированы крупные фундаментальные исследовательские проекты в сотрудничестве с российскими научными организациями. Центр активно реализует национальные проекты «Продолжительная и активная жизнь» и «Новые технологии сбережения здоровья».

Значительное внимание М.А. Пирадов уделяет подготовке научных и клинических кадров. Образовательная миссия Центра охватывает все уровни профессиональной подготовки неврологов — от студентов факультета фундаментальной медицины и психологии МГУ, Российского университета медицины и МГИМО-МЕД до повышения квалификации практикующих врачей. На протяжении более 10 лет проводятся Национальные олимпиады по неврологии; программы ординатуры и аспирантуры готовят ежегодно более сотни специалистов, распределяющихся в медицинские учреждения по всей стране. Ежегодно около 400 врачей из различных регионов проходят повышение квалификации, а интернет-конференции собирают более 7000 российских и иностранных специалистов, обсуждающих актуальные вопросы клинической неврологии.

Заслуги М.А. Пирадова в науке, клинической медицине, образовании и организационной работе отмечены внушительным количеством государственных, ведомственных и общественных наград: нагрудный знак «Отличник здравоохранения» (2015), медаль ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени (2016), орден Дружбы (2022), медаль Минобрнауки России «За безупречный труд и отличие» (2022), памятная медаль С.С. Юдина «За заслуги в неотложной медицине» (2023), медаль «300 лет Российской академии наук» (2024), награды от Правительства и Минобрнауки России (2025), нагрудные знаки «Почетный наставник» и «Золотой крест ФМБА России» (2025). В 2021 г. он удостоен почетного звания «Почетный работник науки и высоких технологий РФ». Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники присуждены ему в 2009 и 2022 гг.

М.А. Пирадов — вице-президент Российской академии наук с 2022 г.), заместитель председателя Экспертного сове-



Изучение активности мозга с использованием транскраниальной магнитной стимуляции в Институте нейрореабилитации и восстановительных технологий РЦНН.

Study of brain activity using transcranial magnetic stimulation at the Institute of Neurorehabilitation and Restorative Technologies of the Research Center of Neurology.

та РАН, член президиума ВАК, сопредседатель Межведомственного научного совета по нейронаукам и Координационного совета РАН и РАО по здоровью и образованию молодежи, член Советов по региональной политике, наукам о жизни, биомедицинской физике и эволюционной медицине, а также председатель Общественно-экспертного совета по Национальному проекту «Новые технологии сохранения здоровья». Внутри учреждения М.А. Пирадов председательствует в Ученом и Диссертационном советах РЦНН.

В научной периодике М.А. Пирадов является главным редактором журнала «Анналы клинической и экспе-

риментальной неврологии» и членом редакционных коллегий журналов «Вестник Российской академии медицинских наук», «Известия Российской академии наук. Оборона и безопасность», «Российский неврологический журнал», «Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания», «Терапия», «Анестезиология и реаниматология», «Русский медицинский журнал», а также редакционных советов изданий «Нервные болезни», «Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского» и «Профессорский журнал. Серия: Медицинские науки».

М.А. Пирадов широко известен не только в нашей стране, но и далеко за ее пределами. Он избирался вице-президентом Европейской федерации неврологических обществ, членом Исполкома Всемирной федерации неврологии. Его имя занимает достойное место в российской и мировой неврологии.

М.А. Пирадова отличают новаторский стиль мышления, инициативность, выдающиеся организаторские способности, огромная эрудиция в самых разных областях медицинской науки, умение вести диалог и объединять людей вокруг благородных целей. Высокий профессионализм, активная работа на благо отечественной науки и здравоохранения, вклад в подготовку молодых научных кадров снизили М.А. Пирадову заслуженный авторитет и уважение среди научной общественности, коллег, учеников и пациентов. Нельзя не привести один из регулярно повторяемых М.А. Пирадовым тезисов в напутствие юных клиницистов: «Среди медицинских наук неврология является самой элитарной» — и многое из того, что делает эту дисциплину таковой, было сделано и организовано самим академиком М.А. Пирадовым.

*Редколлегия «Журнала неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова» сердечно поздравляет Михаила Александровича Пирадова с 70-летием и желает крепкого здоровья, долгих лет активной плодотворной деятельности на благо отечественной неврологии и медицины, успехов в руководстве Российским центром неврологии и нейронаук и дальнейших научных достижений!*

## Договор (публичная оферта)\*

г. Москва

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ г.

