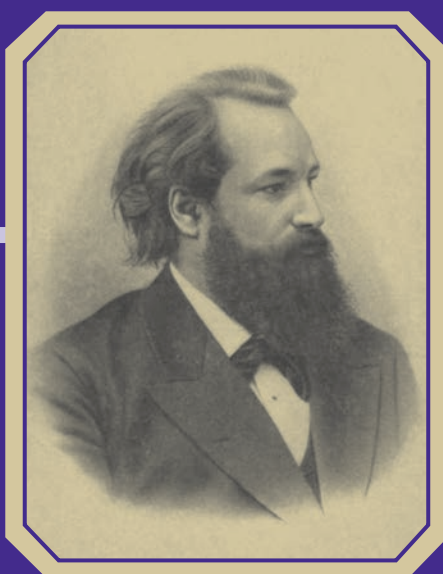


ISSN 1997-7298 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 126



4'2026

Научно-практический журнал
Основан в 1901 г.

МЕДИА  СФЕРА

Нуртек® 75мг (римегепант)

Инновационный
таблетированный
препарат для купирования
и профилактики мигрени¹

15 мин.

**Быстрое начало действия,
от 15 минут²**

Через
60 мин.

**Обеспечивает
возврат к нормальному
функционированию
уже через 60 минут²**

48ч

**Длительный эффект
до 48 часов²**

ВЕРНИ РАДОСТЬ ЖИЗНИ РАСТВОРЯЯ БОЛЬ



УЗНАТЬ О ПРЕПАРАТЕ

*ЛИЦО НА ИЗОБРАЖЕНИИ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ РЕАЛЬНЫМ ПАЦИЕНТОМ.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Нуртек® ЛП-№(008633)-(ГП-РУ).

2. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10200):737-745



ООО «Пфайзер Инновации» 123112,
Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 50 00.
Факс: +7 495 287 53 00
PP-NNT-RUS-0142 22.04.2026



Служба Медицинской
Информации:
Medinfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации
о рецептурных препаратах
Pfizer www.pfizermedinfo.ru



Общая характеристика
лекарственного
препарата Нуртек®
ЛП-№(008633)-(ГП-РУ)

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 24.04.2026
Формат 60×90 1/8; тираж 4500 экз.
Усл.печ.л. 21. Заказ №1873
Отпечатано в ООО «Полиграфическая компания «ЭксПресс»

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 126

4'2026

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
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

4'2026

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief Gusev E.I., full member of the Russian Academy of Sciences
1st 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

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

ОБЗОРЫ

<i>Воробьева О.В., Морозова Т.Е., Герцог А.А., Гурджар М.В., Кирякова М.А., Собенина С.В.</i> Влияние уровня витамина D на характеристики головной боли напряжения: систематизированный обзор	7
<i>Латышева Н.В., Бердникова А.В.</i> Мигрень и депрессия: важные взаимоотношения	15
<i>Мустафин Р.Н.</i> Перспективы терапии шизофрении с использованием ретроэлементов в качестве мишеней	22
<i>Сексяев Н.Е., Каракулова Ю.В., Вычугжанина А.А.</i> Полинейропатия, ассоциированная с антиретровирусной терапией у пациентов с ВИЧ-инфекцией	28
<i>Есин Р.Г., Есин О.Р., Сахапова Л.Р.</i> Вестибулярная кора и вестибулярная агнозия	35
<i>Березуцкий М.А., Андропова Т.А., Белоногова Ю.В., Дурнова Н.А.</i> Актеозид: спектр нейробиологической активности, потенциал в терапии возраст-ассоциированных нейродегенеративных заболеваний	41
<i>Шавловская О.А.</i> Холина альфосцерат в терапии когнитивных нарушений	48

КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕРВНЫХ И ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

<i>Мирошкин С.С., Скрябин В.Ю., Шипицын В.В., Масыкин А.В.</i> Полиморфизм гена <i>OPRD1</i> (rs4654327) как потенциальный предиктор эффективности терапии продолжительным налтрексоном при алкогольной зависимости	56
<i>Спирин Н.Н., Киселева Е.В., Спирина Н.Н., Шипова Е.Г., Касаткин Д.С.</i> Возрастные аспекты рассеянного склероза	62
<i>Сайфитдинхужаев З.Ф., Жукова Н.Г., Нурматова Д.А.</i> Тикозные гиперкинезы у детей в Республике Узбекистан	69
<i>Кидяева А.В., Тулендинов Э.Р., Агаев А.М., Насырова Р.Ф.</i> Ассоциация однонуклеотидных вариантов генов <i>ABCG2</i> и <i>ABCB1</i> с клинико-лабораторными показателями при терапии клозапином	77
<i>Иванова С.М., Панкова О.Ф.</i> Анализ терапии шизотипического расстройства с началом в детском и подростковом возрасте на купирующем и поддерживающем этапах (результаты ретроспективного обсервационного исследования)	81
<i>Чугунов Д.А., Свиридова А.А., Лопатина А.В., Мельников М.В.</i> Влияние арипипразола на продукцию цитокинов Т-клетками при шизофрении	89
<i>Казаков Д.Н., Демин Д.А., Давлетов В.С., Убушиева С.Т., Цветков А.А., Левашко С.В., Ковалева А.С., Бекоева З.Р., Лебедева А.Ю.</i> Тромболитическая терапия неиммуногенной стафилокиназой в расширенном терапевтическом окне при ишемическом инсульте. (Опыт одного центра)	96
<i>Путилина М.В., Хаирова Е.Н., Захаров А.В., Черникова И.В., Хаджиева Х.И., Шабалина Н.И., Яковчук Е.Д., Быков Ю.Н., Плеханова Ю.С., Хижаева А.П., Верещагина А.И.</i> Кортексин в комплексной терапии неврологических осложнений сахарного диабета 2 типа. (Результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования ДИАКОРТ)	101
<i>Дрешина С.А., Янишевский С.Н.</i> Церебропротективные возможности препарата Мексидол у пациентов с артериальной гипертензией	113

<i>Хатькова С.Е., Погорельцева О.А., Батурова В.Ю., Агафонов С.С., Белкин А.А.</i> Эндоскопическая диагностика нейрогенной дисфагии и полуколичественная оценка задней сиалореи с помощью визуально-аналоговой шкалы в профилактике аспирационных событий у взрослых	119
<i>Зыков В.П., Бархатов М.В., Быкова О.В., Геппе Н.А., Горюнов А.В., Горюнова А.В., Ермоленко Н.А., Захарова И.Н., Зырянов С.К., Касанаве Е.В., Калюжнин О.В., Лапочкин О.Л., Лепесова М.М., Морозова Е.А., Скоромец А.П., Сулимов А.В., Хачатрян Л.Г., Чутко Л.С., Шамансуров Ш.Ш., Юрлова О.В.</i> Консенсус международного междисциплинарного Совета экспертов по проблеме терапии коморбидных состояний при СДВГ в детском возрасте	129
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ДИАГНОСТИКИ	
<i>Балакин Е.И., Юрку К.А., Буткова Т.В., Мальсагова К.А., Кайшева А.Л., Пустовойт В.И.</i> Диагностическая значимость убиквитин-С-концевой гидролазы L1 при минно-взрывной черепно-мозговой травме	135
НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ	
<i>Катунина Е.А., Пуятин И.А., Долгушин М.Б., Надеяев Р.В.</i> Болезнь Герстманна—Штраусслера—Шейнкера	143
<i>Гамирова Р.Г., Сидорова Ю.И., Юлбарисова Ю.Р.</i> ДСХ-ассоциированная лиссэнцефалия	150
ИНФОРМАЦИЯ	
Некогнитивные симптомы когнитивных нарушений. Взгляд невролога и психиатра. (Пост-релиз симпозиума)	157
СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ	
<i>Кутя С.А., Фоминых Т.А.</i> Роль Доменико Мистичелли (1675—1717) в открытии перекреста пирамид	162
РЕЦЕНЗИЯ	
<i>Краснов В.Н.</i> Рецензия на книгу под редакцией проф. С.Н. Мосолова «Введение в психиатрию. Учебник для последипломного образования»	165

REVIEWS

<i>Vorobyeva O.V., Morozova T.E., Gertsog A.A., Gurjar M.V., Kiriakova M.A., Sobenina S.V.</i> Effect of vitamin D levels on tension headache characteristics: a systematic review	7
<i>Latysheva N.V., Berdnikova A.V.</i> Migraine and depression: an important relationship	15
<i>Mustafin R.N.</i> Prospects for retroelement-targeted therapy of schizophrenia	22
<i>Seksyayev N.E., Karakulova Yu.V., Vychugzhanina A.A.</i> Antiretroviral therapy-associated polyneuropathy in patients with HIV infection	28
<i>Esin R.G., Esin O.R., Sakhapova L.R.</i> Vestibular cortex and vestibular agnosia	35
<i>Berezutsky M.A., Andronova T.A., Belonogova Yu.V., Durnova N.A.</i> Acteoside: neurobiological activity spectrum, potential in the treatment of age-associated neurodegenerative diseases	41
<i>Shavlovskaya O.A.</i> Choline alfoscerate in the treatment of cognitive impairment	48

CLINICAL PRESENTATION AND TREATMENT OF NERVOUS AND MENTAL DISEASES

<i>Miroshkin S.S., Skryabin V.Y., Shipitsyn V.V., Masyakin A.V.</i> OPRD1 gene polymorphism (rs4654327) as a potential predictor of the effectiveness of long-acting naltrexone in patients with alcohol addiction	56
<i>Spirin N.N., Kiseleva E.V., Spirina N.N., Shipova E.G., Kasatkin D.S.</i> Age-related aspects of multiple sclerosis	62
<i>Sayfitdinkhuzhaev Z.F., Zhukova N.G., Nurmatova D.A.</i> Tic hyperkinesia in children in the Republic of Uzbekistan	69
<i>Kidyayeva A.V., Tulendinov E.R., Agaev A.M., Nasyrova R.F.</i> Association of single-nucleotide variants of <i>ABCG2</i> and <i>ABCB1</i> genes with clinical and laboratory parameters during clozapine therapy	77
<i>Ivanova S.M., Pankova O.F.</i> Analysis of therapy for schizotypal disorder with onset in childhood and adolescence at the acute and maintenance stages: results of a retrospective observational study	81
<i>Chugunov D.A., Sviridova A.A., Lopatina A.V., Melnikov M.V.</i> Effect of aripiprazole on cytokine production by T cells in schizophrenia	89
<i>Kazakov D.N., Demin D.A., Davletov V.S., Ubushieva S.T., Tsvetkov A.A., Levoshko S.V., Kovaleva A.S., Bekoeva Z.R., Lebedeva A.Yu.</i> Thrombolytic therapy with non-immunogenic staphylokinase in an extended therapeutic window for ischemic stroke. (A single-center experience)	96
<i>Putilina M.V., Khairova E.N., Zakharov A.V., Chernikova I.V., Khadzheva H.I., Shabalina N.I., Yakovchuk E.D., Bykov Yu.N., Plekhanova Yu.S., Khizhaeva A.P., Vereshchagina A.I.</i> Cortexin in the comprehensive treatment of neurological complications of type 2 diabetes mellitus. (Results of the DIACORT multicenter randomized clinical trial)	101
<i>Dreshina S.A., Yanishevsky S.N.</i> The cerebroprotective effects of Mexidol in patients with hypertension	113
<i>Khatkova S.E., Pogoreltseva O.A., Baturova V.Yu., Agafonov S.S., Belkin A.A.</i> Endoscopic diagnosis of neurogenic dysphagia and quantitative visual scale assessment of posterior sialorrhea for the prevention of aspiration events in adults	119

<i>Zykov V.P., Barkhatov M.V., Bykova O.V., Geppe N.A., Goryunov A.V., Goryunova A.V., Ermolenko N.A., Zakharova I.N., Zyryanov S.K., Kasanave E.V., Kalyuzhin O.V., Lapochkin O.L., Lepesova M.M., Morozova E.A., Skoromets A.P., Sulimov A.V., Khachatryan L.G., Chutko L.S., Shamansurov Sh.Sh., Yurlova O.V.</i>	
Consensus of the International Interdisciplinary Expert Council on the treatment of comorbidities in pediatric ADHD	129
 METHODS OF INVESTIGATION AND DIAGNOSTICS	
<i>Balakin E.I., Yurku K.A., Butkova T.V., Malsagova K.A., Kaysheva A.L., Pustovoyt V.I.</i>	
Diagnostic significance of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 in patients with mine-blast traumatic brain injury	135
 CASE REPORTS	
<i>Katunina E.A., Putyatin I.A., Dolgushin M.B., Nadelyaev R.V.</i>	
Gerstmann—Sträussler—Scheinker disease	143
<i>Gamirova R.G., Sidorova Yu.I., Yulbarisova Yu.R.</i>	
DCX-associated lissencephaly	150
 INFORMATIONS	
Non-cognitive symptoms of cognitive impairment. Neurologists' and psychiatrists' perspectives. (Post-release of the Symposium)	157
 HISTORICAL NOTE	
<i>Kutia S.A., Fominykh T.A.</i>	
The role of Domenico Mistichelli (1675—1717) in the discovery of the pyramidal decussation	162
 BOOK REVIEW	
<i>Krasnov V.N.</i>	
Review of S.N. Mosolov's book «Introduction to psychiatry. Textbook for postgraduate education»	165

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.

Влияние уровня витамина D на характеристики головной боли напряжения: систематизированный обзор

© Ольга Владимировна Воробьева, Татьяна Евгеньевна Морозова, Анна Алексеевна Герцог, Майя Владимировна Гурджар, Маргарита Александровна Кирякова, Светлана Валерьевна Собенина

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Цель обзора — оценить связь уровня витамина D с частотой и интенсивностью головной боли напряжения и эффективность его применения.

Материал и методы. Проведен систематизированный обзор литературы, включающий обсервационные и интервенционные исследования, посвященные связи между уровнем витамина D и характеристиками головной боли напряжения. В анализ включены 8 исследований, отобранных по базам PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, eLibrary, Europe PMC, соответствующих критериям включения. Оценивались дизайн исследований, клинические параметры боли, уровень витамина D и эффект терапии.

Результаты. Показано, что дефицит витамина D ассоциирован с более высокой частотой и длительностью эпизодов головной боли, но не с ее интенсивностью. В нескольких работах установлена статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем витамина D и частотой/длительностью болевого синдрома. Интервенционные исследования подтвердили клинический эффект терапии витамином D у пациентов с подтвержденным гиповитаминозом.

Заключение. Существуют убедительные данные о связи между дефицитом витамина D и более тяжелым течением головной боли напряжения. Включение оценки и коррекции витаминного статуса может стать важной частью комплексного подхода к лечению головной боли напряжения. Однако необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования для подтверждения причинно-следственных связей и разработки стандартизированных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: головная боль напряжения, цефалгия, витамин D, холекальциферол, дефицит витамина D.

Информация об авторах:

Воробьева О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>; e-mail: vorobeva_o_v@staff.sechenov.ru

Морозова Т.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-3748-8180>; e-mail: morozova_t_e@staff.sechenov.ru

Герцог А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3324-5472>; e-mail: gertsog_a_a@staff.sechenov.ru

Гурджар М.В. — <https://orcid.org/0009-0004-5590-5533>; e-mail: maya.v@list.ru

Кирякова М.А. — <https://orcid.org/0009-0001-3135-2792>; e-mail: jessicacaisy@gmail.com

Собенина С.В. — <https://orcid.org/0009-0008-7637-6895>; e-mail: sobeninasv@gmail.com

Автор, ответственный за переписку: Герцог А.А. — e-mail: gertsog_a_a@staff.sechenov.ru

Как цитировать:

Воробьева О.В., Морозова Т.Е., Герцог А.А., Гурджар М.В., Кирякова М.А., Собенина С.В. Влияние уровня витамина D на характеристики головной боли напряжения: систематизированный обзор. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):7–14. <https://doi.org/10.17116/jnevro20261260417>

Effect of vitamin D levels on tension headache characteristics: a systematic review

© O.V. Vorobyeva, T.E. Morozova, A.A. Gertsog, M.V. Gurjar, M.A. Kiriakova, S.V. Sobenina

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the relationship between vitamin D levels and the frequency and intensity of tension headaches, as well as the therapeutic effectiveness of vitamin D.

Material and methods. A systematic review of the literature was conducted, including observational and interventional studies on the relationship between vitamin D levels and tension headache characteristics. The review included 8 studies selected from PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, eLibrary, and Europe PMC databases that met the inclusion criteria. The study design, clinical parameters of pain, vitamin D levels, and the effect of therapy were assessed.

Results. Vitamin D deficiency is associated with a higher incidence and longer duration of headache episodes, but not with increased intensity. Several studies found a significant negative correlation between vitamin D levels and headache frequency or duration. Interventional studies confirmed the clinical benefit of vitamin D therapy in patients with hypovitaminosis.

Conclusion. There is strong evidence linking vitamin D deficiency to a more severe course of tension headaches. Assessing and correcting vitamin D levels may be important in comprehensive treatment. However, further randomized controlled trials are needed to confirm causality and establish standardized therapeutic strategies.

Keywords: tension headache, cephalgia, vitamin D, cholecalciferol, vitamin D deficiency.

Information about the authors:

Vorob'eva O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>; e-mail: vorobeva_o_v@staff.sechenov.ru

Morozova T.E. — <https://orcid.org/0000-0002-3748-8180>; e-mail: morozova_t_e@staff.sechenov.ru

Gertsog A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3324-5472>; e-mail: gertsog_a_a@staff.sechenov.ru

Gurjar M.V. — <https://orcid.org/0009-0004-5590-5533>; e-mail: maya.v@list.ru

Kiriakova M.A. — <https://orcid.org/0009-0001-3135-2792>; e-mail: jessicacaisy@gmail.com

Sobenina S.V. — <https://orcid.org/0009-0008-7637-6895>; e-mail: sobeninasv@gmail.com

Corresponding author: Gertsog A.A. — e-mail: gertsog_a_a@staff.sechenov.ru

To cite this article:

Vorobyeva OV, Morozova TE, Gertsog AA, Gurjar MV, Kiriakova MA, Sobenina SV. Effect of vitamin D levels on tension headache characteristics: a systematic review. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):7–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20261260417>

Головная боль напряженного типа (ГБН) является наиболее распространенной формой первичных головных болей (ГБ). Согласно данным ВОЗ, более 2 млрд человек во всем мире страдают от ГБН [1]. Распространенность заболевания в течение жизни варьирует от 30 до 78% в зависимости от региона и методологии исследований [2]. Несмотря на доброкачественное течение, ГБН оказывает выраженное влияние на качество жизни пациентов и обла- дает значительным социально-экономическим бременем.

Патофизиология ГБН остается недостаточно изучен- ной. Международное общество по изучению головной бо- ли (IHS) предполагает, что в механизмах развития эпизоди- ческой ГБН основную роль играют периферические меха- низмы, тогда как при хронизации процесса первоначально действуют центральные механизмы боли [2, 3].

Одним из потенциальных факторов, участвующих в развитии ГБ, рассматривается дефицит витамина D. Ви- тамин D участвует в регуляции функций ЦНС: его рецеп- торы и ферменты метаболизма обнаружены в ряде мозго- вых структур [4, 5]. Предполагается, что витамин D оказы- вает влияние на нейрональные процессы через регуляцию кальциевых каналов, синтез нейротрофических факто- ров, модуляцию нейротрансмиттерных систем и долговре- менную потенциацию [6]. Считают, что гиповитаминоз D приводит к остеомалатической миопатии и последующей атрофии мышечных волокон, что усиливает механический стресс и приводит к образованию миофасциальных триггер- ных точек с последующей сенситизацией нейронов [7, 8]. Это подтверждается работами S. Taghe и соавт., в которых выявлена экспрессия рецепторов к витамину D на ноци- цепторах мышечных волокон [9], а в эксперименте у крыс, получавших диету с низким содержанием холекальцифе- рола, обнаружена гиперчувствительность мышечных воло- кон [10]. M. Kjaergaard и соавт. [11] считают, что гиповита- миноз D может влиять на развитие ГБН не только посред- ством остеомалатии, но и через угнетение витамином D синтеза провоспалительных цитокинов. Также высказана гипотеза о взаимосвязи частоты ГБ с географической ши- ротой, напрямую влияющей на синтез витамина D [12].

Связь между гиповитаминозом D и различными не- врологическими и психоневрологическими заболеваниями получила убедительное подтверждение в ряде исследо- ваний [13, 14]. Однако влияние уровня витамина D на час- тоту и интенсивность головной боли напряженного типа изучено недостаточно. Ранние наблюдательные исследова- ния предполагают возможную эффективность холекальци- ферола при лечении ГБН, однако систематическая оценка этой связи до настоящего времени не проводилась.

Цель настоящего обзора — оценка влияния уровня ви- тамина D на характеристики ГБН — частоту и интенсив- ность, а также эффективность применения витамина D для уменьшения эпизодов и интенсивности ГБН.

Материал и методы

Систематизированный обзор проведен в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [15, 16]. Протокол об- зорного исследования составлен в мае 2023 г. и зарегистри- рован в Международном перспективном реестре система- тизированных обзоров PROSPERO (CRD42023426897) [17].

В обзор включены данные релевантных публикаций, описывающих взаимосвязь между характеристиками ГБН и уровнем витамина D в сыворотке крови.

Основной поиск публикаций проведен в мае 2023 г. и завершен 1 июня 2024 г. Поиск производился в элек- тронных базах данных: PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, eLibrary, Europe PMC с помощью следующего по- искового запроса: («tension type headache» OR TTH) AND («vitamin D» OR cholecalciferol OR calcitriol OR hydroxyvita- min OR dihydroxyvitamin OR alfacalcidol).

В данный систематизированный обзор включены публика- ции и исследования, соответствующие следующим критериям:

1. Участники: взрослые (возраст ≥ 18 лет) и дети (возраст 5–17 лет) с ГБН и дефицитом или недостаточностью витамина D в сыворотке крови;
2. Источники доказательств: завершенные обсерваци- онные и интервенционные исследования, опублико- ванные в медицинских журналах, полные тексты ко- торых доступны;
3. Ограничения: включались публикации, написанные на английском и русском языках.

Публикации и исследования не принимались к рассмотре- нию, если имелись следующие критерии:

1. Участники исследования: дети младше 5 лет;
2. Источники доказательств: публикации в формате те- зисов конференций, неоригинальные исследования.

Проверка на дубликаты и просмотр результатов по- иска — заголовков и аннотаций публикаций — выполне- ны при помощи приложения для систематических обзоров Rayyan [18]. Просмотр заголовков и аннотаций выполнен независимо 4 авторами обзора. При возникновении раз- ногласия между авторами публикация добавлялась в спи- сок для просмотра полного текста. Просмотр полного тек- ста отобранных публикаций выполнен 4 авторами обзора.

Разногласия между авторами разрешались путем совместного обсуждения всеми авторами.

Для извлечения данных была разработана электронная таблица Google Sheets. В таблицу вносились следующие данные: авторы публикации, название статьи, название журнала, год публикации, дизайн и особенности исследования, общий объем выборки и характеристики включенных участников (пол, возраст), характеристики ГБ (соблюдение критериев Международной классификации головной боли 3-го пересмотра [2], оценка частоты и интенсивности ГБ), метод определения уровня витамина D в сыворотке крови, препарат витамина D и его дозировки (при проводимой коррекции дефицита/недостаточности), результат проводимой терапии.

Извлечение данных выполнялось независимо 4 авторами, любые выявленные расхождения устранились путем совместного обсуждения.

После завершения извлечения данных проведена проверка корректности и точности заполнения таблицы: проверены переменные, которые наиболее важны для проведения анализа и описания результатов текущего исследования.

Методологическое качество статей оценивалось с помощью шкалы JADAD (Оксфордская система оценки качества) (для рандомизированных клинических исследований) и NOS (шкала Ньюкасла-Оттавы) (для нерандомизированных клинических исследований). Риск систематической ошибки исследования, включенного в обзор, оценивался с использованием рекомендованного Кокрейном инструмента рандомизированного клинического исследования (РКИ), веб-сайта RoB 2.

Данная обзорная работа полностью основана на предыдущих исследованиях и не содержит каких-либо новых исследований на людях или животных, проведенных кем-либо из авторов.

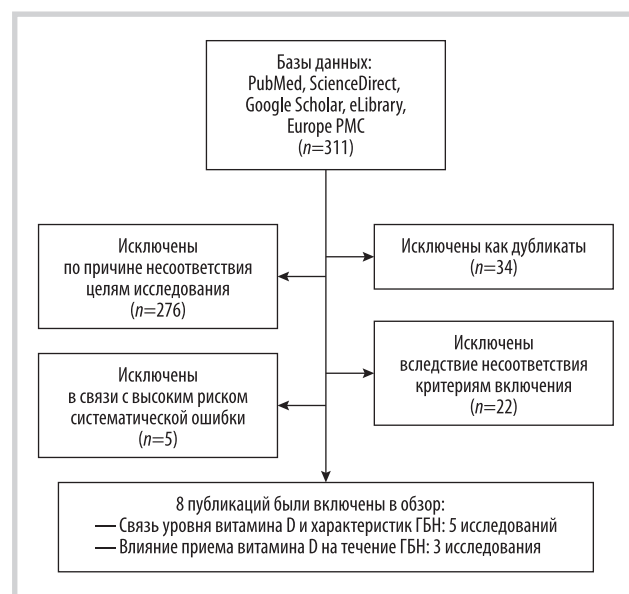
Результаты

В результате поиска по пяти электронным базам данных и после удаления дубликатов было выявлено в общей сложности 311 уникальных статей. После просмотра их заголовков и аннотаций было исключено 276 нерелевантных публикаций. Нами было просмотрено 35 полных текста публикаций, 8 из них соответствовали критериям включения (см. рисунок).

Взаимосвязь уровня витамина D с интенсивностью и длительностью ГБН

Анализ включенных исследований показал, что дефицит витамина D ассоциирован с более выраженными характеристиками ГБ. В исследовании А.А. Колосковой и О.В. Воробьевой [19] частота и длительность ГБ были значительно выше у пациентов с дефицитом витамина D по сравнению с группами недостаточности и нормы. При этом интенсивность ГБ не зависела от уровня витамина D.

Аналогичные результаты представлены в другой работе А.А. Колосковой и О.В. Воробьевой [20], где при дефиците витамина D частота ГБ составляла 28 дней в месяц против 23 дней при норме ($p < 0,001$), а длительность ГБ — 14,5 ч в день против 10 ч ($p < 0,001$). Уровень 25(ОН)D обратно коррелировал с частотой ($r = -0,65$) и длитель-



Стратегия поиска и отбора публикаций.

Publication search and selection strategy.

ностью ГБ ($r = -0,67$) (оба $p < 0,001$). Частота ежедневной ГБ была выше при дефиците (39% против 9%), а относительный риск ее наличия увеличивался в 4,4 раза (95% ДИ: 1,4—14,0).

I. Liampas и соавт. [21] выявили снижение уровня 25(ОН)D у пациентов с хронической эпизодической ГБН по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), однако после поправок на множественные сравнения значимых корреляций с характеристиками боли не обнаружено.

В исследовании J. Virtanen и соавт. [22] средний уровень 25(ОН)D у лиц с частыми ГБ был ниже (38,3 нмоль/л против 43,9 нмоль/л; $p < 0,001$). Низкий уровень витамина D ($< 28,9$ нмоль/л) увеличивал шансы на частую ГБ более чем вдвое (ОШ 2,16; 95% ДИ: 1,49—3,13).

В одном из первых исследований S. Prakash [7] не было выявлено различий в характеристиках ГБ между группами с уровнем 25(ОН)D < 20 и ≥ 20 нг/мл, за исключением тенденции к более частой ежедневной боли при дефиците витамина D (52% против 16%; $p = 0,0555$), которая не достигла статистической значимости.

Характеристики включенных исследований представлены в табл. 1.

Влияние приема витамина D на характеристики ГБН

Рассмотрены три интервенционных исследования, в которых оценивалось влияние терапии витамином D на течение ГБН. Исследования различались по дизайну (проспективные и ретроспективные серии случаев, рандомизированное когортное исследование), численности выборки и возрасту участников.

В проспективном исследовании S. Prakash и N. Shah [23] рассмотрены 8 пациентов в возрасте от 32 до 54 лет с хронической ГБН, устойчивой к стандартной терапии. У всех пациентов был диагностирован выраженный дефицит витамина D, сопровождающийся клиническими признаками остеопении. Пациенты получали терапию витамином

Таблица 1. Исследования, оценивающие взаимосвязь уровня витамина D с интенсивностью и/или частотой ГБН

Table 1. Studies evaluating the relationship between vitamin D levels and the intensity and/or frequency of tension headaches

№	Первый автор (год)	Тип исследования	Число участников	Пол	Возраст (годы)	Результаты исследования
1	Колоскова А.А. и соавт. [19]	Проспективное, когортное	161	Ж	18—65	Дефицит витамина D сопровождался более частой и длительной ГБ: частота и длительность ГБ были выше в группе А (дефицит), чем в группах В (недостаточность) и С (норма), между В и С различий не было. Интенсивность боли (ВАШ) не зависела от уровня витамина D и была одинаковой во всех группах. Дефицит витамина D связан с повышенным риском ежедневной ГБ
2	Колоскова А.А. и соавт. [20]	Ретроспективное, кросс-секционное	120	Ж	25—55	При дефиците витамина D по сравнению с нормой наблюдались более выраженные проявления цефалгии: больше дней с ГБ и более длительная боль. Уровень 25(ОН)D обратно коррелировал с частотой и длительностью ГБ. Интенсивность ГБ не зависела от уровня витамина D. Ежедневная ГБ встречалась чаще при дефиците
3	Liampas I. и соавт. [21]	Проспективное когортное	60	М/Ж	Средний возраст $46,0 \pm 11,6$ в основной группе и $47,4 \pm 13,1$ в контрольной группе	Уровень 25(ОН)D был ниже среди лиц с ЧЭГБН по сравнению со здоровой контрольной группой. После учета множественных сравнений сывороточный 25(ОН)D не коррелировал ни с одним из параметров ЧЭГБН (частота, интенсивность, прием анальгетиков)
4	Virtanen J. и соавт. [22]	Ретроспективное кросс-секционное	2601	М	42—60	У лиц с частыми ГБ средний уровень 25(ОН)D был ниже. После корректировки на возраст и сезон у участников с низким уровнем витамина D риск частых ГБ был в 2,16 раза выше
5	Prakash S. и соавт. [7]	Ретроспективное когортное	71	М/Ж	18—68, средний возраст 38 ± 13	Ежедневная ГБ чаще встречалась у пациентов с гиповитаминозом D (52% против 16%)

Примечание: ЧЭГБН — частая эпизодическая головная боль напряжения.

Note. ЧЭГБН — frequent episodic tension headache.

D₃ в дозах 1000—1500 международных единиц (МЕ)/сут и кальцием 1000—1500 мг/сут. Улучшение симптомов наблюдалось в течение 4—6 нед после начала лечения. Отмечалось значительное уменьшение выраженности ГБ, в том числе частоты и интенсивности приступов. Авторы подчеркивают, что клинический ответ на прием витамина D наступал быстрее, чем на остеомалацию, что позволяет предположить возможную причинную роль гиповитаминоза D в развитии хронической ГБН. Было сделано заключение, что витамин D, вероятно, играет ключевую роль в механизмах, связанных с персистирующей болью, включая ГБ.

Ретроспективное исследование S. Prakash и соавт. [24] представляет собой серию случаев с участием 3 девочек в возрасте 9—11 лет, у которых наблюдалась хроническая ГБН в сочетании с генерализованной мышечно-скелетной болью. У всех пациенток был выявлен выраженный дефицит витамина D с признаками биохимической остеомалации. Лечение включало прием витамина D₃ в дозе 2000 МЕ/сут и кальция 500 мг/сут в течение 2 мес, после чего назначалась поддерживающая доза витамина D₃ — 1000 МЕ/сут в течение 9—12 мес. Отмечено значительное улучшение состояния: уменьшение частоты и тяжести ГБ, а также исчезновение мышечной боли. Авторы подчеркивают, что дефицит витамина D может маскироваться под хроническую ГБ, особенно у детей, и его коррекция способна существенно изменить клиническую картину.

В рандомизированном одноцентровом когортном исследовании А.А. Колосковой и О.В. Воробьевой [25] было обследовано 125 женщин в возрасте 28—54 лет с хронической ГБН и лабораторно подтвержденным снижением уровня витамина D. Участницы были рандомизированы на 3 группы терапии: группа 1 — монотерапия холекальциферолом (водный пероральный раствор): терапевтический курс — 25 000 МЕ дважды в неделю в течение 4 нед, затем профилактический курс — 1500 МЕ ежедневно в течение 12 нед; группа 2 — монотерапия амитриптилином; группа 3 — комбинированная терапия холекальциферолом и амитриптилином. Результаты показали, что в группе 1 достоверно снизились частота ГБ, длительность ГБ, индекс воздействия ГБ на повседневную активность (НПТ-6), а также частота приема анальгетиков (все $p \leq 0,001$). При этом интенсивность ГБ по ВАШ не изменилась ($p > 0,05$). В группах 2 и 3 отмечено снижение всех параметров ГБН ($p < 0,05$). Наибольшая клиническая эффективность была зафиксирована в группе комбинированной терапии.

Результаты всех трех исследований подтверждают положительное влияние терапии витамином D на клиническое течение ГБН у пациентов с гиповитаминозом D. Независимо от возраста и схемы терапии, во всех случаях была зафиксирована положительная динамика симптомов — снижение частоты, длительности и выраженности ГБ. Особенно выраженные результаты наблюдались в тех случаях, когда дефицит витамина D был биохимически подтверж-

Таблица 2. Исследования, оценивающие влияние приема витамина D на характеристики ГБ

Table 2. Studies evaluating the impact of vitamin D supplementation on headache characteristics

Первый автор (год)	Тип исследования	Число участников	Пол	Возраст (годы)	Препарат витамина D и его дозировка	Результаты
Prakash S. и соавт. [23]	Проспективное, серия случаев	8	М/Ж	32—54	Витамин D ₃ 1000/1500 МЕ/сут с добавками кальция 1000/1500 мг/сут	Положительный ответ на лечение ГБН был отмечен через 4—6 нед после начала терапии. Предполагается, что витамин D ₃ , вероятно, был более важен (чем кальций) для облегчения течения ГБ
Prakash S. и соавт. [24]	Ретроспективное, серия случаев	3	Ж	9—11	Витамин D ₃ 2000 МЕ/сут с добавками кальция 500 мг/сут в течение 2 мес. И далее витамин D ₃ 1000 МЕ/сут в течение следующих 9—12 мес	Прием витамина D облегчает тяжесть течения ГБН и мышечно-скелетной боли
Колоскова А.А. и соавт. [25]	Проспективное, когортное одноцентровое рандомизированное	125	Ж	28—54	Группа 1: монотерапия холекальциферолом (водный пероральный раствор в каплях). Терапевтический курс: 4 нед — 25 000 МЕ 2 раза в неделю с равными интервалами. Профилактический курс: 12 нед — 1500 МЕ/сут. Группа 2: монотерапия амитриптилином. Группа 3: комбинированная терапия	В группе 1 уменьшились частота ГБ, длительность ГБ, индекс НН-6 и частота приема анальгетиков ($p \leq 0,001$), но интенсивность ГБ не изменилась ($p > 0,05$). В группах 2 и 3 снизились все показатели ГБН ($p < 0,05$)

ден. Полученные данные свидетельствуют о том, что витамин D может играть важную роль в патогенезе ГБН, а его дефицит — усиливать болевой синдром (табл. 2).

Обсуждение

Связи ГБН и низкого уровня витамина D за последние десятилетия посвящено много работ. Так, в работе F. Hanci и соавт. [26] был проведен сравнительный анализ между пациентами с мигренью и пациентами с ГБН. Уровни 25(ОН)D в сыворотке крови были снижены в обеих группах, что указывает на наличие гиповитаминоза D среди пациентов с различными формами ГБ. В более раннем крупном популяционном исследовании M. Kjaergaard и соавт. [11] была выявлена статистически значимая связь между сниженным уровнем 25(ОН)D и наличием немигренозной ГБ. Ассоциация сохранялась даже после поправки на потенциальные искажающие факторы, такие как возраст, пол, индекс массы тела, курение, физическая активность и сезон забора крови. Это подтверждает независимую роль витамина D в патогенезе ГБ, не связанной с мигренью.

M. Al Momani и соавт. [27] также показали, что низкий уровень витамина D в сыворотке крови тесно ассоциирован с первичными формами ГБ. Однако, помимо этого, значимым фактором оказался семейный анамнез ГБ, что подчеркивает мультифакторную природу патогенеза, в котором дефицит витамина D может играть роль как сопутствующего, так и потенциально модулирующего фактора.

Совокупные данные подтверждают наличие связи между низким уровнем витамина D и первичными формами ГБ, особенно немигренозной, что также отражено во включен-

ных в настоящий обзор исследованиях [7, 19—25]. Однако механизмы этой взаимосвязи, а также причинно-следственная направленность остаются предметом дальнейших исследований.

В то же время в систематическом обзоре Z. Wu и соавт. [28], посвященном взаимосвязи уровня витамина D и различных заболеваний, проявляющихся болью (артриты, мышечные боли, фибромиалгия, хроническая распространенная боль, головные боли), авторы подтвердили более низкие значения витамина D в крови у пациентов с артритом и хронической распространенной болью, но для ГБ статистически значимых различий не выявлено. Хотя обзор включал более 80 000 участников и продемонстрировал ассоциации между низким уровнем витамина D и некоторыми болевыми синдромами, он ограничен наблюдательным дизайном, неоднородностью данных, недостаточной детализацией по типам головной боли и отсутствием информации о дозировке и степени дефицита. Эти ограничения препятствуют установлению причинно-следственных связей и не позволяют точно интерпретировать результаты в отношении ГБН [28—30].

Настоящий систематизированный обзор подтверждает наличие ассоциации между дефицитом витамина D и более выраженными характеристиками ГБН, прежде всего частотой и длительностью приступов. Эти данные были последовательно продемонстрированы в нескольких независимых исследованиях.

Работы А.А. Колосковой и О.В. Воробьевой (2019, 2022) [19, 20] показали наиболее четкую связь между уровнем витамина D и частотой и длительностью ГБ. Пациенты с дефицитом витамина D демонстрировали статистически значимо более частые и продолжительные ГБ по сравнению с лицами с нормальным уровнем витамина D. Интен-

сивность боли, напротив, не показывала связи с уровнем витамина D, что согласуется с представлением о том, что витамин D может влиять на частоту и длительность боли, но не обязательно на субъективную ее силу.

В исследовании J. Virtanen и соавт. [22], выполненном на большой популяционной выборке, дефицит витамина D также ассоциировался с более высокой распространенностью частых ГБ. Особенно важным является то, что даже после поправки на возраст, сезонность и другие потенциальные факторы, низкий уровень витамина D увеличивал риск частых ГБ более чем в 2 раза. Эти данные укрепляют гипотезу о потенциальной патофизиологической роли витамина D в механизмах формирования ГБН [7–12].

Исследование I. Liampas и соавт. [21] добавляет контекст, демонстрируя более низкие уровни витамина D у пациентов с хронической эпизодической ГБН по сравнению со здоровыми лицами. Однако, несмотря на различие в уровне витамина D, авторы не выявили достоверных корреляций между уровнем 25(OH)D и отдельными характеристиками ГБ после поправок на множественные сравнения. Это может быть связано с недостаточной статистической мощностью или ограниченностью оценки клинических параметров боли.

Работа S. Prakash и соавт. [7], хотя и не выявила значимых различий в характеристиках боли между пациентами с различным уровнем витамина D, продемонстрировала тренд к более частой ежедневной ГБ у пациентов с гиповитаминозом, что может иметь клиническое значение при интерпретации в контексте других результатов.

В целом полученные данные позволяют предположить, что дефицит витамина D может быть значимым, хотя и не универсальным фактором, усиливающим выраженность хронической ГБН. Основное влияние, судя по совокупным результатам, уровень витамина D оказывает не на интенсивность, а на частоту и длительность эпизодов, а также на риск ежедневной ГБ. Эти эффекты могут быть обусловлены как прямым воздействием витамина D на нейровоспалительные процессы и мышечно-скелетные механизмы боли, так и через его участие в регуляции иммунного и болевого ответа.

Результаты включенных интервенционных исследований подтверждают потенциальную клиническую значимость витамина D в терапии ГБН, особенно при наличии лабораторно подтвержденного дефицита. Несмотря на различия в дизайне, численности выборок и возрастных характеристиках пациентов, во всех трех исследованиях зафиксировано улучшение клинических параметров ГБ на фоне приема витамина D.

В проспективном исследовании S. Prakash и соавт. [23], включавшем взрослых пациентов с выраженным дефицитом витамина D и клиническими признаками остеопении, назначение витамина D3 в сочетании с кальцием привело к значительному снижению частоты и интенсивности ГБН в течение 4–6 нед. Примечательно, что улучшение ГБ предшествовало ремиссии остеопении, что позволяет предполагать прямое участие витамина D в патогенезе болевого синдрома, не опосредованное только нарушением минерального обмена. Эти данные подчеркивают возможность влияния витамина D на ноцицептивные и нейровоспалительные механизмы боли [10, 11].

Ретроспективная серия случаев S. Prakash и соавт. [24], включившая 3 детей, расширяет эти выводы на педиатрическую популяцию. Все пациентки имели хроническую ГБ в сочетании с мышечно-скелетной болью и биохими-

ческие признаки дефицита витамина D. После коррекции гиповитаминоза были зафиксированы устойчивая ремиссия ГБ и полное исчезновение сопутствующих болевых симптомов. Это подчеркивает важность своевременной диагностики и лечения гиповитаминоза D у детей с атипичной или устойчивой ГБ, особенно при наличии соматических жалоб.

Наиболее методологически обоснованным является рандомизированное когортное исследование А.А. Колосковой и О.В. Воробьевой [25], где сравнивались 3 схемы терапии у 125 женщин с ГБН. Наиболее выраженное снижение клинических показателей (частота ГБ, длительность ГБ, НИТ-6, частота приема анальгетиков) наблюдалось в группе комбинированной терапии амитриптилином и витамином D, что предполагает синергетический эффект. В группе монотерапии витамином D также была отмечена существенная положительная динамика, за исключением интенсивности боли, что подтверждает выводы наблюдательных исследований о преимущественном влиянии витамина D на частотные и временные параметры ГБ.

Совокупные данные всех трех работ указывают на то, что терапия витамином D может быть эффективным дополнением к стандартной терапии ГБН при наличии дефицита витамина D. Эффект терапии наиболее выражен при лабораторно подтвержденном гиповитаминозе и, возможно, ассоциирован с восстановлением модуляторной функции витамина D в процессах боли — через регуляцию иммунного ответа, снижение уровня провоспалительных цитокинов, участие в кальциевом обмене и влиянии на нейромышечную функцию [6–8]. Данные подтверждаются систематическим обзором, посвященным эффективности лечения витамином D хронических состояний, сопровождающихся болью [31]. Авторы отмечают, что несколько исследований подтвердили эффективность лечения, однако данные работы невысокого качества.

Недостатки и ограничения

Существенной проблемой настоящего систематизированного обзора является гетерогенность. Она обусловлена включением разных типов исследований: 2 — «серия случаев» [23, 24] и 6 — наблюдательные, среди которых 3 — кросс-секционные [7, 20, 22], 1 — «случай-контроль» [21] и 2 — когортные [19, 25].

В настоящее время актуальными критериями диагноза ГБН являются критерии, разработанные экспертами Международного общества по борьбе с головной болью III пересмотра [2]. Однако они использовались только в 1/2 отобранных нами исследований [19, 20, 24, 25]. В остальных работах диагноз был поставлен либо с использованием устаревших критериев (ICHD-II) [7], либо при помощи опросника [22]; в 1 работе информация о критериях не была предоставлена [21].

В большинстве как российских, так и зарубежных исследований дефицит витамина D определялся как значение <20 нг/мл, а недостаточность — <30 нг/мл, однако в 2 исследованиях информация о выбранной интерпретации значений уровня витамина D в крови не была указана [21, 22].

Необходимо отметить, что во включенных исследованиях отсутствовала или была скудно представлена информация о потенциальных искажающих факторах. Например, уровень витамина D в крови подвержен сезонной вари-

бельности [32]. Также не учитывалась зависимость уровня витамина D в крови от проживания в высоких, средних и низких широтах.

Разные методы определения уровня витамина D в крови имеют разную чувствительность, при этом признанный «золотым стандартом» метод жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии использовался только в исследовании J. Virtanen и соавт. [22], в большинстве работ эта информация не была предоставлена. В связи с этим обнаруженные ассоциации между уровнем витамина D и развитием ГБН следует интерпретировать с осторожностью.

Оценивая эффект терапии ГБН холекальциферолом, следует иметь в виду небольшое количество исследований, большинство ($2/3$) из которых является сериями случаев [23, 24] (табл. 2).

Во всех исследованиях использовались разные дозировки витамина D — 1500, 2000 МЕ. Также в двух исследованиях S. Prakash и соавт. [23, 24] проводилась комбинированная терапия витамином D и кальцием, что может искажать результаты. Ключевой проблемой, препятствующей анализу влияния терапии холекальциферолом на ГБН, является отсутствие рандомизированных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, что не позволяет делать полноценные выводы.

Также группы пациентов в отобранных исследованиях значительно отличались по возрасту и полу, причем в большинстве исследований число пациентов не превысило 10 респондентов.

Заключение

Данные систематического обзора демонстрируют наличие устойчивой ассоциации между дефицитом витами-

на D и выраженностью клинических проявлений ГБН. Пациенты с пониженным уровнем витамина D чаще страдают от более частых и продолжительных эпизодов ГБ, в то время как интенсивность боли не всегда коррелирует с дефицитом витамина D. Это указывает на возможное влияние витамина D не только на субъективную болевую реакцию, но и на патофизиологические механизмы, поддерживающие хронический болевой синдром.

Терапия витамином D может рассматриваться как часть комплексного подхода к лечению хронической ГБН, особенно у пациентов с лабораторно подтвержденным дефицитом. Однако для подтверждения этих данных необходимы крупные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования с унифицированными критериями включения, объективными методами оценки боли и длительным наблюдением. Существующие на сегодняшний день данные ограничены малым количеством качественных рандомизированных исследований, различиями в протоколах лечения и диагностических критериях.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Воробьева О.В., Морозова Т.Е.; сбор и обработка материала — Гурджар М.В., Кирикова М.А., Собенина С.В.; статистический анализ данных — Герцог А.А., Гурджар М.В.; написание текста — Герцог А.А., Воробьева О.В.; научное редактирование — Воробьева О.В., Морозова Т.Е.