Общество с ограниченной ответственностью «Издательство Медиа Сфера», именуемое в дальнейшем «Издатель», в лице генерального директора Немцовой Н.В., действующей на основании устава, с одной стороны, предлагает неопределенному кругу лиц, являющимися авторами, соавторами, иными правообладателями, имеющими право распоряжаться исключительным правом на результат интеллектуальной деятельности (далее — Автор), с другой стороны, далее совместно именуемые Стороны, заключить настоящий договор (далее — Договор) о нижеследующем.

### 1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

- 1.1. Автор предоставляет Издателю права на использование авторского произведения, направленного для безвозмездной публикации в один из издаваемых Издателем журналов (далее — Статьи), в установленных Договором пределах и на определенный Договором срок.
- 1.2. В соответствии с п.3 ст.438 ГК РФ настоящий Договор считается заключенным Автором с Издателем с момента направления Автором Статьи для публикации в один из журналов, издаваемых Издателем, перечень которых приведен в приложении №1 к настоящему Договору.
- 1.3. Автор гарантирует, что он является действительным правообладателем исключительных прав на Статью, что Статья является оригинальным произведением, не публиковавшимся ранее и не предоставленным для публикации в другие печатные и/или электронные издания.

### 2. ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ ИЗДАТЕЛЮ ПРАВА НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТЬИ

2.1. По настоящему Договору Автор на безвозмездной основе предоставляет Издателю следующие права:

- 2.1.1. Право на воспроизведение Статьи или ее отдельных частей в любой материальной форме, в том числе на бумажных или электронных носителях в виде отдельного произведения либо в составных произведениях, в том числе в составе журналов, сборников, базах данных.
- 2.1.2. Право на распространение путем продажи и иного отчуждения Статьи или отдельных ее частей, воспроизведенных в соответствии с п.2.1.1. Договора.
- 2.1.3. Доведение Статьи и отдельных ее частей до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить доступ к произведению из любого места и в любое время по собственному выбору (доведение до всеобщего сведения).
- 2.1.4. Право на перевод или другую переработку Статьи и использование производного произведения в соответствии с п.2.1.1, 2.1.2., 2.1.3. Договора.
- 2.1.5. Право сублицензирования — предоставление прав использования Статьи и отдельных ее частей, установленные пп.2.1.1, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4 Договора, третьим лицам.
- 2.1.6. Права использования Статьи или ее отдельных частей, установленные Договором, допускаются на территории Российской Федерации и всех других государств, где осуществляется охрана авторских прав.

2.2. Права, указанные в п.2.1. Договора, предоставляются Издателю на следующих условиях:

- 2.2.1. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение всего срока действия исключительных прав Автора, если Статья была опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

- 2.2.2. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение года, если Статья не будет опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

После истечения срока действия условий исключительной лицензии, Издатель продолжает пользоваться правами на Статью, предоставленными п.2.1. Договора, на условиях неисключительной лицензии в течение всего срока действия исключительных прав Автора.

В период действия условий неисключительной лицензии Автор может передавать права на Статью, указанные в п.2.1. Договора, любым третьим лицам по своему усмотрению.

### 3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. Стороны в случае неисполнения или ненадлежащего исполнения своих обязательств по настоящему Договору несут ответственность в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации.

### 4. РАЗРЕШЕНИЕ СПОРОВ

4.1. Во всем остальном, что не предусмотрено настоящим Договором, Стороны руководствуются действующим законодательством Российской Федерации.

Все споры, связанные с заключением, толкованием, исполнением и расторжением договора, будут разрешаться Сторонами путем переговоров.

4.2. При наличии неурегулированных разногласий Сторон споры разрешаются в суде по месту нахождения Издателя в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

### 5. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

5.1. В случае предъявления к Издателю требований, связанных с нарушением исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности третьих лиц при создании Статьи или в связи с заключением Автором настоящего Договора, Автор обязуется:

- немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;
- возместить Издателю понесенные судебные расходы, расходы и убытки, вызванные применением мер обеспечения иска и исполнения судебного решения, и выплаченные третьему лицу суммы за нарушение авторских, исключительных и иных прав интеллектуальной собственности, а также иные убытки, понесенные Издателем в связи с несоблюдением Автором гарантий, предоставленных им по настоящему Договору.