Authors contribution: study design and concept — Vorob'eva O.V., Morozova T.E.; data collection and processing — Gurjar M.V., Kiriakova M.A., Sobenina S.V.; statistical analysis — Gertsog A.A., Gurjar M.V.; text writing — Gertsog A.A., Vorob'eva O.V.; scientific editing — Vorob'eva O.V., Morozova T.E.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* 2024;23(4):344–381. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00038-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00038-3)
- 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>
- Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ, et al. Tension-type headache. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):24. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00257-2>
- Burkert R, McGrath J, Eyles D. Vitamin D receptor expression in the embryonic rat brain. *Neurosci Res Commun.* 2003;33(1):63–71. <https://doi.org/10.1002/nrc.10081>
- Eyles DW, Smith S, Kinobe R, et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005;29(1):21–30. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2004.08.006>
- Groves NJ, McGrath JJ, Burne TH. Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annu Rev Nutr.* 2014;34:117–141. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071813-105557>
- Prakash S, Kumar M, Belani P, et al. Interrelationships between chronic tension-type headache, musculoskeletal pain, and vitamin D deficiency. *Ann Indian Acad Neurol.* 2013;16(4):650–658. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.120487>
- Prakash S, Rathore C, Makwana P, et al. Vitamin D Deficiency in patients with chronic tension-type headache: A Case-Control Study. *Headache.* 2017;57(7):1096–1108. <https://doi.org/10.1111/head.13096>
- Tague SE, Smith PG. Vitamin D receptor and enzyme expression in dorsal root ganglia of adult female rats: modulation by ovarian hormones. *J Chem Neuroanat.* 2011;41(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2010.10.001>
- Tague SE, Clarke GL, Winter MK, et al. Vitamin D deficiency promotes skeletal muscle hypersensitivity and sensory hyperinnervation. *J Neurosci.* 2011;31(39):13728–13738. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3637-11.2011>
- Kjaergaard M, Eggen AE, Mathiesen EB, et al. Association between headache and serum 25-hydroxyvitamin D: the Tromsø Study: Tromsø 6. *Headache.* 2012;52(10):1499–1505. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02250.x>
- Prakash S, Mehta NC, Dabhi AS, et al. The prevalence of headache may be related with the latitude: a possible role of Vitamin D insufficiency? *J Headache Pain.* 2010;11(4):301–307. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0223-2>
- Parker GB, Brotchie H, Graham RK. Vitamin D and depression. *J Affect Disord.* 2017;208:56–61. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.082>
- Wang Z, Ding R, Wang J. The Association between Vitamin D status and autism spectrum disorder (ASD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;13(1):86. <https://doi.org/10.3390/nu13010086>

15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
16. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration. *BMJ*. 2021;372:n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
17. Gurjar M, Gertsog A, Sobenina S, et al. Vitamin D status in patients with tension-type headache: a systematic review. PROSPERO 2024 Available from <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42023426897>
18. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
19. Колоскова А.А., Воробьева О.В. Влияние гиповитаминоза D на характеристики хронической головной боли напряжения у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):43-48. Koloskova AA, Vorobyeva OV. Effect of hypovitaminosis D on the characteristics of chronic tension-type headache in women. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihihosomatika*. 2022;14(2):43-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-2-43-48>
20. Колоскова А.А., Воробьева О.В. Влияние гиповитаминоза D на дисфункцию перикраниальных мышц у пациенток с хронической головной болью напряжения. *Медицинский алфавит*. 2019;4(39):24-27. Koloskova AA, Vorobyeva OV. The effect of hypovitaminosis D on dysfunction of pericranial muscles in patients with chronic tension type headaches. *Medical Alphabet*. 2019;4(39):24-27. (In Russ.). [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-39\(414\)-24-27](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-39(414)-24-27)
21. Liampas I, Papathanasiou S, Tsikritsis N, et al. Nutrient Status in Patients with Frequent Episodic Tension-Type Headache: A Case-Control Study. *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(10):1283-1293. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.05.004>
22. Virtanen JK, Giniatullin R, Mäntyselkä P, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with higher risk of frequent headache in middle-aged and older men. *Sci Rep*. 2017;7:39697. <https://doi.org/10.1038/srep39697>
23. Prakash S, Shah ND. Chronic tension-type headache with vitamin D deficiency: casual or causal association? *Headache*. 2009;49(8):1214-1222. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01483.x>
24. Prakash S, Makwana P, Rathore C. Vitamin D deficiency mimicking chronic tension-type headache in children. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2015213833. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-213833>
25. Колоскова А.А., Воробьева О.В. Возможности терапии колекальциферолом головной боли напряжения, сочетающейся с гиповитаминозом D. *Медицинский Совет*. 2021;(21-1):46-54. Koloskova AA, Vorob'eva OV. Possibilities of colecalciferol therapy for tension type headache combined with hypovitaminosis D. *Medical Council*. 2021;(21-1):46-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-46-54>
26. Hancı F, Kabakuş N, Türay S, et al. The role of obesity and vitamin D deficiency in primary headaches in childhood. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(5):1123-1131. <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01134-2>
27. Al Momani M, Almomani BA, Masri AT. The clinical characteristics of primary headache and associated factors in children: A retrospective descriptive study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;65:102374. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102374>
28. Wu Z, Malihi Z, Stewart AW, Lawes CMM, Scragg R. The association between vitamin D concentration and pain: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2018;21(11):2022-2037. <https://doi.org/10.1017/S1368980018000551>
29. Karadag M, Yıldırım H, Ayıldız F, et al. Is low serum 25-hydroxyvitamin D associated with attack frequency and duration in migraine and tension-type headache? *Prog Nutr*. 2019;21(3):702-708. <https://doi.org/10.23751/pn.v21i3.7964>
30. Çelik E, Anık A, Ayanoğlu M. Neutrophil-lymphocyte ratio and serum ferritin, folate, vitamin B12 and 25-hydroxyvitamin D levels in children and adolescents with primary headaches. *Meandros Med Dent J*. 2021;22(2):203-209. <https://doi.org/10.4274/meandros.galenos.2021.26023>
31. Straube S, Derry S, Straube C, Moore RA. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD007771. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007771.pub3>
32. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>

Поступила 05.10.2025

Received 05.10.2025

Принята к печати 17.11.2025

Accepted 17.11.2025

Мигрень и депрессия: важные взаимоотношения

© Нина Владимировна Латышева^{1, 2}, Анна Владимировна Бердникова^{1, 3}

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²Клиника головной боли и вегетативных расстройств имени академика Александра Вейна, Москва, Россия;

³Клиника нервно-мышечных болезней (НМБ), Москва, Россия

Резюме

Мигрень и депрессия являются высококоморбидными заболеваниями, в основе их тесной взаимосвязи лежат такие факторы, как генетическая предрасположенность, дисбаланс нейромедиаторов, гормональные влияния и общие факторы окружающей среды. Кроме этого, известно, что такие нейропептиды, как CGRP и PACAP, не только играют важную роль в патогенезе мигрени, но и участвуют в развитии расстройств настроения. Сочетание мигрени и депрессивного расстройства зачастую приводит к более тяжелому течению обоих расстройств, и рутинный скрининг симптомов депрессии на приеме невролога становится необходимостью. При этом важно помнить, что депрессия является серьезным психическим расстройством, диагностика которого проводится исключительно психиатром. Депрессия может развиваться в рамках единичного депрессивного эпизода, рекуррентного депрессивного расстройства или биполярного аффективного расстройства. Подбор терапии у пациента с мигренью и депрессией является непростой задачей, так как часть препаратов, используемых в лечении мигрени, оказывает негативное действие на симптомы депрессии или при положительном влиянии на оба заболевания обладает плохой переносимостью. В связи с этим использование таргетной терапии мигрени занимает важное место среди возможных подходов к лечению данной группы пациентов.

Ключевые слова: мигрень, депрессия, таргетная терапия, CGRP, римегепант.

Информация об авторах:

Латышева Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9600-5540>

Бердникова А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4447-2152>

Автор, ответственный за переписку: Латышева Н.В. — e-mail: ninalat@gmail.com

Как цитировать:

Латышева Н.В., Бердникова А.В. Мигрень и депрессия: важные взаимоотношения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):15–21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604115>

Migraine and depression: an important relationship

© N.V. Latysheva^{1, 2}, A.V. Berdnikova^{1, 3}

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

²Alexander Vein Headache Clinic, Moscow, Russia;

³Clinic of Neuromuscular Disorders (NMB), Moscow, Russia

Abstract

Migraine and depression are common comorbid conditions due to various factors, including genetic predisposition, neurotransmitter imbalances, hormonal fluctuations, and shared environmental exposures. Additionally, neuropeptides such as calcitonin gene-related peptide (CGRP) and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) play critical roles in the pathophysiology of migraine and the onset of mood disorders. The concurrent presence of migraine and depressive disorders in an individual often results in a more severe clinical progression for both conditions, thereby underscoring the necessity for routine screening of depressive symptoms during neurological evaluations. It is important to recognize that depression may manifest as either unipolar or bipolar, each requiring specific therapeutic strategies and potential referral to a psychiatrist. The selection of treatment for individuals with both migraine and depression poses significant challenges. Certain medications that are designed to alleviate migraine may exacerbate depressive symptoms, while others, although effective for both conditions, may be poorly tolerated. Consequently, targeted migraine therapy constitutes a vital component of the treatment strategy for this patient population.

Keywords: migraine, depression, targeted therapy, CGRP, rimegepant.

Information about the authors:

Latysheva N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9600-5540>

Berdnikova A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4447-2152>

Corresponding author: Latysheva N.V. — e-mail: ninalat@gmail.com

To cite this article:

Latysheva NV, Berdnikova AV. Migraine and depression: an important relationship. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):15–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604115>

Мигрень, особенно хроническая, тесно связана с большим количеством различных заболеваний, распространенность которых при этом заболевании значительно превышает их распространенность в общей популяции. Наиболее часто встречающимися коморбидными расстройствами при мигрени являются депрессия, расстройства тревожного спектра и инсомния [1]. Показатели распространенности различных психических расстройств при мигрени высоки, но в разных исследованиях колеблются в широких пределах [2] (см. таблицу). Тесная связь между мигренью и сопутствующими психическими заболеваниями была признана уже давно [3]. Как мигрень, так и сопутствующие психические заболевания имеют ряд общих характеристик, включая высокую распространенность, недостаточную диагностику, значительное нарушение повседневного функционирования и неоптимальное лечение. Более того, сочетание мигрени и психических заболеваний, как правило, ведет к более тяжелому течению обоих расстройств [4]. Следовательно, выявление и оптимальное лечение сопутствующих психических заболеваний является важнейшим аспектом комплексного лечения мигрени.

Около 25% пациентов с мигренью страдают депрессией, что значительно превышает этот показатель в общей популяции — примерно в 2,5 раза [2]. Однако эти показатели значительно отличаются в разных популяциях. Так, в крупном исследовании в США риск развития мигрени у пациентов с депрессией был повышен в 3,5 (2,2–5,6) раза, а риск наличия депрессии у пациентов с мигренью — в 3,6 (2,6–5,2) раза [5]. Исследование, проведенное в Тайване, показало, что по сравнению с группой контроля у пациентов с мигренью риск развития депрессии был повышен в 4,1 (3,75–4,7) раза, а у их родственников, не страдающих мигренью, — в 1,4 (1,2–1,6) раза. В свою очередь пациенты с депрессией и их родственники, не страдающие депрессией, страдали мигренью в 4,13 (3,2–5,4) и 1,45 раза чаще соответственно [6].

Данные проспективных исследований говорят о том, что между мигренью и депрессией существует двунаправленная связь, и каждое из этих заболеваний повышает вероятность наличия другого. Мигрень также коморбидна с генерализованным тревожным расстройством (риск повышен в 3,5–5,3 раза), паническим расстройством (в 3,7 раза) и биполярным аффективным расстройством (в 2,9–7,3 раза) [7].

По разным оценкам, распространенность депрессии у пациентов с мигренью варьирует от 8,6 до более чем 50%, причем более высокие цифры отмечаются при хронической мигрени и эпизодической мигрени высокой частоты [2]. Однако эта распространенность еще выше в случае, если оценивается по самоотчетам пациентов. Так, в крупном исследовании Migraine Survey Card распространенность депрессии при эпизодической мигрени высокой частоты достигала 64% [8]. В некоторых исследованиях распространенность только умеренной и тяжелой депрессии у пациентов с хронической мигренью достигала 58,7%. При этом депрессия разной степени тяжести выявляется у 85,8% пациентов с мигренью при оценке при помощи шкалы Бека. Мигрень

с аурой имеет тесную ассоциацию с ранним началом расстройства настроения [9].

Интересный факт состоит в том, что генетические факторы не оказывают значимого влияния на учащение приступов мигрени — не выявлено генетических маркеров хронизации. Более того, в ходе полногеномного секвенирования генетические различия между эпизодической и хронической мигренью выявлены не были [10].

Таким образом, коморбидность депрессии и мигрени является наиболее частой. Следует подчеркнуть, что клинически выраженная депрессия является серьезным психическим расстройством и требует обязательной курации психиатром. Депрессия может развиваться в рамках единичного депрессивного эпизода, рекуррентного депрессивного расстройства или в рамках биполярного расстройства (БАР).

Рекуррентное депрессивное расстройство

В основе тесной коморбидной связи между депрессией и мигренью лежат генетическая предрасположенность, дисбаланс нейромедиаторов, гормональные влияния и общие факторы окружающей среды [3].

Генетическая предрасположенность

Исследования, проведенные с участием близнецов и здоровых членов семьи, неизменно демонстрируют тесную взаимосвязь между мигренью и депрессией, подчеркивая их общую генетическую основу. Оценки наследуемости мигрени варьируются от 0,33 до 0,53, что позволяет предположить, что от 33 до 53% фенотипической дисперсии при мигрени можно объяснить генетическими эффектами [11]. Большое исследование с полногеномным секвенированием (GWAS) выявило три новых однонуклеотидных полиморфизма (SNP) (rs146377178, rs672931 и rs11858956), ассоциированных как с мигренью, так и с рекуррентным депрессивным расстройством [12]. Кроме того, выявлено два гена, *ANKK1B* и *KCNK5*, ассоциированных с мигренью и депрессией [13]. Подтверждая эту генетическую связь, метаанализ GWAS, проведенный консорциумом Brainstorm Consortium, также выявил значительную корреляцию между

Распространенность различных психических расстройств при мигрени

Prevalence of various psychiatric disorders in migraine

Заболевание	Распространенность при мигрени, %
Депрессия	5,6–73,7
Биполярное аффективное расстройство	1–5,4
Генерализованное тревожное расстройство	13,2–76,4
Паническое расстройство	1–61,3

мигренью и рекуррентной депрессией [14]. Эти результаты подчеркивают существенные генетические сходства между мигренью и депрессией, что свидетельствует об общих биологических механизмах, лежащих в их основе: синтезе/связывании нейропептидов, нарушении обмена дофаминергических, серотонинергических, глутаматергических нейромедиаторов и эндоканнабиноидов, дисфункции кальциевых каналов, факторах воспаления и иммунных реакциях, гормональных влияниях и регуляции метаболизма лекарственных средств [15].

Дисбаланс нейромедиаторов

Считается, что дисбаланс серотонина играет большую роль в возникновении депрессии и мигрени, так как нарушение уровня серотонина наблюдалось при обоих состояниях, что указывает на общие патофизиологические механизмы. Было доказано, что агонисты серотониновых рецепторов, такие как триптаны, а также трициклические антидепрессанты (ТЦА) и бета-адреноблокаторы, эффективны при лечении мигрени. Аналогичным образом селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), являясь эффективными антидепрессантами, оказываются эффективными при лечении мигрени. Помимо серотонинергической дисфункции, изменения в системе дофамина, глутамата и нейропептида У также были предложены в качестве потенциальных механизмов, способствующих развитию коморбидных депрессии и мигрени [3].

Дофамин — это нейромодулятор, который чаще всего ассоциируется с вознаграждением и мотивацией. Он играет важную роль при депрессии, и в последнее время растет интерес к его роли в патогенезе мигрени. В частности, у пациентов с мигренью наблюдается снижение высвобождения эндогенного дофамина в полосатом теле во время иктальной фазы (приступа мигрени) и аллодиния по сравнению со здоровыми людьми контрольной группы, что указывает на связанный с дофамином механизм возникновения головной боли и сенсорной гиперчувствительности во время приступов мигрени [16]. Кроме того, локализация дофаминовых рецепторов в тригеминоvascularной системе также указывает на роль дофаминовой сигнализации в возникновении головной боли.

Норадреналин также играет значимую роль в развитии депрессии и участвует в регуляции внимания, памяти, активности, сна и нисходящего болевого контроля. Норадреналин снижает чувствительность к боли, в том числе подавляя высвобождение воспалительных веществ, таких как интерлейкин-6, который усиливает болевую сигнализацию [17]. Неоднократно была продемонстрирована эффективность СИОЗСН в лечении симптомов депрессии и хронических болевых синдромов, включая мигрень [18].

Гормональные факторы

Распространенность как мигрени, так и депрессии в 2–3 раза выше у женщин, что позволяет предположить, что половые гормоны могут играть определенную роль в их тесной взаимосвязи. Колебания уровня половых гормонов, особенно снижение уровня эстрогена, играют роль в пато-

физиологии обоих состояний. Снижение уровня эстрогена может привести к нарушению регуляции серотонинергической системы и активации симпатической нервной системы, что способствует повышенной восприимчивости к мигрени и расстройствам настроения. И наоборот, было показано, что прогестерон снижает экспрессию гена моноаминоксидазы и уровень моноаминоксидазы, основного фермента, ответственного за распад серотонина [19]. Этот механизм может привести к повышению уровня серотонина в синаптическом пространстве, что потенциально облегчает симптомы как депрессии, так и мигрени.

Факторы окружающей среды

Помимо генетической предрасположенности, большую роль в коморбидной связи мигрени и депрессии играют общие факторы окружающей среды. Хронический стресс является значимым фактором риска развития как мигрени, так и депрессии [20]. Кроме того, исследования показывают, что женщины, страдающие мигренью и депрессией, сообщают о более высокой распространенности жестокого обращения в детстве по сравнению с женщинами, не страдающими ни тем ни другим, что подчеркивает потенциальный вклад неблагоприятных событий в раннем возрасте в развитие этих расстройств.

Нейропептиды

В основе развития приступов мигрени также лежит дисфункция различных нейропептидов. В случае мигрени повышенный уровень кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) является мишенью для лечения, которое прерывает и/или предотвращает мигрень у некоторых пациентов [21]. CGRP существует в двух изоформах (α и β) и широко экспрессируется в сенсорных нейронах, двигательных нейронах и нейроэндокринных клетках по всему организму. Известно, что CGRP действует как мощное сосудорасширяющее средство и играет многогранную роль в различных физиологических системах. Его действие опосредовано рецепторами, связанными с G-белком, которые образуют комплексы с белками, модифицирующими активность рецепторов, обеспечивая различные физиологические функции в различных системах. Было обнаружено, что уровни CGRP выше у пациентов с мигренью и депрессивными симптомами по сравнению с пациентами с мигренью, не страдающими депрессией [22]. Было продемонстрировано, что моноклональные антитела, нацеленные на CGRP или его рецепторы, не только сокращают количество дней мигрени в месяц примерно вдвое, но и смягчают симптомы депрессии у пациентов с сопутствующей патологией [23]. Многое еще предстоит выяснить относительно механизма действия моноклональных антител, но в одном проспективном исследовании было показано, что облегчение симптомов депрессии не зависит от частоты головной боли, достигнутой в результате терапии [24].

Другим важным пептидом, участвующим как в патофизиологии мигрени, так и в развитии депрессии, является полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP). Сигнализация и экспрессия PACAP в ЦНС находятся в нейронных цепях, связанных с болью, стрессом и депрессией [25]. Как и CGRP, PACAP является сосу-

дорасширяющим пептидом, уровень которого повышается при мигрени; начались исследования моноклональных антител к PACAP для профилактического лечения мигрени [26]. Было также показано, что PACAP играет определенную роль при расстройствах настроения, связанных со стрессом, особенно при рекуррентной депрессии [25]. Была обнаружена повышенная экспрессия PACAP в некоторых областях мозга при депрессии, при этом гипоталамус, миндалевидное тело и префронтальная кора являются ключевыми анатомическими регионами [25]. Результаты одного экспериментального исследования показали, что PACAP необходим для усиления терапевтического эффекта таких антидепрессантов, как пароксетин и кетамин [27].

Анатомические взаимосвязи

В основе тесной коморбидной связи мигрени и депрессии также лежат пересечения анатомических областей: передняя и задняя поясная кора, парабрахиальное ядро, островок, миндалевидное тело, таламус, мозжечок, околоводопроводное серое вещество, ядра шва, голубое пятно, гипоталамус, вентральная тегментальная область, гиппокамп, префронтальная кора и сенсорная кора [15]. Известно, что ствол головного мозга играет важную роль в патогенезе как мигрени, так и депрессии. Считается, что в стволе находится генератор приступов мигрени [28], ствол головного мозга также оказывает значительное влияние на нейронные цепи, которые управляют возбуждением, вегетативными функциями, модуляцией боли, эмоциональной регуляцией и реакцией на стресс.

Взаимосвязь между мигренью и депрессией также опосредована структурными и функциональными нарушениями в центрах обработки сенсорных данных, включая зрительную, соматосенсорную и слуховую кору головного мозга, а также таламус, отвечающий за обработку болевых, сенсорных и аффективных стимулов.

Взаимное влияние мигрени и депрессии

Повторяющиеся приступы мигрени могут усугубить течение депрессии главным образом за счет общих нейробиологических механизмов, включая нарушение регуляции серотонинергической нейротрансмиссии, повышенное высвобождение нейропептидов, таких как CGRP, а также процессы нейровоспаления. Эти процессы могут вызвать структурные и функциональные изменения в областях мозга, ответственных как за боль, так и за регуляцию настроения, особенно в медиальной префронтальной коре и лимбической системе. Хроническая боль и стресс, связанные с мигренью, могут еще больше нарушить эмоциональную обработку и устойчивость, создавая порочный круг, который усиливает симптомы депрессии [29]. Эта взаимосвязь позволяет предположить, что эффективное профилактическое лечение может улучшить симптомы как мигрени, так и депрессии у пациентов с сопутствующей мигренью и депрессией, что было продемонстрировано в ходе клинических испытаний моноклональных антител к CGRP [23].

В свою очередь депрессия в 2,5 раза повышает вероятность хронизации мигрени [30] и снижает эффективность ее лечения [31]. Таким образом, депрессия является моди-

фицируемым фактором риска хронизации мигрени и предиктором возврата хронической мигрени после прекращения терапии [32, 33]. Кроме того, депрессия снижает вероятность отказа от злоупотребления анальгетиками [34].

Учитывая высокую распространенность депрессии среди людей, страдающих мигренью, рутинная оценка депрессивных симптомов должна быть неотъемлемой частью диагностического процесса. Критерии диагноза эпизода депрессии отражены в Международной классификации болезней 10-го и 11-го пересмотров [35, 36].

Биполярное расстройство (БАР)

Эпидемиологические данные указывают на то, что распространенность мигрени заметно выше у пациентов с БАР по сравнению со здоровыми людьми, причем в некоторых исследованиях это различие достигало значительного размера [7]. Исследования в семьях также подтверждают эту взаимосвязь, показывая, что наличие мигрени у родителей в анамнезе увеличивает риск развития БАР у потомства, даже вне зависимости от наличия БАР у родителей [37].

Распространенность мигрени наиболее высока у пациентов с БАР 2-го типа (77%), что существенно выше по сравнению с БАР 1-го типа (14%) [38]. Кроме того, вероятность БАР в 3 раза выше у пациентов, страдающих мигренью с аурой.

При диагностике расстройств настроения очень важно отличать БАР от депрессии или тревоги. Более того, БАР часто ассоциируется с большей выраженностью симптомов и функциональными нарушениями по сравнению с униполярными расстройствами настроения, что подчеркивает важность точной диагностики и надлежащего лечения.

У ряда фармакологических препаратов, обладающих признанными свойствами стабилизировать настроение при БАР, например вальпроата и топирамата, была продемонстрирована эффективность в лечении мигрени. Кроме того, некоторые данные подтверждают эффективность широко применяемого стабилизатора настроения ламотриджина в профилактике мигрени, особенно в случаях мигрени с аурой [39]. Общие механизмы действия этих препаратов указывают на потенциальное совпадение патофизиологических процессов, лежащих в основе БАР и мигрени. Учитывая, что пациенты с мигренью часто обращаются к неврологу до получения диагноза БАР, использование антидепрессантов для лечения мигрени или ранних симптомов депрессии может непреднамеренно спровоцировать эпизоды гипомании и более тяжелое течение БАР. Потенциальный риск ошибочного диагноза и неадекватного лечения у пациентов с БАР и мигренью подчеркивает необходимость тщательной клинической оценки таких состояний психиатром для принятия терапевтических решений.

Направление к психиатру для диагностики БАР имеет краеугольное значение. Наличие БАР оказывает огромное влияние на выбор профилактической терапии мигрени. Топирамат обладает невысокими нормотимическими свойствами и может значительно снижать настроение. Карбамазепин, наоборот, не применяется для лечения мигрени. Вальпроаты в свою очередь крайне нежелательны у молодых женщин. Ламотриджин обладает невысокой эффективностью в лечении мигрени. Так же как топирамат, пропранолол может оказать депрессогенное действие.

Амитриптилин обладает самым высоким риском инверсии аффекта при БАР, назначение венлафаксина возможно во время депрессивной фазы БАР, но только по решению психиатра, так как вероятность инверсии аффекта также достаточно высока. Таким образом, в профилактическом лечении мигрени при БАР основополагающее значение имеет таргетная терапия — моноклональные антитела к CGRP или его рецептору и гепанты. Невролог во всех случаях должен выстраивать свою тактику лечения мигрени вокруг схемы терапии БАР, тщательно подобранной психиатром.

Лечение пациентов с мигренью и сопутствующей депрессией

В соответствии с клиническими рекомендациями основу лечения монополярной депрессии составляют антидепрессанты. Однако большинство антидепрессантов, за исключением амитриптилина и венлафаксина, не влияет на частоту головной боли при мигрени [40].

Когнитивно-поведенческая терапия продемонстрировала эффективность в снижении как частоты головной боли, так и симптомов депрессии, особенно в сочетании с обучением триггерам головной боли и методам управления стрессом. Другие подходы, такие как биологическая обратная связь, тренинги по релаксации и вмешательства, основанные на осознанности, также показали себя многообещающими в улучшении эмоциональной регуляции и снижении инвалидности, связанной с мигренью.

Некоторые лекарства, используемые для лечения мигрени, могут влиять на симптомы депрессии. Бета-адреноблокаторы, топирамат и флунаризин, которые обычно назначают для профилактики мигрени, могут утяжелять течение симптомов депрессии [41]. Влияние топирамата на настроение сложное, его эффекты варьируют от стабилизации настроения у пациентов с БАР до значимого снижения настроения при монополярной депрессии. Примерно 10% пациентов, получающих топирамат для профилактического лечения мигрени, испытывают депрессию, и риск депрессии значительно возрастает у пациентов с депрессией в анамнезе. И наоборот, венлафаксин, широко используемый антидепрессант, продемонстрировал эффективность в профилактике мигрени. Ботулинический токсин А, который вводят при хронической мигрени, также продемонстрировал антидепрессивные эффекты [42]. Кроме того, моноклональные антитела к CGRP облегчают как мигрень, так и сопутствующую депрессию. Учитывая эти взаимосвязи, комплексный подход к диагностике и лечению депрессии у пациентов с мигренью имеет важное значение для оптимизации результатов лечения и улучшения общего самочувствия пациентов.

Депрессия при мигрени вносит целый ряд сложностей для невролога. Топирамат и пропранолол могут снизить настроение, и их назначение во время депрессивного эпизода высоконежелательно. Низкие дозы амитриптилина, применяемые в лечении мигрени, не окажут антидепрессантного действия, а повышение его дозировки невозможно и может быть опасным у многих пациентов из-за высокого антихолинергического потенциала амитриптилина. Венлафаксин в дозах 150–225 мг не переносят примерно $\frac{1}{3}$ пациентов [18], а СИОЗС, наоборот, не могут применяться для урежения самой мигрени.

Кроме того, в инструкции по применению многих антидепрессантов из группы СИОЗС есть указание на риск серотонинового синдрома при приеме совместно с триптанами. Этот риск скорее теоретический, но тем не менее это накладывает в том числе юридические ограничения на выбор препаратов для профилактического лечения депрессии у пациентов с мигренью.

Именно по этим причинам применение таргетной терапии — моноклональных антител к CGRP или его рецептору и гепантов, а также ботулотоксина типа А — у пациентов с мигренью и депрессией занимает большое место.

Так, римегепант (Нуртек) продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и переносимости у взрослых пациентов с мигренью и наличием тревоги и/или депрессии в анамнезе, а также при одновременном применении СИОЗС и/или других антидепрессантов. Данные были получены в исследовании безопасности фазы II/III римегепанта для купирования острого приступа мигрени с участием 1800 пациентов, из которых у 23,2% ($n=417$) была отмечена тревога в анамнезе, у 23,7% ($n=426$) — депрессия в анамнезе, а у 11,2% ($n=202$) сообщалось о наличии как тревоги, так и депрессии. Принимали различные антидепрессанты 23% пациентов. Переносимость и безопасность римегепанта не различались вне зависимости от наличия тревоги, депрессии либо приема СИОЗС. Случаев серотонинового синдрома зарегистрировано не было [43]. Применение римегепанта сопровождалось снижением влияния мигрени на повседневную активность пациента по шкале MIDAS и улучшением показателей качества жизни по опроснику MSQ во всех подгруппах. До 90% участников демонстрировали ту или иную степень улучшения на фоне приема препарата, а большинство пациентов отмечали римегепант как более предпочтительный вариант по сравнению с предыдущей терапией.

Важным аспектом, отличающим римегепант от других таргетных препаратов, является возможность его использования как abortивной терапии [44]. При этом использование римегепанта не сопряжено с риском развития лекарственного абзуса, тогда как прием препаратов из группы триптанов на фоне учащения приступов мигрени и ее хронизации нередко приводит к развитию лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ), что в свою очередь замыкает порочный круг тяжелого течения мигрени. В исследованиях было показано, что наличие ЛИГБ у пациентов с мигренью ассоциировано с более высокой распространенностью депрессии, чем у пациентов без ЛИГБ [45]. При оценке долгосрочной безопасности и переносимости применения римегепанта в течение 52 недель для купирования приступов мигрени у пациентов не отмечалось развития ЛИГБ, количество приступов мигрени сокращалось, несмотря на то, что некоторые пациенты исходно использовали римегепант почти ежедневно [46]. Помимо этого, римегепант обладает благоприятным профилем безопасности и не вызывает серьезных побочных реакций как при профилактическом лечении, так и при использовании для купирования приступов мигрени [47, 48].

Таким образом, таргетная терапия мигрени, включая римегепант, который может использоваться в качестве профилактического и abortивного лечения, позволяет избежать нежелательных явлений фармакотерапии, улучшить комплаентность пациентов и положительно повлиять на течение как мигрени, так и депрессии.

Заключение

Мигрень и депрессия значительно повышают вероятность возникновения друг друга. Депрессия снижает эффективность многих методов лечения головной боли и укорачивает ремиссию после отмены терапии. Депрессия повышает риск хронизации мигрени, риск зависит от тяжести депрессии. Терапия пациентов с мигренью и депрессией требует внимания и тщательного подбора препаратов. Применение эффективной таргетной терапии мигрени позволит снять ограничения на выбор антидепрессанта и даст возможность предложить пациентам оптимальный выбор препарата для лечения депрессии и БАР в соответствии с клиническими рекомендациями.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Латышева Н.В., Бердникова А.В.; поиск и обработка литературы — Латышева Н.В., Бердникова А.В.; написание текста — Латышева Н.В., Бердникова А.В.; научное редактирование — Латышева Н.В.

Authors contribution: study design and concept — Latysheva N.V., Berdnikova A.V.; data collection and processing — Latysheva N.V., Berdnikova A.V.; text writing — Latysheva N.V., Berdnikova A.V.; scientific editing — Latysheva N.V.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Buse DC, Reed ML, Fanning, KM, et al. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):23. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-1084-y>
- Dresler T, Caratozzolo S, Guldorf K, et al; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications. *J Headache Pain*. 2019;20(1):51. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0988-x>
- Yum J, Chu MK. Unraveling the connections between migraine and psychiatric comorbidities: A narrative review. *Brain Dev*. 2025;47(4):104392. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2025.104392>
- Lipton RB, Seng EK, Chu MK, et al. The Effect of Psychiatric Comorbidities on Headache-Related Disability in Migraine: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2020;60(8):1683-1696. <https://doi.org/10.1111/head.13914>
- Breslau N, Merikangas K, Bowden CL. Comorbidity of migraine and major affective disorders. *Neurology*. 1994;44(10 Suppl 7):S17-22.
- Chen MH, Pan TL, Lin WC, et al. Bidirectional association between migraine and depression among probands and unaffected siblings: A nationwide population-based study. *J Affect Disord*. 2021;279:687-691. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.10.056>
- Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol*. 2013;260(8):1960-1969. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6725-x>
- Starling AJ, Buse DC, Cady R, et al. Migraine-Related Burden, Treatment Interventions, and Healthcare Experiences by Race and Ethnicity: Results of the Migraine Report Card Survey. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2025. Accessed February 16, 2026;100(17-2). <https://link.springer.com/article/10.1007/s40615-025-02577-5>
- Oedegaard KJ, Angst J, Neckelmann D, et al. Migraine aura without headache compared to migraine with aura in patients with affective disorders. *J Headache Pain*. 2005;6(5):378-386. <https://doi.org/10.1007/s10194-005-0236-4>
- Yeh PK, An YC, Hung KS, et al. Influences of Genetic and Environmental Factors on Chronic Migraine: A Narrative Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2024;28(4):169-180. <https://doi.org/10.1007/s11916-024-01228-4>
- Gervil M, Ulrich V, Kaprio J, et al. The relative role of genetic and environmental factors in migraine without aura. *Neurology*. 1999;53(5):995-999. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.5.995>
- Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*. 2016;48(8):856-866. <https://doi.org/10.1038/ng.3598>
- Yang Y, Zhao H, Boomsma DI, et al; International Headache Genetics Consortium; van den Maagdenberg AMJM, Terwindt GM, Nyholt DR. Molecular genetic overlap between migraine and major depressive disorder. *Eur J Hum Genet*. 2018;26(8):1202-1216. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0150-2>
- Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B, et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*. 2018;360(6395):eaap8757. <https://doi.org/10.1126/science.aap8757>
- Johnson M, Filali Y, Adegbayo A, et al. Mechanistic intersections between migraine and major depressive disorder. *J Headache Pain*. 2025;26(1):157. <https://doi.org/10.1186/s10194-025-02097-x>
- DaSilva AF, Nascimento TD, Jassar H, et al. Dopamine D2/D3 imbalance during migraine attack and allodynia in vivo. *Neurology*. 2017;88(17):1634-1641. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003861>
- Zou HL, Li J, Zhou JL, et al. Effects of norepinephrine on microglial neuroinflammation and neuropathic pain. *Ibrain*. 2021;7(4):309-317. <https://doi.org/10.1002/ibra.12001>
- Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, et al. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*. 2005;45(2):144-152. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05029.x>
- Hartman JM, Berger A, Baker K, et al. Quality of life and pain in premenopausal women with major depressive disorder: the POWER Study. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:2. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-2>
- Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *J Neuroendocrinol*. 2001;13(12):1009-1023. <https://doi.org/10.1046/j.0007-1331.2001.00727.x>
- Russo AF, Hay DL. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond. *Physiol Rev*. 2023;103(2):1565-1644. <https://doi.org/10.1152/physrev.00059.2021>
- Alpuente A, Gallardo VJ, Asskour L, et al. Salivary CGRP and Erenumab Treatment Response: Towards Precision Medicine in Migraine. *Ann Neurol*. 2022;92(5):846-859. <https://doi.org/10.1002/ana.26472>
- de Vries Lentsch S, van der Arend BWH, de Boer I, et al. Depression and treatment with anti-calcitonin gene related peptide (CGRP) (ligand or receptor) antibodies for migraine. *Eur J Neurol*. 2024;31(2):e16106. <https://doi.org/10.1111/ene.16106>
- Torres-Ferrús M, Gallardo VJ, Alpuente A, et al. Improvement of migraine depressive symptoms is not related to headache frequency: exploring the impact of anti-CGRP therapies. *Cephalalgia*. 2024;44(2):3331024231222923. <https://doi.org/10.1177/03331024231222923>
- Rajbhandari AK, Barson JR, Gilmartin MR, et al. The functional heterogeneity of PACAP: Stress, learning, and pathology. *Neurobiol Learn Mem*. 2023;203:107792. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2023.107792>
- Ashina H, Christensen RH, Hay DL, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide signalling as a therapeutic target in migraine. *Nat Rev Neurol*. 2024;20(11):660-670. <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01011-4>
- Zhang HL, Sun Y, Wu ZJ, et al. Hippocampal PACAP signaling activation triggers a rapid antidepressant response. *Mil Med Res*. 2024;11(1):49. <https://doi.org/10.1186/s40779-024-00548-1>

28. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*. 2018;58 Suppl 1:4-16.
<https://doi.org/10.1111/head.13300>
29. Viudez-Martínez A, Torregrosa AB, Navarrete F, et al. Understanding the Biological Relationship between Migraine and Depression. *Biomolecules*. 2024;14(2):163.
<https://doi.org/10.3390/biom14020163>
30. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain*. 2012;13(8):615-624.
<https://doi.org/10.1007/s10194-012-0479-9>
31. Mercante JP, Peres MF, Guendler V, et al. Depression in chronic migraine: severity and clinical features. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(2A):217-220.
<https://doi.org/10.1590/s0004-282x2005000200005>
32. Raggi A, Grazi L, Ayadi R, et al. Clinical and psychosocial features of frequent relapsers (FR) among patients with chronic migraine and medication overuse. *Neurol Sci*. 2017;38(Suppl 1):169-171.
<https://doi.org/10.1007/s10072-017-2894-9>
33. Minen MT, Begasse De Dhaem O, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(7):741-749.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312233>
34. Bottiroli S, Allena M, Sances G, et al; COMOESTAS Consortium. Psychological, clinical, and therapeutic predictors of the outcome of detoxification in a large clinical population of medication-overuse headache: A six-month follow-up of the COMOESTAS Project. *Cephalalgia*. 2019;39(1):135-147.
<https://doi.org/10.1177/0333102418783317>
35. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Ссылка активна на 07.03.2026. *International Classification of Diseases 10th Revision*. Accessed March 7, 2026. (In Russ.).
<https://mkb-10.com/>
36. ICD-11: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision 2021, World Health Organization
<https://icd.who.int/ru/>
37. Sucksdorff D, Brown AS, Chudal R, et al. Parental and comorbid migraine in individuals with bipolar disorder: A nationwide register study. *J Affect Disord*. 2016;206:109-114.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.07.034>
38. Mehrhof SZ, Fiksenbaum LM, Bettridge AM, et al. Markedly increased prevalence of migraine headaches in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2021;23(3):255-262.
<https://doi.org/10.1111/bdi.12972>
39. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, et al. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1730-1732.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.063750>
40. Клинические рекомендации «Мигрень». Ссылка активна на 07.03.2026. *Clinical Guidelines «Migraine»*. Accessed March 7, 2026. (In Russ.).
https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/295_4
41. Celano CM, Freudenreich O, Fernandez-Robles C, et al. Depressogenic effects of medications: a review. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(1):109-125.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.1/ccelano>
42. Parsaik AK, Mascarenhas SS, Hashmi A, et al. Role of Botulinum Toxin in Depression. *J Psychiatr Pract*. 2016;22(2):99-110.
<https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000136>
43. Kudrow D, Hutchinson S, Pixton GC, et al. Safety of Rimegepant in Adults with Migraine and Anxiety, Depression, or Using Antidepressants: Analysis of a Multicenter, Long-Term, Open-Label Study. *Pain Ther*. 2025;14(1):237-255.
<https://doi.org/10.1007/s40122-024-00675-6>
44. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10200):737-745.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31606-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31606-X)
45. Ljubisavljevic M, Ignjatovic A, Djordjevic V, et al. Depression, Anxiety, Stress, and Health-Related Quality of Life Among Patients With Medication Overuse Headache in a Tertiary Headache Center: A Cross-Sectional Study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2021;33(2):132-143.
<https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20070189>
46. Croop R, Berman G, Kudrow D, et al. A multicenter, open-label long-term safety study of rimegepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2024;44(4):3331024241232944.
<https://doi.org/10.1177/03331024241232944>
47. Iannone LF, Vaghi G, Sebastianelli G, et al; Italian Headache Registry (RICE) Study Group. Effectiveness and tolerability of rimegepant in the acute treatment of migraine: a real-world, prospective, multicentric study (GAINER study). *J Headache Pain*. 2025;26(1):4.
<https://doi.org/10.1186/s10194-024-01935-8>
48. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10268):51-60.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32544-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32544-7)

Поступила 04.03.2026

Received 04.03.2026

Принята к печати 15.04.2026

Accepted 15.04.2026

Перспективы терапии шизофрении с использованием ретроэлементов в качестве мишеней

© Рустам Наилевич Мустафин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

Резюме

Шизофрения является многофакторным заболеванием с наследуемостью 73—79% и ассоциирована с сотнями однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), большинство из которых расположено в межгенных, интронных и регуляторных областях генома. В этих локусах находится основная часть ретроэлементов, активность и функциональность которых могут изменяться под влиянием данных SNP. Анализ научной литературы свидетельствует о наличии достоверных данных об активации ретроэлементов HERV, LINE и Alu в образцах периферической крови, головного мозга и цереброспинальной жидкости больных шизофренией. Данные ретроэлементы способствуют патологии за счет инсерционного мутагенеза, поскольку новые вставки нарушают экспрессию специфических для функционирования головного мозга генов. Белковые продукты ретроэлементов способствуют иммунновоспалительным реакциям со стимуляцией С-реактивного белка, каспазы-1, TLR3, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , IFN- β , нарушению экспрессии BDNF, рецепторов дофамина, ASTC-1/2, GABA1, 5-HT. Поскольку активация ретроэлементов вызвана эпигенетической дисрегуляцией, перспективна таргетная терапия шизофрении с использованием специфических микроРНК в качестве инструментов для воздействия. Предполагается применение направленных на белки HERV антител, показавших эффективность при рассеянном склерозе, обусловленном патологической активацией HERV в головном мозге. Возможно использование ингибиторов обратной транскриптазы для снижения транспозиционной активности ретроэлементов.

Ключевые слова: микроРНК, ретроэлементы, таргетная терапия, шизофрения.

Информация об авторе:

Мустафин Р.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>; e-mail: ruji79@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Мустафин Р.Н. — e-mail: ruji79@mail.ru

Как цитировать:

Мустафин Р.Н. Перспективы терапии шизофрении с использованием ретроэлементов в качестве мишеней. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):22–27. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604122>

Prospects for retroelement-targeted therapy of schizophrenia

© R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Schizophrenia is a complex disorder with a heritability estimated at 73—79%. It is associated with numerous single-nucleotide polymorphisms (SNPs), predominantly situated in intergenic, intronic, and regulatory genomic regions. These regions harbor the majority of retroelements, and the activity and function of these elements may be influenced by the presence of specific SNPs. A review of the scientific literature revealed reliable data on the activation of the HERV, LINE, and Alu retroelements in peripheral blood, brain tissue, and cerebrospinal fluid samples from schizophrenia patients. These retroelements contribute to disorders through insertional mutagenesis, as new insertions disrupt the expression of brain-specific genes. Protein products of retroelements contribute to immune-inflammatory reactions with upregulation of C-reactive protein, caspase-1, TLR3, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , IFN- β , abnormal expression of BDNF, dopamine receptors, ASTC-1/2, GABA1, and 5-HT. Since the activation of retroelements is caused by epigenetic dysregulation, targeted therapy of schizophrenia using specific microRNAs is promising. It is proposed to use antibodies targeting HERV proteins, which have shown efficacy in multiple sclerosis, driven by abnormal HERV activation in the brain. Reverse transcriptase inhibitors can be used to reduce the transposition activity of retroelements.

Keywords: microRNA, retroelements, targeted therapy, schizophrenia.

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. Prospects for retroelement-targeted therapy of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):22–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604122>

Шизофрения — это многофакторное заболевание из группы нейropsychиатрических расстройств [1], характеризующееся резистентностью к лечению в 36,7% случаев, что свидетельствует о необходимости поиска новых способов терапии болезни [2]. С 1990 по 2019 г. распространенность шизофрении увеличилась на 65% [3] и составила 287 на 100 000 населения (частота встречаемости — 0,287%, или 1:348) [4]. Для разработки новых способов лечения шизофрении необходимо определить молекулярные, генетические и эпигенетические механизмы развития патологии. Это связано с тем, что наследуемость шизофрении, согласно близнецовым методам исследования, составляет 73% [5] — 79% [6]. Однако проведенные исследования ассоциации шизофрении со специфическими генетическими маркерами показали влияние множества полиморфизмов, распределенных по всему геному, многие из которых располагаются вне генов или в их регуляторных и интронных областях. Согласно результатам GWAS на больших выборках больных шизофренией, определено наличие 128 независимых ассоциаций, охватывающих 108 специфических консервативных локусов генома [7]. Поэтому определить роль специфических генов с выраженным эффектом в развитии болезни до сих пор не удастся. Чтобы объяснить при этом значительную роль наследственности [5, 6] при шизофрении, можно предположить, что ассоциированные с ней полиморфизмы оказывают свой эффект посредством изменения функциональности и активности ретроэлементов (РЭ), которые располагаются именно в межгенных, интронных и регуляторных областях [8], где находится большинство ассоциированных с болезнью полиморфизмов [7].

РЭ — это специфические последовательности ДНК, способные перемещаться в новый локус за счет обратной транскрипции собственных РНК с их интеграцией. Если РЭ кодируют собственные ферменты для перемещений (обратная транскриптаза и интеграз), то они называются автономными. К ним относятся long terminal repeat — LTR-содержащие РЭ и не содержащие LTR элементы long interspersed nuclear elements — LINEs. Неавтономные РЭ, не содержащие LTR, включают SINE (в том числе Alu) и SVA [9]. Различные РЭ распределены по всем хромосомам, составляя значительную долю (42,44%) генома. Из них LINE занимают 20,67% (наиболее распространены LINE1 — 16,77%, LINE2 — 3,4%), LTR-РЭ — 8,84% (главным образом эндогенные ретровирусы человека — HERV), SINE — 12,78% (наиболее распространены Alu — 10,1% и MIR — 2,65%), SVA — 0,15% [8]. Необходимо отметить, что в ряде клинических и экспериментальных исследований определена патологическая активация различных РЭ при шизофрении.

Активация LTR-РЭ в развитии шизофрении

Наибольшее значение среди РЭ в развитии шизофрении придается HERV, которые в процессе в эволюции были внедрены в зародышевые линии геномов плацентарных млекопитающих около 110 млн лет назад [10]. Еще в 1999 г. при исследовании 3 пар монозиготных близнецов, дискордантных по шизофрении, было выявлено повышенное количество транскриптов, ассоциированных с шизофренией ретровирусов, названных schizophrenia-associated retrovirus 1 — SZRV-1. Это свидетельствует о роли средовых и эпигенетических факторов в активации РЭ при развитии

болезни [11]. Возможной причиной дискордантности было инфицирование специфическими вирусами как пусковыми факторами в активации РЭ в головном мозге. Подобные механизмы были описаны при рассеянном склерозе в отношении герпес-вирусов [12] и при нейродегенеративных болезнях в отношении герпес-вирусов и ВИЧ [13]. В то же время развитие шизофрении ассоциировано с инфицированием герпес-вирусами [14] и ВИЧ (частота встречаемости шизофрении у ВИЧ-инфицированных — 6,3%) [15], которые могут оказывать стимулирующий эффект на активацию РЭ в головном мозге [13]. Возможно также влияние других средовых факторов, таких как лекарственные препараты и пищевые продукты. Например, вальпроат у больных шизофренией, по данным исследования образцов головного мозга, повышает экспрессию HERV-W [16]. Сходный эффект, согласно экспериментам на клеточных линиях, оказывает кофеин [17].

Усиленная экспрессия HERV была обнаружена в цереброспинальной жидкости больных шизофренией по сравнению с контролем [18]. В лейкоцитах периферической крови пациентов с ранним дебютом определено повышенное количество инсерций HERV-K115 полной длины, способного к транспозициям, по сравнению со здоровым контролем [19]. Также были определены достоверно более высокие уровни экспрессии HERV у больных шизофренией по сравнению с контролем при исследовании РНК в образцах коры головного мозга: HERV-W [20], HERV-K [21], ERV9 [16]; цереброспинальной жидкости (HERV-W) [18], плазме крови: HERV-W [22], ERV9 [23], HERV-W в мононуклеарах крови [24, 25]. Согласно результатам транскриптомных ассоциативных исследований посмертных образцов головного мозга, было выявлено 1238 HERV с цис-регуляторной экспрессией, в том числе 26 связанных с психическими расстройствами, среди которых 2 сигнатуры экспрессии HERV, специфичные для шизофрении [26].

Достоверные данные о повышенной экспрессии HERV при шизофрении были получены при изучении концентрации их белковых продуктов: в головном мозге — фермента обратной транскриптазы [20] и gag (капсидный белок) [27], в крови — обратной транскриптазы [22], gag и env (белок оболочки) [28, 29]. У больных шизофренией определена также повышенная экспрессия ретровирусного белка syncytin-1 [30]. Проведенный в 2024 г. метаанализ показал наиболее выраженную ассоциацию повышенных уровней РНК и белка оболочки HERV-W с развитием шизофрении [31].

Несмотря на то что HERV являются облигатными компонентами генома человека, их патологическая активация вызывает выработку антител, что может вызывать аутоиммунные реакции, как это было показано в этиопатогенезе рассеянного склероза [32–34]. Мощным активатором врожденного иммунитета является env HERV-W. Он стимулирует продукцию Toll-подобных рецепторов 4 (TLR4), фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкина (IL)-6 и IL-1 β моноцитами крови [35]. Стимуляция TLR4 в свою очередь способствует нейродегенерации головного мозга за счет воздействия на фагоцитоз микроглии и продукцию цитокинов [36]. У больных шизофренией были выявлены антиретровирусные антитела в 52% случаев по сравнению с 25% — у здорового контроля [37], антитела к белку pol ERV9 у позитивных в отношении экспрессии HERV пациентов [23]. Соответственно, идентификация данных антител перспективна для диагностики и терапии шизофрении.

Активация LINE и SINE при шизофрении

В норме при развитии головного мозга ретротранспозиции LINE вызывают соматический мозаицизм за счет инсерционного мутагенеза, способствуя дифференцировке нейронов [38] и формированию памяти [39]. Однако по сравнению со здоровыми людьми при шизофрении определено повышенное количество вредных инсерций LINE1 в экспрессируемые гены нейронов дорсолатеральной префронтальной коры головного мозга [40, 41]. Помимо патологических инсерций в головном мозге, на развитие шизофрении могут оказывать особенности распределения LINE1 в геноме всех клеток человека. Многие полиморфные специфические для человека LINE1 не аннотированы в текущей версии генома и поэтому называются «нереференсные LINE1». С помощью секвенирования (NGS) выделенной из клеток крови ДНК был проведен анализ таких инсерций у больных шизофренией. Было выявлено 110 нереференсных полиморфных локусов LINE1 с менделевским наследованием, значительная часть которых была расположена в открытых рамках считывания белок-кодирующих генов, относящихся к путям, участвующим в патогенезе шизофрении [42].

При помощи количественной оценки экспрессии специфических РЭ в головном мозге человека было определено 4687 таких РЭ, главным образом LINE, специфичных для дорсолатеральной префронтальной коры, из которых 1689 РЭ (1484 из них локализованы в интронах 1137 белок-кодирующих генов) дифференциально экспрессировались у больных шизофренией по сравнению со здоровым контролем. Большинство из этих РЭ является примат-специфическими, т.е. эволюционно более молодыми [43]. В дальнейшем в геномах дорсолатеральной префронтальной коры у больных шизофренией было выявлено 38 нереференсных инсерций РЭ (32 Alu, 3 LINE1 и 3 SVA), которые отсутствовали у здорового контроля. Функциональные исследования *in silico* показали, что 9 из этих 38 РЭ действуют как локусы экспрессии или альтернативного сплайсинга количественных признаков в головном мозге [9].

Помимо LINE, в развитии шизофрении выявлена роль неавтономных РЭ Alu, которые также оказывают воздействие за счет инсерционного мутагенеза и нарушения экспрессии специфических генов. Определено гипометилирование A3 участков CpG AluY в образцах периферической крови у больных шизофренией по сравнению со здоровым контролем [44]. Полиморфизм инсерции Alu в локусе 10q24.32 длиной 339 п.н. (rs71389983) достоверно ассоциирован с шизофренией [45]. В сыворотке крови больных шизофренией определены повышенные уровни Alu по сравнению со здоровым контролем и больными с другими психическими заболеваниями (большое депрессивное расстройство и острое депрессивное расстройство), что позволяет предположить использование данного показателя для дифференциальной диагностики. Определена положительная взаимосвязь между концентрациями Alu, IL-1β и IL-18 [46]. Была выявлена ассоциация инсерций Alu в ген *TPA* с развитием шизофрении [47].

Механизмы влияния РЭ на развитие шизофрении

Наиболее изучены пути воздействия на патогенез шизофрении HERV, в то время как роль активированных LINE и SINE может быть связана с их инсерциями в новые локу-

сы генома с нарушением экспрессии важных для функционирования головного мозга генов, а также путем изменения уровней произошедших от LINE и SINE специфических микроРНК, как это было показано для нейродегенеративных болезней [13]. Активируемые HERV в головном мозге могут вызывать развитие патологии различными путями, в том числе путем активации воспалительных процессов. Это согласуется с данными анализа результатов GWAS об ассоциации шизофрении с аллельными вариантами генов, вовлеченных в воспаление и иммунные реакции [7, 48]. Экспрессируемый при шизофрении syncytin-1 способствует повышению уровней С-реактивного белка (СРБ), TLR3 и IL-6 в микроглии и астроцитах головного мозга. Определены клеточная колокализация и прямое взаимодействие между syncytin-1 и TLR3 [30].

Белковые продукты HERV являются стимуляторами иммунновоспалительных реакций, что характерно для больных шизофренией [28]. В то же время наибольшая ассоциация повышенных уровней СРБ определена у больных шизофренией с когнитивным дефицитом [49]. В клинических исследованиях показано, что у больных шизофренией повышенные уровни экспрессии HERV-W сопровождаются повышением уровней TNF-α, IL-10, IFN-γ, IL-2 в сыворотке крови по сравнению со здоровым контролем [25]. Повышение уровней IFN-γ в сыворотке крови больных шизофренией обусловлено стимулирующим влиянием белка env HERV-W, который усиливает экспрессию циклической ГМФ-АМФ-синтазы (сGAS) и белка-стимулятора генов интерферона (STING), а также способствует фосфорилированию интерферон-регуляторного фактора 3 (IRF3) в нейронах. В то же время сGAS взаимодействует с env HERV-W, запуская экспрессию IFN-β и нейрональный апоптоз, вызванный белком env [50]. Повышение IL-1β в сыворотке крови при шизофрении является характерным признаком пироптоза, провоспалительной программируемой клеточной смерти. Была выявлена положительная корреляция между экспрессией env HERV-W и уровнями вовлеченных в пироптоз белковых продуктов генов *CASP1*, *GSDMD*, *IL1B* у больных шизофренией. В экспериментах подтверждено, что env HERV-W способствует активации каспазы-1 и расщеплению гасдермина D, что стимулирует выработку IL-1β [51].

Высокая концентрация белка env HERV-W в головном мозге у больных шизофренией способствует значительному повышению уровней дофамина и индукции экспрессии его рецептора DRD2. Определена также клеточная колокализация env HERV-W с DRD2 и их прямое взаимодействие (усиливает приток натрия через DRD2). Более того, посредством влияния на DRD2 белок env активирует сигнальный путь PP2A/AKT1/GSK3 [52]. Была показана также способность белка env HERV-W стимулировать патологическую экспрессию BDNF [22], ассоциированного с шизофренией [53]. У больных шизофренией белок env HERV-W связывается с рецепторами ASCT-1/2, что приводит к снижению потребления аминокислот, необходимых для нормальной активности нейронов [54]. HERV-W, расположенный в регуляторной области рецепторов-1 GABA, влияет на развитие шизофрении за счет изменения их транскрипции [55]. На особенности экспрессии ассоциированных с шизофренией аллельных вариантов генов *C4A* и *C4B* влияют полиморфные инсерции HERV (C4-HERV) в интрон 9. В соответствии с этим различают длинные (со вставкой HERV) и короткие формы генов [56]. Важную роль в патогенезе шизофрении игра-

ют 5-гидрокситриптаминовые (5-HT) рецепторы. Была обнаружена отрицательная корреляция между 5-HT₄R и env HERV-W при шизофрении. Повышенная экспрессия env HERV-W снижает экспрессию белка 5-HT₄R, а также взаимодействует с этим белком [57]. Таким образом, патологическая активация РЭ при шизофрении способствует патологии как за счет нарушения экспрессии специфических для головного мозга генов вследствие инсерционного мутагенеза, так и путем стимуляции иммунновоспалительных реакций и изменения активности рецепторов.

Перспективы лечения шизофрении путем воздействия на РЭ

В периферической крови у больных шизофренией по сравнению со здоровым контролем было определено снижение метилирования сайтов CpG LINE1, приводящее к активации данных РЭ [58]. Особенно выраженное снижение метилирования LINE1 определено у больных с параноидной шизофренией [59]. Уровни метилирования последовательностей HERV-K в периферических лейкоцитах значительно ниже у больных шизофренией с первым эпизодом шизофрении по сравнению со здоровым контролем [60]. Активация LINE1 у больных шизофренией может быть обусловлена нарушением экспрессии ДНК-метилтрансферазы DNMT1, что было показано при исследовании пациентов и подтверждено в экспериментах на мышах [61]. Таким образом, причинами нарушенной экспрессии РЭ в этиопатогенезе шизофрении могут быть изменения эпигенетической регуляции, которые обратимы и могут быть скорректированы с помощью специфических микроРНК. Последние способны ингибировать экспрессию РЭ на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях за счет наличия комплементарных последовательностей, как было показано при анализе нейродегенеративных болезней [13]. Специфичность таких взаимодействий обусловлена происхождением микроРНК от РЭ в эволюции [62]. Возможно также применение ингибиторов обратной транскриптазы для подавления инсерционного мутагенеза при шизофрении, поскольку данные препараты показали свою эффективность при боковом амиотрофическом склерозе, также обусловленном патологической активацией HERV [63].

Предполагается использование селективного моноклонального антитела против env HERV, показавшего свою

эффективность при лечении рассеянного склероза, в терапии шизофрении [52]. Действительно, при рассеянном склерозе, подобно шизофрении [35], также определяются повышенные уровни антител против белков HERV-W, наиболее высокие при прогрессирующих формах болезни [64]. Для лечения рассеянного склероза во второй фазе клинических испытаний в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показало свою эффективность моноклональное антитело GNBAC1 (темелимаб) против env HERV-W [32–34]. В экспериментах на мышах искусственное усиление экспрессии env HERV-W, специфичного для человека, вызывало снижение транскрипции ассоциированных с шизофренией генов *Ank3*, *Cacna1g*, *Setd1a*, *Shank3*. В результате повышалась активность лизин-специфической деметилазы-1 (LSD1) с усилением монометилирования H3K4 и снижением ди- и триметилирования H3K4 в гиппокампе. Фармакологическое ингибирование LSD1 посредством перорального приема ORY-1001 устраняло аномальное метилирование H3K4 и нормализовало когнитивные и поведенческие дефекты у мышей [65].

Заключение

Ассоциированные с болезнью полиморфизмы способствуют развитию шизофрении путем изменения активности и функциональности РЭ, как было описано в результатах ряда клинических и экспериментальных работ. У лиц с наследственной предрасположенностью к шизофрении имеют значение своевременное выявление и устранение провоцирующих развитие болезни средовых факторов, включая применение противовирусных препаратов и коррекцию питания. Перспективны биоинформационные исследования с выявлением локализации РЭ в областях ассоциированных с шизофренией полиморфизмов с целью возможного таргетного воздействия на данные области с использованием специфических микроРНК. В комплексной терапии шизофрении, помимо классической фармакотерапии, назначаемой психиатрами, возможно применение ингибиторов обратной транскриптазы и направленных на белки HERV антител.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aftab A, Shah AA, Hashmi AM. Pathophysiological Role of HERV-W in Schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2016;28(1):17–25. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.15030059>
2. Diniz E, Fonseca L, Rocha D, et al. Treatment resistance in schizophrenia: a meta-analysis of prevalence and correlates. *Braz J Psychiatry*. 2023;45(5):448–458. <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2023-3126>
3. Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, et al. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia — data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. *Mol Psychiatry*. 2023;28(12):5319–5327. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02138-4>
4. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137–150. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)
5. Song J, Pasman JA, Johansson V, et al. Polygenic Risk Scores and Twin Concordance for Schizophrenia and Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2024;81(12):1246–1252. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.2406>
6. Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, et al. Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biol Psychiatry*. 2018;83(6):492–498. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.017>

7. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421-427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
8. Hoyt SJ, Storer JM, Hartley GA, et al. From telomere to telomere: The transcriptional and epigenetic state of human repeat elements. *Science*. 2022;376(6588):eabk3112. <https://doi.org/10.1126/science.abk3112>
9. Modenini G, Abondio P, Guffanti G, et al. Evolutionarily recent retrotransposons contribute to schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):181. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02472-9>
10. Lee A, Nolan A, Watson J, et al. Identification of an ancient endogenous retrovirus, predating the divergence of the placental mammals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013;368(1626):20120503. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0503>
11. Deb-Rinker P, Klempner TA, O'Reilly RL, et al. Molecular characterization of a MSRV-like sequence identified by RDA from monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Genomics*. 1999;61(2):133-144. <https://doi.org/10.1006/geno.1999.5946>
12. Khalesi Z, Tamrchi V, Razizadeh MH, et al. Association between human herpesviruses and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2023;177:106031. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106031>
13. Mustafin RN. Relationship of Antiviral Proteins with Retroelements in the Brain in Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases. *Current Proteomics*. 2024;21:657-680. <https://doi.org/10.2174/0115701646349195250327051422>
14. Dickerson F, Schroeder JR, Nimgaonkar V, et al. The association between exposure to herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and cognitive functioning in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020;291:113157. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113157>
15. Closson K, McLinden T, Patterson TL, et al. HIV, schizophrenia, and all-cause mortality: A population-based cohort study of individuals accessing universal medical care from 1998 to 2012 in British Columbia, Canada. *Schizophrenia Research*. 2019;209:198-205. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.04.020>
16. Diem O, Schäffner M, Seifarth W, et al. Influence of antipsychotic drugs on human endogenous retrovirus (HERV) transcription in brain cells. *PLoS One*. 2012;7(1):e30054. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030054>
17. Liu C, Chen Y, Li S, et al. Activation of elements in HERV-W family by caffeine and aspirin. *Virus Genes*. 2013;47(2):219-227. <https://doi.org/10.1007/s11262-013-0939-6>
18. Karlsson H, Bachmann S, Schröder J, et al. Retroviral RNA identified in the cerebrospinal fluids and brains of individuals with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(8):4634-4639. <https://doi.org/10.1073/pnas.061021998>
19. Otowa T, Tochigi M, Rogers M, et al. Insertional polymorphism of endogenous retrovirus HERV-K115 in schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2006;408(3):226-229. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.09.004>
20. Yolken RH, Karlsson H, Yee F, et al. Endogenous retroviruses and schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000;31(2-3):193-199. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(99\)00037-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(99)00037-5)
21. Frank O, Giehl M, Zheng C, et al. Human endogenous retrovirus expression profiles in samples from brains of patients with schizophrenia and bipolar disorders. *J Virol*. 2005;79(17):10890-10901. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.17.10890-10901.2005>
22. Huang W, Li S, Hu Y, et al. Implication of the env gene of the human endogenous retrovirus W family in the expression of BDNF and DRD3 and development of recent-onset schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2011;37(5):988-1000. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp166>
23. Huang WJ, Liu ZC, Wei W, et al. Human endogenous retroviral pol RNA and protein detected and identified in the blood of individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006;83(2-3):193-199. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.01.007>
24. Yao Y, Schröder J, Nelläker C, et al. Elevated levels of human endogenous retrovirus-W transcripts in blood cells from patients with first episode schizophrenia. *Genes Brain Behav*. 2008;7(1):103-112. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2007.00334.x>
25. Rangel SC, da Silva MD, Natrielli Filho DG, et al. HERV-W upregulation expression in bipolar disorder and schizophrenia: unraveling potential links to systemic immune/inflammation status. *Retrovirology*. 2024;21(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12977-024-00640-3>
26. Duarte RRR, Pain O, Bendall ML, et al. Integrating human endogenous retroviruses into transcriptome-wide association studies highlights novel risk factors for major psychiatric conditions. *Nat Commun*. 2024;15(1):3803. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48153-z>
27. Weis S, Llenos IC, Sabuncyan S, et al. Reduced expression of human endogenous retrovirus (HERV)-W GAG protein in the cingulate gyrus and hippocampus in schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *J Neural Transm (Vienna)*. 2007;114(5):645-655. <https://doi.org/10.1007/s00702-006-0599-y>
28. Perron H, Mekaoui L, Bernard C, et al. Endogenous retrovirus type W GAG and envelope protein antigenemia in serum of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 2008;64(12):1019-1023. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.028>
29. Tamouza R, Meyer U, Foisselle M, et al. Identification of inflammatory subgroups of schizophrenia and bipolar disorder patients with HERV-W ENV antigenemia by unsupervised cluster analysis. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):377. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01499-0>
30. Wang X, Liu Z, Wang P, et al. Syncytin-1, an endogenous retroviral protein, triggers the activation of CRP via TLR3 signal cascade in glial cells. *Brain Behav Immun*. 2018;67:324-334. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.09.009>
31. Soleimani MF, Ayubi E, Khosronezhad S, et al. Human endogenous retroviruses type W (HERV-) activation and schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 2024;271:220-227. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.07.014>
32. Derfuss T, Curtin F, Guebelin C, et al. A phase IIa randomized clinical study testing GNBAC1, a humanized monoclonal antibody against the envelope protein of multiple sclerosis associated endogenous retrovirus in multiple sclerosis patients — a twelve month follow-up. *J Neuroimmunol*. 2015;285:68-70. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.05.019>
33. Porchet H, Vidal V, Kornmann G, et al. A High-dose Pharmacokinetic Study of a New IgG4 Monoclonal Antibody Temelimab/GNBAC1 Antagonist of an Endogenous Retroviral Protein pHERV-W Env. *Clin Ther*. 2019;41(9):1737-1746. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.05.020>
34. Hartung HP, Derfuss T, Cree BA, et al. Efficacy and safety of temelimab in multiple sclerosis: Results of a randomized phase 2b and extension study. *Mult Scler*. 2022;28(3):429-440. <https://doi.org/10.1177/13524585211024997>
35. Rolland A, Jouvin-Marche E, Viret C, et al. The envelope protein of a human endogenous retrovirus-W family activates innate immunity through CD14/TLR4 and promotes Th1-like responses. *J Immunol*. 2006;176(12):7636-7644. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.12.7636>
36. Wenzel TJ, Ranger AL, McRae SA, et al. Extracellular cardiolipin modulates microglial phagocytosis and cytokine secretion in a toll-like receptor (TLR) 4-dependent manner. *Journal of Neuroimmunology*. 2021;353:577496. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577496>
37. Hart DJ, Heath RG, Sautter FJ Jr, et al. Antiretroviral antibodies: implications for schizophrenia, schizophrenia spectrum disorders, and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1999;45(6):704-714. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00229-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00229-7)
38. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Участие мобильных элементов в нейрогенезе. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;24(2):209-218. Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Involvement of transposable elements in neurogenesis. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;24(2):209-218. (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/VJ20.613>
39. Мустафин Р.Н. Гипотеза взаимосвязи эпигенетических факторов с транспозонами в формировании памяти. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(5):476-486. Mustafin RN. A hypothesis about interrelations of epigenetic factors and transposable elements in memory formation. *Vavilov Journal of Genetic and Breeding*. 2024;28(5):476-486. (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/vjgb-24-54>
40. Bundo M, Toyoshima M, Okada Y, et al. Increased I1 retrotransposition in the neuronal genome in schizophrenia. *Neuron*. 2014;81(2):306-313. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.053>
41. Doyle GA, Crist RC, Karatas ET, et al. Analysis of LINE-1 Elements in DNA from Postmortem Brains of Individuals with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(13):2602-2611. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.115>

42. Guffanti G, Gaudi S, Klengel T, et al. LINE1 insertions as a genomic risk factor for schizophrenia: Preliminary evidence from an affected family. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2016;171(4):534-545. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32437>
43. Guffanti G, Bartlett A, Klengel T, et al. Novel Bioinformatics Approach Identifies Transcriptional Profiles of Lineage-Specific Transposable Elements at Distinct Loci in the Human Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Mol Biol Evol.* 2018;35(10):2435-2453. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy143>
44. Li S, Zong L, Hou Y, et al. Altered DNA methylation of the *AluY* subfamily in schizophrenia and bipolar disorder. *Epigenomics.* 2019;11(6):581-586. <https://doi.org/10.2217/epi-2018-0139>
45. Yang ZH, Cai X, Qu N, et al. Identification of a functional 339 bp *Alu* insertion polymorphism in the schizophrenia-associated locus at 10q24.32. *Zool Res.* 2020;41(1):84-89. <https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2020.014>
46. Qi J, Chen LY, Shen XJ, et al. Analytical Value of Cell-Free DNA Based on *Alu* in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* 2020;10:992. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00992>
47. Bordbar M, Saadat M. Association between 15 insertion/deletion genetic polymorphisms and risk of schizophrenia using pooled samples. *EXCLI Journal.* 2023;22:310-314. <https://doi.org/10.17179/excli2022-5734>
48. Jia P, Wang L, Meltzer HY, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia: a pathway analysis of GWAS data. *Schizophr Res.* 2010;122(1-3):38-42. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.001>
49. Pan LH, Qian M, Qu W, et al. Serum C-Reactive Protein in Patients with Deficit Schizophrenia and the Relationship with Cognitive Function. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:2891-2897. <https://doi.org/10.2147/NDT.S284149>
50. Li X, Wu X, Li W, et al. HERV-W ENV Induces Innate Immune Activation and Neuronal Apoptosis via linc01930/cGAS Axis in Recent-Onset Schizophrenia. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):3000. <https://doi.org/10.3390/ijms24033000>
51. Jia C, Zhang M, Wu X, et al. HERV-W Env Induces Neuron Pyroptosis via the NLRP3-CASP1-GSDMD Pathway in Recent-Onset Schizophrenia. *Int J Mol Sci.* 2025;26(2):520. <https://doi.org/10.3390/ijms26020520>
52. Yan Q, Wu X, Zhou P, et al. HERV-W Envelope Triggers Abnormal Dopaminergic Neuron Process through DRD2/PP2A/AKT1/GSK3 for Schizophrenia Risk. *Viruses.* 2022;14(1):145. <https://doi.org/10.3390/v14010145>
53. Boiko AS, Mednova IA, Mikhailskaia EV, et al. *BDNF* gene polymorphisms and BDNF serum concentration in schizophrenia patients: a pilot study. *Frontiers in Psychiatry.* 2025;16:1556079. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2025.1556079>
54. Perron H, Lang A. The human endogenous retrovirus link between genes and environment in multiple sclerosis and in multifactorial diseases associating neuroinflammation. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;39(1):51-61. <https://doi.org/10.1007/s12016-009-8170-x>
55. Hegyi H. GABBR1 has a HERV-W LTR in its regulatory region--a possible implication for schizophrenia. *Biol Direct.* 2013;8:5. <https://doi.org/10.1186/1745-6150-8-5>
56. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature.* 2016;530(7589):177-183. <https://doi.org/10.1038/nature16549>
57. Wu X, Yan Q, Liu L, et al. Domesticated HERV-W env contributes to the activation of the small conductance Ca²⁺-activated K⁺ type 2 channels via decreased 5-HT₄ receptor in recent-onset schizophrenia. *Virol Sin.* 2023;38(1):9-22. <https://doi.org/10.1016/j.virs.2022.08.005>
58. Li S, Yang Q, Hou Y, et al. Hypomethylation of LINE-1 elements in schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* 2018;107:68-72. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.10.009>
59. Kalayasiri R, Krajak K, Mutirangura A, et al. Paranoid schizophrenia and methamphetamine-induced paranoia are both characterized by a similar LINE-1 partial methylation profile, which is more pronounced in paranoid schizophrenia. *Schizophr Res.* 2019;208:221-227. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.02.015>
60. Mak M, Samochowiec J, Frydecka D, et al. First-episode schizophrenia is associated with a reduction of HERV-K methylation in peripheral blood. *Psychiatry Res.* 2019;271:459-463. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.012>
61. Saxena S, Choudhury S, Maraju PA, et al. Dysregulation of schizophrenia-associated genes and genome-wide hypomethylation in neurons overexpressing DNMT1. *Epigenomics.* 2021;13(19):1539-1555. <https://doi.org/10.2217/epi-2021-0133>
62. Park EG, Ha H, Lee DH, et al. Genomic Analyses of Non-Coding RNAs Overlapping Transposable Elements and Its Implication to Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):8950. <https://doi.org/10.3390/ijms23168950>
63. Gold J, Rowe DB, Kiernan MC, et al. Safety and tolerability of Triumeq in amyotrophic lateral sclerosis: the Lighthouse trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2019;20:595-604. <https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1632899>
64. Ruberto S, Dominguez-Mozo MI, Garcia-Martinez MA, et al. Immune response profiling of HERV-W envelope proteins in multiple sclerosis: potential biomarkers for disease progression. *Front Immunol.* 2025;15:1505239. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1505239>
65. Herrero F, Heeb C, Meier M, et al. Recapitulation and reversal of neuropsychiatric phenotypes in a mouse model of human endogenous retrovirus type W expression. *Mol Psychiatry.* 2025;30(7):3325-3337. <https://doi.org/10.1038/s41380-025-02955-9>

Поступила 05.09.2025

Received 05.09.2025

Принята к печати 11.01.2026

Accepted 11.01.2026

Полинейропатия, ассоциированная с антиретровирусной терапией у пациентов с ВИЧ-инфекцией

© Никита Евгеньевич Сексяев^{1, 2}, Юлия Владимировна Каракулова¹, Анна Андреевна Вычугжанина¹

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

²ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», Пермь, Россия

Резюме

Обзор посвящен актуальной теме полинейропатии, вызванной приемом препаратов антиретровирусной терапии (АРТ), которая кардинально изменила исходы инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), значительно увеличив продолжительность жизни пациентов и снизив частоту оппортунистических инфекций. Длительное применение АРТ связано с возникновением множества осложнений, среди которых полинейропатия занимает особое место, достигая частоты 20—50% среди всех осложнений АРТ. Клинически полинейропатия проявляется симметричными дистальными сенсорными нарушениями в сочетании с нейропатическим болевым синдромом, что существенно снижает качество жизни пациентов и может уменьшать приверженность лечению. В статье представлены ключевые особенности дифференциальной диагностики АРТ-индуцированной, ВИЧ-ассоциированной и химио-индуцированной полинейропатий; рассмотрены их основные патогенетические особенности; проанализированы возможности профилактики и лечения АРТ-индуцированной полинейропатии.

Ключевые слова: полинейропатия, ассоциированная с антиретровирусной терапией, ВИЧ-инфекция, химио-индуцированная полинейропатия.

Информация об авторах:

Сексяев Н.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-5088-2855>; e-mail: snevrolog@gmail.com

Каракулова Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>; e-mail: julia.karakulova@mail.ru

Вычугжанина А.А. — <https://orcid.org/0009-0008-4515-9695>; e-mail: voronova.anna96@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку: Сексяев Н.Е. — e-mail: snevrolog@gmail.com

Как цитировать:

Сексяев Н.Е., Каракулова Ю.В., Вычугжанина А.А. Полинейропатия, ассоциированная с антиретровирусной терапией у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):28–34. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604128>

Antiretroviral therapy-associated polyneuropathy in patients with HIV infection

© N.E. Seksyayev^{1, 2}, Yu.V. Karakulova¹, A.A. Vychugzhanina¹

¹Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

²Perm Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Perm, Russia

Abstract

This paper reviews the issue of polyneuropathy caused by antiretroviral therapy (ART), which has dramatically changed the outcomes of human immunodeficiency virus (HIV) infection, significantly increasing the life expectancy of patients, and reducing the frequency of opportunistic infections. Long-term use of ART is associated with many complications, with polyneuropathy occupying a special place and accounting for 20—50% of all ART complications. Polyneuropathy is manifested by symmetrical distal sensory impairments combined with neuropathic pain, which significantly reduces the quality of life of patients and can reduce compliance to treatment. The article presents the key features of differential diagnosis of ART-associated, HIV-associated, and chemotherapy-induced polyneuropathies; their main pathogenetic features are described and the options for prevention and treatment of ART-associated polyneuropathy are analyzed.

Keywords: antiretroviral therapy-associated polyneuropathy, HIV infection, chemotherapy-induced polyneuropathy.

Information about the authors:

Seksyayev N.E. — <https://orcid.org/0000-0001-5088-2855>; e-mail: snevrolog@gmail.com

Karakulova Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>; e-mail: julia.karakulova@mail.ru

Vychugzhanina A.A. — <https://orcid.org/0009-0008-4515-9695>; e-mail: voronova.anna96@yandex.ru

Corresponding author: Seksyayev N.E. — e-mail: snevrolog@gmail.com

To cite this article:

Seksyayev NE, Karakulova YuV, Vychugzhanina AA. Antiretroviral therapy-associated polyneuropathy in patients with HIV infection. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):28–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604128>

Внедрение комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ) коренным образом изменило течение ВИЧ-инфекции: снизились частота оппортунистических инфекций и смертность, значительно увеличилась продолжительность жизни пациентов [1]. Вместе с тем длительное использование АРТ выявило спектр осложнений, среди которых особое место занимают неврологические нарушения [2]. Наиболее частым из них является полинейропатия (ПНП), частота которой у пациентов, получающих АРТ, достигает 20–50% [3, 4]. Особо нейротоксичными считаются нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) из так называемой группы d-drugs — ставудин (d4Т), диданозин (ddI), залцитабин (ddC). Несмотря на ограниченное применение в современных схемах лечения, они до сих пор используются в ряде стран, что поддерживает высокую распространенность данного осложнения [5].

Клинически АРТ-ассоциированная ПНП проявляется нарушением чувствительности в дистальных отделах конечностей и типичными жалобами пациентов на жгучие боли в стопах, онемение, парестезии. Симптомы постепенно нарастают, приводят к снижению качества жизни, ограничению мобильности и часто становятся причиной низкой приверженности лечению [6]. Даже при применении менее токсичных препаратов проблема остается актуальной: ПНП может формироваться у пациентов с «лекарственным анамнезом», а также сочетаться с ВИЧ-ассоциированной дистальной сенсорной ПНП, что затрудняет диагностику и выбор адекватной тактики лечения [7].

Определение и эпидемиология

АРТ-ассоциированная ПНП (АРТ-ПНП) — симметричное поражение периферических нервов, возникающее на фоне применения антиретровирусных препаратов, преимущественно НИОТ (табл. 1 и 2). Наиболее часто страдают дистальные отделы нижних конечностей, клиническая картина включает нейропатический болевой синдром, парестезии, дизестезии, онемение и снижение чувствительности [8].

Следует различать два состояния: ВИЧ-ассоциированную дистальную сенсорную ПНП (ДСП) — результат прямого нейротоксического действия ВИЧ и воспалительных механизмов, а также АРТ-ассоциированную токсическую ПНП, связанную с длительным применением нейротоксичных препаратов (d4Т, ddI, ddC). В клинической практике они часто сосуществуют, что усложняет диагностику [9].

По данным когортных исследований, распространенность ПНП у пациентов с ВИЧ варьирует от 30 до 60%, при этом вклад АРТ-препаратов оценивается как ведущий фактор риска в странах, где применяются d-drugs [10]. По данным исследования, проведенного в Греции, сенсорная ПНП была диагностирована у 35,9% пациентов с ВИЧ-

инфекцией [11]. Исследование, проведенное в Эфиопии в 2024 г. среди детей с ВИЧ-инфекцией, выявило 20,9% случаев полинейропатии у пациентов в возрасте 5–18 лет, при этом длительность АРТ расценивалась как фактор риска повреждения периферических нервов [12]. Наиболее уязвимы пациенты с длительным сроком терапии, пожилого возраста, с низким уровнем CD4+ лимфоцитов в анамнезе, а также лица с сопутствующими метаболическими нарушениями (сахарный диабет, дефицит витамина B₁₂, злоупотребление алкоголем) [13].

Несмотря на то что во многих странах старые НИОТ практически вытеснены современными схемами, АРТ-ПНП сохраняет клиническое значение в странах с ограниченными ресурсами, где препараты d4Т и ddI до сих пор применяются по экономическим причинам [14]. Пациенты, ранее получавшие эти средства, имеют стойкие неврологические симптомы, что снижает качество жизни и приверженность лечению [7].

АРТ-ПНП остается распространенным осложнением, имеющим большое клиническое и социальное значение.

Патогенез

Механизмы развития АРТ-ПНП схожи с химио-индуцированной ПНП (ХИПН) и являются многофакторными, включают прямое токсическое действие антиретровирусных или противоопухолевых препаратов с опосредованными метаболическими и иммунными механизмами.

Митохондриальная дисфункция. Основной патогенетический механизм связан с ингибированием ДНК-полимеразы НИОТ. Это приводит к нарушению репликации митохондриальной ДНК, снижению активности дыхательной цепи и накоплению свободных радикалов [22]. В результате формируется аксональная дегенерация, наиболее выраженная в длинных сенсорных волокнах.

При ХИПН противоопухолевые препараты группы производных платины после попадания в нейроны и клетки связываются с митохондриальной ДНК (мДНК) и образуют нераспадающиеся соединения (аддукты), нарушающие физиологические процессы репликации и транскрипции. Нарушение физиологической функции митохондрий в свою очередь приводит к снижению клеточного метаболизма, увеличению продукции активных форм кислорода (АФК) и развитию окислительного стресса [23, 24].

Окислительный стресс и нейровоспаление. На фоне ВИЧ-инфекции отмечаются активация микроглии и высвобождение провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6), усиливающих повреждение нервных волокон [25]. Противовоспалительные и антиоксидантные механизмы при этом истощаются, что дополнительно способствует прогрессированию патологического процесса.

Выброс цитокинов на фоне химиотерапии может быть вызван способностью химиотерапевтических препаратов

Таблица 1. Сравнение нейротоксического потенциала препаратов НИОТ
Table 1. Comparison of the neurotoxic potential of nucleoside reverse transcriptase inhibitors

Препарат	Уровень нейротоксичности [15]	Примечания
Ставудин	Очень высокий (30%)	Часто вызывает АРТ-ПНП, рекомендован к замене
Залцитабин	Очень высокий (30—100%)	Изъят из клинической практики, но ранее широко использовался
Диданозин	Высокий (15—25%)	Часто ассоциирован с нейротоксичностью, особенно при комбинированном применении
Зидовудин	Низкий—умеренный (5%)	Нейротоксичность значительно ниже, чем у предыдущих представителей класса
Ламивудин, эмтрицитабин, абаковир, тенофовир	Низкий	Ламивудин может усугублять течение ПНП у пациентов с предрасположенностью

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: АРТ — антиретровирусная терапия; ПНП — полинейропатия.
Note. Here and in Tables 2 and 3: ART — antiretroviral therapy; PNP — polyneuropathy.

Таблица 2. Нейротоксичность препаратов других классов антиретровирусной терапии
Table 2. Neurotoxicity of other classes of antiretroviral therapy agents

Класс	Представители (примеры)	Оценка риска периферической нейропатии	Клинические комментарии
НИОТ	Эфавиренз, невирапин, этравирин, рилпивирин, доравирин	Низкий	Неврологические побочные эффекты описаны у препарата эфавиренз: инсомния, тревога, несистемное головокружение, редко периферическая нейропатия [16]
ИП	Дарунавир, атазанавир, лопинавир/ритонавир, саквинавир, индинавир, нелфинавир	Низкий/умеренный (спорный)	Указана связь применения препаратов индинавир, ритонавир, нелфинавир, саквинавир с развитием дистальной сенсорной ПНП. Современные ИП (дарунавир, атазанавир) ассоциированы с низким риском — описаны редкие клинические случаи [17, 18, 19]
Ингибиторы интегразы	Долутегравир, биктегравир, ралтегравир, элвитегравир	Низкий	ПНП наблюдается редко. Среди неврологических осложнений чаще встречается инсомния [20]
Ингибиторы рецепторов и ингибиторы слияния	Маравирок, энфувиртид, фостемсавир, ибализумаб	Низкий	Нет данных о прямой нейротоксичности. У препарата энфувиртид отмечаются реакции в зоне инъекции [21]
Фармакокинетические бустеры	Ритонавир, кобицистат	Низкий/умеренный	Применение ритонавира ассоциировано с риском возникновения ПНП [17]

Примечание. НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ИП — ингибиторы протеазы.
Note. НИОТ — nucleoside reverse transcriptase inhibitor; ИП — protease inhibitor.

активировать семейство Toll-подобных рецепторов (TLR), особенно TLR4. Их активация в клетках глии, последующее высвобождение и повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-1b, IL-6 и TNF-α являются общими механизмами развития химиоиндуцированной нейропатической боли [26, 27]. Хемокины также вовлечены в патогенез ХИПН. В экспериментальных условиях показано, что СС-хемокины индуцируют инфильтрацию нейронов моноцитами, макрофагами и другими иммунными клетками, тем самым способствуя нейровоспалению и развитию боли [27].
Генетическая предрасположенность. Современные исследования показали роль полиморфизмов генов метаболизма нейротоксичных препаратов (например, POLG, CYP450) в индивидуальной восприимчивости к развитию полинейропатии [28]. АРТ-ПНП формируется как результат взаимодействия токсического действия препаратов, хронического воспаления и индивидуальных генетических осо-

бенностей пациента. Это объясняет высокую вариабельность клинических проявлений и сложности в прогнозировании риска у конкретного больного.

Клиническая картина

АРТ-ПНП проявляется преимущественно как дистальная ПНП. Симптомы развиваются постепенно, чаще всего в течение первых месяцев от начала приема нейротоксичных препаратов, могут сохраняться и спустя годы после их отмены [29]. Основные клинические проявления соответствуют таковым при сенсорной ПНП. На первый план выходит нейропатический болевой синдром в виде жгучих, колющих или стреляющих болей в стопах, реже в кистях. Могут наблюдаться парестезии и дизестезии (ощущение покалывания, онемение), которые сочетаются с выпаде-

нием поверхностной чувствительности. Характерны гиперестезия и аллодиния кожных покровов в дистальных отделах преимущественно нижних конечностей, особенно при ходьбе в обуви. Снижение вибрационной чувствительности при прогрессировании повреждения периферических нервов приводит к тяжелой сенситивной атаксии. Страдает психоэмоциональный статус на фоне инсомнии вследствие хронической нейропатической боли [30]. Клинически наиболее типична локализация симптомов по типу перчаток и носков, что отражает аксональную дегенерацию длинных сенсорных волокон [31].

Течение заболевания варьирует: у части пациентов симптомы ограничиваются дискомфортом, у других — выраженный болевой синдром приводит к снижению физической активности, нарушению сна, отказу от АРТ и в связи с этим ухудшению прогноза по исходу основного заболевания [32].

Для оценки тяжести ПНП, в том числе у пациентов с ВИЧ-инфекцией, используются следующие шкалы: Brief Peripheral Neuropathy Screen (BPNS) — скрининговый инструмент, применяемый в клинических исследованиях и практике для оценки выраженности боли и чувствительных нарушений [33]; Total Neuropathy Score (TNS) и ее модификации — включают оценку симптомов, неврологический осмотр и результаты нейрофизиологических исследований [34]. Использование стандартизированных шкал позволяет объективизировать динамику симптомов и оценить эффективность лечения.

Диагностика

Важным моментом является установление временной связи между развитием симптомов АРТ-ПНП и приемом АРТ, особенно нейротоксичных НИОТ. Клиническая картина в типичных случаях развивается в течение первых месяцев терапии и имеет прогрессирующий характер [32]. Инструментальные методы исследования имеют важное значение для подтверждения диагноза полинейропатии, но не обладают специфичностью. Электронейромиография позволяет выявить аксональное поражение сенсорных нервов, проявляющееся снижением амплитуды сенсорных потенциалов при относительно интактной скорости проведения. В сложных случаях может использоваться количественное сенсорное тестирование, с помощью которого можно определить порог восприятия температурных и болевых стимулов, а также биопсия кожи с оценкой плотности интраэпидермальных нервных волокон, что особенно информативно при подозрении на ПНП с вовлечением тонких слабомиелинизированных волокон [35].

Ключевым этапом остается поиск других причин ПНП, которые могут имитировать или усиливать проявления АРТ-ПНП. Наиболее значимыми являются сахарный диабет, хроническая алкогольная интоксикация, дефицит витамина В₁₂, а также другие лекарственно-индуцированные ПНП, например связанные с применением изониазида или противоопухолевых препаратов [36].

Дифференциальная диагностика АРТ-ПНП и ХИПН основана на оценке временной связи развития симптомов и инициации антиретровирусной или противоопухолевой терапии соответственно. При необходимости начала АРТ у онкологического пациента она должна быть

начата не менее чем за 7 дней до начала противоопухолевого лечения, главным образом с целью иметь возможность отличить побочные эффекты химиотерапии от побочных эффектов АРТ [37]. Симптомы ХИПН обычно развиваются в течение нескольких недель после начала лечения. Однако отдельные препараты, например из группы таксанов (паклитаксел, доцетаксел), могут вызывать острую болевую форму нейропатии, возникающую примерно через 3 дня после инфузии [38]. При ХИПН полиморфизм генов *SCN4A* (rs2302237), *SCN9A* (rs6746030) и *SCN10A* (rs12632942) предрасполагает к развитию тяжелой степени хронической оксалиплатин-индуцированной ПНП. Также установлено, что нарушение функции каналов переходного рецепторного потенциала (TRP), в частности TRPA1 (TRP ankyrin), TRPV1 (TRP vanilloid) и TRPM8 (TRP melastatin), играет решающую роль в развитии гиперчувствительности к холоду при воздействии оксалиплатином [39].

Сложной задачей остается дифференциальная диагностика АРТ-ПНП с первичной ВИЧ-ассоциированной ПНП (табл. 3).

Лечение и профилактика

Терапия АРТ-ПНП остается сложной задачей, так как патогенез сочетает прямое нейротоксическое действие препаратов и последствия хронической ВИЧ-инфекции. Основным и наиболее эффективным методом лечения является коррекция АРТ: при наличии клинически значимой ПНП рекомендуется отмена или замена нейротоксичных НИОТ (ставудин, диданозин, залцитабин) на современные схемы с более благоприятным неврологическим профилем [32]. Этот подход не всегда приводит к полному регрессу симптомов, однако позволяет предотвратить их прогрессирование.

Симптоматическое лечение направлено на купирование болевого синдрома и повышение качества жизни. Наиболее доказанную эффективность в лечении нейропатического болевого синдрома показали противоэпилептические препараты (габапентин, прегабалин) и антидепрессанты группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин) [31]. Эти препараты снижают интенсивность боли и улучшают сон, хотя редко приводят к полному исчезновению симптомов. Традиционные анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства, как правило, не обладают эффективностью. В отдельных случаях могут использоваться топические средства (пластыри с капсаицином, лидокаиновые аппликации), которые оказывают локальный анальгетический эффект [33].

Важным направлением является немедикаментозное лечение. Физиотерапевтические методы, такие как транскраниальная или чрескожная электрическая нейростимуляция, а также программы лечебной физкультуры, способствуют снижению выраженности болевого синдрома и улучшают функциональную активность пациента [40]. При хронической боли важна психологическая и поведенческая поддержка: обучение методам самоконтроля боли, работа с тревожно-депрессивными расстройствами, когнитивно-поведенческая терапия [41].