5.2. В соответствии со ст. 6. ФЗ «О персональных данных» №152-ФЗ от 27 июля 2006 года в период с момента заключения настоящего Соглашения и до прекращения обязательств Сторон по настоящему Соглашению Автор выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора: фамилия, имя, отчество; индивидуальный номер налогоплательщика (ИНН); дата и место рождения; сведения о гражданстве; реквизиты документов, удостоверяющих личность; адреса места регистрации и фактического места жительства; адреса электронной почты; почтовый адрес с индексом; номера контактных телефонов; номера факсов; сведения о местах работы.

5.3. Издатель вправе производить обработку указанных персональных данных в целях исполнения настоящего Договора, в том числе выполнения информационно-справочного обслуживания Автора. Под обработкой персональных данных понимаются действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передача третьим лицам), обезличивание, блокирование и уничтожение персональных данных.

5.4. Автор вправе отозвать согласие на обработку персональных данных, направив Издателю соответствующее уведомление в случаях, предусмотренных законодательством РФ.

Издатель: \_\_\_\_\_

---

\*Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно: 1. Анестезиология и реаниматология; 2. Архив патологии; 3. Вестник оториноларингологии; 4. Вестник офтальмологии; 5. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры; 6. Доказательная гастроэнтерология; 7. Доказательная кардиология; 8. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко; 9. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 10. Кардиологический вестник; 11. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия; 12. Клиническая дерматология и венерология; 13. Лабораторная служба; 14. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология; 15. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена; 16. Оперативная хирургия и клиническая анатомия; 17. Проблемы репродукции; 18. Проблемы эндокринологии; 19. Профилактическая медицина; 20. Российская ринология; 21. Российская стоматология; 22. Российский вестник акушера-гинеколога; 23. Стоматология; 24. Судебно-медицинская экспертиза; 25. Флебология; 26. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова; 27. Эндоскопическая хирургия.



По вопросам подписки:  
zakaz@mediasphera.ru

**+7 495 482 4329**

**8 800 250 1812**

(бесплатный номер по вопросам подписки)

# ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА

на сайте [mediasphera.ru](https://mediasphera.ru)

## Подписка на почте:

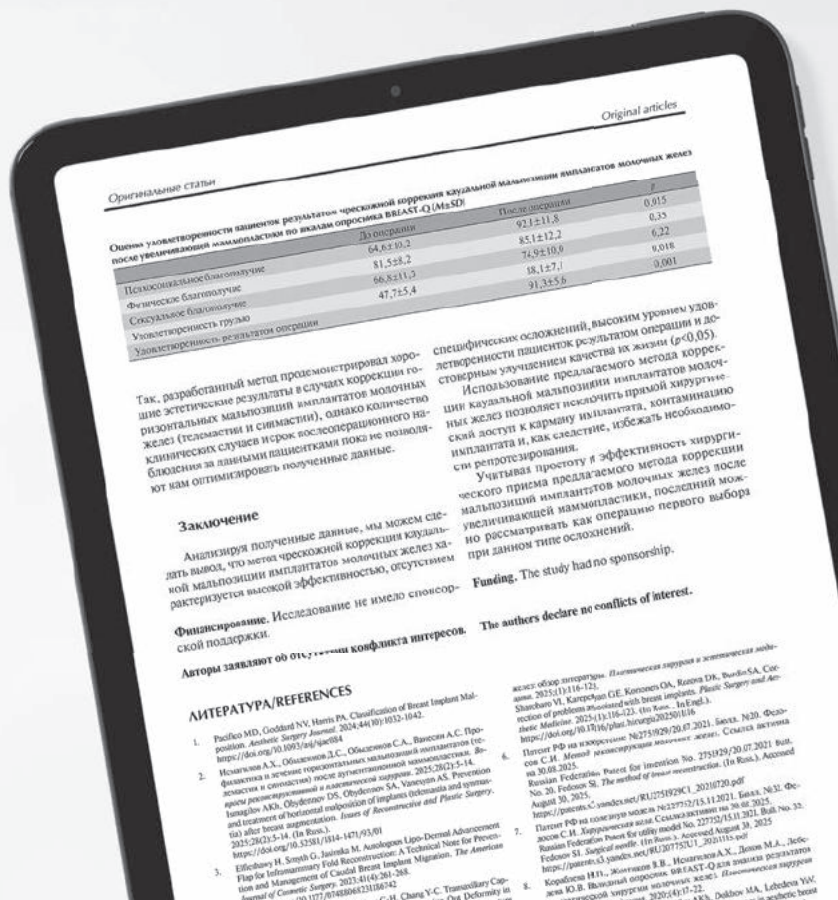
- онлайн, не выходя из дома:  
[podpiska.pochta.ru](https://podpiska.pochta.ru)
- в отделениях связи  
по подписным индексам (указаны  
на странице выходных данных)