Профилактика АРТ-ПН включает использование современных схем антиретровирусной терапии, исключение

Таблица 3. Дифференциальный диагноз между АРТ-ПНП и первичной ВИЧ-ассоциированной ПНП

Table 3. Differential diagnosis between ART-associated PNP and primary HIV-associated PNP

Критерий	ВИЧ-ассоциированная ПНП	АРТ-ПНП
Время появления	Может возникать на любой стадии ВИЧ-инфекции, чаще при выраженной иммуносупрессии (CD4 <200 кл/мкл) и высокой вирусной нагрузке	Развивается спустя недели—месяцы после начала АРТ, особенно при применении ставудина, диданозина, залцитабина (в анамнезе). При этом количество CD4 и снижение вирусной нагрузки могут свидетельствовать об эффективности АРТ
Связь с терапией	Нет четкой корреляции с конкретными препаратами; сохраняется даже у пациентов без АРТ	Явная временная связь с началом или длительным приемом нейротоксичных препаратов; улучшение после их отмены/замены
Факторы риска	Низкий иммунный статус, высокая вирусная нагрузка, оппортунистические инфекции, сопутствующие метаболические нарушения	Использование d-drugs (ddI, d4T, ddC), реже ингибиторов протеазы (ритонавир); кумулятивная доза, сочетание с митохондриально-токсичными средствами, сопутствующие состояния (употребление алкоголя, диабет)
Патогенез (основное звено)	Прямое нейротоксическое действие вируса, иммунная активация, повреждение митохондрий и аксонов	Лекарственно-индуцированная митохондриальная дисфункция и аксональная дегенерация
Клиническая картина	Дистальная симметричная сенсомоторная ПНП с неспецифическими проявлениями (боль, парестезии, жжение в стопах; может сочетаться с другими неврологическими проявлениями ВИЧ)	В клинической картине нет специфических проявлений, но характерны более острое начало и нарастание симптомов после инициации АРТ
ЭНМГ	Симметричная дистальная аксональная сенсорная или сенсомоторная ПНП	Аналогичные данные; специфичности нет. Важна связь дебюта и начала АРТ
Течение	Может прогрессировать даже без терапии, стабилизируется на фоне эффективной АРТ и восстановления иммунного статуса	Регресс или улучшение после отмены/замены нейротоксичного препарата
Тактика	Контроль вирусной нагрузки, оптимизация АРТ, симптоматическое лечение боли	Замена нейротоксичного препарата, симптоматическая терапия, мониторинг восстановления

Примечание. ЭНМГ — электронейромиография.

Note. ЭНМГ — electroneuromyography.

длительного применения препаратов с доказанной нейротоксичностью и регулярный мониторинг состояния периферической нервной системы у пациентов, находящихся в группе риска. Дополнительное значение имеют модификация образа жизни (отказ от алкоголя, коррекция метаболических нарушений) и своевременная коррекция дефицитарных состояний, особенно недостаток витамина B₁₂ и фолиевой кислоты [42].

Стратегия лечения пациентов с АРТ-ПНП сочетает индивидуальный подбор антиретровирусной терапии, применение современных средств контроля боли и профилактические меры, направленные на снижение риска развития и прогрессирования заболевания.

Заключение

АРТ-ПНП остается одной из наиболее частых и клинически значимых неврологических осложнений у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Несмотря на внедрение современных схем терапии, не обладающих выраженной нейротоксичностью, данное состояние продолжает встречаться как в связи с накопленным опытом применения старых препаратов, так и вследствие воздействия множества дополнительных факторов риска. Хронический болевой синдром, двигательные и координаторные нарушения, связанные с повреждением периферических нервов, снижают качество жизни пациентов и приводят к снижению привержен-

ности специфической терапии, прогрессированию заболевания и инвалидизации.

Современная диагностика основывается на сочетании клинической оценки, использования валидированных шкал и инструментальных методов, что позволяет своевременно выявлять заболевание и проводить дифференциальную диагностику с другими ПНП. Ведущим принципом лечения остается коррекция схемы антиретровирусной терапии, тогда как симптоматическая терапия направлена на контроль боли и улучшение функционального статуса. Важное значение имеют немедикаментозные методы и междисциплинарный подход, включающий неврологов, инфекционистов, специалистов по лечению боли и психотерапевтов.

Профилактика АРТ-ПНП заключается в использовании схем с минимальным нейротоксическим потенциалом, мониторинге состояния нервной системы у пациентов, находящихся на длительном лечении, а также в коррекции сопутствующих факторов риска. В перспективе большое значение имеют исследования, направленные на поиск патогенетических методов терапии и разработку нейропротективных стратегий, способных снизить частоту и выраженность этого осложнения.

Таким образом, АРТ-ПНП остается актуальной клинической проблемой, требующей комплексного подхода, включающего раннюю диагностику, индивидуализированное лечение и профилактические меры, что позволит существенно улучшить прогноз и качество жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Сексяев Н.Е.; сбор и обработка материала — Сексяев Н.Е., Вычугжанина А.А.; статистический анализ данных — Сексяев Н.Е.; написание текста — Вычугжанина А.А., Каракулова Ю.В.; научное редактирование — Каракулова Ю.В.
Authors contribution: study design and concept — Seksyayev N.E.; data collection and processing — Seksyayev N.E., Vychugzhani-

na A.A.; statistical analysis — Seksyayev N.E.; text writing — Vychugzhani A.A., Karakulova Yu.V.; scientific editing — Karakulova Yu.V.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *NEJM*. 1998;338(13):853-860. <https://doi.org/10.1056/NEJM199803263381301>
- Каракулова Ю.В., Сексяев Н.Е., Соснин Д.Ю. Нейронспецифическая енолаза ликвора как объективный маркер когнитивных нарушений при ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии. *Практическая медицина*. 2023;21(2):37-41. Karakulova YV, Seksyayev NE, Sosnin DY. Neuron-specific enolase of cerebrospinal fluid as an objective marker of cognitive impairments in HIV-associated encephalopathy. *Prakticheskaya Medicina*. 2023;21(2):37-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2023-2-37-41>
- Cherry CL, Affandi JS, Imran D, et al. Evaluation of a clinical screening tool for HIV-associated sensory neuropathies. *Neurology*. 2012;79(8):791-796.
- Evans SR, Ellis RJ, Chen H, et al. Peripheral neuropathy in HIV: prevalence and risk factors. *AIDS*. 2011;25(7):919-928. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328345889d>
- Liang Q, Zeng J, Wu J, et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors induced hepatocellular mitochondrial DNA lesions and compensatory enhancement of mitochondrial function and DNA repair. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(3):385-392. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.08.017>
- Cohen BH. Pharmacologic effects on mitochondrial function. *Develop Dis Res Rev*. 2010;16(2):189-199. <https://doi.org/10.1002/ddr.106>
- Ellis RJ, Rosario D, Clifford DB, et al. Continued high prevalence and adverse clinical impact of HIV-associated sensory neuropathy in the era of combination antiretroviral therapy. *Arch Neurol*. 2010;67(5):552-558. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.76>
- Cornblath DR, Hoke A. Recent advances in HIV neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2006;19(5):446-450. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000245366.59446.57>
- Simpson DM, Haidich AB, Schifitto G, et al. Severity of HIV-associated neuropathy is associated with plasma HIV-1 RNA levels. *AIDS*. 2002;16(3):407-412. <https://doi.org/10.1097/00002030-200202150-00009>
- Schifitto G, McDermott MP, McArthur JC, et al. Neurological AIDS Research Consortium. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology*. 2002;58(12):1764-1768. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.12.1764>
- Nikolaïdis I, Karakasi MV, Bakirtzis C, et al. Epidemiology of HIV-associated peripheral neuropathy in people living with HIV in Greece. *Int J AIDS*. 2022;33(11):978-986. <https://doi.org/10.1177/09564624221119305>
- Wondmagegn H, Birhanu A, Gebremickael A, et al. Peripheral neuropathy and associated factors among children living with HIV on antiretroviral therapy in Gamo zone, Southern Ethiopia: institution-based cross-sectional study. *BMC Inf Dis*. 2024;24(1):1059. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09984-9>
- Simpson DM, Kitch D, Evans SR, et al. HIV neuropathy natural history cohort study: assessment measures and risk factors. *Neurology*. 2006;66(11):1679-1687. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000218303.48113.5d>
- Wadley AL, Cherry CL, Price P, et al. HIV neuropathy risk factors and symptom characterization in stavudine-exposed South Africans. *J Pain Sym Man*. 2011;41(4):700-706. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.06.020>
- Haynes J, Joshi A, Larue RC, et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced neuropathy and mitochondrial toxicity: limitations of the poly-γ hypothesis and the potential roles of autophagy and drug transport. *Pharmaceutics*. 2024;16(7):1592. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16071592>
- Dhedra M. Efavirenz and neuropsychiatric effects. *Sout Afr J HIV Med*. 2017;18(1):741. <https://doi.org/10.4102/sajhivmed.v18i1.741>
- Ellis RJ, Marquie-Beck J, Delaney P, et al. Human immunodeficiency virus protease inhibitors and risk for peripheral neuropathy. *Ann Neurol*. 2008;64(5):566-572. <https://doi.org/10.1002/ana.21484>
- Tian X, Yao Y, He G, et al. Systematic analysis of safety profile for darunavir and its boosted agents using data mining in the FDA Adverse Event Reporting System database. *Sci Rep*. 2021;11(1):12438. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91549-w>
- Lorber M. A case of possible darunavir/ritonavir-induced peripheral neuropathy: case description and review of the literature. *J Int Ass Prov AIDS Care*. 2013;12(3):162-165. <https://doi.org/10.1177/2325957412471993>
- Mwebaza J, Meya D, Musiime V, et al. Prevalence of neuropsychiatric adverse events and associated factors among adult patients on dolutegravir attending Mulago ISS clinic. *HIV Medicine*. 2023;24(4):491-501. <https://doi.org/10.1111/hiv.13428>
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV*. Department of Health and Human Services. Accessed August 18, 2025. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf>
- Dalakas MC. Peripheral neuropathy and antiretroviral drugs. *J Peripheral Nerv Syst*. 2022;27(1):5-13. <https://doi.org/10.1111/jns.12472>
- Zajaczkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1451. <https://doi.org/10.3390/ijms20061451>
- Fidanboyulu M, Griffiths LA, Flatters SJ. Global inhibition of reactive oxygen species inhibits paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy. *PLOS One*. 2011;6(9):25212. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025212>
- Robinson-Papp J, Simpson DM. Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. *Muscle Nerve*. 2009;40(6):1043-1053. <https://doi.org/10.1002/mus.21465>
- Flatters SJL, Laird JMA, Colvin LA. Clinical and preclinical perspectives on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2017;119(4):737-749. <https://doi.org/10.1093/bja/aex229>
- Makker PG, Duffy SS, Lees JG, et al. Characterisation of immune and neuroinflammatory changes associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *PLOS One*. 2017;12(3):0170814. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170814>
- Safri AY, Gaff J, Octaviana F, et al. Brief Report: Demographic and Genetic Associations With Markers of Small and Large Fiber Sensory Neuropathy in HIV Patients Treated Without Stavudine. *J Acq Imm Def Synd*. 2020;85(5):612-616. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002503>
- Gabbai AA, Castelo A, Oliveira AS. HIV peripheral neuropathy. *Handbook of Clinical Neurology*. 2013;115:515-529. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00029-1>

30. Pires KL, Baranda MSM, Brum TMA. HIV-associated painful neuropathy: where are we? *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2022;80(6):607-615. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2021-0079>
31. Kamerman PR, Wadley AL, Cherry CL. HIV-associated sensory neuropathy: risk factors and genetics. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16(3):226-236. <https://doi.org/10.1007/s11916-012-0257-z>
32. Cherry CL, Wadley AL, Kamerman PR. Diagnosing and treating HIV-associated sensory neuropathy: a global perspective. *Pain Man.* 2016;6(2):191-199. <https://doi.org/10.2217/pmt.15.65>
33. Iyagba A, Onwuchekwa A. Diagnostic modalities for HIV distal symmetrical peripheral neuropathy: a review. *Int J Health Sci Res.* 2016;6(12):297-301.
34. Robinson-Papp J, Sharma S, Dhadwal N, et al. Optimizing measures of HIV-associated neuropathy. *Muscle Nerve.* 2015;51(1):56-64. <https://doi.org/10.1002/mus.24282>
35. Zeidman LA. Advances in the Management of Small Fiber Neuropathy. *Neurol Clin.* 2021;39(1):113-131. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.09.006>
36. Hanewinkel R, Ikram MA, Van Doorn PA. Peripheral neuropathies. *Handbook of Clinical Neurology.* 2016;138:263-282. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00015-X>
37. Каприн А.Д., Фалеева Н.А., Гривцова Л.Ю. Онкологические заболевания при ВИЧ. Вопросы противоопухолевого лекарственного лечения. Руководство для врачей онкологов и гематологов. Обнинск, 2024.
- Kaprin AD, Faleeva NA, Grivtsova Lyu. *Oncological diseases in HIV. Issues of antitumor drug treatment. A guide for oncologists and hematologists.* Obninsk; 2024. Accessed September 7, 2025. (In Russ.). <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2025/03/rukovodstvo-po-vich-zno-31-10-2024.pdf>
38. Loprinzi CL, Reeves BN, Dakhil SR, et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Onc.* 2011;29(11):1472-1478. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0308>
39. Chukyo A, Chiba T, Kambe T. Oxaliplatin-induced changes in expression of transient receptor potential channels in the dorsal root ganglion as a neuropathic mechanism for cold hypersensitivity. *Neuropeptides.* 2018;67:95-101. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2017.12.002>
40. Jazebi N, Evans C, Kadaru HS. HIV-related Neuropathy: Pathophysiology, Treatment and Challenges. *J Neurol Exp Neurosci.* 2021;7(1):15-24. <https://doi.org/10.17756/jnen.2021-082>
41. Merlin JS, Westfall AO, Raper JL. Pain, mood, and substance abuse in HIV: implications for clinic visit utilization, antiretroviral therapy adherence, and virologic failure. *J Acq Imm Def Synd.* 2012;61(2):164-170. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3182662215>
42. Ginsberg L. Acute and chronic neuropathies. *Medicine (Abingdon).* 2020;48(9):612-618. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.06.009>

Поступила 11.11.2025

Received 11.11.2025

Принята к печати 11.12.2025

Accepted 11.12.2025

Вестибулярная кора и вестибулярная агнозия

© Радий Германович Есин¹, Олег Радиевич Есин^{1,2}, Лилия Рустемовна Сахапова³

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Минобрнауки России, Казань, Россия;

²ООО «Клиника оториноларингологии», Казань, Россия;

³ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Казань, Россия

Резюме

В обзоре представлен анализ современной литературы о строении вестибулярной коры. В настоящее время обнаружено по меньшей мере десять различных областей мозга, которые реагируют на вестибулярную стимуляцию. Вестибулярные области, идентифицированные с помощью калорической, гальванической и слуховой вестибулярной стимуляции, в основном расположены в глубине латеральной борозды и в перисильвиевой коре, которая лежит вокруг сильвиевой щели. Они также обнаруживаются в первичной соматосенсорной, задней теменной, лобной, экстрастриарной коре, поясной извилине и гиппокампе. Вместе эти области образуют вестибулярную кору — широкую сеть мультисенсорных областей. Вестибулярная агнозия как клинический феномен описана в 2021 г. При вестибулярной агнозии наблюдается снижение или отсутствие восприятия собственных движений после вестибулярной стимуляции, но сохраняются нормальные вестибулярные рефлексы. Обсуждаются возможные механизмы развития вестибулярной агнозии.

Ключевые слова: вестибулярная кора, агнозия, вестибулярная агнозия.

Информация об авторах:

Есин Р.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-6762-8845>; e-mail: radyesin@mail.ru

Есин О.Р. — <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>; e-mail: olegesin@gmail.com

Сахапова Л.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-5057-6556>; e-mail: sahapova800@gmail.com

Автор, ответственный за переписку: Есин Р.Г. — e-mail: radyesin@mail.ru

Как цитировать:

Есин Р.Г., Есин О.Р., Сахапова Л.Р. Вестибулярная кора и вестибулярная агнозия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):35–40. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604135>

Vestibular cortex and vestibular agnosia

© R.G. Esin¹, O.R. Esin^{1,2}, L.R. Sakhapova³

¹Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

²Otorhinolaryngology Clinic LLC, Kazan, Russia;

³Hospital for War Veterans, Kazan, Russia

Abstract

This review analyzes recent literature on the structure of the vestibular cortex. Researchers have identified at least ten brain regions that respond to vestibular stimulation. The vestibular regions identified by caloric, galvanic, and auditory vestibular stimulation are mainly located deep in the lateral sulcus and in the perisylvian cortex around the sylvian fissure. They are also found in the primary somatosensory, posterior parietal, frontal, extrastriate cortex, the cingulate gyrus, and the hippocampus. Together, these regions form the vestibular cortex, a broad network of multisensory regions. Vestibular agnosia as a clinical phenomenon was described in 2021. It is characterized by a decrease or lack of perception of one's own movements after vestibular stimulation, but normal vestibular reflexes are intact. Possible mechanisms for the development of vestibular agnosia are discussed.

Keywords: vestibular cortex, agnosia, vestibular agnosia.

Information about the authors:

Esin R.G. — <https://orcid.org/0000-0001-6762-8845>; e-mail: radyesin@mail.ru

Esin O.R. — <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>; e-mail: olegesin@gmail.com

Sakhapova L.R. — <https://orcid.org/0000-0002-5057-6556>; e-mail: sahapova800@gmail.com

Corresponding author: Esin R.G. — e-mail: radyesin@mail.ru

To cite this article:

Esin RG, Esin OR, Sakhapova LR. Vestibular cortex and vestibular agnosia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):35–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604135>

Периферические вестибулярные афференты передают сигналы, обусловленные ускорением головы, в ствол мозга и мозжечок, к различным рефлекторным аппаратам. Среди них вестибулоокулярный рефлекс, который стабилизирует взор во время движений головы, вестибулоспинальный рефлекс, обеспечивающий положение головы и тела в пространстве. Вестибулокортикальный путь передает вестибулярные сигналы в кору головного мозга, участвуя в реализации когнитивных процессов, пространственного представления тела и восприятия собственных движений [1]. Вестибулярные сигналы интегрируются с другими сенсорными сигналами для обеспечения восприятия собственных движений. Восприятие собственного движения, необходимое для навигации в пространстве, — это способность воспринимать движение, совершаемое нашим телом, или изменение его направления. Помимо обеспечения четкого представления себя в пространстве, восприятие собственного движения имеет большое значение для выполнения различных повседневных задач — балансирования в положении стоя, ходьбы, управления транспортными средствами и пр. [2, 3].

Развитие методов функциональной нейровизуализации улучшает понимание анатомической и физиологической организации вестибулярной коры человека. В отличие от других видов сенсорного гнозиса (зрительного, слухового и соматосенсорного), за которые отвечают отдельные зоны коры, вестибулярная кора интегрирует мультимодальную сенсорную информацию [4]. Центральной областью является теменно-островковая вестибулярная кора (ТОВК), представляющая собой часть перисильвиевой области, включающей островковую, теменную и височную доли [5].

Для изучения вестибулярной коры используются различные методы вестибулярной стимуляции (калорическая, гальваническая и слуховая), разрабатывается магнитная вестибулярная стимуляция для воздействия на нее [6, 7]. В последние годы появились сообщения о том, что у некоторых пациентов после вестибулярной стимуляции снижается или вовсе отсутствует восприятие собственного движения, но при этом наблюдаются нормальные вестибулярные рефлексы [8]. Это также наблюдается у пожилых, у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) и нейродегенеративными заболеваниями. Однако пока не достигнуто четкого согласия относительно механизма, опосредующего эту патологию [3].

Функциональная анатомия вестибулярной коры

В настоящее время у животных обнаружены по меньшей мере десять различных областей мозга, которые реагируют на вестибулярную стимуляцию, эти области также имеются у человека. Вестибулярные области, идентифицированные с помощью калорической, гальванической и слуховой вестибулярной стимуляции, в основном расположены в глубине латеральной борозды и в перисильвиевой коре, которая представляет собой пространство вокруг сильвиевой щели. Они также обнаруживаются в первичной соматосенсорной, задней теменной, лобной, экстрастриарной коре, поясной извилине и гиппокампе. Вместе они образуют вестибулярную кору — широкую сеть мультисенсорных областей [9, 10].

В отличие от других видов сенсорного гнозиса вестибулярная кора не имеет единой первичной области; все

регионы являются мультимодальными и интегрируют вестибулярные сигналы со зрительными, соматосенсорными и проприоцептивными входами [11].

Доминантные отношения вестибулярной коры

Мозг человека состоит из двух полушарий, которые имеют специализированные функции, определяемые эволюцией, генетикой и развитием. Наиболее известными примерами специализации полушарий являются праволеворукость и речь. Тем не менее речь строго не сопряжена с праворукостью, поскольку у большинства правшей и почти у 70% левшей в речи доминирует левое полушарие [12]. Сенсорная информация обрабатывается в обоих полушариях, но латерализация может зависеть от контекста. Так, результаты исследований, проведенные с применением функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и магнитоэнцефалографии, показали, что правая слуховая кора более активна во время пассивного прослушивания звука, исходящего из разных мест [13].

Вестибулярная система уникальна тем, что нуждается в постоянной связи между правым и левым полушариями мозга на разных уровнях для создания единого восприятия движения, гравитации и пространственной ориентации [14]. Это единое восприятие позволяет поддерживать постуральный баланс при ускорениях тела. Однако вестибулярная кора, которой необходима постоянная связь между двумя полушариями, имеет латерализацию функций, аналогичную речевому и моторному доминированию. Исследования, проведенные при помощи позитронно-эмиссионной томографии, показали, что в вестибулярной кортикальной сети доминирует правое полушарие у правшей и левое — у левшей [15]. Эти данные были подтверждены результатами фМРТ на фоне гальванической и акустической вестибулярной стимуляции [5]. Анализ опубликованных результатов нейровизуализации вестибулярной системы у человека подтвердил доминирование правого полушария у правшей и обнаружил, что основной областью вестибулярной корковой системы являются теменная оперкулярная область, островковая доля и теменная покрывка (*operculum*) [16].

Теменно-островковая вестибулярная кора

ТОВК играет доминирующую роль в обработке вестибулярной информации. Впервые она была идентифицирована у обезьян в теменной покрывке, задней части островка и ретроинсулярной области [17]. ТОВК тесно связана с другими вестибулярными областями: первичной и вторичной соматосенсорной корой, а также премоторной и задней теменной корой. Она также посылает проекции на вестибулярные ядра ствола мозга. ТОВК объединяет вестибулярную, зрительную и соматосенсорную информацию для создания представления о движении головы в пространстве [2]. Эта информация используется для контроля движений глазных яблок, поддержания позы и равновесия, она играет важную роль в телесном сознании, познании и восприятии силы тяжести [18]. Точное расположение ТОВК человека до сих пор неясно, но, вероятно, она расположена в задней и передней частях островка, теменной покрывке и височно-теменном соединении [19].

ТОВК считается наиболее важной областью для формирования восприятия движения своего тела, пространственной ориентации и представления тела, при этом стимуляция этой области вызывает у человека вестибулярные ощущения, а поражения ухудшают субъективное восприятие вертикальности. Электрофизиологические исследования показывают, что нейроны ТОВК имеют средний индекс распознавания вестибулярного стимула выше 0,7, что указывает на сильную избирательность вестибулярных сигналов, тогда как их зрительный индекс ниже 0,5; данный факт подтверждает представление о том, что ТОВК — мнотелесная вестибулярная область [20].

Первичная соматосенсорная кора

Функциональные нейровизуализационные исследования показали, что вестибулярная стимуляция активирует первичную соматосенсорную кору, которая обрабатывает информацию о прикосновении и положении тела [21]. Исследования, проведенные у человека, также выявили активацию первичной соматосенсорной коры в областях, которые могут быть эквивалентны областям $3aHv$ и $3aNv$ у обезьян. Эти области расположены в соматосенсорных зонах кисти/руки и шеи/туловища. Вестибулярные проекции первичной соматосенсорной коры могут точно кодировать положение различных сегментов тела в пространстве посредством мультисенсорной конвергенции и тем самым обеспечивать постуральный контроль [22]. Вестибулосоматическая конвергенция в соматосенсорной коре может объяснять влияние вестибулярной стимуляции и вестибулярных заболеваний на тактильное и проприоцептивное восприятие. Вестибулярная система посылает сигналы в первичную соматосенсорную кору, которые помогают мозгу интегрировать информацию о прикосновениях, положении и движениях тела. Это позволяет сохранять равновесие и поддержание позы, а также точно воспринимать окружающий мир.

Задняя теменная кора

Задняя теменная кора (ЗТК) представляет область анализа вестибулярной информации, отличную от вестибулярной области первичной соматосенсорной коры. ЗТК активируется путем стимуляции либо отолитового органа, либо полукружных каналов, т.е. объединяет информацию от обоих типов вестибулярных рецепторов. Считается, что ЗТК включает вентральную (ВВТО) и медиальную внутритеменные области. Нейроны ВВТО реагируют на вестибулярные, зрительные и тактильные стимулы и создают представление трехмерных вращений и перемещений тела. ВВТО тесно связана с моторной корой и ТОВК, что позволяет предполагать ее роль в координации движений тела и самоосознании движений [21, 23].

Лобная кора

Нейровизуализационные исследования позволили установить, что вестибулярная стимуляция активирует несколько областей лобной коры, включая первичную моторную и премоторную кору, дополнительную двига-

тельную область, дорсолатеральную префронтальную кору и среднюю/верхнюю лобную извилину. Первичная моторная и премоторная кора участвует в контроле движений тела, поддержания позы и движений глазных яблок. Дополнительная двигательная область участвует в планировании и выполнении сложных движений. Дорсолатеральная префронтальная кора и средняя/верхняя лобная извилина участвуют в когнитивных процессах — поддержании внимания, принятии решений и пространственном планировании. Считается, что вестибулярные проекции лобной коры участвуют в координации движений тела, поддержании позы и движений глазных яблок в ответ на вестибулярную стимуляцию [24].

Зрительная кора

Зрительная и вестибулярная системы являются двумя важными источниками информации для восприятия собственного движения. Медиально-дорсальная часть верхней височной области коры головного мозга макаки обрабатывает зрительное движение и интегрирует его с вестибулярной информацией для создания единого представления собственного движения. Обследования человека с помощью нейровизуализации показали, что гальваническая и калорическая вестибулярная стимуляция активирует кортикальную зрительную область, известную как человеческий гомолог верхнемедиальной височной области у обезьян. Это открытие подтверждается результатами электрофизиологических исследований на обезьянах, которые показали, что верхнемедиальная височная область содержит нейроны, реагирующие на естественную вестибулярную стимуляцию и зрительный поток [25].

Поясная кора

Поясная кора — область мозга, опосредующая различные функции, включая контроль моторики, поддержание внимания, контроль эмоций и обработку вестибулярной информации. Одна область поясной извилины обезьяны, специфически участвующая в вестибулярной обработке, соединяется с двумя другими вестибулярными областями мозга: ТОВК и соматосенсорной областью $3a$. Нейровизуализационные исследования показали, что вестибулярная стимуляция человеческого мозга активирует как переднюю, так и заднюю часть поясной извилины [26]. Передняя поясная кора участвует в моторном контроле и поддержании внимания, а задняя — в пространственной обработке и памяти. Задняя поясная кора может участвовать в интеграции вестибулярной информации с другой сенсорной информацией для создания единого представления о движении и положении тела в пространстве. Поясная кора также может участвовать в контроле движений и поддержании позы в ответ на вестибулярную стимуляцию [27, 28].

Гиппокамп

Исследования при помощи фМРТ показали, что вестибулярная стимуляция активирует гиппокамп, который участвует в пространственной навигации и памяти. Это говорит о том, что гиппокамп участвует в обработке вести-

булярной информации, помогающей нам ориентироваться в окружающей среде и запоминать свое местоположение. Электрофизиологические исследования также показали, что нейроны гиппокампа обезьяны реагируют на вестибулярную стимуляцию. Кроме того, активность клеток гиппокампа, связанных с анализом положения и направления движения головы, зависит от вестибулярных сигналов. Вестибулярные нарушения, включая головокружение, являются одними из наиболее частых симптомов, сопровождающих преходящую глобальную амнезию и преходящую топографическую дезориентацию из-за поражений гиппокампа [29, 30].

Мозжечок и синаптическая пластичность

Мозжечок участвует в обработке вестибулярной информации и постуральном контроле, получая входные сигналы от вестибулярных ядер и способствуя интеграции вестибулярных, проприоцептивных и зрительных сигналов для постурального контроля. Задняя островковая доля как часть вестибулярной коры реагирует на вестибулярные сигналы и играет роль в построении пространственной карты тела [31]. Синаптическая пластичность вестибулярной коры и связанных с ней сетей очевидна после вестибулярного повреждения: повышенная плотность синапсов наблюдается в лобных и островковых областях, а также в двигательной, соматосенсорной и теменной ассоциативной коре, что отражает адаптивную реакцию компенсации [32]. Двусторонняя организация и межполушарные связи, включая транскаллозальные пути, необходимы для интеграции вестибулярной информации и поддержания глобального восприятия, при этом мозолистое тело играет ключевую роль в межполушарной координации и интеграции.

Вестибулярная агнозия

Агнозия определяется как отсутствие узнавания и понимания раздражения, поступающего как из окружающего мира, так и из собственного организма, при условии сохранения чувствительности и сознания. Выделяют зрительную, слуховую, обонятельную, вкусовую, тактильную агнозию и аутоагнозию [33]. К агнозиям также относятся иные специфические и сложные нарушения в пределах одного вида чувствительности (прозопагнозия, анозогнозия, симультанная агнозия).

Информация от органов равновесия, в частности от рецепторов лабиринта, также обрабатывается кортикальными структурами, однако вестибулярная агнозия как клинический феномен была описана только в 2021 г. В ходе клинического исследования у 15 из 37 пациентов с острой ЧМТ была впервые диагностирована вестибулярная агнозия — состояние головного мозга, которое приводит к потере восприятия головокружения и нарушению равновесия [8]. Исследователи обнаружили, что у этих пациентов расстройства равновесия носили более тяжелый характер, чем у пациентов с ЧМТ без вестибулярной агнозии, поскольку они не ощущали головокружение (нарушение равновесия) — один из основных признаков расстройств равновесия у пациентов с ЧМТ. В результате врачи в 7 раз реже диагностируют нарушения равновесия у пациентов с ЧМТ и вестибулярной агнозией, чем у тех, у которых агнозии нет.

Чтобы оценить способность пациентов воспринимать головокружение, использовали вращающийся стул в полностью затемненном помещении, стойку со свободно опущенными руками, расставленными на расстоянии 8 см друг от друга пятками, при этом пациенту было дано задание сохранять равновесие. Оказалось, что у 15 из 37 пациентов с ЧМТ, включенных в основное исследование, имелась вестибулярная агнозия. У 16 из 37 пациентов с доброкачественным позиционным пароксизмальным головокружением (ДППГ), но в группе вестибулярной агнозии врачи в 7 раз реже диагностировали заболевания внутреннего уха, поддающиеся лечению, поскольку пациенты не жаловались на головокружение. Это означает, что пациенты, которые больше всего нуждаются в оценке состояния равновесия и лечении, реже всего получают его. Авторы также обнаружили, что пациенты с вестибулярной агнозией имели большую постуральную нестабильность и более обширное диффузное повреждение белого вещества головного мозга по сравнению со здоровыми добровольцами [8]. Следует отметить, что ранее были опубликованы сообщения о снижении или отсутствии восприятия собственных движений после калорической стимуляции в различных группах населения, таких как пожилые люди [34–36], пациенты со спиноцеребеллярной дегенерацией [37] и cerebrovasкулярными заболеваниями [38, 39].

В настоящее время часто сообщается о нарушениях в теменной коре при вестибулярной агнозии. Известно, что эта область, помимо прочей сенсорной информации, интегрирует вестибулярную информацию и создает (формирует) представление пространства [15, 19]. Таким образом, теменная доля может представлять собой весьма интересную область, когда речь заходит о выявлении нейрофизиологических маркеров вестибулярной агнозии. Но теменная кора является частью более крупной сети головного мозга, опосредующей вестибулярную агнозию. Весьма вероятно, что лобная и височная доли и даже подкорковые области (например, мост) могут быть связаны с развитием вестибулярной агнозии. Этот факт может поддержать гипотезу о том, что вестибулярная агнозия может быть вызвана неизвестной в настоящее время сетью мозга, а не какой-то одной областью.

С клинической точки зрения важно, что пациенты с вестибулярной агнозией реже обращаются по поводу вестибулярных нарушений, поскольку либо не ощущают головокружения, либо ощущают его менее остро, что делает его менее субъективно значимым для их повседневной жизни. В результате вестибулярные расстройства у них могут быть диагностированы позже, чем у людей без вестибулярной агнозии, или вообще могут быть неправильно диагностированы, что способно вести к задержке надлежащего лечения [40]. Например, ДППГ является наиболее распространенным периферическим вестибулярным расстройством и основной причиной нарушения равновесия и падений у пожилых людей. Сообщалось, что вестибулярная агнозия приводит к резкому увеличению количестваundiagnosed случаев ДППГ [41]. Без постановки диагноза такие пациенты могут остаться без лечения, что повышает риск их падения. Хорошо известно, что падение оказывает серьезное воздействие на человека, является предотвратимым бременем для системы здравоохранения [42, 43] и может привести к долгосрочным функциональным нарушениям или даже гибели от несчастных случаев.

Заключение

Вестибулярная кора играет решающую роль в поддержании равновесия, позы и пространственной ориентации. Развитие в последние годы различных методов вестибулярной стимуляции и нейровизуализации привело к лучшему пониманию функциональной нейроанатомии вестибулярной коры. Однако современные методы вестибулярной стимуляции часто являются нефизиологичными и, следовательно, не могут точно отражать естественные вестибулярные стимулы, поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, как вестибулярная кора реагирует на естественные стимулы.

В последние годы сообщалось, что у некоторых пациентов наблюдается снижение или отсутствие восприятия собственных движений после вестибулярной стимуляции, но при этом наблюдаются нормальные вестибулярные рефлексы. Это явление, известное как вестибулярная агнозия, также встречалось у пожилых, пациентов с ЧМТ и нейродегенеративными заболеваниями. Однако пока нет четкого консенсуса относительно механизма, опосредующего вестибулярную агнозию. Лучшее понимание меха-

низмов, ответственных за ее возникновение, имеет решающее значение для оптимизации выявления и реабилитации этого состояния. Фактически, поскольку неизвестен ни один объективный клинический тест для оценки восприятия самодвижений, понимание механизма, регулирующего аномальное его восприятие, представляет собой первый шаг к разработке соответствующего теста, а затем обеспечивает конкретный протокол вестибулярной реабилитации.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Есин Р.Г., Есин О.Р.; сбор и обработка материала — Сахапова Л.Р., Есин Р.Г.; статистический анализ данных — Есин О.Р.; написание текста — Есин О.Р., Сахапова Л.Р.; научное редактирование — Есин Р.Г.

Authors contribution: study design and concept — Esin R.G., Esin O.R.; data collection and processing — Sakhapova L.R., Esin R.G.; statistical analysis — Esin O.R.; text writing — Esin O.R., Sakhapova L.R.; scientific editing — Esin R.G.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rineau AL, Berberian B, Sarrazin JC, et al. Active self-motion control and the role of agency under ambiguity. *Front Psychol.* 2023;14:1148793. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1148793>
- Cullen KE. The vestibular system: multimodal integration and encoding of self-motion for motor control. *Trends Neurosci.* 2012;35(3):185–196. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.12.001>
- Cedras AM, Dion J, Saj A, et al. Vestibular Agnosia: Toward a Better Understanding of Its Mechanisms. *Audiol Res.* 2025;15(1):15. <https://doi.org/10.3390/audiolres15010015>
- Dieterich M, Brandt T. The parietal lobe and the vestibular system. *Handb Clin Neurol.* 2018;151:119–140. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63622-5.00006-1>
- Lopez C, Blanke O, Mast FW. The human vestibular cortex revealed by coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis. *Neuroscience.* 2012;212:159–179. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.028>
- Ward BK, Roberts DC, Otero-Millan J, et al. A decade of magnetic vestibular stimulation: from serendipity to physics to the clinic. *J Neurophysiol.* 2019;121(6):2013–2019. <https://doi.org/10.1152/jn.00873.2018>
- Cornforth E, Tiwari D, Jacobson Kimberley T. Transcranial magnetic stimulation use with chronic vestibular disorders: A scoping review. *J Vest Res.* 2025;35(4):155–171. <https://doi.org/10.1177/09574271251334012>
- Calzolari E, Chepishcheva M, Smith RM, et al. Vestibular agnosia in traumatic brain injury and its link to imbalance. *Brain.* 2021;144(1):128–143. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa386>
- Arvaniti CK, Brotis AG, Paschalis T, et al. Localization of Vestibular Cortex Using Electrical Cortical Stimulation: A Systematic Literature Review. *Brain Sci.* 2024;14(1):75. <https://doi.org/10.3390/brainsci14010075>
- Cheng Z, Gu Y. Vestibular System and Self-Motion. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:456. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00456>
- Takakusaki K. Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *J Mov Disord.* 2017;10(1):1–17. <https://doi.org/10.14802/jmd.16062>
- Geschwind N. Specializations of the human brain. *Sci Am.* 1979;241(3):180–199. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0979-180>
- Woldorff MG, Tempelmann C, Fell J, et al. Lateralized auditory spatial perception and the contralaterality of cortical processing as studied with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *Hum Brain Mapp.* 1999;7(1):49–66. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1999\)7:1<49::AID-HBMS>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)7:1<49::AID-HBMS>3.0.CO;2-J)
- Brandt T, Dieterich M. The vestibular cortex. Its locations, functions, and disorders. *Ann New York Acad Sci.* 1999;871:293–312. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09193.x>
- Dieterich M, Bense S, Lutz S, et al. Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cer Cort (New York, N. Y.: 1991).* 2003;13(9):994–1007. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.9.994>
- Cauzzo S, Singh K, Stauder M, et al. Functional connectome of brainstem nuclei involved in autonomic, limbic, pain and sensory processing in living humans from 7 Tesla resting state fMRI. *NeuroImage.* 2022;250:118925. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.118925>
- Grüsser OJ, Pause M, Schreier U. Localization and responses of neurones in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (Macaca fascicularis). *J Physiol.* 1990;430:537–557. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1990.sp018306>
- Brandt T, Dieterich M, Danek A. Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Ann Neurol.* 1994;35(4):403–412. <https://doi.org/10.1002/ana.410350406>
- Lee SK, Lee ES. Functional neuroanatomy of the vestibular cortex and vestibular stimulation methods for neuroimaging studies. *Ann Clin Neurophysiol.* 2024;26(1):1–7. <https://doi.org/10.14253/acn.23014>
- Kirsch V, Boegle R, Keeser D, et al. Beyond binary parcellation of the vestibular cortex. *Data Brief.* 2019;23:103666. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.01.014>
- Suzuki M, Kitano H, Ito R, et al. Cortical and subcortical vestibular response to caloric stimulation detected by functional magnetic resonance imaging. *Brain research. Cog Brain Res.* 2001;12(3):441–449. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(01\)00080-5](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(01)00080-5)
- Guldin WO, Grüsser OJ. Is there a vestibular cortex? *Trends Neurosci.* 1998;21(6):254–259. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(97\)01211-3](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(97)01211-3)

23. Miyamoto T, Fukushima K, Takada T, et al. Saccular stimulation of the human cortex: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 2007;423(1):68-72.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.06.036>
24. Bense S, Stephan T, Yousry T, et al. Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *J Neurophysiol*. 2001;85(2):886-899.
<https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.2.886>
25. Smith AT, Wall MB, Thilo KV. Vestibular inputs to human motion-sensitive visual cortex. *Cer Cort (New York, N.Y.: 1991)*. 2012;22(5):1068-1077.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhr179>
26. Fasold O, von Brevern M, Kuhberg M, et al. Human vestibular cortex as identified with caloric stimulation in functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage*. 2002;17(3):1384-1393.
<https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1241>
27. Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nature REV. Neuroscience*. 2001;2(6):417-424.
<https://doi.org/10.1038/35077500>
28. Guterstam A, Björnsdóttir M, Gentile G, et al. Posterior cingulate cortex integrates the senses of self-location and body ownership. *Curr Biol*. 2015;25(11):1416-1425.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.03.059>
29. Stackman RW, Clark AS, Taube JS. Hippocampal spatial representations require vestibular input. *Hippocampus*. 2002;12(3):291-303.
<https://doi.org/10.1002/hipo.1112>
30. Smith PF. Vestibular-hippocampal interactions. *Hippocampus*. 1997;7(5):465-471.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1997\)7:5<465::AID-HIPO3>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1997)7:5<465::AID-HIPO3>3.0.CO;2-G)
31. Cullen KE. Vestibular motor control. *Handb Clin Neurol*. 2023;195:31-54.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98818-6.00022-4>
32. Rogge AK, Röder B, Zech A, et al. Exercise-induced neuroplasticity: Balance training increases cortical thickness in visual and vestibular cortical regions. *Neuroimage*. 2018;179:471-479.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.06.065>
33. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. *Неврология и нейрохирургия: учебник: в 2 т. 5-е изд. доп. Т. 1. Неврология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2022;672: ил.*
Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI. *Nevrologiya i neirohirurgiya: ucheb-nik: v 2 t. 5-e izd. dop. T. 1. Nevrologiya. M.: GEOTAR-Media. 2022;672: il. (In Russ.)*.
<https://doi.org/10.33029/9704-7064-0-NEV-2022-1-672>
34. Piker EG, Jacobson GP, Romero D, et al. The Clinical Significance of the Failure to Perceive Vertigo in the Postcaloric Period Despite a Robust Caloric Response. *Am J Audiol*. 2020;29(1):50-58.
https://doi.org/10.1044/2019_AJA-19-00036
35. Jacobson GP, Piker EG, Grantham SL, et al. Age predicts the absence of caloric-induced vertigo. *J Otol*. 2018;13(1):5-9.
<https://doi.org/10.1016/j.joto.2017.10.005>
36. Chiarovano E, Vidal PP, Magnani C, et al. Absence of Rotation Perception during Warm Water Caloric Irrigation in Some Seniors with Postural Instability. *Front Neurol*. 2016;7:4.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00004>
37. Ishibashi Y, Naito R, Matsui Y, et al. Nystagmus-sensation dissociation in spinocerebellar degeneration. *Acta Otolaryngol*. 2003;123(8):928-931.
<https://doi.org/10.1080/00016480310005084>
38. Kaga K, Shinjo Y, Enomoto C, et al. A case of cortical deafness and loss of vestibular and somatosensory sensations caused by cerebrovascular lesions in bilateral primary auditory cortices, auditory radiations, and postcentral gyri — complete loss of hearing despite normal DPOAE and ABR. *Acta Otolaryngol*. 2015;135(4):389-394.
<https://doi.org/10.3109/00016489.2014.980914>
39. Takeda N, Tanaka-Tsuji M, Sawada T, et al. Clinical investigation of the vestibular cortex. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1995;520 Pt 1:110-112.
<https://doi.org/10.3109/00016489509125203>
40. Hadi Z, Mahmud M, Calzolari E, et al. Balance recovery and its link to vestibular agnosia in traumatic brain injury: a longitudinal behavioural and neuro-imaging study. *J Neurol*. 2025;272(2):132.
<https://doi.org/10.1007/s00415-024-12876-2>
41. Li Y, Smith RM, Whitney SL, et al. We should be screening for benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) in all older adults at risk of falling: a commentary on the World Falls Guidelines. *Age Ageing*. 2023;52(11):afad206.
<https://doi.org/10.1093/ageing/afad206>
42. Burns Z, Khasnabish S, Hurley AC, et al. Classification of Injurious Fall Severity in Hospitalized Adults. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*. 2020;75(10):e138-e144.
<https://doi.org/10.1093/gerona/glaa004>
43. Khawaja I, Awan SA, Azam D, et al. Fall Prevalence and Associated Risk Factors in the Hospitalised Adult Population: A Crucial Step Towards Improved Hospital Care. *Cureus*. 2023;15(8):e44146.
<https://doi.org/10.7759/cureus.44146>

Поступила 04.12.2025

Received 04.12.2025

Принята к печати 07.12.2025

Accepted 07.12.2025

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ БОТУЛОТОКСИН ТИПА А¹



Хроническая мигрень²



Цервикальная дистония
(спастическая кривошея)²



Блефароспазм²



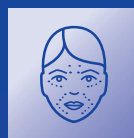
Коррекция вертикальных
морщин шеи^{2,4}



Фокальная спастичность мышц
верхней конечности²



Спастичность мышц верхней
и нижней конечностей у детей
и подростков 2–17 лет с ДЦП³



Коррекция гиперкинетических
складок лица²



Аксиллярный гипергидроз²



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

¹ Первый Ботулотоксин типа А, разработанный и производящийся в России по полному производственному циклу <https://grls.rosminzdrav.ru>

² У взрослых с 18 лет.

³ Эффективность и безопасность лечения спастичности четырехглавой мышцы при детском церебральном параличе (ДЦП) у детей в возрасте до 7 лет не изучена.

⁴ 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

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

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

Реклама

Актеозид: спектр нейробиологической активности, потенциал в терапии возраст-ассоциированных нейродегенеративных заболеваний

© Михаил Александрович Березуцкий¹, Тамара Алексеевна Андропова¹, Юлия Владимировна Белоногова¹, Наталья Анатольевна Дурнова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;
²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Актеозид (вербаскозид, кусагин) — фенилэтаноидный гликозид, который встречается более чем в 200 видах растений и характеризуется широким спектром фармакологической активности. Проведены обобщение и анализ результатов исследований по нейробиологическим эффектам актеозидов, которые могут быть использованы в терапии болезней Альцгеймера (БА) и Паркинсона (БП). В базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar, eLibrary проведен поиск по ключевым словам: «актеозид», «болезнь Альцгеймера», «болезнь Паркинсона», «патологическое активирование микроглии», «нейротрофический эффект», «стресс эндоплазматического ретикулума», «защита нейронов от бета-амилоида», «ингибирование гиперфосфорилирования тау-протеина», «гибель дофаминергических нейронов», «агрегация α -синуклеина», «когнитивные и двигательные нарушения», «acteoside», «Alzheimer's disease», «Parkinson's disease», «pathological activation of microglia», «neurotrophic effect», «endoplasmic reticulum stress», «protection of neurons from beta-amyloid», «inhibition of tau protein hyperphosphorylation», «death of dopaminergic neurons», «aggregation of α -synuclein», «cognitive and motor impairment». Экспериментальные исследования показали способность актеозидов ингибировать патологическую активацию микроглии, оказывать нейротрофический эффект, ингибировать стресс эндоплазматического ретикулума, защищать нейроны от бета-амилоида, ингибировать гиперфосфорилирование тау-протеина, уменьшать дисфункцию мобилизации внутриклеточного Ca^{2+} , защищать нейроны от глутамат-индуцированной нейротоксичности, предотвращать гибель дофаминергических нейронов, снижать агрегацию α -синуклеина, ослаблять когнитивные и двигательные нарушения. Данное соединение имеет хорошие перспективы химических модификаций, так как его структура имеет сразу несколько реакционноспособных участков. Актеозид в будущем может найти применение в качестве многоцелевого средства комплексной терапии БА и БП.

Ключевые слова: актеозид, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, защита нейронов, активация микроглии, нейротрофический эффект, стресс эндоплазматического ретикулума, когнитивные функции, моторика.

Информация об авторах:

Березуцкий М.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0433-8247>; e-mail: berezutsky61@mail.ru
Андропова Т.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5937-9172>; e-mail: andronova1010@mail.ru
Белоногова Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8749-9147>; e-mail: belonogova.u@gmail.com
Дурнова Н.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4628-9519>; e-mail: ndurnova@mail.ru
Автор, ответственный за переписку: Березуцкий М.А. — e-mail: berezutsky61@mail.ru

Как цитировать:

Березуцкий М.А., Андропова Т.А., Белоногова Ю.В., Дурнова Н.А. Актеозид: спектр нейробиологической активности, потенциал в терапии возраст-ассоциированных нейродегенеративных заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):41–47. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604141>

Acteoside: neurobiological activity spectrum, potential in the treatment of age-associated neurodegenerative diseases

© M.A. Berezutsky¹, T.A. Andronova¹, Yu.V. Belonogova¹, N.A. Durnova^{1,2}

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Acteoside (verbascoside, kusagin) is a phenylethanoid glycoside, which is found in more than 200 species of plants and is characterized by a wide range of pharmacological activity. The results of studies on the neurobiological effects of acteoside, which can be used in the treatment of Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD), were summarized and analyzed. The PubMed, Scopus, Google Scholar, and e-Library databases were searched for the following keywords: «acteoside», «Alzheimer's disease», «Parkinson's disease», «pathological activation of microglia», «neurotrophic effect», «endoplasmic reticulum stress», «protection of neurons from beta-amyloid», «inhibition of tau protein hyperphosphorylation», «death of dopaminergic neurons», «aggregation of α -synuclein», «cognitive and motor impairment». Experimental studies showed the ability of acteosides to inhibit pathological activation of microglia, exert a neurotrophic effect, inhibit endoplasmic reticulum stress, protect neurons from beta-amyloid, inhibit tau protein hyperphosphorylation, reduce intracellular Ca^{2+} mobilization dysfunction, protect neurons from glutamate-induced neurotoxicity, prevent the death of dopaminergic neurons, reduce α -synuclein aggregation, weaken cognitive and motor impairments. This compound has good prospects for chemical modifications, as its structure has several reactive sites. Acteoside in the future may find application as a multi-targeted means of complex therapy of AD and PD.

mer's disease», «Parkinson's disease», «pathological activation of microglia», «neurotrophic effect», «endoplasmic reticulum stress», «protection of neurons from beta-amyloid», «inhibition of tau protein hyperphosphorylation», «death of dopaminergic neurons», «aggregation of α -synuclein», «cognitive and motor impairment». Experimental studies have shown the ability of acteoside to inhibit pathological activation of microglia, exert a neurotrophic effect, inhibit endoplasmic reticulum stress, protect neurons from beta-amyloid, inhibit tau-protein hyperphosphorylation, reduce intracellular Ca^{2+} mobilization dysfunction, protect neurons from glutamate-induced neurotoxicity, prevent dopaminergic neuron death, reduce α -synuclein aggregation, and attenuate cognitive and motor impairments. This compound has good prospects for chemical modification, as its structure features several reactive sites. In the future, acteoside may be used as a multi-purpose complex therapy for AD and PD.

Keywords: acteoside, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, neuron protection, microglia activation, neurotrophic effect, endoplasmic reticulum stress, cognitive functions, motor skills.

Information about the authors:

Berezutsky M.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0433-8247>; e-mail: berezutsky61@mail.ru
Andronova T.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5937-9172>; e-mail: andronova1010@mail.ru
Belonogova Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8749-9147>; e-mail: belonogova.u@gmail.com
Durnova N.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4628-9519>; e-mail: ndurnova@mail.ru
Corresponding author: Berezutsky M.A. — e-mail: berezutsky61@mail.ru

To cite this article:

Berezutsky MA, Andronova TA, Belonogova YuV, Durnova NA. Acteoside: neurobiological activity spectrum, potential in the treatment of age-associated neurodegenerative diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):41–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604141>

Актеозид (вербаскозид, кусагин) — фенилэтаноидный гликозид, состоящий из четырех фрагментов, таких как кофейная кислота, глюкоза, рамноза и гидрокситирозол. Он встречается более чем в 200 растениях из 23 семейств. В связи с тем, что содержание актеозидов в природном сырье низкое, в последние годы разработаны методы биосинтеза данного соединения с использованием технологий биоинженерии [1]. Формула соединения — $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_{15}$, молекулярная масса — $624 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$ [2]. В результате экспериментальных исследований выявлен широкий спектр фармакологических эффектов актеозидов. Данное соединение оказывает противовоспалительное [3], иммуномодулирующее [4], противоопухолевое [5], кардиопротективное [6], противодиабетическое [7], хондропротективное [8], антирезорбтивное [9], антимикробное [10], гепатопротективное [11], антиоксидантное [12] и др. действия. Выявлен также широкий спектр нейробиологической активности.

Цель обзора — обобщение и анализ результатов исследований по нейробиологическим эффектам актеозидов, которые могут быть использованы в терапии возраст-ассоциированных нейродегенеративных заболеваний — болезней Альцгеймера (БА) и Паркинсона (БП). В базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar, eLibrary был проведен поисковый запрос по следующим ключевым словам: «актеозид», «болезнь Альцгеймера», «болезнь Паркинсона», «патологическое активирование микроглии», «нейротрофический эффект», «стресс эндоплазматического ретикулума», «защита нейронов от бета-амилоида», «ингибирование гиперфосфорилирования тау-протеина», «гибель дофаминергических нейронов», «агрегация α -синуклеина», «когнитивные и двигательные нарушения», «acteoside», «Alzheimer's disease», «Parkinson's disease», «pathological activation of microglia», «neurotrophic effect», «endoplasmic reticulum stress», «protection of neurons from beta-amyloid», «inhibition of tau protein hyperphosphorylation», «death of dopaminergic neurons», «aggregation of α -synuclein», «cognitive and motor impairment».

Ингибирование патологического активирования микроглии

Установлено, что патологически активированная микроглия вызывает нарастающее повреждение нейронов и способствует прогрессированию нейродегенеративных заболеваний, таких как БА и БП [13]. Преобразование микроглии в воспалительный фенотип M1 характеризуется ее быстрым морфологическим изменением, при котором происходят ретракция многочисленных тонких отростков и постепенное приобретение клетками амёбовидной формы. Эти морфологические изменения сопровождаются экспрессией и секрецией воспалительных молекул, включая цитокины, хемокины и липидные медиаторы [14]. Поляризация в фенотип M1 часто приводит к дисбалансу энергетического обмена и митохондриальной дисфункции [13]. Способность актеозидов ослаблять поляризацию в фенотип M1 установлена в исследовании на микроглиальных клетках линии BV-2, которые были обработаны липополисахаридами. После 24 ч стимуляции липополисахаридами клетки BV-2 перешли в состояние поляризации M1, их жизнеспособность значительно снизилась. Совместная обработка BV-2 актеозидом и липополисахаридами предотвратила морфологические изменения и повысила жизнеспособность этих клеток. При этом подавлялась экспрессия провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1, а также оксида азота (NO). Изучение механизмов данного эффекта показало, что он связан с ингибированием фосфорилирования NF- κ B. При обработке актеозидом также значительно увеличились уровни экспрессии маркеров, связанных с микроглией фенотипа M2 (IL-10, CD206, TGF и Arg-1) [15]. Данный эффект был подтвержден в эксперименте на мышах линии APP/PS1, которые используются для исследования молекулярных механизмов БА. Актеозид значительно блокировал активацию микроглии и астроцитов в мозге мышей, подавлял выработку IL-1 β , IL-6 и усиливал выработку IL-4, IL-10 и TGF- β . Кроме того, актеозид эффективно сдерживал фосфорилирование IKK α + β , I κ B α и NF- κ B-p65 [16].

Нейротрофический эффект

В качестве возможного терапевтического подхода в лечении БА было предложено использование нейротрофических факторов, которые способны поддерживать нормальное функционирование холинергических клеток базального переднего мозга [17]. Позднее было установлено, что повышение экспрессии нейротрофина-3 улучшает когнитивные функции у крыс с моделью БА [18]. При БП в головном мозге также наблюдается снижение нейротрофических факторов [19], а применение нейротрофина-3 в экспериментальной модели БП дало выраженный положительный эффект [20]. Для изучения влияния актеозид на экспрессию в тканях мозга нейротрофина-3 были использованы самки мышей, которым с помощью d-галактозы и хлорида алюминия создана модель подострого старения. Это привело к значительному снижению содержания нейротрофина-3 в коре головного мозга и гиппокампе. Применение актеозид значительно повысило экспрессию нейротрофина-3 ($p < 0,01$) [21].

Ингибирование стресса эндоплазматического ретикулума

Среди различных гипотез патогенеза БА и БП важную роль играет представление о роли стресса эндоплазматического ретикулума (ЭР, СЭР). Установлено, что СЭР возникает на самых ранних стадиях БА [22]. Экспериментально доказано, что СЭР принимает непосредственное участие в реализации цитотоксичности бета-амилоида (Аβ) [23]. При БП СЭР нарушает гомеостаз Ca^{2+} и инициирует активацию аутофагии и инфламасом, которые были идентифицированы как факторы риска развития данного синдрома. Кроме того, ЭР является основным местом синтеза белка α-синуклеина, патологические формы которого накапливаются при БП [24]. В одном из исследований крысы Sprague-Dawley (SD) были случайным образом разделены на контрольную, модельную группы и группы, которые 1 раз в день внутривенно в течение 3 нед получали актеозид в дозах 30, 60 и 120 мг/кг. Актеозид, по сравнению с контрольной группой, привел к снижению ($p < 0,05$) экспрессии гомологичного белка C/EBP (CHOP), который индуцируется СЭР [25]. Анализ белков в гиппокампе мышей линии APP/PS1 показал, что актеозид снизил концентрацию большого количества белков, связанных со СЭР: MANF, BiP, ATF6, p-IRE1/IRE1, XBP1, (p-PERK)/PERK, p-eIF2α/eIF2α, ATF4 и капсасы 12 [26].

Болезнь Альцгеймера

Давно установлено, что отложение Аβ является важнейшим патологическим признаком БА, который, вероятно, в итоге приводит к гибели нейронов и когнитивным нарушениям [27]. В связи с этим терапевтические подходы к лечению БА включают такие стратегии, как блокирование производства нейронами Аβ, предотвращение олигомеризации и агрегации Аβ, способствование деградации Аβ и защита нейронов от цитотоксичности уже образовавшегося Аβ [28]. Исследования показали, что актеозид эффективен в реализации сразу нескольких из этих стратегий.

Крысам была произведена интрацестеральная инфузия Аβ₁₋₄₂, что привело к целому ряду поведенческих и нейрохимических нарушений. Актеозид в дозе 5,0 мг/кг снизил отложение Аβ₁₋₄₂, которое определялось методом иммуногистохимического окрашивания. В другом исследовании на клетках линии SH-SY5Y был установлен механизм данного эффекта, который заключался в усилении деградации и ингибировании олигомеризации Аβ₁₋₄₂ (выявлялось методом флюоресцентного окрашивания теофлавина) [29]. Усиление деградации Аβ актеозидом было установлено также в опытах на мышах линии APP/PS1, моделирующей БА [30]. Олигомеризация и агрегация Аβ — это два ключевых процесса, приводящих к образованию токсичных форм Аβ. Олигомеры Аβ считаются наиболее нейротоксичными, а более крупные агрегаты (фибриллы) образуют амилоидные бляшки, видимые в мозге. В исследовании *in vitro* актеозид показал также мощное ингибирующее действие (IC_{50} 8,9 мМ) на агрегацию Аβ₄₂. При помощи просвечивающей электронной микроскопии было установлено, что актеозид значительно снижал фибриллогенез через 24 ч. Высказано предположение, что катехиновая часть актеозид является определяющей для реализации ингибирующей активности данного соединения [31].

В ряде работ была показана способность актеозид защищать нейроны от токсичности уже образовавшегося Аβ и выявлены некоторые возможные механизмы этого эффекта. В исследовании на клетках линии SH-SY5Y было установлено, что защита актеозидом нейронов от токсичности Аβ осуществляется через антиапоптотические механизмы. Актеозид вызывает приблизительно 2,4-кратное увеличение соотношения белков Bax/Bcl-2 и снижение повышенной экспрессии капсасы-3 [32]. На клетках PC12 было выявлено, что защитное действие актеозид реализуется также через активацию Nrf2 (белок, играющий ключевую роль в защите клеток от различных повреждающих факторов) и индукцию экспрессии фермента гемоксигеназы 1 (HO-1), которая защищает клетки от окислительного стресса [33]. Актеозид более чем на 10% повысил жизнеспособность клеток U251, подвергшихся воздействию Аβ₁₋₄₂ (но не оказал существенного влияния на жизнеспособность нормальных клеток U251). При этом актеозид значительно ингибировал внутриклеточный поток Ca^{2+} , подавляя избыточное накопление активных форм кислорода (ROS), уменьшал деградацию шероховатого ЭР, нормализовал электронную плотность матрикса митохондрий [26].

Еще одним важнейшим патологическим признаком БА является нарушение структуры тау-протеина, которое запускается его гиперфосфорилированием и образованием из него нитей, формирующих нейрофибрилярные конгломераты в нервных клетках [34]. Это вызывает дезинтеграцию микротрубочек и блокирует транспорт метаболитов практически всех метаболических систем в нейронах [35]. В эксперименте на мышах линии APP/PS1 актеозид значительно ингибировал гиперфосфорилирование тау-протеина и снизил активность протеинкиназы GSK3β, которая участвует в фосфорилировании тау-протеина [30].

Патогенез БА включает нарушение мобилизации внутриклеточного Ca^{2+} [36]. Считается, что нарушение регуляции Ca^{2+} играет важную роль в развитии патологии синapses при БА [37]. Кроме того, существенные доказательства свидетельствуют, что высокая концентрация Ca^{2+} приводит к процессу открытия митохондриальной Ca^{2+} -зависимой поры (mPTP), который также участвует в па-

тогенезе БА. Открытие mPTP в итоге приводит к рассеиванию мембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$) и разрыву внешней митохондриальной мембраны [38]. В хромаффинных клетках PC12 актеозид дозозависимо ингибировал внутриклеточную мобилизацию Ca^{2+} , которая была индуцирована мелиттином [39], а в эксперименте на клетках SH-SY5Y он значительно ($p < 0,05$) предотвращал рассеивание $\Delta\Psi_m$, которое было вызвано воздействием $\text{A}\beta_{25-35}$ [32].

Накапливается все больше данных о том, что глутаматергическая дисфункция участвует в развитии БА [40] и, возможно, даже играет центральную роль в возрастных когнитивных нарушениях [41]. В связи с этим защита нейронов от глутамат-индуцированной нейротоксичности является многообещающей терапевтической стратегией. Наиболее значимыми биохимическими процессами при нейротоксичности, опосредованной избытком глутамата, могут быть острый избыточный приток Ca^{2+} , за которым следует гиперактивация зависимых от Ca^{2+} ферментов (таких как синтаза NO, NOS), повышенное образование ROS и, наконец, перекисное окисление липидов [42]. В эксперименте на первичной культуре нейронов коры головного мозга крыс установлено, что актеозид в концентрациях от 0,1 до 10 мкМ значительно ослабляет нейротоксичность, вызванную глутаматом [43]. В сходном эксперименте позднее выяснено также, что актеозид при этом ингибирует приток Ca^{2+} и перепроизводство NO, улучшает антиоксидантную защиту и восстанавливает потенциал $\Delta\Psi_m$ [44].

Ведущим клиническим проявлением БА является прогрессирующее нарушение кратковременной памяти, к которому присоединяются нарушения в других когнитивных доменах и поведении. В ряде случаев клиническая картина характеризуется преобладающими нарушениями в доменах зрительно-пространственного гнозиса и речи [45]. К настоящему времени исследования по влиянию актеозиды на когнитивные функции проведены только на экспериментальных животных, у которых модель БА создавалась при помощи введения d-галактозы и различных нейротоксинов. Оценка когнитивных функций с помощью стандартных тестов показала, что длительное пероральное введение актеозиды способно ослаблять когнитивные нарушения [46–48].

Болезнь Паркинсона

БП характеризуется дегенерацией дофаминергической nigrostriарной системы, приводящей к нарушениям моторики [49]. В большой серии экспериментов как *in vitro*, так и *in vivo* была показана способность актеозиды защищать дофаминергические нейроны от гибели, вызванной различными нейротоксическими факторами, и установлено, что данный эффект, очевидно, может реализовываться через широкий спектр молекулярных механизмов. Все больше данных подтверждает ключевую роль ферроптоза (тип клеточной смерти, связанный с накоплением железа и перекисным окислением липидов) в патогенезе БП [50]. В исследовании на клетках MN9D (нейробластомы мыши) актеозид уменьшал ферроптоз, при этом увеличивалась экспрессия ядерного фактора эритроидного происхождения 2 (Nrf2), HO-1 и глутатионпероксидазы 4 (GPx4) [51]. В других работах было установлено, что экспрессия Nrf2 увеличивается в результате активации сигнального пути PI3K/Akt [52], а защитный эффект актеозиды может быть связан также с ре-

гулированием Nrf2 митофагии и клиренсом поврежденных митохондрий в нейронах [53, 54]. В исследовании *in vivo* актеозид также защитил нейроны от ферроптоза. Механизм эффекта в данном случае был связан со снижением активности ацил-КоА-синтетазы 4 (ACSL4), играющей ключевую роль в окислении жирных кислот [55].

На модели БП у рыб данио-рерио, которая была создана при помощи 6-гидроксидофамина (6-OHDA), актеозид показал способность предотвращать гибель дофаминергических нейронов, повышая активность антиоксидантных ферментов через активацию сигнального пути Nrf2/ARE. Тесты на локомоцию и поведение показали, что актеозид предотвратил двигательные расстройства, вызванные 6-OHDA. Кроме того, было отмечено, что актеозид, вводимый данио-рерио внутривбрюшинно, хорошо проникал через гемато-энцефалический барьер [56]. Актеозид защитил также дофаминергические нейроны в *pars compacta* черной субстанции мышей, модель БП у которых была создана введением 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина. Актеозид и в этом случае нормализовал у мышей локомоторные функции (тесты спонтанных движений и вращающегося стержня) [57]. В сходном по условиям эксперименте удалось выяснить, что защитное действие актеозиды может быть связано с сигнальным путем TLR4/NF- κ B и регулированием нейроиммунитета [58]. На модели БП, созданной у крыс при помощи ротенона, установлено, что нейропротективное действие актеозиды также связано с ингибированием экспрессии каспазы-3. Механизм ингибирования реализуется через связывание актеозиды с каспазой-3. В частности, актеозид оказался способным образовывать водородные связи по меньшей мере с шестью остатками каспазы-3: ThrA177, SerA178, GlyA238, SerB339, ArgB341 и TrpB348 [59]. Уже давно было установлено, что активация каспазы-3 предшествует апоптотической гибели нейронов при БП [60].

Показано также, что актеозид способен влиять и на другие механизмы функционирования дофаминергической системы. Тирозингидроксилаза (ТГ) — фермент, ограничивающий скорость биосинтеза дофамина, ее уровень является ключом к уровню дофамина в мозге. Исследования показывают, что снижение содержания и активности ТГ в черной субстанции вызывает недостаток дофамина [61]. Таким образом, ТГ играет важную роль в патофизиологии БП. В эксперименте на крысах с моделью БП актеозид, вводимый внутривбрюшинно в течение 6 нед, увеличил в черной субстанции экспрессию ТГ и количество иммунореактивных нейронов, реагирующих на ТГ. При этом наблюдалась частичная нормализация движений у животных [49]. Эндогенный нейротоксин сальсолинол (1-метил-6,7-дигидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин) является метаболитом дофамина, токсичным для дофаминергических нейронов и, предположительно, участвует в патогенезе БП, вызывая пироптоз нейронов. Механизм данного процесса связан с активацией инфламماسомы NLRP3, которая усиливает экспрессию на уровне мРНК и белков, факторов, связанных с гибелью клеток и воспалением (ASC, каспаза 1, IL-1 β и IL-18). На моделях БП *in vitro* и *in vivo* показано, что актеозид способен ингибировать пироптоз за счет влияния на инфламмасому NLRP3 [62].

По современным представлениям, БП относится к группе заболеваний, называемых синуклеинопатиями. α -Синуклеин при БП агрегирует в нейронах с формированием нерастворимых фибрилл, образующих вместе с некоторыми другими компонентами специфические вклю-

чения — тельца Леви. Считается, что именно токсичные фибриллярные формы и агрегаты α -синуклеина приводят к гибели нейронов при БП [60]. В связи с этим α -синуклеин может рассматриваться в качестве важнейшей потенциальной мишени при разработке препаратов для терапии БП. В исследовании на клетках SH-SY5Y 9 (нейробластома человека) предварительная обработка актеозидом (10, 20 или 40 мг/л) заметно снизила агрегацию α -синуклеина, вызванную воздействием ротенона. При этом также уменьшилось расщепление паркина — белка, который активирует дофаминовые рецепторы, защищает дофаминовые нейроны и устраняет нарушение движений при БП [63].

Заключение

БА и БП относятся к разным группам возраст-ассоциированных нейродегенеративных заболеваний. Единство между ними заключается только в том, что они приводят к деградации и гибели нейронов и межнейронных связей, хотя патогенетические механизмы и преимущественная локализация повреждений при этом различны. Экспериментальные исследования показали, что актеозид является мультифункциональным соединением и способен оказывать воздействие на широкий спектр возможных патогенетических механизмов обоих описываемых заболеваний посредством подавления апоптотических сигнальных путей и стимуляции путей, обеспечивающих выживание клеток. В эксперименте на животных получены данные, что это соединение относительно хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Однако исследования по перспективности применения актеозидов в терапии возраст-ассоциированных нейродегенеративных заболеваний еще не завершены. К настоящему времени многочисленные эксперименты проведены только на изолированных культурах клеток и лабораторных животных. Клинические исследования, оценивающие эффективность актеозидов при нейродегенеративных заболеваниях, пока отсутствуют. Клинические испытания в отношении безопасности данного соединения проводятся в исследованиях по терапии других групп заболеваний. К настоящему времени их очень мало, и к этим результатам следует подходить с осторожностью. Отдельную проблему представляет собой относительно слабая биодоступность при пероральном применении, однако она может быть решена при помощи инкапсуляции или химических модификаций актеозидов, так как его структура имеет сразу несколько реакционноспособных участков. В целом данное соединение, по-видимому, может найти применение в будущем в качестве средства комплексной терапии и профилактики БА и БП.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Андронova Т.А.; сбор и обработка материала — Белоногова Ю.В.; написание текста — Березуцкий М.А.; научное редактирование — Дурнова Н.А.

Authors contribution: study design and concept — Andronova T.A.; data collection and processing — Belonogova Yu.V.; text writing — Berezutsky M.A.; scientific editing — Durnova N.A.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zhou YQ, Zhu JL, Shao LY, et al. Current advances in acteoside biosynthesis pathway elucidation and biosynthesis. *Fitoterapia*. 2020;142:104495. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104495>
- Mohammed RA, Kamel AS, Hindam MO, et al. Acteoside as a multifunctional natural glycoside: therapeutic potential across various diseases. *Inflammopharmacology*. 2025;40549319. <https://doi.org/10.1007/s10787-025-01811-0>
- Jing W, Chunhua M, Shumin W. Effects of acteoside on lipopolysaccharide-induced inflammation in acute lung injury via regulation of NF- κ B pathway in vivo and in vitro. *Toxicol Appl Pharm*. 2015;285(2):128-135. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.04.004>
- Chang JH, Chuang HC, Hsiao G, et al. Acteoside exerts immunomodulatory effects on dendritic cells via aryl hydrocarbon receptor activation and ameliorates Th2-mediated allergic asthma by inducing Foxp3+ regulatory T cells. *Int. Immunopharmacol*. 2022;106:108603. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108603>
- Wu YY, Zeng MN, Xu RQ, et al. Inhibitory activity of acteoside in melanoma via regulation of the ERA-Ras/Raf1-STAT3 pathway. *Arch Biochem Biophys*. 2021;710:108978. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108978>
- Zhu X, Sun M, Guo H, et al. Verbascoside protects from LPS-induced septic cardiomyopathy via alleviating cardiac inflammation, oxidative stress and regulating mitochondrial dynamics. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;233:113327. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113327>
- Galli A, Marciani P, Marku A, et al. Verbascoside protects pancreatic beta-cells against ER-stress. *Biomedicines*. 2020;8(12):582. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8120582>
- Qiao ZG, Tang JX, Wu W, et al. Acteoside inhibits inflammatory response via JAK/STAT signaling pathway in osteoarthritic rats. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1):264. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2673-7>
- Yang LL, Zhang B, Liu JJ, et al. Protective effect of acteoside on ovariectomy-induced bone loss in mice. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2794. <https://doi.org/10.3390/ijms20122974>
- Chen FG, Xie F, Yang BL, et al. Streptococcus suis sortase A is Ca independent and is inhibited by acteoside, isouercitrin and baicalin. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173767. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173767>
- Lee KJ, Woo ER, Choi CY, et al. Protective effect of acteoside on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Life Sci*. 2004;74(8):1051-1064. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.07.020>
- Che CH, Lin YS, Hou WC, et al. Antioxidant and antihypertensive activities of acteoside and its analogs. *Bot Stud*. 2012;53(4):421-429.
- Agrawal I, Jha S. Mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease: Role of microglia. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:252. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00252>
- Tsukahara T, Haniu H, Uemura T, et al. Therapeutic potential of porcine liver decomposition product: new insights and perspectives for microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Biomedicines*. 2020;8(11):446. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110446>
- Li YQ, Chen Y, Jiang SQ, et al. An inhibitor of NF- κ B and an agonist of AMPK: network prediction and multi-omics integration to derive signaling pathways for acteoside against Alzheimer's disease. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:652310. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.652310>
- Chen S, Liu H, Wang S, et al. The neuroprotection of verbascoside in Alzheimer's disease mediated through mitigation of neuroinflammation via blocking NF- κ B-p65 signaling. *Nutrients*. 2022;14(7):1417. <https://doi.org/10.3390/nu14071417>

17. Durany N, Michel T, Kurt J, et al. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 levels in Alzheimer's disease brains. *Int J Dev Neurosci*. 2000;18(8):807-813. [https://doi.org/10.1016/S0736-5748\(00\)00046-0](https://doi.org/10.1016/S0736-5748(00)00046-0)
18. Yan Z, Shi X, Wang H, et al. Neurotrophin-3 Promotes the Neuronal Differentiation of BMSCs and Improves Cognitive Function in a Rat Model of Alzheimer's Disease. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:629356. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.629356>
19. Siegel GJ, Chauhan NB. Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's disease brain. *Brain Res Rev*. 2000;33(2-3):199-227. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(00\)00030-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(00)00030-8)
20. Omar NA, Kumar J, Teoh SL. Neuroprotective effects of Neurotrophin-3 in MPTP-induced zebrafish Parkinson's disease model. *Front Pharmacol*. 2023;14:1307447. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1307447>
21. Gao L, Peng X, Huo S, et al. Acteoside enhances expression of neurotrophin-3 in brain tissues of subacute aging mice induced by D-galactose combined with aluminum trichloride. *Xi bao yu fen zi Mian yi xue za zhi = Chin J Cell Mol Immunol*. 2014;30(10):1023-1025.
22. Ma Y, Xiong L. Astragaloside IV ameliorates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis of Aβ25-35-treated PC12 cells by inhibiting the p38 MAPK signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2019;19(3):2005-2012. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9855>
23. Chen W, Chan Y, Wan W, et al. Aβ1-42 induces cell damage via RAGE-dependent endoplasmic reticulum stress in bEnd.3 cells. *Exp Cell Res*. 2018;362(1):83-89. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.11.005>
24. Mou Z, Yuan YH, Zhang Z, et al. Endoplasmic reticulum stress, an important factor in the development of Parkinson's disease. *Toxicol Lett*. 2020;324:20-29. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.01.019>
25. Deng HF, Sun ML, Chen H, et al. Effect of acteoside on behavioral changes and endoplasmic reticulum stress in prefrontal cortex of depressive rats. *Chin J Pathophysiol*. 2018;12(1):101-106.
26. Wang C, Cai X, Wang R, et al. Neuroprotective effects of verbasoside against Alzheimer's disease via the relief of endoplasmic reticulum stress in Aβ-exposed U251 cells and APP/PS1 mice. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):309. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01976-1>
27. Зоркина Я.А., Морозова И.О., Абрамова О.В. и др. Применение современных классификационных систем для комплексной диагностики болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(1):121-127. Zorkina YA, Morozova IO, Abramova OV, et al. Use of modern classification systems for complex diagnostics of Alzheimer's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(1):121-127. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412401121>
28. Karran E, Mercken M, de Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: An appraisal for the development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10:698-712. <https://doi.org/10.1038/nrd3505>
29. Shiao YJ, Su MH, Lin HC, et al. Acteoside and isoacteoside protect amyloid β peptide induced cytotoxicity, cognitive deficit and neurochemical disturbances *in vitro* and *in vivo*. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4):895. <https://doi.org/10.3390/ijms18040895>
30. Gao L, Wang D, Ren J, et al. Acteoside ameliorates learning and memory impairment in APP/PS1 transgenic mice by increasing Aβ degradation and inhibiting tau hyperphosphorylation. *Phytother. Res*. 2024;38(4):1735-1744.
31. Kurisu M, Miyamae Y, Murakami K, et al. Inhibition of amyloid β aggregation by acteoside, a phenylethanoid glycoside. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2013;77(6):1329-1332. <https://doi.org/10.1271/bbb.130101>
32. Wang H, Xu Y, Yan J, et al. Acteoside protects human neuroblastoma SH-SY5Y cells against β-amyloid-induced cell injury. *Brain Res*. 2009;1283:139-147. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.05.101>
33. Wang HQ, Xu YX, Zhu CQ. Upregulation of heme oxygenase-1 by acteoside through ERK and PI3 K/Akt pathway confer neuroprotection against beta-amyloid-induced neurotoxicity. *Neurotox Res*. 2012;21(4):368-378. <https://doi.org/10.1007/s12640-011-9292-5>
34. Вахнина Н.В., Новиков Д.К., Вехова К.А. и др. Перспективы лечения болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(4-2):54-60.
- Vakhnina NV, Novikov DK, Vekhova KA, et al. Prospects for treating Alzheimer's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(4-2):54-60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512504254>
35. Загребин В.Л., Антошкин О.Н., Федорова О.В. и др. Патогенетические механизмы развития болезни Альцгеймера. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016;3:7-12. Zagrebin VL, Antoshkin ON, Fedorova OV, et al. Pathogenetic mechanisms of Alzheimer's disease. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2016;3:7-12. (In Russ.).
36. Ito E, Oka K, Etcheberrigaray R, et al. Internal Ca²⁺ mobilization is altered in fibroblasts from patients with Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91(2):534-538.
37. Popugaeva E, Pchitskaya E, Bezprozvanny I. Dysregulation of intracellular calcium signaling in Alzheimer's disease. *Antioxid Redox Signal*. 2018;29(12):1176-1188. <https://doi.org/10.1089/ars.2018.7506>
38. Sun Q, Jia N, Wang W, et al. Protective effects of astragaloside IV against amyloid beta1-42 neurotoxicity by inhibiting the mitochondrial permeability transition pore opening. *PLoS One*. 2014;9(6):e98866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098866>
39. Song HS, Ko MS, Jo YS, et al. Inhibitory effect of acteoside on melittin-induced catecholamine exocytosis through inhibition of Ca²⁺-dependent phospholipase A2 and extracellular Ca²⁺ influx in PC12 cells. *Arch Pharm Res*. 2015;38(10):1913-1920. <https://doi.org/10.1007/s12272-015-0601-z>
40. Wang R, Reddy PH. Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(4):1041-1048. <https://doi.org/10.3233/JAD-160763>
41. Sokolow S, Luu SH, Nandy K, et al. Preferential accumulation of amyloid-beta in presynaptic glutamatergic terminals (VGluT1 and VGluT2) in Alzheimer's disease cortex. *Neurobiol Dis*. 2012;45(1):381-387. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.08.027>
42. Weikert S, Freyer D, Weh M, et al. Rapid Ca²⁺ dependent NO-production from central nervous system cells in culture measured by NO-nitrite/ozone chemoluminescence. *Brain Res*. 1997;748:1-11. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(96\)01241-3](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(96)01241-3)
43. Koo KA, Sung SH, Park JH, et al. In vitro neuroprotective activities of phenylethanoid glycosides from *Callicarpa dichotoma*. *Planta Med*. 2005;71(08):778-780. <https://doi.org/10.1055/s-2005-871213>
44. Koo KA, Kim SH, Oh TH, et al. Acteoside and its aglycones protect primary cultures of rat cortical cells from glutamate-induced excitotoxicity. *Life Sci*. 2006;79(7):709-716. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.02.019>
45. Невзорова К.В., Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю. и др. Опыт диагностики болезни Альцгеймера на основе исследования биомаркеров цереброспинальной жидкости. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(1):91-97. Nevzorova KV, Shpilyukova YuA, Fedotova EYu, et al. The experience of diagnosing Alzheimer's disease based on the study of cerebrospinal fluid biomarkers. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(1):91-97. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512501191>
46. Peng XM, Gao L, Huo SX, et al. The mechanism of memory enhancement of acteoside (Verbasoside) in the senescent mouse model induced by a combination of d-gal and Aβ1-42. *Phytother Res*. 2015;29(8):1137-1144. <https://doi.org/10.1002/ptr.5358>
47. Li M, Zhu M, Quan W, et al. Acteoside palliates d-galactose induced cognitive impairment by regulating intestinal homeostasis. *Food Chem*. 2023;421:135978. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.135978>
48. Chen J, Gao L, Zhang Y, et al. Acteoside-improved streptozotocin-induced learning and memory impairment by upregulating hippocampal insulin, glucose transport, and energy metabolism. *Phytother Res*. 2021;35(1):392-403. <https://doi.org/10.1002/ptr.6811>
49. Liang JQ, Wang L, He JC, et al. Verbasoside promotes the regeneration of tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons in the substantia nigra. *Neural Regen Res*. 2016;11(1):101-106. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.175053>
50. Mahoney-Sánchez L, Bouchaoui H, Ayton S, et al. Ferroptosis and its potential role in the physiopathology of Parkinson's Disease. *Prog Neurobiol*. 2021;196:101890. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101890>

51. Zhang M, Yang X. Verbascoside inhibits Erastin-induced ferroptosis of dopaminergic nerve cell line MN9D cells. *Chin J Tissue Eng Res*. 2025;29(7):1408-1413. <https://doi.org/10.12307/2025.008>
52. Wang H, Wu S, Jiang X, et al. Acteoside alleviates salsolinol-induced Parkinson's disease by inhibiting ferroptosis via activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 pathway. *Exp Neurol*. 2025;385:115084. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2024.115084>
53. Han Z, Wang B, Wen YQ, et al. Acteoside alleviates lipid peroxidation by enhancing Nrf2-mediated mitophagy to inhibit ferroptosis for neuroprotection in Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med*. 2024;223:493-505. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.07.018>
54. Aimaiti M, Wumaier A, Aisa Y, et al. Acteoside exerts neuroprotection effects in the model of Parkinson's disease via inducing autophagy: Network pharmacology and experimental study. *Eur J Pharmacol*. 2021;903:174136. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174136>
55. Wang H, Wu S, Li Q, et al. Targeting Ferroptosis: Acteoside as a Neuroprotective Agent in Salsolinol-Induced Parkinson's Disease Models. *Front Biosci*. 2025;30(2):26679. <https://doi.org/10.31083/FBL26679>
56. Li M, Zhou F, Xu T, et al. Acteoside protects against 6-OHDA-induced dopaminergic neuron damage via Nrf2-ARE signaling pathway. *Food Chem Toxicol*. 2018;119:6-13. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.06.018>
57. Zhao L, Pu X. Neuroprotective effect of acteoside against MPTP-induced mouse model of Parkinsons disease. *Chin Pharmacol Bul*. 1987;23(1):42-46.
58. Adilal A, Kelibinuer S, Lu RR, et al. Mechanism of action of verbascoside in mice with Parkinson's disease based on molecular docking, molecular dynamics and *in vivo* experiments. *J Hainan Med Univ*. 2023;29(24):9-17. <https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20231011.004>
59. Yuan J, Ren J, Wang Y, et al. Acteoside binds to caspase-3 and exerts neuroprotection in the rotenone rat model of Parkinson's disease. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162696. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162696>
60. Hartmann A, Hunot S, Michel PP, et al. Caspase-3: A vulnerability factor and final effector in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:2875-2880. <https://doi.org/10.1073/pnas.040556597>
61. Fujiyama F, Unzai T, Nakamura K, et al. Difference in organization of corticostriatal and thalamostriatal synapses between patch and matrix compartments of rat neostriatum. *Eur J Neurosci*. 2006;24:2813-2824. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05177.x>
62. Wang Y, Wu S, Li Q, et al. Salsolinol induces Parkinson's disease through activating NLRP3-dependent pyroptosis and the neuroprotective effect of acteoside. *Neurotox Res*. 2022;40(6):1948-1962. <https://doi.org/10.1007/s12640-022-00608-1>
63. Gao Y, Pu X. Neuroprotective effect of acteoside against rotenone-induced damage of SH-SY5Y cells and its possible mechanism. *Chin Pharmacol Bul*. 2007;23(2):161-165.

Поступила 05.10.2025

Received 05.10.2025

Принята к печати 11.12.2025

Accepted 11.12.2025

Холина альфосцерат в терапии когнитивных нарушений

© Ольга Александровна Шавловская

АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Россия, Москва

Резюме

В ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проведенных как в условиях стационара, так и в амбулаторных условиях, систематизированных обзорах и метаанализах продемонстрированы высокая эффективность и безопасность терапии холина альфосцерата (ХА) у пациентов с додементными когнитивными нарушениями (КН) при болезни Альцгеймера (БА), с мягкими и умеренными КН (УКН), КН амнестического типа, у пожилых пациентов и у родственников больных БА 1-й степени родства (как превентивная терапия). Российский препарат ХА (Церетон) выпускается в разных лекарственных формах: раствор для внутривенного и внутримышечного введения, капсулы, раствор для приема внутрь, что облегчает индивидуализацию терапии. Курс инъекционной терапии препаратом Церетон составляет 10 дней с последующим переходом на пероральный прием до 60 дней. Длительность курса и дозировка препарата Церетон в виде раствора для приема внутрь и в форме капсул зависит от возраста и состояния пациента. Раствор для приема внутрь может назначаться детям с 6 лет, капсулы — с 11 лет, курсом до 60 дней. Терапия препаратом Церетон проводится в 2 этапа: на первом этапе — в/в или в/м введение, на втором — прием капсул или раствора для приема внутрь. Препарат обладает хорошей переносимостью, незначительные нежелательные явления наблюдаются редко.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, додементные когнитивные нарушения, пожилой возраст, цереброваскулярные заболевания, постинсультные когнитивные нарушения, посттравматические когнитивные нарушения, холина альфосцерат, Церетон.

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

Как цитировать:

Шавловская О.А. Холина альфосцерат в терапии когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):48–55. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604148>

Choline alfoscerate in the treatment of cognitive impairment

© O.A. Shavlovskaya

International University of Restorative Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Multiple randomized controlled trials (RCTs), systematic reviews, meta-analyses, and multidisciplinary studies in both hospital and outpatient settings have demonstrated the high efficacy and safety of choline alfoscerate (CA) therapy for patients with mild and moderate cognitive impairment (MCI), amnesic cognitive impairment, predementia cognitive impairment in Alzheimer's disease (AD), elderly individuals, and first-degree relatives of patients with AD as preventive therapy. The Russian CA drug Cereton is available in several formulations, including solutions for intravenous and intramuscular injection, capsules, and an oral solution, enabling individualized treatment approaches. In hospital settings, injection therapy with Cereton is administered for 10 days, followed by an oral course lasting up to 60 days. The duration and dosage of Cereton oral solution and capsules are determined by patient age and clinical condition. The oral solution is approved for use in children from 6 years of age, and the capsules are approved for use in children from 11 years of age, with treatment courses lasting up to 60 days. Cereton therapy consists of two stages: initial intravenous or intramuscular administration, followed by oral administration of capsules or the oral solution. The drug is generally well-tolerated, with adverse events being infrequent and minor.

Keywords: cognitive impairment, pre-dementia cognitive disorders, elderly, cerebrovascular diseases, post-stroke cognitive disorders, post-traumatic cognitive disorders, choline alfoscerate, Cereton.

Information about the author:

Shavlovskaya O.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Corresponding author: Shavlovskaya O.A. — e-mail: shavlovskaya@lmsmu.ru

To cite this article:

Shavlovskaya OA. Choline alfoscerate in the treatment of cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):48–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604148>

Применение лекарственных препаратов, нормализующих обмен веществ в головном мозге и обладающих нейротрофическим и нейропротективным действием, крайне важно в клинической тактике. Одну из основных ролей в обучении и запоминании играет холинергическая система. Подавление фермента холинацетилтрансферазы, ответственного за синтез нейромедиатора ацетилхолина, в коре головного мозга при болезни Альцгеймера (БА) позволило выдвинуть холинергическую гипотезу возникновения когнитивной дисфункции. Первыми препаратами, внедренными в клиническую практику для симптоматического лечения БА, были предшественники холина, затем — ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ) [1].

Доклинические исследования выявили, что назначение предшественника ацетилхолина — холина альфосцерата (ХА, альфа-глицерилфосфориохолина) с ингибитором АХЭ значительно усиливает холинергическую нейротрансмиссию [2]. Холина альфосцерат благодаря высокому содержанию холина (41% по массе) и его способности проникать через гематоэнцефалический барьер является основным источником холина [3]. Холина альфосцерат был разрешен к продаже в 1985 г. [4].

Эффективность ХА в отношении когнитивных нарушений (КН) хорошо известна у пациентов с умеренным когнитивным расстройством (УКР), БА и сосудистыми когнитивными расстройствами (СКР) [5]. Представителем группы холиномиметиков центрального действия с преимущественным влиянием на центральную нервную систему является отечественный препарат Церетон (ХА). Церетон стимулирует синтез ацетилхолина, обладая фармакологическими свойствами центрального холиномиметика.

Механизм действия ХА

Холин ($C_8H_{20}NO_6P$) необходим для функционирования мозга и нервной системы, в ткани головного мозга он расщепляется на холин и глицерофосфат [5]. В последующем холин принимает участие в синтезе одного из основных медиаторов нервного возбуждения — ацетилхолина. Альфосцерат биотрансформируется до глицерофосфата, который является одним из предшественников фосфатидилхолина — важного компонента нейрональных мембран [5]. Холина альфосцерат положительно воздействует на структуру нейронов, обеспечивая пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов. Холиновая группа включена в состав фосфатидилхолина, сфингомиелина и лизофосфатидилхолина, метаболические пути которых пересекаются в процессе синтеза [6]. Холина альфосцерат способствует увеличению секреции нейротрофических факторов, восстановлению роста и ветвления дендритных отростков, стимулирует рост аксонов [7].

Результаты рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности ХА при УКР при БА

В ряде исследований продемонстрировано, что добавление ХА к донепезилу уменьшает атрофию головного мозга у пациентов с УКР и БА [8, 9], изменения на электроэнцефалограмме на фоне приема ХА могут быть использованы в качестве критерия оценки его терапевтической эффективности [10].

Атрофия головного мозга, поражающая в основном гиппокамп, связана с прогрессированием КН и переходом от легкой когнитивной дисфункции к деменции. Результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) ASCOMALVA среди пациентов с БА свидетельствуют о том, что длительная холинергическая стимуляция может замедлить прогрессирование атрофии головного мозга [9]. В исследовании ASCOMALVA изучали влияние комбинации донепезила и ХА на выраженность КН [1]. В исследовании приняли участие пациенты с БА и цереброваскулярным заболеванием ($n=210$; возраст 77 ± 7 лет); в течение 2 лет из 210 отобранных наблюдались 113 пациентов. Методом рандомизации этих пациентов распределили в две группы: пациенты 1-й группы ($n=57$; возраст 76 ± 5 лет) получали донепезил (10 мг/сут) и ХА (1200 мг/сут), 2-й группы ($n=56$; возраст 78 ± 5 лет) — донепезил (10 мг/сут) и плацебо. Динамику состояния оценивали через 3 мес, 6 мес, 9 мес, 12 мес и 18 мес. Состояние когнитивных функций (КФ) оценивали, используя краткую шкалу оценки психического статуса MMSE (англ.: Mini-Mental State Examination), когнитивную субшкалу шкалы оценки болезни Альцгеймера ADAS-cog (англ.: Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale), повседневную активность — шкалы BADL (англ.: Basic Activities of Daily Living) и IADL (англ.: Instrumental Activities of Daily Living), выраженность и тяжесть нейропсихических симптомов и психопатологии при БА — опросники NPI-F (англ.: Neuropsychiatric Inventory Frequency Severity) и NPI-D (англ.: Neuropsychiatric Inventory Distress). Было установлено, что во 2-й группе показатели всех тестов статистически значимо ухудшились в отличие от 1-й группы. Влияние лечения было статистически значимым после 12 мес и 24 мес лечения. Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что после 1—2 лет лечения комбинированная терапия может замедлить прогрессирование КН.