## Подписка через агентства, в том числе для юридических лиц:

- «Агентство Книга-Сервис»: [akc.ru](https://akc.ru)
- «Урал-Пресс»: [ural-press.ru](https://ural-press.ru)



ИЗДАТЕЛЬСТВО  
МЕДИАСФЕРА





## ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2026 ГОД

### Подписка на весь 2026 год:

- **9639** руб. печатная + online
- **6930** руб. только online

### Подписка на первое полугодие 2026 года:

- **5355** руб. печатная + online
- **3465** руб. только online

Периодичность **12** раз в год

**ПОДПИСКА  
В ЛЮБОМ ОТДЕЛЕНИИ  
СВЯЗИ ИЛИ  
ЧЕРЕЗ ПОДПИСНЫЕ  
АГЕНТСТВА**

- «Подписные издания» (каталог ФГУП «Почты России»), [podpiska.pochta.ru](http://podpiska.pochta.ru), индекс ПМ009
- Агентство «Книга-Сервис», [aks.ru](http://aks.ru), индекс 43489
- ООО «Урал-Пресс», [ural-press.ru](http://ural-press.ru)
- ООО «Прессинформ Сервис», [presskiosk.ru](http://presskiosk.ru)
- ООО «Руспресса», (495) 369-11-22

АРХИВ НОМЕРОВ, А ТАКЖЕ ПОДПИСКА НА ДРУГИЕ ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА: [MEDIASPHERA.RU](http://MEDIASPHERA.RU)

## ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ РЕДАКЦИОННОЙ ПОДПИСКИ ДЛЯ ФИЗИЧЕСКОГО ЛИЦА:



Откройте сканер  
QR-кода на своем  
смартфоне



Наведите камеру  
телефона  
на QR-код,  
указанный ниже



Перейдите по указанной  
ссылке на наш сайт



Выберите версию  
и период подписки  
на журнал,  
пройдите регистрацию,  
оплатите заказ



Ожидайте получения  
журналов в начале  
следующего полугодия

# ДВОЙНОЙ ЭФФЕКТ ДЛЯ ПЕРЕЗАГРУЗКИ

ВОССТАНАВЛИВАЕТ  
ПОВРЕЖДЕННЫЕ  
НЕЙРОНАЛЬНЫЕ МЕМБРАНЫ<sup>1,2</sup>

СПОСОБСТВУЕТ  
СИНТЕЗУ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ<sup>1,2</sup>

ЭФФЕКТИВЕН ПРИ КОГНИТИВНЫХ,  
АСТЕНИЧЕСКИХ, ДВИГАТЕЛЬНЫХ  
И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ<sup>1-5</sup>

ПОВЫШАЕТ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬ<sup>3-5</sup>  
И НОРМАЛИЗУЕТ ЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ ФОН

ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ<sup>3-5</sup>  
У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ  
ЛЮБОГО ВОЗРАСТА



## РЕКОГНАН® ЦИТИКОЛИН/CITICOLINE

**SPH** ГЕРОФАРМ

geropharm.ru

#### Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Рекогнан®, ГРАС по состоянию на июнь 2021.

2. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review. Rev Neurol. 2016; 63(3): 1-73.

3. Машин В.В. и соавт. Многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности препарата рекогнан (цитиколин) в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2017; 117(8): 39-43.

4. Немкова С.А. и соавт. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения у учащихся и преподавателей вузов: возможности коррекции с помощью препарата рекогнан (цитиколин). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2018; 12: 11-18.

5. Чулко А.С. и соавт. Нарушения когнитивного контроля у пациентов с соматоформными расстройствами и их лечение // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2019; 4: 32-37.

Реклама