В РКИ CARL, целью которого было дать оценку эффективности ХА у пациентов с УКР и связанным с ним повреждением сосудов, определить замедление и/или стабилизацию атрофии гиппокампа, энторинальной коры, неокортекса и расширения желудочков [9]. Включенные в исследование пациенты были рандомизированы в две группы; 1-я группа ($n=30$) получала ХА (1200 мг/сут), 2-я группа ($n=30$) — плацебо, длительность исследования — 12 мес. Динамика состояния оценивалась по шкале MMSE, Монреальской когнитивной шкале MoCA (англ.: Montreal Cognitive Assessment), также применяли зрительно-пространственный тест запоминания фигур Рея, визуально-пространственный тест Корси для оценки краткосрочной рабочей памяти, тест немедленного и отложенного воспроизведения 15 слов Рея для оценки эпизодической вербальной памяти RAVLT (англ.: Immediate and Deferred Re-enactment of Rey's 15 words), тест оценки памяти, внимания и когнитивной обработки FCRST (англ.: Free and Cued Selective Reminding Test), тест рисования часов (ТРЧ); тест копирования фигур Рея (Copy of Rey's Figure), батарею тестов лобной дисфункции FAB (англ.: Frontal Assessment Battery), тесты на вербальную (англ.: Phonemic Verbal Fluency Test) и семантическую вербальную беглость (Semantic Verbal Fluency Test), таблицы для оценки переключаемости внимания, шкалу депрессии Бека BDI (Beck Depression Inventory), шкалу оценки апатии AES (англ.: Apathy Evaluation Scale), опросники BADL и IADL. Динамика состояния оценивалась через 3 мес, 6 мес, 9 мес и 12 мес. МРТ-исследование голов-

ного мозга проведено 56 пациентам. В 1-й группе наблюдалась менее выраженная атрофия серого вещества в лобных и височных долях, гиппокампе и миндалевидном теле, чем во 2-й группе. Полученные изменения соответствовали результатам выполнения тестов. Авторы заключили, что ХА эффективен в терапии атрофических изменений головного мозга у пациентов с УКР.

Проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование РКИ оценки эффективности и безопасности ХА у пациентов с УКР ($n=100$) [11]. Пациенты были рандомизированы в две группы: 1-я группа ($n=52$, возраст $70,5 \pm 9,1$ года) получала ХА (600 мг), 2-я группа ($n=48$, возраст $71,8 \pm 8,4$ года) — плацебо, курс терапии составил 12 нед. Динамика состояния оценивалась по результатам комплексного нейропсихологического обследования, включая ADAS-cog, MoCA, Корейский цветной тест на разбор слов, тест оценки памяти на запоминание списков слов/распознавание списков слов при болезни Альцгеймера, Сеульский обучающий вербальный тест. Через 12 нед приема ХА показатели теста ADAS-cog статистически значимо снизились ($p < 0,0001$), наблюдалось статистически значимое улучшение показателей по шкале MoCA ($p = 0,003$), снижение числа ошибок и времени реакции, статистически значимое уменьшение затраченного времени на определение цветовой гаммы ($p = 0,048$). Среди незначительных нежелательных явлений (НЯ) отмечены изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (боль в животе, запор, диспепсия, тошнота), серьезных НЯ не наблюдалось. Исследование продемонстрировало эффективность и безопасность (отсутствие серьезных НЯ) ХА в терапии УКР в течение 12 нед.

Данные контролируемых РКИ, метаанализов, систематических обзоров применения ХА в коррекции УКР у пациентов пожилого возраста

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ оценено влияние ХА на КФ и качество жизни пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа с УКР ($n=36$) [12]. Больные 1-й группы принимали ХА (1200 мг/сут), 2-й группы — плацебо. Динамику состояния оценивали через 6 мес и 12 мес по шкале MMSE, опроснику качества жизни SF-36 (англ.: 36-Item Short Form Survey), опроснику для диагностики КН у пожилых на основе сведений, получаемых от лица, близко знакомого с пациентом. Для оценки повседневной активности и зависимости от других лиц применяли опросник ADL (англ.: Activities of Daily Living). На фоне терапии ХА через 6 мес статистически значимых различий достигнуто не было ($p = 0,059$), при этом отмечено увеличение показателя MMSE с $26,2 \pm 1,3$ до $26,9 \pm 2,0$ балла, тогда как в группе плацебо показатель MMSE снизился с $26,6 \pm 1,3$ до $25,9 \pm 2,3$ балла. Через 12 мес терапии разница между группами стала статистически значимой ($p < 0,001$). Показатели SF-36 имели более высокие значения в 1-й группе. Авторы пришли к выводу, что прием ХА приводит к значимому улучшению КФ у пациентов с СД 2-го типа с УКР через 12 мес, что указывает на потенциал ХА в качестве дополнительной терапии УКР.

В одном из систематических обзоров и метаанализе, проведенном в соответствии с критериями PRISMA (англ.: Preferred Items for Systematic Review and Meta-analysis), дана оценка эффективности ХА, в т.ч. препарата Церетон

в дозе 1200 мг/сут, у лиц старше 50 лет с верифицированным УКР сосудистого генеза или КН при БА [4]. Использовались базы данных PubMed, Web of Science, Embase, в которых отобрано 1326 исследований и 300 полнотекстовых статей, включено 7 РКИ и одно проспективное когортное исследование, которые проведены в период с 1993 по 2022 г. При анализе учитывали результаты выполнения тестов MMSE, ADAS-Cog, BADL, IADL, NPI. Данные анализа свидетельствуют о значительном влиянии ХА в комбинации с донепезилом на КФ, а также на функциональные и поведенческие показатели. У пациентов, принимавших ХА, КФ были значительно лучше, чем у тех, кто получал плацебо или другие препараты. Результаты метаанализа подтверждают целесообразность применения ХА в комбинации с донепезилом или в качестве монотерапии для улучшения КФ, функционального и поведенческого статуса у пациентов с УКР сосудистого генеза или при БА. Основываясь на анализе РКИ, можно заключить, что ХА эффективен для коррекции КФ у пациентов старших возрастных групп.

Потенциальное влияние ХА на симптомы депрессии, связанные с инсулинорезистентностью у пожилых пациентов с СД 2-го типа, было оценено в 6-месячном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ [13]. Под наблюдением находились пациенты ($n=49$) с СД 2-го типа, легкими симптомами депрессии и КН, из них 1-я группа ($n=33$, возраст $68,5 \pm 7,8$ года) принимала ХА (800 мг/сут), 2-я группа ($n=16$, возраст $68,8 \pm 8,5$ года) — плацебо. Пациенты 1-й группы имели такие коморбидные состояния, как дислипидемия (89,8%), артериальная гипертензия (АГ) (61,2%), другие кардиоваскулярные заболевания (59,2%). Динамика состояния оценивалась по результатам биохимических анализов крови и психометрическим тестам — это шкала депрессии Гамильтона HDRS (англ.: Hamilton Depression Rating Scale) и корейская версия опросника MMSE. На фоне приема ХА наблюдалось значительное уменьшение симптомов депрессии по сравнению с исходным уровнем. Через 6 мес отмечено положительное влияние на некоторые параметры инсулинорезистентности, продемонстрирована безопасность применения ХА. Проведенное исследование подтвердило нейрометаболические эффекты ХА у пожилых пациентов с СД 2-го типа и сопутствующей депрессией.

Проведено наблюдательное исследование по оценке влияния ХА на КФ у пожилых пациентов с деменцией [14]. Для исследования отобрали данные пациентов с установленной деменцией ($n=11\,463$), которые наблюдались не менее 12 мес, из них 2173 пациента получали ХА в течение 3 мес в период с 2003 по 2014 г. Результаты исследования продемонстрировали, что в группе, получавшей ХА, наблюдалось значительное увеличение периода без прогрессирования деменции, которое наиболее отчетливо отмечалось на протяжении первых 5 лет исследования. Количественная оценка результатов длительного приема ХА пациентами с деменцией выявила значительное снижение риска смерти.

Данные российских исследований эффективности препарата Церетон при УКР сосудистого генеза и при болезни Альцгеймера

В одном из проведенных исследований дана оценка эффективности препарата Церетон в терапии пациентов ($n=46$, возраст $43,8 \pm 7,2$ года) с УКР сосудистого генеза [15]. Сосудистый характер заболевания подтвержден по данным

ишемической шкалы Хачинского (не менее 7 баллов), наличие факторов сосудистого риска (АГ, СД 2-го типа, ишемическая болезнь сердца). Церетон вводили в/м по 4 мл (1 г ХА) ежедневно в первой половине дня после приема пищи курсом 15 дней. Динамику выраженности КН оценивали с помощью шкалы MMSE, тяжесть когнитивных нарушений — с помощью шкалы общего ухудшения GDS (англ.: Global Deterioration Scale). На фоне приема препарата Церетон установлено статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение процессов запоминания и повышение умственной работоспособности, субъективной оценки эффективности проведенного лечения (76,1%).

Проведены исследование эффективности и безопасности применения препарата Церетон и анализ его фармакоэкономической эффективности в комплексной терапии больных с острым каротидным ишемическим инсультом (ИИ) [16]. В исследование включены пациенты ($n=95$) с острым ИИ (не позднее 24 ч от дебюта), которых разделили на две группы в зависимости от проводимой терапии: основная группа ($n=50$, возраст $64,8 \pm 18,9$ года) получала Церетон по 4 мл (1000 мг) в/в в течение 10 дней + стандартизованную базисную терапию, группа сравнения ($n=45$, возраст $68,1 \pm 16,2$ года) — только базисную терапию. Динамику состояния оценивали на 5-е, 7-е и 19–21-е сутки с использованием шкалы оценки тяжести инсульта NIHSS (англ.: National Institutes of Health Stroke Scale), индекса Бартел. В 21-й день лечения Церетоном выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) уменьшение выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS (41,6% vs 18,6% соответственно) и большая (на 17,8%) степень независимости в быту по индексу Бартел. У 5,6% пациентов, получавших Церетон, отмечалась умеренная тошнота в первые дни приема. Анализ показателя «затраты/эффективность» показал статистически значимое снижение ($p < 0,05$) стоимости лечения больных с острым ИИ, принимавших Церетон. Прием препарата Церетон приводил к более раннему и полному по сравнению с группой контроля уменьшению выраженности неврологического дефицита.

В исследовании оценивали немедленные и отсроченные эффекты 3-месячной курсовой терапии препаратом Церетон (400 мг 3 раза/сут) у пациентов ($n=50$) с мягкими КН амнестического типа и у больных с предположительной додементной стадией БА [17]. Динамику состояния оценивали на 45-й и 90-й день лечения с использованием шкалы MMSE, батареи тестов для оценки лобной дисфункции FAB, оценки звуковых и категориальных ассоциаций по шкале MDRS (англ.: Mattis Dementia Rating scale), бостонского теста называния BNT (англ.: Boston Naming Test), ТРЧ, теста запоминания и отсроченного воспроизведения 10 слов. Динамика показателей достигла статистически значимых изменений на 45-й день терапии препаратом Церетон по тестам: MMSE ($p=0,00024$), MDRS ($p=0,00006$), BNT ($p=0,00004$), ТРЧ ($p=0,053$), тест запоминания 10 слов, ($p=0,00011$), тест воспроизведения 10 слов ($p=0,0095$); на 90-й день терапии: MMSE ($p=0,0003$), MDRS ($p=0,00006$), BNT ($p=0,00024$), ТРЧ ($p=0,063$), тест запоминания 10 слов ($p=0,0076$), тест воспроизведения 10 слов ($p=0,00024$). Часть пациентов ($n=15$) через 7–9 мес получили повторный курс терапии, поскольку показатели некоторых тестов незначительно ухудшились. После проведения повторного курса лечения КФ восстановились до уровня при окончании 1-го курса. Полученные данные свидетельствуют о перспективах превентивной терапии лиц с высоким риском БА.

В одном из исследований пациентам ($n=50$) с мягкими КН амнестического типа была проведена курсовая терапия препаратом Церетоном (1200 мг/сут) в течение 3 мес [18]. Оценивали эффективность и безопасность курсовой терапии препаратом Церетон, в том числе в зависимости от генотипа *ApoE4*, и наличие отсроченного эффекта через 7–9 мес после завершения курсовой терапии. У 28 пациентов с КН был выявлен генотип *ApoE*, из них аллель *ApoE(4+)* выявлена у 13 и *ApoE(4-)* — у 15. До начала курса терапии группы пациентов с разными генотипами не имели статистически значимых различий по выраженности КН. На фоне терапии у пациентов с генотипом *ApoE4(+)* отмечен менее выраженный ответ на лечение в сравнении с группой *ApoE4(-)*, в особенности по результатам выполнения тестов для оценки памяти (прямое и отсроченное воспроизведение 10 слов). Авторы пришли к выводу, что курсовое лечение препаратом Церетон позволяет добиться более выраженного эффекта у пациентов с мягкими КН амнестического типа. Церетон характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью применения, его применение является одной из превентивных терапевтических стратегий у пациентов с высоким риском БА.

На фоне лечения препаратом Церетон (400 мг 3 раза/сут) у пациентов с мягкими КН амнестического типа определяли влияние ХА на содержание уровня фосфатидилхолина, сфингомиелина, церамида (метаболит сфинголипидов) и активность генов, контролирующих синтез ферментов (сфингомиелиназы и церамидазы), участвующих в метаболизме сфингомиелина и церамида [19]. Обследовали 20 пациентов (возраст $70,3 \pm 9,1$ года) с КН амнестического типа. Для оценки степени выраженности КН на 45-й, 90-й и 180-й дни использовали опросники MMSE, GDS, клиническую шкалу деменции. Анализ уровня фосфатидилхолина, сфингомиелина и церамида в плазме крови пациентов проводили методом тонкослойной хроматографии, экспрессию генов сфингомиелиназы и церамидазы оценивали методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. На фоне терапии препаратом Церетон выявлено резкое повышение содержания продукта гидролиза сфингомиелина, снижение уровня экспрессии генов метаболизма церамидов. Полученные результаты следует использовать для создания маркеров эффективности терапии препаратом Церетон.

Проведено исследование по оценке эффективности терапии препаратом Церетон пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) с УКР [20]. В исследование вошли 25 пациентов (возраст $53,8 \pm 1,3$ года), получавших Церетон (1000 мг) в/в на 200 мл физиологического раствора в течение 15 дней с последующим переходом на амбулаторное лечение (400 мг 3 раза/сут) в течение 3 мес. Динамику состояния КФ оценивали с использованием опросника MMSE, госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (англ.: Hospital Anxiety and Depression Scale), качество жизни — по опроснику SF-36. Всем больным проводили МРТ головного мозга. На фоне терапии препаратом Церетон пациенты с 5–6-го дня терапии отмечали улучшение состояния, с 15-го дня оно становилось более отчетливым и стабильным ($p < 0,05$). К концу курса терапии симптомы депрессии отсутствовали у 60% больных ($p < 0,01$), симптомы тревоги отсутствовали у 44% больных ($p < 0,05$). Выраженность КН по шкале MMSE составила $28,7 \pm 1,2$ балла, темп работоспособности — $46,4 \pm 1,2$ с, кратковременная память (тест 10 слов) — $7,9 \pm 0,4$ слова, отсроченная па-

мать — $5,1 \pm 0,6$ слова. Церетон хорошо переносится больными и положительно влияет на качество их жизни. Сделан вывод о том, что Церетон может быть использован в условиях неврологических и терапевтических отделений стационаров, в амбулаторно-поликлинических условиях для коррекции КН у пациентов с ХИГМ.

Проведено проспективное исследование эффективности препарата Церетон в профилактике прогрессирования КН у родственников 1-й степени родства пациентов с БА [21]. В исследование вошли родственники пациентов с БА, которых разделили на две группы: 1-я группа ($n=30$, возраст $51,8 \pm 13,1$ года) с верифицированными КН получала Церетон (1200 мг/сут); 2-я группа ($n=32$, возраст $55,7 \pm 11,3$ года) не получала лечения. В 1-й группе число больных с генотипом *ApoE4(+)* составило 18, с *ApoE4(-)* — 12, во 2-й группе наличие *ApoE4(+)* установлено у 17, генотипа *ApoE4(-)* — у 15 пациентов. Родственники больных 1-й группы на протяжении 3 лет получили 3 курса терапии препаратом Церетон 1200 мг (400 мг 3 раза/сут) с перерывами в 1,5 года. Длительность курса лечения составляла 3 мес. Родственники пациентов 2-й группы в течение 3 лет медикаментозной терапии не получали. Для оценки динамики состояния использовали тесты MMSE, MoCA, запоминания и отсроченного воспроизведения 10 слов, Бостонский тест называния, субтест 6 теста Векслера (повторение цифр в прямом и в обратном порядке), ТРЧ, тест Бентона, шкалу Маттиса (звуковые и категориальные ассоциации), тест Мюнстерберга. У 66,7% больных отмечено уменьшение выраженности КН на фоне лечения препаратом Церетон, у 33% она оставалась на прежнем уровне. За 3-летний период наблюдения состояние родственников из 2-й группы имело отрицательную динамику в отличие от родственников из 1-й группы. Проведение повторных курсов терапии препаратом Церетон можно рассматривать в качестве превентивной терапии, направленной на предупреждение прогрессирования КН и развития деменции у лиц с высоким риском по БА (т.е. у лиц, имеющих генетический риск и проявления минимальных КН).

В 3-летнем открытом сравнительном исследовании дана оценка эффективности и безопасности применения ежегодной курсовой терапии ХА в качестве средства, потенциально способного замедлить или предотвратить переход синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа (аМКС) в клинически выраженную деменцию [22]. В исследование вошли пациенты с аМКС, которых рандомизировали в две группы: 1-я группа ($n=49$, возраст $69,5 \pm 9,5$ года) получала 20 в/в введений ХА (1000 мг — 4 мл) в 100 мл физиологического раствора на протяжении 4 нед 1 раз в год в течение 3 лет; 2-я группа ($n=46$, возраст $70,4 \pm 10,3$ г.) проходила ежегодное обследование без лечения. В 1-й группе выявлен меньший риск прогрессирования КН (12,2% и 39,1% соответственно), меньший коэффициент конверсии в деменцию (8,2% и 26,1%). Между показателями оценки КФ через 1 год, 2 года и 3 года наблюдения выявили статистически значимые различия ($p<0,05$) между группами по всем тестам в пользу 1-й группы на протяжении всего периода наблюдения. Результаты исследования позволяют рассматривать ХА в качестве средства превентивной терапии деменции, направленной на предупреждение прогрессирования когнитивного дефицита и развития деменции у лиц с высоким риском развития БА — пациентов с аМКС.

Проведено открытое наблюдательное исследование по оценке эффективности препарата Церетон у пациен-

тов, перенесших первый или повторный ИИ [23]. В исследование вошли 38 пациентов, которые получали Церетон (1200 мг/сут) в течение 30 дней. В ходе исследования была получена значительная положительная динамика в состоянии фонового и регуляторного аспектов высших психических функций (речь, праксис и память). Показано, что применение препарата Церетон (1200 мг/сут) в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших первый или повторный ИИ, является клинически эффективным.

Проведено открытое наблюдательное неинтервенционное исследование по оценке эффективности ХА в терапии амбулаторных пациентов ($n=60$) с додементными КН [24]. Пациенты 1-й группы ($n=30$) получали Церетон (1200 мг/сут) в форме раствора для приема внутрь; пациенты 2-й группы ($n=30$) не получали медикаментозную терапию для коррекции КН. Динамику состояния оценивали через 30 дней и 90 дней по данным комплексного нейропсихологического обследования, в котором использовались шкалы и опросники MoCA, HADS, HDRS, тест Шульте, шкала генерализованного тревожного расстройства GAD-7 (англ.: Generalized Anxiety Disorder 7), шкала HDRS, гериатрическая шкала депрессии GDS-15 (англ.: Geriatric Depression Scale), субъективная шкала оценки астении MFI-20 (англ.: Multidimensional Fatigue Inventory), Маастрихтский опросник уровня жизненного истощения MVEQ (англ.: Maastricht Vital Exhaustion Questionnaire). В конце наблюдения для динамической оценки тяжести состояния и эффективности терапии проводили обследование по шкале общего клинического впечатления CGI (англ.: Clinical Global Impression scale). На фоне терапии препаратом Церетон получены статистически значимые изменения: MoCA ($p<0,001$), тест Шульте ($p<0,001$), снижение уровня тревоги по шкалам HADS ($p<0,001$) и GAD-7 ($p<0,001$), а также значимая положительная динамика в тестах HADS, HDRS, GDS-15, MVEQ, MFI-20. Во 2-й группе значимых изменений изучаемых параметров выявлено не было. При оценке по шкале CGI в 1-й группе отмечено большее число пациентов со «значительным» и «выраженным» клиническим улучшением состояния в сравнении со 2-й группой, в которой основную долю составили участники со статусом «без изменений» или «незначительное ухудшение». Таким образом, курс терапии препаратом Церетон (1200 мг/сут) в форме раствора для приема внутрь в течение 90 дней улучшает КФ и психоэмоциональный статус у пожилых пациентов с додементными КН.

Результаты РКИ препарата Церетон у детей с КН

В 11 российских исследовательских центрах в 2019—2021 гг. было проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, в котором оценивали эффективность и переносимость препарата Церетон у детей ($n=222$) в возрасте 6—17 лет с КН легкой и средней степени тяжести в восстановительном периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ) или геморрагического инсульта [25]. Пациентов разделили на три возрастные группы: 6—10 лет ($n=74$), 11—15 лет ($n=74$), 16—17 лет ($n=74$). Внутри каждой группы проводилась рандомизация в соотношении 1:1 в подгруппы препарата Церетон и плацебо, по 37 пациентов в подгруппе). Пациенты в возрасте 6—10 лет ($n=37$) принимали Це-

Церетон®

холина альфосцерат

КОГНИТИВ ВКЛЮЧАЕТ 

- УВЕЛИЧИВАЕТ НЕЙРОТРАНСМИССИЮ²⁻⁴
- УСИЛИВАЕТ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ²⁻⁴
- УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ НЕЙРОРЕЦЕПТОРОВ²⁻⁴
- ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С 6 ЛЕТ²⁻⁴

НОВЫЕ УНИКАЛЬНЫЕ¹ ФОРМЫ – УДОБНОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНЫХ КУРСОВ ТЕРАПИИ²⁻⁴



ЛП-№(000946)-(РГ-РУ)

Раствор для в/в и в/м введения

250 мг/мл 4 мл
ампулы № 3, № 5

РУ ЛП-№(000946)-(РГ-РУ)



6+

ЛП-№(004491)-(РГ-РУ)

Раствор для приёма внутрь

120 мг/мл
флакон 30 мл, 100 мл

РУ ЛП-№(004491)-(РГ-РУ)



ЛП-№(002526)-(РГ-РУ)

Капсулы

400 мг
№ 14, № 28,
№ 56, № 112

РУ ЛП-№(002526)-(РГ-РУ)

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



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

iClinic

Подробнее
о препарате Церетон®



Реклама



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, индекс ПМ009
- Агентство «Книга-Сервис», aks.ru, индекс 43489
- ООО «Урал-Пресс», ural-press.ru
- ООО «Прессинформ Сервис», presskiosk.ru
- ООО «Руспресса», (495) 369-11-22

АРХИВ НОМЕРОВ, А ТАКЖЕ ПОДПИСКА НА ДРУГИЕ ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА: 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

ретон в виде раствора (200 мг 1 раз/сут) до приема пищи, запивая водой; в возрасте 11–15 лет ($n=37$) — по 1 капсуле (400 мг) утром и днем после еды; в возрасте 16–17 лет ($n=37$) — по 2 капсулы (800 мг) утром и 1 капсуле (400 мг) днем после еды. Курс лечения составил 60 дней. В ходе исследования продемонстрирована более высокая, статистически значимая эффективность препарата Церетон по влиянию на улучшение памяти в сравнении с плацебо в разных возрастных группах ($p=0,0016$; $p=0,0003$; $p=0,0001$ соответственно) у детей с последствиями ЧМТ и геморрагического инсульта. В группе пациентов, получавших Церетон, НЯ не зарегистрировано, что свидетельствует о высокой безопасности препарата. Церетон оказался эффективен у пациентов в возрасте 6–17 лет с КН, а также в отношении коррекции неврологической симптоматики в восстановительном периоде ЧМТ и геморрагического инсульта.

Исследования по оценке эффективности препарата Церетон в сравнении с другими ноотропными препаратами

Проведено открытое 10-дневное пилотное исследование сравнения эффективности препаратов Церетон и пирацетама в терапии КН у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) ($n=60$, возраст $68,1 \pm 8,9$ года) [26], которые были разделены на две группы: 1-я группа ($n=40$) принимала Церетон (1000 мг), 2-я группа ($n=20$) — пирацетам (2000 мг). Оба препарата вводили в/в на 200 мл физиологического раствора на фоне противопаркинсонического лечения. Состояние пациентов оценивалось с помощью комплекса психометрических шкал и нейропсихологических тестов, а также инструментов для оценки тяжести основных симптомов БП, НЯ и качества жизни. На фоне терапии препаратом Церетон статистически значимые изменения в улучшении КФ наблюдались чаще, чем на фоне приема пирацетама (40% и 25% соответственно), в то время как частота ухудшения была ниже (5% и 15%, $p<0,05$). Авторы пришли к выводу, что Церетон хорошо переносится пациентами, кратковременные побочные эффекты наблюдаются редко (15%).

В проведенном систематическом обзоре и метаанализе дана сравнительная оценка эффективности ХА и цитиколина по влиянию на КН, поведенческие изменения у пациентов с деменцией [27]. Исследование проведено в соответствии с критериями PRISMA. Поиск проводился с использованием баз данных PubMed и Scopus. Для анализа были включены данные 3 РКИ, отобранных из 46 РКИ ($n=358$). Продолжительность наблюдения составляла 90 дней. В анализе отмечается, что повышая выработку ацетилхолина, усиливая нейропротекцию, способствуя синаптической пластичности и регулируя эмоциональные и поведенческие реакции, ХА статистически значимо улучшает КФ у пациентов с КН. Результаты анализа продемонстрировали, что ХА более эффективен в сравнении с цитиколином в улучшении КФ у пациентов с деменцией.

Представлен систематический обзор с использованием баз данных eLibrary.ru, КиберЛенинка, PubMed, Scopus и Google Scholar по оценке эффективности лечения КН нейропротекторами ХА (Церетон) и цитиколин у пациентов с хронической посттравматической энцефалопатией [28]. Наиболее эффективной является следующая схема приема препарата Церетон: по 1000 мг/сут через 6–7 дней

после травмы в течение 10 дней, далее через 3 мес и 2 года после травмы курс лечения повторяется, рекомендован прием препарата по 1 капсуле 2 раза/сут в течение 1 мес.

Церетон (1200 мг/сут) в сочетании с когнитивным тренингом продемонстрировал высокую терапевтическую значимость при легких и умеренных КН. У пациентов отмечено значительное улучшение КФ (памяти, внимания, логики, исполнительных навыков), что подтверждает потенциал исследуемого препарата в управлении когнитивным дефицитом [29, 30].

Высокая распространенность дисфагии у пациентов с КН вызывает сложности в подборе терапии. Особого внимания заслуживает тот факт, что у пациентов с КН и нарушением глотания раствор Церетона для приема внутрь может использоваться для профилактики развития аспирационных осложнений [31]. Разные формы препарата Церетон позволяют обеспечить оптимальную терапию в различных ситуациях: при острых состояниях на начальном этапе терапии рекомендуется использовать инъекционные формы препарата с последующим переходом на прием раствора внутрь [32–34]. Удобный набор дозы и проглатывание, имеются адаптер и мерная пипетка. Один флакон 100 мл рассчитан на 10 дней терапии, что обеспечивает более высокую приверженность лечению [34].

Заключение

В серии исследований, проведенных как в стационарных, так и амбулаторных условиях, систематических обзоров и метаанализов продемонстрирована высокая эффективность и безопасность терапии препаратом Церетон у пациентов с мягкими КН и УКР, КН амнестического типа, у пациентов с додементными КН при БА и родственников 1-й степени родства с больными БА, у пациентов с посттравматической энцефалопатией. Имеются свидетельства эффективности и безопасности применения препарата у пожилых пациентов и в педиатрической популяции.

Церетон является самым изученным отечественным препаратом ХА и имеет 19-летний опыт успешного применения. Церетон производится в трех лекарственных формах: раствор для в/в или в/м введения (250 мг/мл) [32], для пероральной терапии — капсулы (400 мг) [33] и питьевой раствор (120 мг/мл) [34], что облегчает индивидуальный подбор схемы терапии. Появление удобной и экономичной упаковки препарата Церетон 400 мг (112 капсул) позволяет значительно повысить комплаенс пациента и эффективность терапии. На российском рынке представлена лекарственная форма препарата Церетон в виде раствора для приема внутрь с уникальной дозировкой (режим дозирования — 5 мл утром и 5 мл днем) и большим содержанием активного вещества в 1 мл [34]. Преимущества данной формы — высокая биодоступность, удобная титрация с помощью мерного шприца, приятный земляничный вкус, минимизация возможных НЯ за счет отсутствия сорбитола. Жидкая форма также предпочтительна у пациентов с патологией ЖКТ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) и у пациентов с нарушением глотания.

Используются следующие схемы назначения препарата Церетон: 1200 мг/сут в/в 10 дней; Церетон в виде раствора для приема внутрь взрослым назначается по 600 мг (5 мл) 2 раза/сут курсом от 60 до 90 дней в зависимости от тяжести состояния; Церетон в виде раствора для прие-

ма внутрь назначается детям в разных дозировках в зависимости от возраста: 6—10 лет — по 200 мг (1,6 мл) 1 раз/сут, 11—15 лет — по 400 мг (3,3 мл) 2 раза/сут (утром и днем), 16—17 лет — по 800 мг (6,6 мл) утром и 400 мг (3,3 мл) днем; Церетон капсулы (400 мг) — 1 капсула назначается по 2—3 раза в день 60 дней; Церетон назначают детям 11—15 лет по 1 капсуле (400 мг) 2 раза/сут (утром и днем), детям 16—17 лет — по 2 капсулы (800 мг) утром и 1 капсула (400 мг) днем 60 дней. Нежелательные явления при прие-

ме препарата Церетон отмечаются редко, препарат хорошо переносится пациентами. Терапия препаратом Церетон может проводиться в два этапа: на первом этапе — в/в или в/м ведение в течение 10 дней, на втором этапе — пероральный прием прием капсул или раствора для приема внутрь в течение 3—6 мес.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declares no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alfoscerate in Alzheimer's disease) trial: Interim results after two years of treatment. *J Alzheimer's Dis.* 2014;42(Suppl 3):S281-S288. <https://doi.org/10.3233/JAD-140150>
2. Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. The ASCOMALVA trial: Association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alfoscerate in Alzheimer's disease with cerebrovascular injury: Interim results. *J Neurol Sci.* 2012;322(1-2):96-101. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.003>
3. Kansakar U, Trimarco V, Mone P, et al. Choline supplements: an update. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023;14:1148166. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1148166>
4. Sagaro GG, Traini E, Amenta F. activity of choline alfoscerate on adult-onset cognitive dysfunctions: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2023;92(1):59-70. <https://doi.org/10.3233/JAD-221189>
5. Biggio G, Mencacci C. Choline alfoscerate: insights between acquired certainties and future perspectives. *Front Aging Neurosci.* 2025;17:1613566. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1613566>
6. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain.* 2018; 141(7):1917-1933. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>
7. Захаров В.В., Громова Д.О. Современный взгляд на диагностику и лечение умеренных когнитивных нарушений. *Поведенческая неврология.* 2024;1:6-14. Zakharov VV, Gromova DO. Modern view on the diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Behavioral Neurology.* 2024;1:6-14. (In Russ.). https://doi.org/10.46393/27129675_2024_1_6
8. Traini E, Carotenuto A, Fasanaro AM, Amenta F. Volume analysis of brain cognitive areas in Alzheimer's disease: interim 3-year results from the ASCOMALVA trial. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):317-329. <https://doi.org/10.3233/jad-190623>
9. Carotenuto A, Andreone V, Amenta F, Traini E. Effect of Treatment of the cholinergic precursor choline alfoscerate in mild cognitive dysfunction: a randomized controlled trial. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(6):925. <https://doi.org/10.3390/medicina60060925>
10. Han SH, Youn YC. Quantitative electroencephalography changes in patients with mild cognitive impairment after choline alfoscerate administration. *J Clin Neurosci.* 2022;102:42-48. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.06.006>
11. Jeon J, Lee SY, Lee S, et al. Efficacy and safety of choline alfoscerate for amnesic mild cognitive impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMC Geriatr.* 2024;24(1):774. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05366-7>
12. Sohn M, Park YH, Lim S. Effects of choline alfoscerate on cognitive function and quality of life in type 2 diabetes: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(3):1350-1358. <https://doi.org/10.1111/dom.16131>
13. Lee I, Lee M, Yu MH, et al. potential impact of choline alfoscerate on depressive symptoms in association with insulin resistance in elderly patients with type 2 diabetes. *J Clin Med.* 2025;14(5):1664. <https://doi.org/10.3390/jcm14051664>
14. Duong KL, Jung H, Lee HK, et al. Effect of choline alfoscerate in older adult patients with dementia: an observational study from the claims data of national health insurance. *BMC Geriatr.* 2024;24(1):951. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05531-y>
15. Батышева Т.Н., Нестерова О.С., Отческая О.В. и др. Применение Церетона у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза. *Трудный пациент.* 2009;7(4-5):10-12.
16. Batysheva TN, Nesterova OS, Otcheskaya OV, et al. The use of Cereton in patients with moderate vascular cognitive disorders. *A Difficult Patient.* 2009;7(4-5):10-12. (In Russ.).
17. Камчатнов П.Р., Абусева Б.А., Евзельман М.А. и др. Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(3-2):10-14. Kamchatnov PR, Abusueva BA, Evzel'man MA, et al. Efficacy of cereton in acute ischemic stroke: results of the trial SOLNTSE. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012;112(3-2):10-14. (In Russ.).
18. Колыхалов И.В., Гаврилова С.И. Пролонгированные эффекты холина альфосцерата у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2019;1(75):18-22. Kolykhalov IV, Gavrilova SI. Prolonged alfoscerate effects in patients with the syndrome of amnesic mild cognitive impairment. *Pacific Medical Journal.* 2019;1(75):18-22. (In Russ.).
19. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Пономарева Е.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность применения холина альфосцерата в лечении додементных когнитивных нарушений в позднем возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(5):45-53. Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Ponomareva EV, et al. Clinical efficacy and safety of choline alfoscerate in the treatment of late-onset cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(5):45-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181185145>
20. Алесенко А.В., Гаврилова С.И., Гутнер У.А. и др. Исследование эффективности церетона при мягком когнитивном снижении амнестического типа на основе тестирования маркеров липидной природы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(6):21-27. Alesenko AV, Gavrilova SI, Gutner UA, et al. Detection of effective treatment of amnesic mild cognitive impairment with cereton by testing of lipids markers. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(6):21-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176121-27>
21. Пизова Н.В. Опыт применения церетона у больных с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014; 114(12):78-83. Pizova NV. The use of cereton in patients with chronic brain ischemia and moderate cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(12):78-83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201411412178-83>
22. Селезнева Н.Д., Колыхалов И.В., Гаврилова С.И. Сравнительное проспективное мультидисциплинарное исследование эффективности холина альфосцерата в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников пациентов с болезнью Альцгеймера. *Психиатрия.* 2020;18(1):6-15.

- Selezneva ND, Kolykhalov IV, Gavrilova SI. A Comparative prospective multidisciplinary research of efficiency of choline alfoscerate in prevention of cognitive deficiency progressing in relatives of patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry*. 2020;18(1):6-15. (In Russ.).
23. Пономарева Е.В., Андросова Л.В., Крынский С.А., Гаврилова С.И. Эффективность и безопасность холина альфосцерата в превентивной терапии деменции у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения: результаты трехлетнего проспективного сравнительного исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4-2):92-99.
Ponomareva EV, Androsova LV, Krinsky SA, Gavrilova SI. Efficacy and safety of choline alfoscerate in the preventive therapy of dementia in elderly patients with Mild Cognitive Impairment: a three-year prospective comparative study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4-2):92-99. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202412404292>
 24. Шишкова В.Н., Малукова Н.Г., Токарева Р.Б. Изучение эффективности препарата церетон в комплексной нейрореабилитационной терапии. *Лечебное дело*. 2020;4:55-62.
Shishkova VN, Malyukova NG, Tokareva RB. The study of cereton efficacy in complex neurorehabilitation therapy. *Lechebnoe delo*. 2020;4:55-62. (In Russ.).
<https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12193>
 25. Шишкова В.Н., Капустина Л.А., Шишков В.А., Винокуров В.Г. Оценка эффективности терапии препаратом Церетон в лекарственной форме раствора для приема внутрь в отношении когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пожилых пациентов с додементными когнитивными расстройствами. *Нервные болезни*. 2025;2:77-86.
Shishkova VN, Kapustina LA, Shishkov VA, Vinokurov VG. Evaluation of the Effectiveness of Cereton Drug in the Form of Oral Solution for Treatment of Cognitive and Psychoemotional Disorders in the Elderly Patients with Predementia. *Nervous Diseases*. 2025;2:77-86. (In Russ.).
<https://doi.org/10.24412/2226-0757-2025-13273>
 26. Гайнетдинова Д.Д., Агранович О.В., Немкова С.А. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности, безопасности и переносимости препарата Церетон при лечении когнитивных нарушений у детей в восстановительном периоде черепно-мозговой травмы и геморрагического инсульта. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(14):6-14.
Gainetdinova DD, Agranovich OV, Nemkova SA, et al. The results of a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of the efficacy, safety and tolerability of the drug Cereton in the treatment of cognitive impairment in children in the recovery period of traumatic brain injury and hemorrhagic stroke. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(14):6-14. (In Russ.).
 27. Levin O, Batukaeva L, Anikina M, Yunishchenko N. Efficacy and safety of choline alfoscerate (Cereton) in patients with Parkinson's disease with cognitive impairments. *Neurosci Behav Physiol*. 2011;41(1):47-51.
<https://doi.org/10.1007/s11055-010-9377-2>
 28. Sagaro GG, Amenta F. Comparison of the effects of choline alfoscerate and citicoline in patients with dementia disorders: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2025;16:1649661.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1649661>
 29. Есин Р.Г., Горобец Е.А., Есин О.Р., Маштакова А.И. Хроническая травматическая энцефалопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(8):16-24.
Esin RG, Gorobets EA, Esin OR, Mashtakova AI. Chronic traumatic encephalopathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(8):16-24. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202512508116>
 30. Захаров В.В., Громова Д.О. Комплексное лечение умеренных когнитивных нарушений: современный взгляд на проблему. *Поведенческая неврология*. 2025;1:40-46.
Zakharov VV, Gromova DO. Comprehensive treatment of moderate cognitive impairment: a modern view of the problem. *Behavioral Neurology*. 2025;1:40-46. (In Russ.).
https://doi.org/10.46393/27129675_2025_1_40-46
 31. Остапенко В.С., Мхитарян Э.А. Когнитивные расстройства и дисфагия в пожилом возрасте. *Consilium Medicum*. 2024;26(2):131-134.
Ostapenko VS, Mkhitarian EA. Cognitive disorders and dysphagia in the elderly: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(2):131-134. (In Russ.).
<https://doi.org/10.26442/20751753.2024.2.202674>
 32. Инструкция по медицинскому применению препарата Церетон, 250 мг/мл (раствор для внутривенного и внутримышечного введения). Ссылка активна на 17.10.2025.
Instructions for the medical use of Cereton, 250 mg/ml (solution for intravenous and intramuscular administration). Accessed October 17, 2025.
https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=593686c6-047b-4fee-b7d9-2b69456e7baa
 33. Инструкция по медицинскому применению препарата Церетон, 400 мг (капсулы). Ссылка активна на 17.04.2025.
Instructions for the medical use of Cereton, 400 mg (capsules). Accessed April 17, 2025.
https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b4e64d1b-4f5f-4147-9e02-82c3a3eb2f5f
 34. Инструкция по медицинскому применению препарата Церетон (раствор для приема внутрь). Ссылка активна на 26.01.2024.
Instructions for the medical use of Cereton (oral solution). Accessed January 26, 2024.
https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0cc21f6d-74e4-41bb-8a7c-1883208947b0

Поступила 06.03.2026

Received 06.03.2026

Принята к печати 10.03.2026

Accepted 10.03.2026

Полиморфизм гена *OPRD1* (*rs4654327*) как потенциальный предиктор эффективности терапии пролонгированным налтрексоном при алкогольной зависимости

© Сергей Сергеевич Мирошкин, Валентин Юрьевич Скрябин, Валерий Валерьевич Шипицын, Антон Валерьевич Масякин

ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии ДЗМ», Москва, Россия

Резюме

Цель. Оценить влияние полиморфизма A>G (*rs4654327*) гена *OPRD1* на клиническую эффективность пролонгированного налтрексона при алкогольной зависимости.

Материал и методы. В исследование включены 100 пациентов с алкогольной зависимостью, получавших терапию пролонгированной формой налтрексона в течение 180 дней. Проведена оценка продолжительности ремиссии, частоты рецидивов, завершенности курса, динамики патологического влечения (по шкале Penn Alcohol Craving Scale — PACS) и структуры патологического влечения к алкоголю (ПВА) (по шкале Альтшулера). Генотипирование по *rs4654327* проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. У носителей минорного G-аллеля (A/G и G/G) наблюдались статистически значимо меньшая продолжительность ремиссии ($p=0,007$), статистически значимо более высокая частота рецидивов ($p=0,022$) и статистически значимо худший показатель завершенности терапии ($p=0,007$). Снижение ПВА по шкале PACS было достоверным и статистически значимым после поправки только в группе A/A ($p<0,001$). В феноменологической структуре ПВА у носителей G-аллеля статистически значимо чаще доминировали поведенческие и аффективные компоненты.

Заключение. Полиморфизм *rs4654327* гена *OPRD1* может быть связан с вариабельностью эффективности пролонгированного налтрексона при алкогольной зависимости. Предварительные результаты указывают на потенциал генотипирования по этому локусу для оптимизации персонализированных стратегий антирецидивной терапии, однако требуют подтверждения на более крупных выборках.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, налтрексон, пролонгированная терапия, *OPRD1*, *rs4654327*, фармакогенетика, патологическое влечение, персонализированная медицина, δ -опиоидный рецептор.

Информация об авторах:

Мирошкин С.С. — <https://orcid.org/0000-0003-1058-1657>; e-mail: sergofren@mail.ru

Скрябин В.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-4942-8556>; e-mail: sardonios@yandex.ru

Шипицын В.В. — <https://orcid.org/0009-0008-0825-4079>; e-mail: v.v.shipitsyn.mnpn@rambler.ru

Масякин А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9614-7343>; e-mail: masyakinAV@zdrav.mos.ru

Автор, ответственный за переписку: Мирошкин С.С. — e-mail: sergofren@mail.ru

Как цитировать:

Мирошкин С.С., Скрябин В.Ю., Шипицын В.В., Масякин А.В. Полиморфизм гена *OPRD1* (*rs4654327*) как потенциальный предиктор эффективности терапии пролонгированным налтрексоном при алкогольной зависимости. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):56–61. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604156>

OPRD1 gene polymorphism (*rs4654327*) as a potential predictor of the effectiveness of long-acting naltrexone in patients with alcohol addiction

© S.S. Miroshkin, V.Y. Skryabin, V.V. Shipitsyn, A.V. Masyakin

Moscow Research and Practical Center of Addiction Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the effect of the A>G (*rs4654327*) polymorphism of the *OPRD1* gene on the clinical efficacy of long-acting naltrexone therapy in patients with alcohol addiction.

Material and methods. The study included 100 patients with alcohol addiction treated with long-acting naltrexone for 180 days. The duration of remission, the recurrence rate, the completion of the treatment course, the change of pathological alcohol craving (using the Penn Alcohol Craving Scale [PACS]), and the patterns of pathological alcohol craving (PAC) (using the Altshuler scale) were assessed. Genotyping for *rs4654327* was performed using real-time polymerase chain reaction.

Results. Carriers of the minor G allele (A/G and G/G) exhibited significantly shorter remission ($p=0.007$), higher recurrence rates ($p=0.022$), and lower treatment completion rates ($p=0.007$). The PAC decrease according to PACS was statistically significant af-

ter adjustment only in the A/A group ($p < 0.001$). Among G allele carriers, behavioral and affective components were significantly more prevalent in the phenomenological structure of PAC.

Conclusion. The rs4654327 polymorphism of the OPRD1 gene may be associated with the variability of the long-acting naltrexone efficacy in patients with alcohol addiction. These preliminary findings suggest that genotyping at this locus could inform personalized anti-recurrence therapy strategies, although validation in larger cohorts is required.

Keywords: alcoholism, naltrexone, prolonged therapy, OPRD1, rs4654327, pharmacogenetics, pathological craving, personalized medicine, δ -opioid receptor.

Information about the authors:

Miroshkin S.S. — <https://orcid.org/0000-0003-1058-1657>; e-mail: sergofren@mail.ru

Skryabin V.Y. — <https://orcid.org/0000-0002-4942-8556>; e-mail: sardonios@yandex.ru

Shipitsyn V.V. — <https://orcid.org/0009-0008-0825-4079>; e-mail: v.v.shipitsyn.mnpsn@rambler.ru

Masyakin A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9614-7343>; e-mail: masyakinAV@zdrav.mos.ru

Corresponding author: Miroshkin S.S. — e-mail: sergofren@mail.ru

To cite this article:

Miroshkin SS, Skryabin VY, Shipitsyn VV, Masyakin AV. OPRD1 gene polymorphism (rs4654327) as a potential predictor of the effectiveness of long-acting naltrexone in patients with alcohol addiction. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2026;126(4):56–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604156>

Алкогольная зависимость (АЗ) остается одной из ведущих причин инвалидизации и преждевременной смертности в мире, представляя собой серьезную медико-социальную и экономическую проблему во всем мире [1]. Достижение устойчивой ремиссии при АЗ, особенно на фоне выраженного патологического влечения к алкоголю (ПВА) и высокой частоты рецидивов, остается актуальной и сложной задачей клинической наркологии [2].

Пролонгированная форма налтрексона представляет собой значимый подход к антирецидивной терапии АЗ [3], обеспечивая стабильную блокаду преимущественно μ -опиоидных рецепторов (MOR), что уменьшает подкрепляющие эффекты алкоголя и снижает риск рецидивов [4]. Однако, несмотря на доказанную эффективность препарата, существует значительная межличностная вариабельность в ответе на лечение, что делает перспективным изучение фармакогенетических факторов, влияющих на клинические исходы терапии [5]. Помимо MOR, другие опиоидные рецепторы, особенно их δ -субтип (DOR), играют важную роль в регуляции подкрепляющих эффектов алкоголя, эмоциональной модуляции (связанной с тревогой и дисфорией при абстиненции), механизмах влечения и контроле импульсивности. Ген OPRD1 кодирует DOR, и его функциональные полиморфизмы потенциально могут изменять чувствительность к антагонистам опиоидных рецепторов, включая налтрексон, который, хотя и обладает наибольшим сродством к MOR, также взаимодействует с DOR. Одним из изучаемых вариантов является однонуклеотидный полиморфизм rs4654327 (A>G), выбранный на основе его положения в промоторной области гена и ограниченных данных о возможном влиянии на экспрессию или функцию DOR, однако его прямая функциональная значимость требует дальнейшего подтверждения.

Ранее влияние rs4654327 на эффективность налтрексона изучалось преимущественно в контексте лечения опиоидной зависимости и ожирения, однако в отношении АЗ данные остаются ограниченными.

Цель исследования — оценить влияние генетической вариации по OPRD1 (rs4654327) на ключевые клинические параметры у пациентов, получающих терапию пролонги-

рованным налтрексоном: продолжительность ремиссии, частоту рецидивов, приверженность лечению и динамику ПВА, учитывая предполагаемую роль DOR в модуляции стресс-реактивности и аффективной сферы, критичных для рецидива.

Материал и методы

В проспективное исследование были включены 100 пациентов с диагнозом «синдром зависимости от алкоголя, состояние воздержания» (F10.20/F10.21 по МКБ-10), проходивших лечение в ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» в период с мая 2017 г. по май 2018 г. Все пациенты находились в состоянии клинической ремиссии и дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, включавшее фармакотерапию пролонгированным налтрексоном и генетическое тестирование.

Критерии включения: возраст 18–75 лет; подтвержденный диагноз «АЗ в стадии ремиссии»; завершенная терапия синдрома отмены алкоголя; отсутствие признаков интоксикации по данным клинического обследования и лабораторных маркеров (отрицательные тесты на алкоголь, нормальный уровень карбогидрат-дефицитного трансферрина — CDT); способность к сотрудничеству.

Критерии исключения: острые психотические состояния, деменция или иные тяжелые когнитивные нарушения, декомпенсированные соматические заболевания (печеночная, почечная или сердечно-сосудистая недостаточность), беременность и лактация, подтвержденное употребление опиоидов (включая положительный результат налкононовой пробы), гиперчувствительность к налтрексоу, а также отказ от инъекционной терапии.

Процедура исследования

Исследование включало несколько последовательных этапов: первичный скрининг, назначение пролонгированной терапии налтрексоном, молекулярно-генетическое тестирование и наблюдение за пациентами

в течение полного курса лечения (180 дней). На этапе включения проводились оценка соответствия критериям отбора, сбор анамнеза, физикальное обследование, а также базовые лабораторные анализы, включая определение уровней печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы — АЛТ, аспартатаминотрансферазы — АСТ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и CDT — биомаркеров употребления алкоголя.

После подписания информированного согласия и подтверждения клинической ремиссии всем участникам проводилась первая внутримышечная инъекция пролонгированной формы налтрексона в дозе 380 мг (День 0). Одновременно осуществлялся забор венозной крови для определения генотипа по полиморфизму гена *OPRD1* (*rs4654327*). Генотипирование выполнялось методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на детектирующих амплификаторах DTlite («ДНК-Технология») и CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System с ПО CFX Manager («Bio-Rad», США) с применением коммерческих наборов реагентов SNP-Скрин (ООО «Синтол»). Каждый из наборов реактивов SNP-Скрин включал два аллель-специфичных зонда, что позволяло раздельно детектировать одновременно по два аллеля изучаемого полиморфизма на двух каналах флуоресценции. По результатам реакции на двух каналах определялось наличие каждого из аллелей.

Всего участникам планировалось ввести шесть инъекций с интервалом в 30 дней (на 0, 30, 60, 90, 120 и 150-й дни), лечение проходило в амбулаторных условиях. Пациенты посещали клинику на контрольных визитах — на 30, 60, 90, 120, 150 и 180-й дни. На каждом визите проводилась комплексная оценка: соблюдение трезвости (на основе клинического интервью, уровней ГГТ и CDT), выраженность патологического влечения к алкоголю по шкале Penn Alcohol Craving Scale (PACS) [6], безопасность терапии (по шкале выраженности побочных явлений UKU [7]), а также приверженность терапии.

Под рецидивом понималось любое подтвержденное употребление алкоголя, произошедшее в течение действия последней инъекции (в пределах 28 дней), установленное по совокупности анамнестических и лабораторных данных. Употребление после пропуска инъекции или досрочного выхода из исследования также классифицировалось как рецидив. Завершенностью терапии считалось получение всех шести инъекций в предусмотренные сроки; прерывание участия на любом этапе фиксировалось как незавершенный курс.

Патологическое влечение оценивалось по шкале PACS на 0, 30, 60, 90, 120 и 150-й дни. Ремиссия и рецидивы анализировались по итогам всего 180-дневного курса.

Психопатологические фенотипы: мотивация и тип патологического влечения

У всех участников в исходной точке проводилась комплексная психопатологическая оценка, включавшая оценку структуры патологического влечения к алкоголю по классификации В.Б. Альтшулера [8], а также мотивационного профиля участия в терапии. Структура ПВА оценивалась по четырем компонентам согласно классификации В.Б. Альтшулера: идеаторному, аффективному, вегетативному и поведенческому. Для объективизации результатов

врачи-исследователи использовали структурированный опросник с валидизированным глоссарием признаков, основанный на клинко-феноменологической системе Альтшулера. Доминирующим считался компонент, набравший наибольшее количество баллов.

Мотивационный профиль определялся на основании интервью и включал три уровня:

- внутренняя мотивация — участие в лечении по инициативе пациента, с осознанной установкой на изменение поведения и поддержание трезвости;
- внешняя мотивация — участие под давлением извне (со стороны семьи, работодателя, социальных структур);
- индифферентная позиция — отсутствие выраженной мотивации, пассивное согласие на участие в программе.

Дополнительно использовалась оценочная шкала реабилитационного потенциала, адаптированная из методики Т.Н. Дудко [9]. Суммарный балл отражал интегральную способность пациента к ресоциализации и был классифицирован как высокий (≥ 150 баллов), умеренный (70—149) или низкий (< 70). Оценка проводилась в исходной точке до начала терапии и использовалась в качестве дополнительной ковариаты при анализе терапевтических исходов.

Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 28.11.2016.

Статистическая обработка результатов. Анализ данных проводился с использованием программных пакетов SPSS Statistics версии 26.0 и Statistica 13.0. Для описательной статистики рассчитывались средние значения, стандартные отклонения и частотные показатели. Нормальность распределения количественных переменных оценивалась с помощью критерия Шапиро—Уилка. В случае отклонения от нормального распределения применялись непараметрические методы.

Для сравнения двух независимых групп по количественным переменным использовался *U*-критерий Манна—Уитни. Сравнение категориальных переменных проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера при необходимости. В связи с малой численностью группы *G/G* (5 человек), при анализе проводилось как трехгрупповое сравнение (*A/A*, *A/G*, *G/G*), так и объединенное (носители *G*-аллеля [*A/G+G/G*] против *A/A*).

Рецидив употребления алкоголя и завершенность терапии анализировались как бинарные переменные. Для оценки ассоциации генотипа с этими исходами использовались методы однофакторной и многофакторной логистической регрессии. В многофакторные модели включались демографические (возраст, пол), анамнестические (длительность заболевания, возраст начала злоупотребления) и мотивационные переменные (тип мотивации, уровень реабилитационного потенциала), если они демонстрировали значимую связь с исходом на предварительном этапе. Результаты регрессии представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Для контроля ошибок первого рода при множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони. Уровень статистической значимости после поправки Бонферрони считался при $p < 0,005$. В тексте результатов приведены исходные *p*-значения; значимость после поправки отмечена отдельно.

Результаты

Анализ распределения генотипов по полиморфизму *rs4654327* гена *OPRD1* показал, что 57% ($n=57$) пациентов имели гомозиготный генотип *A/A*, 38% ($n=38$) — гетерозиготный *A/G*, 5% ($n=5$) — гомозиготный по минорному аллелю *G* (*G/G*). Продолжительность ремиссии в течение 180-дневного периода терапии варьировалась в зависимости от генотипа. Наибольшая средняя продолжительность ремиссии отмечалась у пациентов с генотипом *A/A* — 144,3±38,5 дня. В группе *A/G* она составила 130,2±48,4 дня, а у носителей генотипа *G/G* — 104,2±67,3 дня. Различия между группами носили статистически значимый характер при сравнении *A/A* и носителей *G*-аллеля (*A/G+G/G*) ($p=0,03$, значимо после поправки Бонферрони), что свидетельствует о возможной роли *G*-аллеля как неблагоприятного предиктора устойчивости ремиссии.

Частота рецидивов оказалась выше у носителей *G*-аллеля: рецидив был зафиксирован у 28,1% пациентов с *A/A*, у 42,1% — с *A/G* и у 80% — с *G/G*. Объединенный анализ носителей *G*-аллеля (*A/G* и *G/G*) показал статистически значимое увеличение риска рецидива по сравнению с группой *A/A* (ОШ=2,37; 95% ДИ: 1,06—5,33; $p=0,022$, значимо после поправки Бонферрони), сохранявшееся после корректировки на возраст, пол, уровень мотивации и структуру ПВА, что подтверждает независимую прогностическую ценность полиморфизма *rs4654327*.

Завершенность терапии демонстрировала тенденцию к снижению у носителей *G*-аллеля. Полный курс лечения прошли 84,2% пациентов с *A/A*, 65,8% — с *A/G* и только 20% — с *G/G*. Различия между группами были статистически значимыми ($\chi^2=9,21$; $p=0,007$, значимо после поправки Бонферрони), однако интерпретация данных для группы *G/G* ($n=5$) требует осторожности из-за малого размера подгруппы.

Анализ динамики ПВА по шкале PACS выявил наиболее выраженное снижение влечения у пациентов с генотипом *A/A*: от 12,4±3,5 на момент включения до 4,1±2,4 балла к 180-му дню ($p<0,001$, значимо после поправки Бонферрони). В группе *A/G* снижение было менее выраженным (с 11,9±3,9 до 6,2±3,5; $p=0,015$, незначимо после поправки Бонферрони), а в группе *G/G* статистически значимых изменений не наблюдалось (исходно — 13,0±4,1, на 180-й день — 9,8±4,5; $p>0,05$), что, учитывая $n=5$, может быть связано как с отсутствием эффекта, так и с недостаточной мощностью. Межгрупповые различия по PACS к 180-му дню были достоверными ($p=0,008$, значимо после поправки Бонферрони).

Феноменологический анализ ПВА показал, что у носителей *G*-аллеля чаще доминировали поведенческий и аффективный компоненты (в совокупности 61,7%), в то время как в группе *A/A* преобладал идеаторный компонент (42,1%). В группе *G/G* поведенческий компонент встречался в 60% случаев, а идеаторный — отсутствовал. Различия в структуре ПВА между группами были статистически значимыми ($p=0,026$, значимо после поправки Бонферрони), однако размер группы *G/G* не позволяет делать надежные выводы о специфической структуре влечения у мутантных гомозигот.

Анализ мотивационного профиля показал статистически значимые различия между генетическими группами. В группе *A/A* достоверно чаще встречалась внутренняя мотивация к лечению (82,4%), тогда как среди носите-

лей *G*-аллеля (*A/G* и *G/G*) преобладали внешняя мотивация и формальные установки (внутренняя мотивация — 58,3%; $\chi^2=6,04$, $p=0,049$, незначимо после поправки Бонферрони). Пациенты с внутренней мотивацией чаще завершали курс терапии и демонстрировали более низкую частоту рецидивов, независимо от генотипа, однако у носителей *A/A* эти показатели были особенно выражены.

Переносимость пролонгированного налтрексона была хорошей во всех группах, без достоверных различий в частоте побочных эффектов между генотипами по *OPRD1*. Наиболее частыми нежелательными реакциями оставались преходящая слабость, болезненность в месте инъекции и снижение аппетита. Все зарегистрированные побочные эффекты не требовали отмены терапии и были транзиторными. Таким образом, различия в завершенности курса лечения не могут быть объяснены переносимостью терапии, а обусловлены преимущественно клинико-психологическими и генетическими факторами.

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют, что полиморфизм *rs4654327* гена *OPRD1* может быть ассоциирован с вариабельностью клинической эффективности пролонгированного налтрексона при лечении АЗ. Носительство минорного *G*-аллеля (генотипы *A/G* и *G/G*) в нашей выборке ассоциировано с менее благоприятными исходами терапии. Эти данные косвенно подтверждают важность не только MOR, но и DOR в патогенезе АЗ и механизме действия налтрексона. DOR участвуют в модуляции эмоционального состояния, реактивности на стресс (ключевой триггер рецидива) и контроле импульсивного поведения через их взаимодействие с дофаминовой и CRF-системами в миндалине, прилежащем ядре и префронтальной коре. Можно предположить, что генетический вариант, ассоциированный с худшим ответом (*G*-аллель *rs4654327*), может отражать измененную функцию DOR, приводящую к большей уязвимости к стресс-индуцированному рецидиву и слабому контролю над поведенческими импульсами, что снижает эффективность блокады опиоидных рецепторов налтрексоном в этих нейронных контурах. Однако прямая функциональная связь *rs4654327* с функцией DOR не установлена, и наблюдаемые ассоциации могут отражать влияние других, функционально значимых вариантов в гене *OPRD1* или рядом расположенных генах, находящихся в неравновесном сцеплении с *rs4654327*.

Ранее влияние *rs4654327* на ответ на налтрексон при АЗ не получило широкого освещения в литературе. Однако важным подтверждением биологической значимости этого полиморфизма и наблюдаемой нами ассоциации являются данные лабораторного исследования J. Ashenhurst и соавт. [10], продемонстрировавшего, что гомозиготы *GG* по *rs4654327* не проявляли значимого ослабления субъективных стимулирующих эффектов алкоголя и выраженности влечения к алкоголю под действием налтрексона по сравнению с плацебо в контролируемых условиях. Это согласуется с нашими клиническими наблюдениями о меньшей эффективности налтрексона в отношении снижения патологического влечения (по PACS) и более высокой частоте рецидивов у носителей *G*-аллеля, представляя правдоподобный нейробиологический механизм через на-

рушение модуляции DOR-опосредованных процессов подкрепления и влечения.

Особый интерес представляют различия в феноменологической структуре патологического влечения. У носителей *G*-аллеля чаще преобладали поведенческий (автоматизированные действия поиска алкоголя) и аффективный (эмоциональный дискомфорт, снимаемый приемом алкоголя) компоненты. Такая структура влечения, опосредованная, вероятно, дисфункцией DOR в цепях контроля импульсов и эмоциональной регуляции, сопряжена с меньшей комплаентностью и более высоким риском нарушения терапевтического режима, что подтверждается и низкой завершенностью лечения в этих группах. В отличие от этого, преобладание идеаторного компонента (навязчивые мысли) у пациентов с генотипом *A/A*, возможно, связано с иными нейробиологическими механизмами, потенциально более чувствительными к блокаде налтрексоном.

Интересно отметить, что, несмотря на различия в клинических исходах, частота и профиль нежелательных реакций на налтрексон не зависели от генотипа по *rs4654327*, что позволяет исключить возможное влияние переносимости препарата на завершенность терапии. Следовательно, наблюдаемые различия в эффективности лечения, вероятно, обусловлены преимущественно фармакодинамическими различиями в чувствительности DOR-опосредованных нейropsychических процессов и психопатологическими факторами.

Помимо прямого влияния на фармакодинамику налтрексона, полученные данные о взаимосвязи полиморфизма *rs4654327* с мотивационным профилем пациентов заслуживают отдельного внимания. Было обнаружено, что носители минорного *G*-аллеля (*A/G* и *G/G*) достоверно реже демонстрировали внутреннюю мотивацию к лечению (58,3% vs 82,4% в группе *A/A*, $p=0,049$) и чаще характеризовались внешней мотивацией или индифферентной позицией. Этот фактор сам по себе является мощным предиктором приверженности терапии и устойчивости ремиссии. Однако его тесная ассоциация именно с генотипом *OPRD1* указывает на потенциально общие нейробиологические корни.

Предполагаемая роль DOR, кодируемых геном *OPRD1*, в модуляции эмоционального состояния, стресс-реактивности и обработки негативного подкрепления [11] позволяет выдвинуть гипотезу о механизме этой связи. Дисфункция DOR, потенциально ассоциированная с *G*-аллелем *rs4654327* (или сцепленными с ним вариантами), может приводить к следующим состояниям.

Повышенная уязвимость к стрессу и тревоге. DOR играют ключевую роль в адаптации к стрессу и обладают анксиолитическими свойствами [11]. Нарушение их функции может способствовать формированию негативного аффективного фона и усилению тревоги, особенно в условиях абстиненции и хронического стресса, характерных для АЗ.

Доминирование аффективного компонента ПВА. Как показали результаты исследования, у носителей *G*-аллеля чаще доминировал аффективный компонент ПВА (эмоциональный дискомфорт, снимаемый приемом алкоголя). Это хорошо согласуется с ролью DOR в лимбической системе (особенно в миндалине и прилежащем ядре) в регуляции эмоционального состояния и обработке отрицательного подкрепления [11]. Нарушение DOR-опосредованного контроля может усиливать связь между негативным аф-

фектом и влечением к алкоголю как «быстрому» способу облегчения.

Снижение внутренней мотивации. Хронический стресс, тревога и преобладание негативного аффекта могут существенно затруднять формирование устойчивой внутренней мотивации к изменению поведения и долгосрочному лечению. Пациент, находящийся в состоянии повышенной эмоциональной дистресс-реактивности, может быть более ориентирован на немедленное снятие дискомфорта (что может приводить к рецидиву) и менее способен к формированию устойчивых внутренних целей трезвости, требующих когнитивных усилий и отсроченного вознаграждения. Снижение эффективности налтрексона в отношении аффективного компонента ПВА у носителей *G*-аллеля, выявленное в нашем исследовании (меньшее снижение PACS, $p=0,015$ для *A/G* и отсутствие эффекта для *G/G*), усугубляет эту проблему, так как препарат не обеспечивает ожидаемого пациентом облегчения ключевого для него дистресса.

Таким образом, ассоциация *G*-аллеля *rs4654327* со сниженной внутренней мотивацией может быть не просто случайной корреляцией, а отражать общий нейробиологический субстрат — измененную функцию DOR-опосредованных систем, регулирующих стресс-реактивность, аффект и, как следствие, способность к формированию устойчивых внутренних поведенческих установок. Данные R. van Rijn и соавт. [12] о том, что селективные агонисты DOR (в частности, TAN-67, действующий преимущественно на DOR1 подтип) проявляют анксиолитический эффект, особенно выраженный во время отмены этанола, и при этом снижают потребление алкоголя, косвенно подтверждают важность этого пути. Наши результаты согласуются с моделью, в которой носители *G*-аллеля имеют менее функциональную DOR-систему, что предрасполагает их к большей стресс-уязвимости, доминированию аффективного влечения и, как следствие, затрудняет формирование внутренней мотивации, особенно в условиях недостаточной эффективности налтрексона в модуляции этого специфического компонента ПВА. Это создает «двойной удар» по эффективности терапии: снижение прямого фармакологического эффекта на влечение и опосредованное снижение приверженности из-за мотивационных факторов.

Ограничения исследования: малый общий размер выборки ($n=100$) и критически малая группа гомозигот *G/G* ($n=5$), что ограничивает статистическую мощность, особенно для анализа подгрупп и делает выводы относительно гомозигот *G/G* предварительными; отсутствие прямых доказательств функционального влияния полиморфизма *rs4654327* на экспрессию или функцию белка *OPRD1*; наблюдаемые ассоциации могут быть опосредованы другими функциональными вариантами в сцеплении; отсутствие контрольной группы, не получавшей налтрексон, что не позволяет полностью исключить влияние генетического варианта на естественное течение зависимости, а не только на ответ на лечение.

Заключение

Настоящее исследование впервые предоставляет клинические данные о потенциальной ассоциации полиморфизма *rs4654327* гена *OPRD1* с вариабельностью эффективности пролонгированной терапии налтрексоном при АЗ. Выявленные ассоциации минорного *G*-аллеля с меньшей

продолжительностью ремиссии, повышенной частотой рецидивов, сниженной приверженностью лечению, менее выраженным снижением патологического влечения и преобладанием его поведенческих и аффективных компонентов согласуются с предполагаемой ролью DOR в патофизиологии зависимости, в частности в модуляции стресс-реактивности, импульсивного поведения и эмоционального компонента влечения. Поддержку биологической значимости этих клинических наблюдений находят в экспериментальных данных, демонстрирующих ослабленное влияние налтрексона на субъективные стимулирующие эффекты алкоголя и тягу у носителей неблагоприятного генотипа. Однако существенные методологические ограничения, включая малый размер выборки, особенно подгруппы G/G, отсутствие функциональной валидации rs4654327 и контрольной группы без налтрексона, диктуют необходимость интерпретировать полученные результаты как предварительные и гипотезогенерирующие.

На текущем этапе генотипирование по rs4654327 не может быть рекомендовано для рутинного клинического применения. Перспективы дальнейших исследований лежат в области репликации выявленных ассоциаций на независимых, более масштабных и репрезентативных когортах

пациентов, изучения функциональных последствий данного полиморфизма и его взаимодействия с вариантами других генов опиоидной системы и стресс-регулирующих путей, а также в проведении проспективных исследований, оценивающих клиническую полезность фармакогенетического тестирования для оптимизации выбора терапии и повышения ее эффективности в рамках персонализированного подхода к лечению АЗ.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Мирошкин С.С., Скрябин В.Ю., Шипицын В.В.; сбор и обработка материала — Мирошкин С.С.; статистический анализ данных — Скрябин В.Ю.; написание текста — Мирошкин С.С., Скрябин В.Ю., Шипицын В.В.; научное редактирование — Скрябин В.Ю., Масякин А.В.

Authors contribution: study design and concept — Miroshkin S.S., Skryabin V.Yu., Shipitsyn V.V.; data collection and processing — Miroshkin S.S.; statistical analysis — Skryabin V.Yu.; text writing — Miroshkin S.S., Skryabin V.Yu., Shipitsyn V.V.; scientific editing — Skryabin V.Yu., Masyakin A.V.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Park SH, Kim DJ. Global and regional impacts of alcohol use on public health: Emphasis on alcohol policies. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2020;26(4):652-661. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0160>
2. Volkow ND, Blanco C. Substance use disorders: a comprehensive update of classification, epidemiology, neurobiology, clinical aspects, treatment and prevention. *World Psychiatry*. 2023;22(2):203-229. <https://doi.org/10.1002/wps.21073>
3. Shen WW. Anticraving therapy for alcohol use disorder: A clinical review. *Neuropsychopharmacology Reports*. 2018;38(3):105-116.
4. Niciu MJ, Arias AJ. Targeted opioid receptor antagonists in the treatment of alcohol use disorders. *CNS Drugs*. 2013;27(10):777-787.
5. Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(13):1617-1625. <https://doi.org/10.1001/jama.293.13.1617>
6. Flannery BA, Volpicelli JR, Pettinati HM. Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale. *Alcohol, Clinical and Experimental Research*. 1999;23(8):1289-1295.
7. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1987;334:1-100. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>
8. Альтшулер В.Б. Патологическое влечение к алкоголю: вопросы клиники и терапии. М.: Имидж; 1994. Altshuler VB. *Patologicheskoe vlechenie k alkogolyu: voprosy kliniki i terapii*. M.: Image; 1994. ISBN 5-86044-106-1. (In Russ.).
9. Дудко Т.Н. Уровни реабилитационного потенциала наркологических больных как основа дифференцированной системы их медико-социальной реабилитации. *Вопросы наркологии*. 2000;3:13-21. Dudko TN. Levels of rehabilitation potential of narcological patients as the basis of the differentiated system of their medical and social rehabilitation. *Voprosy narkologii*. 2000;3:13-21. (In Russ.).
10. Ashenhurst JR, Bujarski S, Ray LA. Delta and kappa opioid receptor polymorphisms influence the effects of naltrexone on subjective responses to alcohol. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. 2012;103(2):253-259. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.08.019>
11. Alongkronrusmee D, Chiang T, van Rijn RM. Delta Opioid Pharmacology in Relation to Alcohol Behaviors. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2018;247:199-225. https://doi.org/10.1007/164_2016_30
12. van Rijn RM, Brissett DI, Whistler JL. Dual efficacy of delta opioid receptor-selective ligands for ethanol drinking and anxiety. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2010;335(1):133-139. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.170969>

Поступила 01.08.2025

Received 01.08.2025

Принята к печати 11.01.2026

Accepted 11.01.2026

Возрастные аспекты рассеянного склероза

© Николай Николаевич Спирин, Екатерина Витальевна Киселева, Наталья Николаевна Спирина,
Екатерина Германовна Шипова, Дмитрий Сергеевич Касаткин

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

Резюме

Цель исследования. Оценить эпидемиологию и клинические особенности пациентов с рассеянным склерозом (РС) в позднем взрослом и пожилом возрасте.

Материал и методы. Проанализированы данные регистра РС Научно-образовательного центра изучения демиелинизирующих заболеваний Ярославского государственного медицинского университета за 12 лет. Включены сведения о 25 пациентах с дебютом РС в возрасте 50 лет и старше, о которых была доступна подробная информация. В группу сравнения были включены 20 пациентов с дебютом РС в возрасте до 30 лет.

Результаты. У пациентов с поздним дебютом чаще встречался вторично-прогрессирующий тип течения РС. Среди дебютных симптомов достоверно чаще выявлены двигательные нарушения (48% против 15%, $p=0,02$). Пациенты с поздним дебютом чаще имели дистанцию ходьбы <120 м, чем больные в группе сравнения (48% против 15%, $p=0,02$). Очаги в спинном мозге у пациентов с поздним дебютом РС встречались чаще (72% против 55%, $p=0,24$), без статистической значимости. Выявлена тенденция к снижению эффективности препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС) первой линии у пациентов с поздним дебютом РС.

Заключение. Основными направлениями оптимизации ведения пациентов стоит обозначить модификацию критериев диагностики РС в позднем возрасте, изучение влияния ПИТРС в условиях присоединения «возрастной» патологии, поиск лабораторных маркеров включения механизмов нейродегенерации, поиск терапевтических мишеней для патогенетической терапии в позднем возрасте, формулировку четких рекомендаций по применению ПИТРС в разных возрастных группах пациентов.

Ключевые слова: рассеянный склероз, поздний дебют, воспалительное старение, нейродегенерация, сенолитики.

Информация об авторах:

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

Киселева Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5544-9655>; e-mail: katerinar_86@mail.ru

Спирина Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-5883-1216>; e-mail: natalya.spi7891@yandex.ru

Шипова Е.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-2193-0816>; e-mail: shipova_k@mail.ru

Касаткин Д.С. — <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>; e-mail: mirsil@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Спирин Н.Н. — e-mail: nnspirin@yandex.ru

Как цитировать:

Спирин Н.Н., Киселева Е.В., Спирина Н.Н., Шипова Е.Г., Касаткин Д.С. Возрастные аспекты рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):62–68. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604162>

Age-related aspects of multiple sclerosis

© N.N. Spirin, E.V. Kiseleva, N.N. Spirina, E.G. Shipova, D.S. Kasatkin

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the epidemiology and clinical features of multiple sclerosis (MS) patients in late adulthood and old age.

Material and methods. MS registry data from the Scientific and Educational Center for the Study of Demyelinating Diseases at Yaroslavl State Medical University were analyzed over a 12-year period. The study included 25 patients with MS onset at age 50 or older, for whom detailed information was available. The comparison group comprised 20 patients with MS onset before age 30.

Results. Secondary-progressive MS was more prevalent among patients with late-onset disease. Motor disorders were significantly more common as initial symptoms in this group (48% vs. 15%, $p=0.02$). Patients with late-onset MS were also more likely to have a walking distance of less than 120 meters than the comparison group (48% vs. 15%, $p=0.02$). Although spinal cord lesions were more frequent in patients with late-onset MS (72% vs 55%, $p=0.24$), the difference was not statistically significant. There was also a trend toward lower effectiveness of first-line disease-modifying therapy (DMT) in patients with late MS onset.

Conclusion. Key areas for optimizing patient management include revising diagnostic criteria for MS in older adults, investigating the effects of DMT in the context of age-related comorbidities, identifying laboratory markers of neurodegeneration, seeking therapeutic targets for pathogenetic therapy in late-onset cases, and developing practical guidelines for DMT use across different age groups.

Keywords: multiple sclerosis, late onset, inflammatory aging, neurodegeneration, senolytics.

Information about the authors:

Spirin N.N. — <https://orcid.org/0000-0001-9078-589X>; e-mail: nnspirin@yandex.ru
Kiseleva E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5544-9655>; e-mail: katerinar_86@mail.ru
Spirina N.N. — <https://orcid.org/0000-0002-5883-1216>; e-mail: natalya.spi7891@yandex.ru
Shipova E.G. — <https://orcid.org/0000-0003-2193-0816>; e-mail: shipova_k@mail.ru
Kasatkin D.S. — <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>; e-mail: mirsil@mail.ru

Corresponding author: Spirin N.N. — e-mail: nnspirin@yandex.ru

To cite this article:

Spirin NN, Kiseleva EV, Spirina NN, Shipova EG, Kasatkin DS. Age-related aspects of multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):62–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604162>

По оценке ВОЗ, к 2030 г. каждый 6-й человек в мире будет старше 60 лет [1]. В недавних эпидемиологических исследованиях показано, что средний возраст в популяции пациентов с рассеянным склерозом (РС) увеличивается. Этому способствуют возможность успешной профилактики обострений и прогрессирования болезни с помощью препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), а также эффективное лечение имеющихся у пациентов сопутствующих заболеваний, в частности сосудистой патологии.

В случае диагностики РС в возрасте старше 50 или 60 лет применяются термины «поздний дебют РС» (*англ.*: late onset MS, LOMS) или «очень поздний дебют РС», (*англ.*: very-late-onset MS, VLOMS) [2].

Среди пациентов РС можно выделить две группы с возрастной спецификой:

- диагноз РС был установлен в раннем взрослом и среднем взрослом возрасте (25–35 и 36–45 лет), пациенты достигли позднего взрослого (46–60 лет) и пожилого (60–74 года) возраста;
- диагноз РС был впервые установлен после 50 или 60 лет (LOMS, VLOMS).

В позднем взрослом и пожилом возрасте на течение РС влияют следующие факторы:

- естественное старение (в том числе накопление возрастной коморбидности);
- старение иммунной системы;
- возраст-ассоциированное.

Естественное старение сопровождается снижением функциональных и биологических возможностей организма. Основные патогенетические процессы — снижение стабильности генома, уменьшение размера теломер, нарушение белкового равновесия в клетках (протеостаза), нарушение распознавания питательных веществ (нутриентов), митохондриальная дисфункция, истощение запаса стволовых клеток, нарушение межклеточного взаимодействия, старение клеток. В результате развивается «возрастная» патология (рак, сахарный диабет, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные болезни) [3].

Старение иммунной системы — это «физиологическое старение» иммунной системы с количественными и функциональными изменениями нативного и адаптивного иммунного ответа. Происходят инволюция тимуса, инверсия индекса CD4/CD8, увеличение количества Т-клеток CD8+ CD28 (маркеры старения, которые появляются при повторной стимуляции клеток антигенами цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ), нарастание титра антител к ЦМВ, снижение пролиферации Т-клеток и пула наивных Т- и В-лимфоцитов, снижение аутофагии (механизма устранения дебриса). Зна-

чимый дисбаланс в иммунной системе регистрируется обычно после 65 лет. В результате повышается восприимчивость к инфекциям, уменьшается ответ на вакцинацию, нарастает риск аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний [4].

Возраст-ассоциированное воспаление, связанное с возрастом, возникает из-за повышенного старения клеток во многих тканях, а также возрастных изменений костного мозга и клеток врожденного и адаптивного иммунитета. В совокупности это приводит к неоправданно высокому уровню асептического воспаления, сопровождающегося секрецией цитокинов, служащих его маркерами [5].

В основе воспалительного старения лежит хроническое воспаление слабой степени выраженности, которое сопровождается повышением пула провоспалительных макрофагов и микроглии, сдвигом субпопуляций НК-клеток к провоспалительному фенотипу, повышением склонности к воспалительным заболеваниям, накоплением аутоантигенов, нарушением механизмов их удаления, развитием аутоиммунной агрессии, нарушением механизмов иммунной толерантности и распознавания «свой-чужой» [4].

При РС перечисленные процессы имеют некоторые особенности.

При воспалительном старении снижается реакция Т-лимфоцитов CD8+ на В-клетки, инфицированные ЦМВ, что приводит к снижению количества «обученных против ЦМВ» Т-лимфоцитов. Накопление в ЦНС старых нейронов и глиальных клеток с нарушенным механизмом аутофагии и клиренса нейротоксичных белков ведет к развитию нейродегенеративных изменений [4].

Иммунное старение при РС регистрируется раньше, чем в целом в популяции. Появляются Т-лимфоциты — маркеры старения в области очагов демиелинизации, возникают признаки ранней дисфункции тимуса; накапливаются возраст-ассоциированные В-лимфоциты (ABCs), в крови повышается уровень антител IgG к ЦМВ [4, 6, 7].

По данным анализа цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), при РС в более раннем возрасте (от 54 до 65 лет) выявляется лиганд рецептора программируемой клеточной гибели (Programmed Death-Ligand 1, PD-L1), снижается уровень маркеров воспаления в ЦСЖ, матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9) и хемокинового лиганда CXCL13 (C-X-C motif chemokine) [8, 9].

При гистологических исследованиях выявлено, что в позднем возрасте при РС изменяется соотношение разных видов очагов: снижается количество активных очагов с острым воспалением и большим количеством макрофагов и нарастает количество неактивных и «тлеющих» оча-

гов. «Тлеющие» очаги считаются маркерами хронического воспаления слабой степени выраженности, ассоциированы с переходом в прогрессирующее течение и нарастанием инвалидизации [2, 10, 11].

Очаги при РС практически всегда расположены недалеко от мелких сосудов, чаще венул, поэтому в формировании «тлеющих» очагов могут принимать значительное участие сосудистые механизмы, в том числе — эндотелиальной дисфункции [12—14]. Таким образом, в старшем возрасте механизмы сосудистого поражения при РС изменяются, становятся ближе к классической модели эндотелиальной дисфункции, наблюдающейся при большинстве сосудистых заболеваний [14].

В связи с этими новыми данными возникает потребность в пересмотре критериев активности РС по данным нейровизуализации. Стандартные протоколы МРТ, нацеленные на поиск активного воспаления, становятся менее чувствительными у пациентов позднего возраста. Возможными маркерами для определения динамики состояния пациента могут быть следующие МР-признаки: накопление железа по периферии «тлеющих» очагов, уменьшение объема очагов (атрофия в зоне перивентрикулярных очагов), наличие эктопических лимфоидных В-клеточных фолликулов, нарастание количества корковых очагов, диффузная атрофия головного мозга и атрофия коры головного мозга, локальная атрофия таламуса, атрофия спинного мозга, в том числе его серого вещества [2, 15, 16]. Скорость атрофии таламуса более выражена при РС по сравнению с контролем ($-0,71\%$ в год против $-0,28\%$), атрофия таламуса выявляется у пациентов во всех периодах заболевания, причем наименьший объем таламуса обнаруживается при прогрессирующем течении [17]. Атрофия шейного отдела спинного мозга считается ранним признаком прогрессирующего течения и не зависит от наличия очагов демиелинизации в шейном отделе [18]. Перечисленные изменения чаще всего ассоциированы с нарастанием симптомов инвалидизации, которое связано не только с самим РС, но и с коморбидной сосудистой патологией, одним из проявлений процессов воспалительного старения [19, 20].

Цель исследования — оценить эпидемиологию и клинические особенности пациентов РС в позднем взрослом и пожилом возрасте.

Материал и методы

Проанализированы данные регистра РС Научно-образовательного центра изучения демиелинизирующих заболеваний Ярославского государственного медицинского университета (Ярославль) за 12 лет. В регистре имеется информация о 1138 пациентах с РС, из них 285 (25%) в возрасте старше 55 лет, 103 (9,1%) — старше 65 лет.

Критерии включения: диагноз РС, достоверный по критериям W. McDonald (2010, 2017); возраст дебюта 50 лет и старше; в течение прошедшего года были выполнены неврологический осмотр и МРТ головного мозга;

Критерии не включения: другие имеющиеся заболевания — неврологические, онкологические, аутоиммунные, инфекционные, психиатрические.

Для оценки степени выраженности неврологического дефицита использовались шкалы повреждения функциональных систем J. Kurtzke (FS), расширенная шкала стату-

са инвалидизации Expanded Disability Status Scale (EDSS). МРТ головного мозга с контрастным усилением выполнялась на МР-сканере Siemens Essenza с магнитной индукцией 1,5 Тл.

В настоящий статистический анализ включены данные о 25 (4% из общей выборки больных с РС) пациентах (средний возраст 63 года, возраст дебюта 51 год [50; 54], средний балл EDSS 5,5 [3,5; 6], средняя длительность заболевания 11 лет [9; 14]). В группу сравнения были включены 20 пациентов с дебютом РС в возрасте до 30 лет, средний возраст больных 28 лет [26; 32], возраст дебюта 19,5 года [18; 23], EDSS 3 балла [2,5; 4,5], длительность заболевания 7 лет [5; 11]. Гендерных различий не отмечалось, в основной группе было 4 (16%) мужчины, в группе сравнения — 6 (30%).

Для статистического анализа полученных результатов использовался программный пакет Stattech, вычислялись медиана, интерквартильный размах ($Me [Q_1; Q_3]$), применялись критерии Манна—Уитни (U), Фишера, метод Спирмена (R). Критический уровень значимости составлял $p < 0,05$.

Результаты

По данным регистра Ярославской области, поздний (после 50 лет) дебют зафиксирован у 18,3% пациентов, очень поздний (после 60 лет) — у 5,2%.

У пациентов с поздним дебютом чаще встречался вторично-прогрессирующий тип течения РС (10 (40%) и 4 (20%) пациента двух групп соответственно), реже — ремиттирующий тип (13 (52%) и 16 (80%) пациентов соответственно). Данные различия не достигли статистической достоверности из-за небольшого размера выборки.

Среди дебютных симптомов в позднем возрасте двигательные нарушения отмечались у 12 (48%) пациентов, достоверно чаще, чем в группе сравнения (3 (15%) больных, $p = 0,02$), координаторные (32%) и зрительные (25%) симптомы. В группе сравнения преобладали зрительные (40%) и стволовые (25%) расстройства (**рис. 1**).

Структура неврологических нарушений у пациентов в сравниваемых группах представлена на **рис. 2**. Отмечалось более частое наличие двигательных нарушений у больных с поздним дебютом РС, а также у больных группы сравнения чаще встречались зрительные нарушения, но данные различия не достигли статистической достоверности.

Пациенты с поздним дебютом чаще имели дистанцию ходьбы < 120 м, чем больные в группе сравнения (12 (48%) больных против 3 (15%) больных, $p = 0,02$) (**рис. 3**).

При оценке результатов МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга отличий по частоте обнаружения активных очагов на МРТ не отмечено. Однако наблюдалась тенденция более высокой частоты встречаемости очагов в спинном мозге у пациентов с поздним дебютом РС (18 (72%) больных против 11 (55%) больных, $p = 0,24$) (**рис. 4**).

При анализе ответа на лечение у больных с поздним дебютом РС чаще, чем в группе сравнения, была отмечена неэффективность ПИТРС 1-й линии (11 (44%) пациентов против 6 (30%) пациентов, $p = 0,3$). Но полученные результаты требуют дальнейшего уточнения, так как различия не достигли статистической значимости (**рис. 5**).

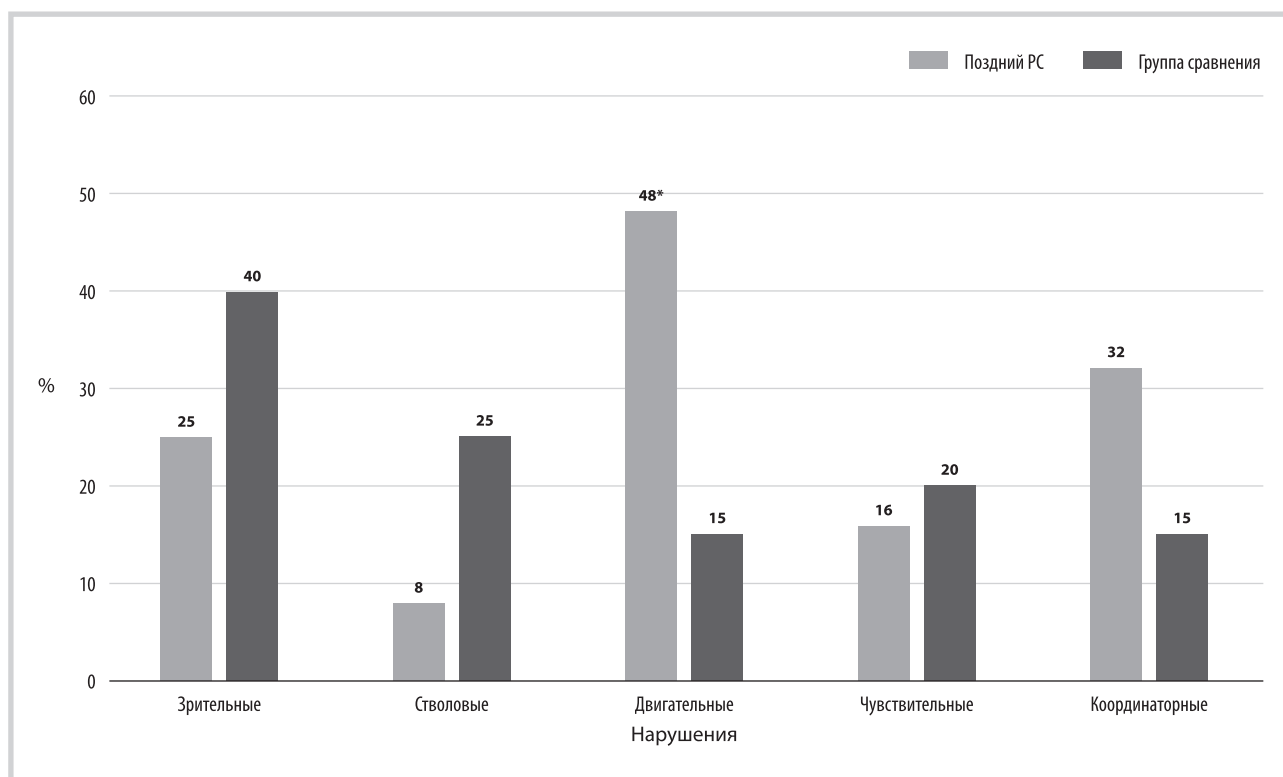


Рис. 1. Дебютные симптомы РС.

Различие по наличию двигательных нарушений в дебюте при позднем РС статистически значимо, * — $p=0,02$.

Fig. 1. First symptoms of MS.

The difference in the presence of motor signs at the onset of late MS is statistically significant, * — $p=0.02$.

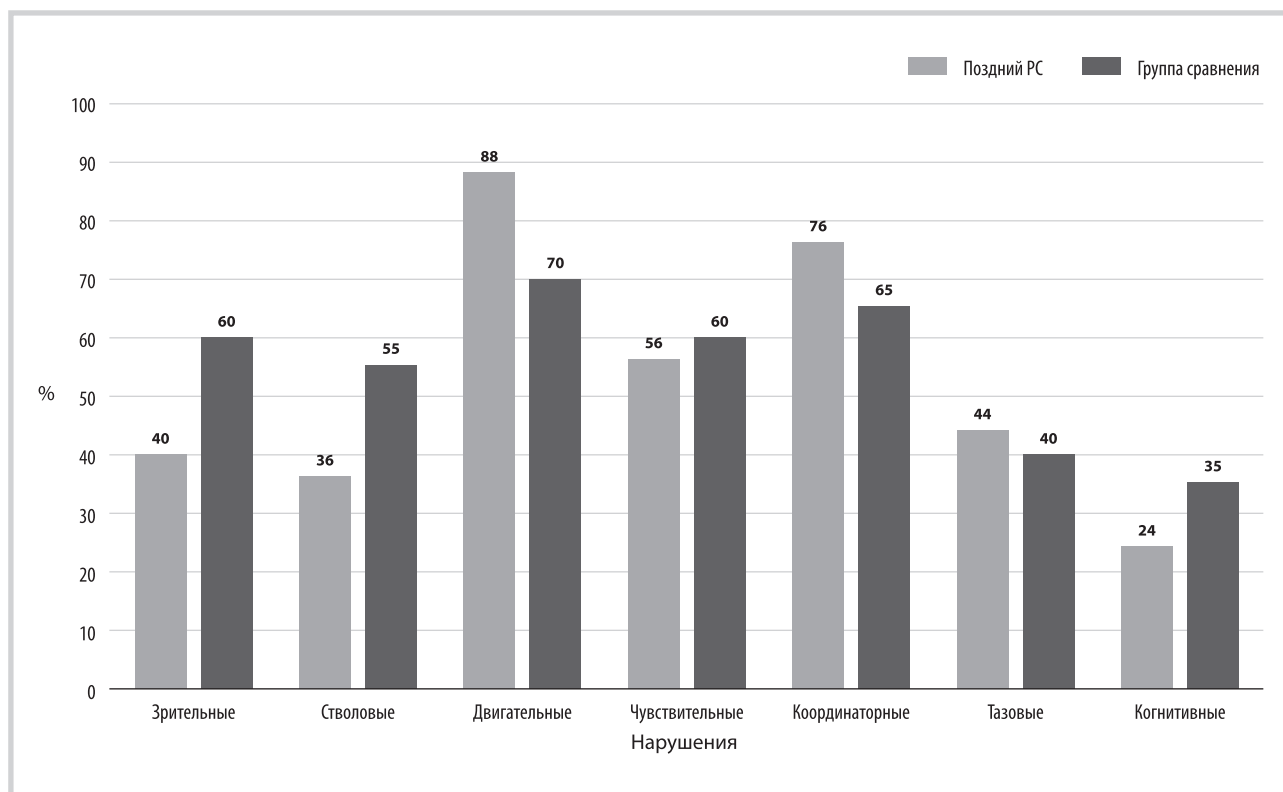


Рис. 2. Неврологические нарушения в сравниваемых группах.

Fig. 2. Neurological disorders in the compared groups.

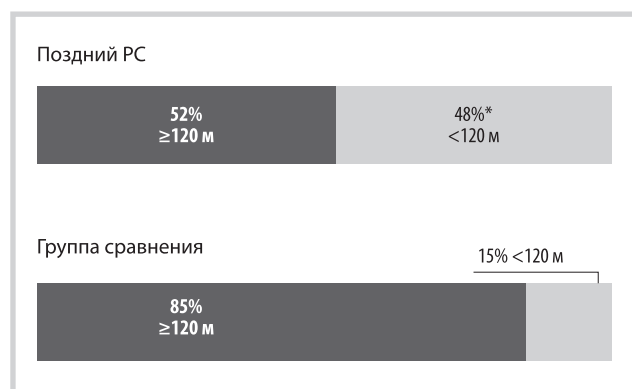


Рис. 3. Дистанция ходьбы у пациентов сравниваемых групп.
Различия между группами по доле пациентов с короткой дистанцией ходьбы статистически значимы, * — $p=0,02$.

Fig. 3. Walking distance in patients of the compared groups.
Differences between groups in the proportion of patients with short walking distance were statistically significant, * — $p=0.02$.

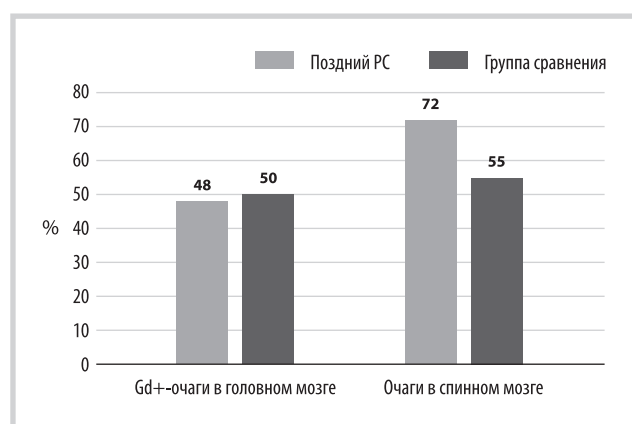


Рис. 4. Особенности МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга у пациентов сравниваемых групп.
GD+-очаги — очаги, накапливающие гадолиний-содержащее контрастное вещество, посчитанные в режиме T1.

Fig. 4. Brain and cervical spinal cord MRI findings in patients of the compared groups.
GD+-lesions — lesions that uptake gadolinium-based contrast medium, calculated in T1 mode.

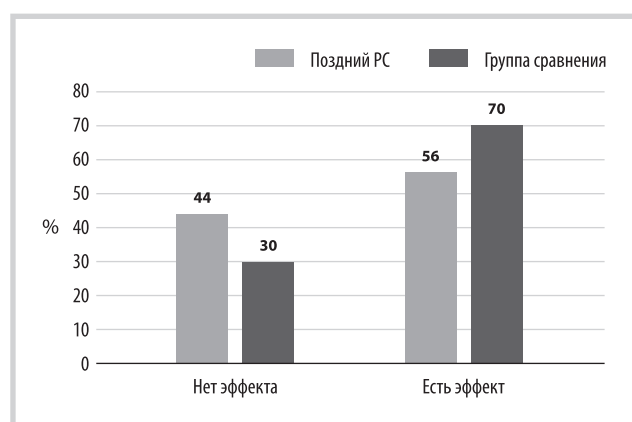


Рис. 5. Эффективность ПИТРС 1-й линии при позднем дебюте РС.
Fig. 5. The effectiveness of first-line DMTs in patients with late-onset MS.

Обсуждение

По данным литературы, поздний дебют РС регистрируется у 3,4—10% пациентов, очень поздний — у 0,5%. В настоящем исследовании поздний и очень поздний дебют выявлены несколько чаще.

По наблюдениям разных авторов, среди пациентов с поздним дебютом 49,8% имеют ремиттирующее течение, во всей популяции больных РС ремиттирующее течение отмечается у 85%. У пациентов с дебютом в 50 лет в 3 раза чаще регистрируется прогрессирующий тип течения, чем при дебюте в возрасте 20—30 лет [2, 21]. В нашей популяции также чаще встречается прогрессирующий тип (без статистической значимости отличий).

Известно, что при прогрессирующем РС нарастание инвалидизации идет преимущественно из-за усиления двигательных нарушений. В нашем исследовании также выявлено более быстрое нарастание инвалидизации на основании снижения дистанции ходьбы. Несмотря на более поздний дебют самого заболевания, скорость накопления неврологического дефицита не отличалась от пациентов с классическим возрастом дебюта заболевания. Тенденция снижения дистанции ходьбы, наиболее вероятно, связана также с прогрессированием двигательных нарушений и может быть объяснена проявлением процессов воспалительного старения в позднем возрасте.

Выявленная тенденция снижения эффективности лечения, наиболее вероятно, связана с тем, что у возрастных пациентов в связи с проявлениями механизмов старения преобладают нейродегенерация, низкой интенсивности воспаление и нейровоспаление, а не механизмы аутоиммунного воспаления, которые в первую очередь и являются «мишенью» для ПИТРС 1-й линии. Также не изучен профиль безопасности различных ПИТРС с учетом иммунного старения, что может затруднить выбор оптимального препарата для лечения РС.

При ведении пациентов с РС возникают следующие сложности:

- проведение дифференциальной диагностики при дебюте РС в позднем возрасте;
- объективная оценка изменений МРТ затруднена, так как снижается количество активных очагов, нарастает количество сливных очагов, параллельно развиваются сосудистые и атрофические изменения;
- коморбидные соматические и неврологические заболевания могут влиять на течение РС;
- тактика применения ПИТРС с учетом возраста (первичное назначение, контроль эффективности и безопасности, смена препарата, отмена лечения);
- поддержание соматического здоровья и когнитивных функций у пациента с хроническим неврологическим заболеванием [2].

Имеющихся сведений для планирования тактики ведения пациентов недостаточно, так как вся основная современная информация о рассеянном склерозе и действии ПИТРС была получена во время клинических исследований при наблюдении за пациентами в возрасте 18—55 лет. Общепринятые рекомендации по первичному назначению ПИТРС, смене препарата, окончанию лечения сформулированы на основании опыта лечения пациентов раннего и среднего взрослого возраста (до 45 лет). Данные о пациентах других возрастных групп представлены только в небольших нерандомизированных открытых исследованиях.

Для решения этих вопросов необходимо обратиться к особенностям патогенеза и клиники РС в позднем возрасте.

Пациенты с дебютом в позднем возрасте имеют меньше обострений и меньше активных очагов на МРТ, достигают прогрессирующего течения примерно на 10 лет раньше, чем при дебюте в более раннем возрасте. Увеличение возраста пациента приводит к снижению среднегодового количества обострений (на 2% каждый год), вероятно, за счет угасания локальной воспалительной активности. Восстановление после обострений ухудшается с возрастом. У пациентов позднего возраста радиологически изолированный синдром переходит сразу в первично-прогрессирующий РС [22, 23], что также можно напрямую связать с активизацией процессов воспалительного старения, запускающих переход заболевания в прогрессирующий тип течения.

Возрастные особенности РС необходимо учитывать при назначении терапии. Положительный эффект ПИТРС выявлен у пациентов с высокой выраженностью воспалительного компонента, но в позднем возрасте преобладает нейродегенерация, поэтому остается недостаточно изученным влияние ПИТРС у этой группы пациентов. В позднем возрасте предполагается повышение риска побочных эффектов ПИТРС, а возраст-ассоциированные заболевания могут снижать эффект лечения [22].

Можно выделить следующие ключевые аспекты, на которые необходимо обращать внимание при ведении пациентов позднего возраста [24–26]:

- эффекты ПИТРС у больных старше 55 лет не изучены;
- рекомендуется назначение терапии по базовым алгоритмам;
- снижение иммунитета у пожилых пациентов может повышать иммуносупрессивные эффекты терапии;
- ожидается более высокий риск развития инфекционных осложнений и онкологических заболеваний;
- важно учитывать коморбидность при назначении ПИТРС и оценивать дополнительно функцию почек, печени, концентрацию белков плазмы крови;
- по данным регрессионного анализа можно прогнозировать отсутствие эффективности ПИТРС на замедление прогрессирования инвалидизации «усредненного» пациента старше 53 лет;
- пожилой возраст является фактором риска развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии во время терапии ПИТРС.

В клинической практике обязательно руководствуются действующими инструкциями к препаратам, размещенными на сайте <https://grls.rosminzdrav.ru>. В настоящее время в инструкциях имеются следующие ограничения:

- эффективность и безопасность пэгинтерферона бета-1a и глатирамера ацетата не изучались у пациентов старше 65 лет;
- у пациентов старше 65 лет с осторожностью надо применять терифлуномид, финголимод, сипонимод, озанимод, окрелизумаб, кладрибин;
- не рекомендуется применять натализумаб у пациентов старше 65 лет;
- в клинических исследованиях алетмузумаба не участвовали пациенты старше 61 года;
- нет данных о применении диметилфумарата у пациентов старше 65 лет;

— в инструкциях к интерферонам бета-1a нет указаний, связанных с пожилым возрастом.

В связи с повышением доли пожилых пациентов в общей популяции больных РС возникает потребность в поиске средств, замедляющих старение иммунной системы и воспалительное старение. Возможными направлениями могут быть использование сенолитиков, омоложение тимуса и клеток-предшественников. Сенолитические препараты — класс противовозрастных препаратов, которые запускают избирательную гибель пострадавших клеток. На стадии исследования находятся комбинация дазатиниб+кверцетин, снижающая накопление старых клеток, навитоклакс (ABT263), который запускает апоптоз в старых гемопоэтических клетках костного мозга, и группа препаратов, стимулирующих регенерацию костного мозга (рапамицин, CASIN, TN13, SB203580). Имеются сведения о положительном влиянии метформина на клетки-предшественники олигодендроцитов, микроглии и моноцитов, улучшается ответ клеток на сигналы к дифференцировке, увеличивается количество зрелых клеток, ремиелинизация становится более эффективной [3, 27].

Заключение

С учетом данных литературы и собственных наблюдений, можно сделать вывод о том, что пока далеко не все «возрастные» аспекты РС являются хорошо изученными. Постепенно накапливаются данные о связи патогенетической терапии РС с возрастом пациентов, в том числе с учетом различной коморбидной патологии. Но далеко не всегда принимаются во внимание при ведении пациентов даже те особенности, которые уже известны, поскольку отсутствуют четкие клинические рекомендации, учитывающие не только тип течения заболевания, но и возраст пациентов.

Основными направлениями оптимизации ведения пациентов стоит обозначить модификацию критериев диагностики РС в позднем возрасте, изучение влияния ПИТРС в условиях присоединения возрастной патологии, поиск лабораторных маркеров включения механизмов нейродегенерации, поиск терапевтических мишеней для патогенетической терапии в позднем возрасте, формулировку четких рекомендаций по применению ПИТРС в разных возрастных группах пациентов.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Спирин Н.Н.; сбор и обработка материала — Киселева Е.В., Спирина Н.Н., Касаткин Д.С.; статистический анализ данных — Киселева Е.В., Спирина Н.Н.; написание текста — Киселева Е.В., Шипова Е.Г.; научное редактирование — Спирин Н.Н.

Authors contribution: study design and concept — Spirin N.N.; data collection and processing — Kiseleva E.V., Spirina N.N., Kasatkin D.S.; statistical analysis — Kiseleva E.V., Spirina N.N.; text writing — Kiseleva E.V., Shipova E.G.; scientific editing — Spirin N.N.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organisation (WHO). *Ageing and Health*. September 1, 2024. Accessed May 29, 2025. 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
2. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak K, et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(6):329-342. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0183-3>
3. Dema M, Eixarch H, Villar L, et al. Immunosenescence in multiple sclerosis: the identification of new therapeutic targets. *Autoimmun Rev*. 2021;20(9):102893. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102893>
4. Wikby A, Ferguson M, Forsey R, et al. An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life: impact of allostatic load in Swedish octogenarian and nonagenarian humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(5):556-565. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.5.556>
5. Teissier T, Boulanger E, Cox LS. Interconnections between Inflammation and Immunosenescence during Ageing. *Cells*. 2022;11(3):359. <https://doi.org/10.3390/cells11030359>
6. Broux B, Mizze MR, Vanheusden M, et al. IL-15 amplifies the pathogenic properties of CD4+CD28- T cells in multiple sclerosis. *J Immunol*. 2015;194:2099-2109. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401547>
7. Broux B, Pannemans K, Zhang X, et al. CX(3)CR1 drives cytotoxic CD4(+) CD28(-) T cells into the brain of multiple sclerosis patients. *J Autoimmun*. 2012;38(1):10-19. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.11.006>
8. Picón C, Tejeda-Velarde A, Fernández-Velasco JI, et al. Identification of the Immunological Changes Appearing in the CSF During the Early Immunosenescence Process Occurring in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2021;12:685139. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.685139>
9. Khademi M, Dring AM, Gilthorpe JD, et al. Intense inflammation and nerve damage in early multiple sclerosis subsides at older age: a reflection by cerebrospinal fluid biomarkers. *PLoS One*. 2013;8(5):e63172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063172>
10. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol*. 2015;78(5):710-721. <https://doi.org/10.1002/ana.24497>
11. Hemond CC, Reich DS, Dundamadappa SK. Paramagnetic Rim Lesions in Multiple Sclerosis: Comparison of Visualization at 1.5-T and 3-T MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2022;219(1):120-131. <https://doi.org/10.2214/AJR.21.26777>
12. Tanaka R, Iwasaki Y, Koprowski H. Ultrastructural studies of perivascular cuffing cells in multiple sclerosis brain. *Am J Pathol* 1975;81(3):467-478. Accessed May 29, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2032346/>
13. Cannella B, Raine CS. The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 1995;37(4):424-435. <https://doi.org/10.1002/ana.410370404>
14. Спирина Н.Н., Спирин Н.Н., Киселева Е.В. и др. Гомоцистеин и маркеры эндотелиальной дисфункции при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(7-2):90-93. Spirina NN, Spirin NN, Kiseleva EV, et al. Homocysteine and markers of endothelial dysfunction in multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(7-2):90-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112107290>
15. Абрамова А.А., Закройщикова И.В., Кротенкова И.А. и др. Эктопические лимфоидные В-клеточные фолликулы при рассеянном склерозе: роль в патогенезе заболевания и прогностическая значимость. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(10-2):21-27. Abramova AA, Zakroyshchikova IV, Krotchenkova IA, et al. B-cell follicles in multiple sclerosis: a role in the pathogenesis and prognostic value. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10-2):21-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910221>
16. Bagnato F, Hametner S, Yao B, et al. Tracking iron in multiple sclerosis: a combined imaging and histopathological study at 7 Tesla. *Brain*. 2011;134(Pt 12):3602-3615. <https://doi.org/10.1093/brain/awr278>
17. Azevedo CJ, Cen SY, Khadka S, et al. Thalamic atrophy in multiple sclerosis: A magnetic resonance imaging marker of neurodegeneration throughout disease. *Ann Neurol*. 2018;83(2):223-234. <https://doi.org/10.1002/ana.25150>
18. Zeydan B, Gu X, Atkinson EJ, et al. Cervical spinal cord atrophy: An early marker of progressive MS onset. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;5(2):e435. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000435>
19. Dwyer MG, Bergsland N, Ramasamy DP, et al. Atrophied Brain Lesion Volume: A New Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging*. 2018;28(5):490-495. <https://doi.org/10.1111/jon.12527>
20. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain*. 2012;135(Pt 10):2952-2961. <https://doi.org/10.1093/brain/awt246>
21. Lunde HMB, Assmus J, Myhr KM, et al. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(8):621-625. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315238>
22. Correale J, Ysraelit MC. Multiple Sclerosis and Aging: The Dynamics of Demyelination and Remyelination. *ASN Neuro*. 2022;14: 17590914221118502. <https://doi.org/10.1177/17590914221118502>
23. Tutuncu M, Tang J, Zeid NA, et al. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19:188-98. <https://doi.org/10.1177/1352458512451510>
24. Awad A, Stüve O. Multiple sclerosis in the elderly patient. *Drugs Aging*. 2010;27(4):283-294. <https://doi.org/10.2165/11532120-000000000-00000>
25. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, et al. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Front Neurol*. 2017;8:577. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00577>
26. Sharma K, Tolaymat S, Yu H, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in anti-CD20 and other monoclonal antibody (mAb) therapies used in multiple sclerosis: A review. *J Neurol Sci*. 2022;443:120459. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120459>
27. Neumann B, Baror R, Zhao C, et al. Metformin Restores CNS Remyelination Capacity by Rejuvenating Aged Stem Cells. *Cell Stem Cell*. 2019;25(4):473-485.e8. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.08.015>

Поступила 14.01.2026

Received 14.01.2026

Принята к печати 29.01.2026

Accepted 29.01.2026

Тикозные гиперкинезы у детей в Республике Узбекистан

© Зайнутдинхужа Фазлиддинхужа угли Сайфитдинхужаев¹, Наталья Григорьевна Жукова¹,
Дилором Абдусаламовна Нурматова²

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ГБУЗ «Городская детская клиническая больница №1» Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

Резюме

Цель исследования. Изучить семиотику различных форм тикозных гиперкинезов в детской популяции Республики Узбекистан.

Материал и методы. В исследование включены 236 пациентов с различными формами тикозных гиперкинезов, проходивших лечение в отделении детской неврологии ГКБ №1 (Ташкент, Узбекистан) в период с 2015 по 2025 г. Все пациенты были распределены в три группы: 1-я группа — 72 пациента с транзиторными тиками (16 (22,2%) девочек и 56 (77,8%) мальчиков); 2-я группа — 129 пациентов с хроническими тиками (29 (22,5%) девочек и 100 (77,5%) мальчиков); 3-я группа — 35 пациентов с синдромом Жили де ля Туретта (5 (14,3%) девочек и 30 (85,7%) мальчиков). Всем участникам исследования проведено комплексное клиничко-неврологическое обследование. Для объективной оценки тяжести тиков использовалась шкала Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS).

Результаты. Распространенность тиков среди мальчиков в 3,7 раза превышает таковую среди девочек. При транзиторных тиках у 59,7% пациентов вовлекается одна мышечная группа, у 22,3% — две и у 18% — три. При хронических тиках у 21,7% пациентов вовлекается одна группа мышц, у 58,9% — две, у 18,6% — три и у 0,8% — четыре и более. У 97% пациентов с синдромом Жили де ля Туретта отмечалось вовлечение трех мышечных групп, у 3% — четырех и более. Вокальные тики были обнаружены исключительно при синдроме Жили де ля Туретта. Тяжесть тиков, оцениваемая по шкале YGTSS, статистически значимо различалась между всеми группами: максимальные значения наблюдались при синдроме Жили де ля Туретта (75,9±7,8 балла), промежуточные — при хронических тиках (44,5±11,9 балла), минимальные — при транзиторных тиках (31,4±7,9 балла). Перинатальное поражение ЦНС не оказывало значимого влияния на тяжесть тиков ни в одной из исследуемых групп.

Заключение. Результаты исследования показали, что пациенты с хроническими тиками составили большинство в сравнении с группами транзиторных тиков и синдрома Жили де ля Туретта. Выявлено статистически значимое увеличение тяжести тиков от транзиторных форм к синдрому Жили де ля Туретта. При этом достоверной связи между перинатальным поражением ЦНС и выраженностью тикозных гиперкинезов не установлено, независимо от клинической формы расстройства.

Ключевые слова: тикозные гиперкинезы, транзиторные тики, хронические тики, синдром Жили де ля Туретта, детская неврология, перинатальное поражение центральной нервной системы.

Информация об авторах:

Сайфитдинхужаев З.Ф. — <https://orcid.org/0009-0007-2184-2708>; e-mail: sayfutdinxodjaev2002@gmail.com

Жукова Н.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-6547-6622>; e-mail: zhukova.ng@ssmu.ru

Нурматова Д.А. — <https://orcid.org/0009-0002-2031-8940>; e-mail: okhunbaev@gmail.com

Автор, ответственный за переписку: Сайфитдинхужаев З.Ф. — e-mail: sayfutdinxodjaev2002@gmail.com

Как цитировать:

Сайфитдинхужаев З.Ф., Жукова Н.Г., Нурматова Д.А. Тикозные гиперкинезы у детей в Республике Узбекистан. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):69–76. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604169>

Tic hyperkinesis in children in the Republic of Uzbekistan

© Z.F. Sayfitdinkhuzhaev¹, N.G. Zhukova¹, D.A. Nurmatova²

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²City Children's Clinical Hospital No. 1, Tashkent, Uzbekistan

Abstract

Objective. To study the semiotics of various forms of tic hyperkinesis in the children's population of the Republic of Uzbekistan.

Material and methods. The study included 236 patients with various forms of tic hyperkinesis who were treated at the Department of Pediatric Neurology of the City Clinical Hospital No. 1 (Tashkent, Uzbekistan) between 2015 and 2025. All patients were divided into three groups: Group 1 included 72 patients with transient tics (16 (22.2%) girls and 56 (77.8%) boys); Group 2 included 129 patients with chronic tics (29 (22.5%) girls and 100 (77.5%) boys); Group 3 included 35 patients with Gilles de la Tourette syndrome (5 (14.3%) girls and 30 (85.7%) boys). All study participants underwent a comprehensive clinical and neurological examination. The Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) was used to objectively assess tic severity.

Results. The prevalence of tics among males is 3.7 times higher than that among females. In transient tics, 59.7% of patients involved a single muscle group, 22.3% involved two groups, and 18% involved three groups. In chronic tics, 21.7% involved a single muscle group, 58.9% involved two groups, 18.6% involved three groups, and 0.8% involved four or more groups. In 97% of patients with Gilles de la Tourette syndrome, three muscle groups were involved, and in 3%, four or more groups. Vocal tics were observed only in patients with Gilles de la Tourette syndrome. The severity of tics, assessed by the YGTSS scale, statistically significantly differed across groups: the highest values were observed in patients with Gilles de la Tourette syndrome (75.9 ± 7.8 points), intermediate in those with chronic tics (44.5 ± 11.9 points), and minimal in subjects with transient tics (31.4 ± 7.9 points). Perinatal CNS injury did not significantly affect tic severity in either study group.

Conclusion. The study results showed that patients with chronic tics accounted for the majority, followed by those with transient tics and those with Gilles de la Tourette syndrome. A statistically significant increase in the severity of tics from transient forms to Gilles de la Tourette syndrome was revealed. However, no significant association between perinatal CNS injury and the severity of tic hyperkineses was found, regardless of the clinical form of the disorder.

Keywords: tic hyperkineses, transient tics, chronic tics, Gilles de la Tourette syndrome, pediatric neurology, perinatal injury of the central nervous system.

Information about the authors:

Sayfitdinkhuzhaev Z.F. — <https://orcid.org/0009-0007-2184-2708>; e-mail: sayfutdinxodjaev2002@gmail.com

Zhukova N.G. — <https://orcid.org/0000-0001-6547-6622>; e-mail: zhukova.ng@ssmu.ru

Nurmatova D.A. — <https://orcid.org/0009-0002-2031-8940>; e-mail: okhunbaev@gmail.com

Corresponding author: Sayfitdinkhuzhaev Z.F. — e-mail: sayfutdinxodjaev2002@gmail.com

To cite this article:

Sayfitdinkhuzhaev ZF, Zhukova NG, Nurmatova DA. Tic hyperkineses in children in the Republic of Uzbekistan. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):69–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604169>

Тикозные гиперкинезы представляют собой одну из наиболее распространенных форм двигательных расстройств в детском возрасте, патогенетически связанную с нарушением функции экстрапиримидной системы [1]. Тики (от *франц.* tic — судорожное подергивание) определяются как внезапные, быстрые, повторяющиеся, неритмичные двигательные акты (моторные тики) или вокализации (вокальные тики). Оба типа тиков разделяются на простые и сложные, хотя четкая граница между этими категориями не всегда очевидна.

Простые моторные тики характеризуются кратковременными, отрывистыми, стереотипными движениями, вовлекающими одну мышечную группу или анатомическую область (например, лицо, шею, плечи или руки) [2]. Наиболее часто вовлекаются орбитальная и оральная области, далее следуют шея и конечности; стопы и аксиальные структуры поражаются значительно реже [2, 3]. К типичным проявлениям относятся моргание, закрывание глаз, открывание рта, кивательные движения шей, пожимание плечами. Сложные моторные тики представляют собой координированные, последовательные движения, вовлекающие несколько мышечных групп и нередко имитирующие целенаправленные действия. Примеры включают: постукивания, взмахи руками, удары ногами, прыжки, эхопраксию (повторение чужих жестов) и копропраксию (воспроизведение непристойных или социально неадекватных действий).

Простые вокальные тики — бессмысленные звуки, издаваемые движением воздуха через нос, рот или горло (кашель, прочищение горла, хрюканье, имитация звуков животных и шелканье языком). Сложные вокальные тики вовлекают несколько групп мышц и характеризуются выкрикиваниями слов, фраз или целых предложений. Примерами являются крики и вопли, эхолалия (повторение слов другого человека) и копролалия (произношение социально неприемлемых выражений) [1–4].

Тикозные гиперкинезы по клинической картине принято разделять на 3 вида: транзиторные тики, хронические тики и синдром Жили де ля Туретта [1, 3]. Согласно критериям МКБ-10, для верификации диагноза «транзиторные тики» требуется наличие тикозных гиперкинезов, сохраняющихся не более 12 мес, которые проявляются в виде подмигивания, лицевых гримас или подергиваний головы. Хронические тики могут быть моторными или вокальными (вокализмы), но не в виде их сочетания. Тики могут быть единичными или, что наблюдается чаще, множественными и сохраняться на протяжении более 12 мес. Синдром Жили де ля Туретта диагностируется при наличии в анамнезе или в настоящее время множественных моторных тиков и одного или нескольких вокальных тиков, при этом не требуется, чтобы оба типа симптомов проявлялись одновременно [3, 4].

Тики обычно начинаются в возрасте от 3 до 8 лет [4]. Первые симптомы обычно представляют собой простые двигательные тики, вовлекающие мышцы лица, головы или шеи. Со временем тики распространяются в rostrocaudальном направлении [5]. Если тики сохраняются более 1 года (т.е. переходят в группу хронических), их тяжесть обычно достигает пика в возрасте 8–12 лет. Первые вокальные тики возникают в среднем через несколько лет после начала двигательных тиков и обычно представляют собой простые вокальные тики (протишение горла или шмыганье носом) [5]. Тики могут временно усиливаться при психологическом (при стрессе, тревоге, волнении, гневе) или физическом (при усталости, недосыпании и соматических заболеваниях) напряжении и изменениях окружающей среды. Эти обострения являются временными и регрессируют после устранения причины [4]. Традиционно считается, что большинство тиков проходит само по себе в течение нескольких месяцев [1–3]. Однако более чем у 50% пациентов с хроническими тиками и более 85% пациентов с синдромом Жили де ля Туретта симптомати-

ка не регрессирует во взрослом возрасте [6]. Именно поэтому важно уметь правильно и своевременно лечить тики еще в детском возрасте.

Таким образом, высокая значимость адекватной и своевременной терапии тикозных гиперкинезов в педиатрической практике обуславливает необходимость проведения новых исследований в данной области. На текущий момент последним крупным исследованием тикозных гиперкинезов в узбекской популяции остается монография профессора Ш.Ш. Шамансурова «Тикозные гиперкинезы у детей и подростков», опубликованная еще в 1985 г. Настоящее исследование призвано восполнить образовавшийся за последние десятилетия научный пробел.

Цель исследования — изучить семиотику различных форм тикозных гиперкинезов в детской популяции Республики Узбекистан.

Материал и методы

В исследование включены 236 пациентов с различными формами тикозных гиперкинезов, проходивших лечение в отделении детской неврологии ГДКБ №1 (Ташкент, Узбекистан) в период с 2015 по 2025 г. (табл. 1). Пациенты были распределены в 3 группы: 72 пациента с транзиторными тиками (F95.0 по МКБ-10; 8A05.03 по МКБ-11), 16 (22,2%) девочек и 56 (77,8%) мальчиков; 129 пациентов с хроническими тиками (F95.1 по МКБ-10; 8A05.01 по МКБ-11), 29 (22,5%) девочек и 100 (77,5%) мальчиков; 35 пациентов с синдромом Жили де ля Туретта (F95.2 по МКБ-10; 8A05.00 по МКБ-11), 5 (14,3%) девочек и 30 (85,7%) мальчиков.

Для каждого пациента заполнялась индивидуальная карта наблюдения, содержащая паспортные данные, анамнестические сведения (возраст дебюта тиков, наличие перинатального поражения ЦНС), а также результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования. При сборе анамнеза особое внимание уделяли возрасту манифестации, тяжести и частоте тиков, а также их связи с потенциальными провоцирующими факторами. Во время клинического осмотра, помимо определения формы тикового расстройства, оценивали тяжесть симптоматики по Международной Йельской шкале оценки тиков (YGTSS).

Шкала YGTSS — стандартизированный клинический инструмент, разработанный для оценки тяжести моторных и вокальных тиков у пациентов с тикозными гиперкинезами, включая синдром Туретта. Шкала позволяет количественно оценить выраженность тиков, их влияние на повседневную жизнь пациента и качество жизни. Шкала

состоит из трех основных разделов, которые позволяют оценить тяжесть моторных тиков (количество, частота, интенсивность, сложность, интерференция с деятельностью); тяжесть вокальных тиков (количество, частота, интенсивность, сложность, интерференция с деятельностью); влияние тиков на повседневную активность и качество жизни. Каждый параметр оценивается по шкале от 0 до 5 или от 0 до 10 баллов, что позволяет получить суммарный балл (от 0 до 100, где более высокие значения соответствуют большей тяжести симптомов тика).

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи пакета прикладных программ Statistica 13.0 и Microsoft Office Excel 2017. Для определения нормальности распределения данных применялись критерии Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. При нормальном распределении данные выражались в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение от среднего. Достоверность различий двух групп с нормальным распределением данных определяли с помощью параметрического t -критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Выявление связи между количественными данными проводилось с помощью коэффициента корреляции Спирмена и коэффициента Пирсона.

Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №10005 от 24.02.2025). Всеми родителями (или иными законными представителями) пациентов было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

В ходе анализа количества мышечных групп, вовлеченных в тикозный гиперкинез, установлено, что у пациентов с транзиторными тиками в большинстве (59,7%) случаев патологический процесс ограничивается одной мышечной группой. В подавляющем количестве наблюдений затрагивались круговая мышца глаза, или круговая мышца рта, или большая скуловая мышца, что соответствует простым моторным тикам в области лица и шеи. Две мышечные группы вовлекались в 22,3% случаев, три — в 18%. В то же время при хронических тиках наиболее часто отмечалось вовлечение двух (58,9%), трех (18,6%) и четырех или более (0,8%) групп (табл. 2 и 3).

Следует отметить, что у пациентов с синдромом Жили де ля Туретта в 97,1% случаев в патологический процесс во-

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп

Table 1. General characteristics of the study groups

Диагноз	Мальчики, <i>n</i> (%)	Девочки, <i>n</i> (%)	Средний возраст пациентов (годы, $M \pm \sigma$)	Средний возраст начала тиков (годы, $M \pm \sigma$)	Наличие диагноза перинатального поражения ЦНС в анамнезе, <i>n</i> (%)
Транзиторные тики (<i>n</i> =72)	56 (78)	16 (22)	8,6±3,1	8,3±3,1	27 (37,5)
Хронические тики (<i>n</i> =129)	100 (77,6)	29 (22,4)	10,9±3,2	7,9±2,7	38 (29,4)
Синдром Жили де ля Туретта (<i>n</i> =35)	30 (85,7)	5 (14,3)	10,1±2,6	7,1±2,7	9 (25,7)
Всего	186 (78,8)	50 (21,2)	9,8±2,9	7,7±2,8	74 (31,3)

Таблица 2. Количество мышечных групп, вовлеченных в тиковый гиперкинез
Table 2. Number of muscle groups involved in tic hyperkinesia

Клинические характеристики	Транзиторные тики (n=72)		Хронические тики (n=129)		Синдром Жиля де ля Туретта (n=35)	
	n	%	n	%	n	%
Количество вовлеченных мышечных групп						
1	43	59,7	28	21,7	—	—
2	16	22,3	76	58,9	—	—
3	13	18	24	18,6	34	97,1
4 и более	—	—	1	0,8	1	2,9
Статистический анализ (p; χ^2)						
транзиторные тики	—		<0,0001; 139,8		<0,0001; 139,8	
хронические тики	<0,0001; 139,8		—		<0,0001; 139,8	
синдром Жиля де ля Туретта	<0,0001; 139,8		<0,0001; 139,8		—	

Таблица 3. Семиотика моторных и вокальных тиков
Table 3. Semiotics of motor and vocal tics

Семиотика тиков	Транзиторные тики (n=72)		Хронические тики (n=129)		Синдром Жиля де ля Туретта (n=35)	
	n	%	n	%	n	%
Моторные тики						
моргание	40	55,2	110	85,2	9	25,7
зажмуривание глаз	16	22,6	60	46,7	4	11,4
открытие рта	22	31,4	76	59,8	16	45,7
гримасничанье	14	20,9	71	55,1	10	28,5
запрокидывание головы	13	18,5	49	38,6	15	42,8
повороты головой по типу «нет-нет»	22	30,3	51	40,7	20	57,1
подергивания головой по типу «да-да»	20	28,8	45	35,2	14	40
движения плечами	36	50,8	71	55,6	5	14,2
подергивания кистями рук	—	—	16	12,4	—	—
сгибание и разгибание кисти	—	—	20	15,5	22	62,8
подпрыгивание, приседание	—	—	—	—	8	22,8
сокращение мышц живота	—	—	—	—	6	17,1
Вокальные тики						
навязчивые вдохи	—	—	—	—	4	11,4
кряхтение	—	—	2	1,6	6	17,1
шмыганье носом	—	—	2	1,6	23	65,9
покашливание	—	—	2	1,6	27	77,1
произношение гласных звуков	—	—	—	—	18	51,4
эхолалия	—	—	—	—	5	14,2
копролалия	—	—	—	—	—	—

влекаются не менее трех мышечных групп, а в 2,9% — четыре и более. Это свидетельствует о генерализации тиков с вовлечением нескольких частей тела и подтверждает более тяжелое клиническое течение заболевания (см. табл. 2). При проведении статистического анализа различия в распределении количества мышечных групп, вовлеченных в гиперкинез, между группами оказались статистически значимыми ($\chi^2=139,88$; $p<0,0001$).

Более детальный феноменологический анализ семиотики тиков выявил, что у пациентов с транзиторными

тиками наиболее распространенными проявлениями являются моргание (55,2%) и движения плечами (50,8%), в то время как другие тики наблюдались существенно реже (табл. 3). При хронических тиках наблюдается значительное увеличение частоты всех моторных тиков, особенно: моргания (85,2%), открывания рта (59,8%), гримасничанья (55,1%) и движений плечами (55,6%). При синдроме Жиля де ля Туретта тики характеризуются большей вариабельностью и частотой, включая такие проявления, как сгибание и разгибание кисти (62,8%), повороты головой

по типу «нет-нет» (57,1%), открывание рта (45,7%) и запрокидывание головы назад (42,8%).

В отношении вокальных тиков было установлено, что они полностью отсутствуют у пациентов с транзиторными тиками. При хронических тиках вокальные проявления (шмыганье носом, покашливание, кряхтение) очень редки и встречаются в 1,6% случаев, однако при синдроме Жили де ля Туретта они являются одними из доминирующих симптомов. Так, покашливание встречается у 77,1% пациентов, шмыганье носом — у 65,9%, произношение гласных звуков — у 51,4%, эхолалия — у 14,2%. Во всей выборке пациентов не было зафиксировано ни одного случая копирования (см. табл. 3).

Ключевым показателем тиков является их тяжесть, которая была оценена в каждой из нозологических групп по шкале YGTSS (рис. 1).

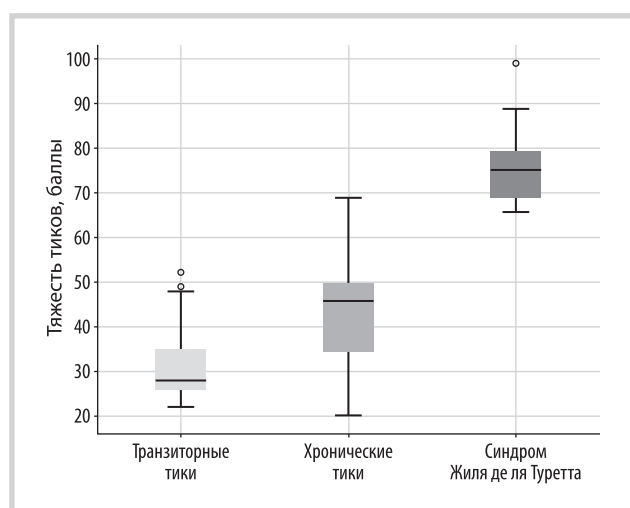


Рис. 1. Тяжесть тиков по шкале YGTSS.

Fig. 1. Severity of tics according to the YGTSS scale.

Средняя тяжесть тиков у пациентов с транзиторными тиками составила $31,4 \pm 7,9$ балла, с хроническими тиками — $44,5 \pm 11,9$ балла, а при синдроме Жили де ля Туретта — $75,9 \pm 7,8$ балла. Для оценки статистической значимости различий был использован однофакторный дисперсионный анализ, который выявил достоверные различия между группами ($p < 0,05$). Таким образом, тяжесть тиков статистически значимо различается в сравниваемых группах. Для уточнения значимости различий между группами был использован множественный сравнительный анализ (табл. 4).

Согласно данным табл. 4, попарное сравнение тяжести тиков между разными нозологическими группами выявило статистически значимые различия ($p < 0,05$), что свидетельствует о градации степени тяжести тикозных гиперкинезов: от минимальных значений у пациентов с транзиторными тиками к максимальным — при синдроме Жили де ля Туретта.

С целью оценки потенциального влияния перенесенных перинатальных поражений ЦНС на выраженность тикозных гиперкинезов был проведен корреляционный анализ во всех трех клинических группах. Сравнительный анализ средней тяжести тиков между пациентами с наличием либо отсутствием перинатального поражения ЦНС в анамнезе проводился с использованием t -критерия Стьюдента. Было установлено, что во всех трех группах отсутствуют достоверные различия в тяжести тиков между пациентами с перинатальным поражением ЦНС и без такового (табл. 5).

Для дальнейшего анализа взаимосвязи между перинатальными поражениями ЦНС и тяжестью тиков были применены параметрический и непараметрический методы статистического анализа — корреляционные анализы Пирсона и Спирмена соответственно.

Результаты статистического анализа не выявили значимых корреляций, что свидетельствует об отсутствии связи между перенесенными органическими поражениями ЦНС и выраженностью клинических проявлений при дан-

Таблица 4. Тест Тьюки для тяжести тиков в каждой исследуемой группе, шкала YGTSS

Table 4. Tukey's test for severity of tics in each study group, YGTSS

Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Разница средних величин	<i>p</i>	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ
Синдром Жили де ля Туретта	Транзиторные тики	−44,52	<0,001	−49,57	−39,48
Синдром Жили де ля Туретта	Хронические тики	−31,42	<0,001	−36,06	−26,78
Транзиторные тики	Хронические тики	+13,1	<0,001	+9,46	16,73

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

Note. ДИ — confidence interval.

Таблица 5. Число пациентов с перинатальным поражением ЦНС в анамнезе и без него с учетом средней степени тяжести тиков

Table 5. Number of patients with and without a history of perinatal CNS injury, including those with the moderate severity of tics

Группа	Число пациентов с перинатальным поражением ЦНС в анамнезе, <i>n</i> (%)	Средняя тяжесть тиков, баллы, $M \pm \sigma$	Число пациентов без перинатального поражения ЦНС в анамнезе, <i>n</i> (%)	Средняя тяжесть тиков, баллы, $M \pm \sigma$	<i>p</i>
Транзиторные тики	25 (36,2)	$30,3 \pm 4,6$	44 (63,8)	$32,0 \pm 5,8$	0,3987
Хронические тики	37 (28,6)	$44,8 \pm 8,1$	92 (71,4)	$44,4 \pm 7,4$	0,8445
Синдром Жили де ля Туретта	8 (22,9)	$73,8 \pm 6,9$	27 (77,1)	$76,5 \pm 7,2$	0,3478

Таблица 6. Результаты корреляционного анализа между наличием в анамнезе перинатального поражения ЦНС и тяжестью тиков
Table 6. Results of the correlation analysis between a history of perinatal CNS injury and the severity of tics

Группа	Тест корреляции Пирсона		Тест корреляции Спирмена	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Транзиторные тики	−0,106	0,38752	−0,171	0,15919
Хронические тики	+0,017	0,84790	+0,041	0,64582
Синдром Жилиа де ля Туретта	−0,150	0,39599	−0,120	0,49729

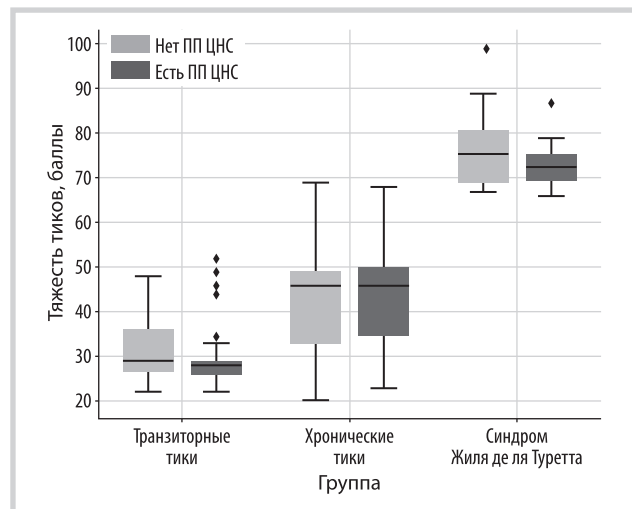


Рис. 2. Тяжесть тиков в зависимости от наличия либо отсутствия перинатального поражения (ПП) ЦНС.

Fig. 2. Severity of tics by the presence or absence of perinatal CNS injury (ПП).

ной форме расстройства (табл. 6). Аналогичная закономерность наблюдалась среди пациентов с хроническими тиками: анализ показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи. Таким образом, наличие перинатальных поражений ЦНС не ассоциировано с усилением симптоматики при хронической форме тикозных гиперкинезов. У пациентов с синдромом Туретта результаты анализа также подтверждают отсутствие статистически значимой связи между перинатальными поражениями ЦНС и тяжестью гиперкинезов (рис. 2).

Таким образом, статистический анализ не выявил достоверных корреляций между наличием перинатальных поражений ЦНС в анамнезе и тяжестью тикозных гиперкинезов, независимо от клинической формы расстройства.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования представляют важные клинко-неврологические особенности тикозных гиперкинезов в детской популяции Узбекистана. Проведенный анализ выявил ряд закономерностей, согласующихся с международными данными, а также некоторые специфические аспекты. Обращает на себя внимание значительное преобладание пациентов мужского пола с тикозными гиперкинезами (78,8% случаев). Это согласуется с данными многочисленных отечественных и зарубежных исследований, подтверждающих более высокую распространенность

тиков у лиц мужского пола [1, 5–8]. Предполагается, что данный половой диморфизм может быть обусловлен влиянием андрогенов на развитие нейротрансмиссивных систем в критические периоды нейроонтогенеза, что повышает уязвимость мальчиков к развитию гиперкинезов [6–8]. Выявленное преобладание мальчиков во всех клинических группах (3,7:1) соответствует глобальным эпидемиологическим закономерностям тикозных расстройств [1, 5–8]. Высокая распространенность хронических тиков в выборке (54,7%) может отражать особенности обращения за медицинской помощью в регионе.

Средний возраст пациентов в обследованной когорте составил $10,1 \pm 2,5$ года, а возраст дебюта тиков — $7,9 \pm 3,2$ года, что соответствует результатам эпидемиологических исследований: большинство авторов указывает на типичное начало заболевания в возрасте от 5 до 8 лет [7–9]. Полученные данные демонстрируют, что в части случаев (до 10% в нашем исследовании) манифестация тиков возможна в раннем дошкольном возрасте (в 1–3 года), что требует повышенного внимания к наблюдению за детьми из групп риска в первые годы жизни.

Наибольшую долю в выборке составили пациенты с хроническими тиками (54,6%), что, вероятно, связано с большей выраженностью клинических проявлений и стойкостью симптоматики, обуславливающей обращаемость за специализированной медицинской помощью. В отличие от них пациенты с транзиторными тиками (30,5%) чаще подвержены спонтанной ремиссии, что снижает вероятность их обращения в специализированные медицинские учреждения. Доля пациентов с синдромом Жилиа де ля Туретта составила 14,8%, что превышает общепопуляционные показатели распространенности этой формы (0,3–1%), но согласуется с данными о концентрации тяжелых случаев в специализированных медицинских центрах [4, 7–9].

Анализ характера тиков в исследованной выборке выявил значимые различия в топической организации двигательных нарушений, степени вовлечения мышечных групп, а также в частоте и типах моторных и вокальных проявлений. Так, у пациентов с транзиторными тиками патологический процесс в 59,7% случаев ограничивался одной мышечной группой, тогда как вовлечение большего количества мышечных групп наблюдалось лишь у незначительной части пациентов; случаи с вовлечением более трех мышечных групп полностью отсутствовали. У пациентов с хроническими тиками отмечалось расширение феноменологии тиков: в 58,9% случаев были задействованы две мышечные группы, в 18,6% — три, в 0,8% — четыре и более, что свидетельствует о прогрессировании патологического процесса. Эти наблюдения согласуются с данными функциональной нейровизуализации, демонстрирующими дисфункцию нейрональных контуров базальных ганглиев и префронтальной коры при хронических тиках [10, 11]. Наиболее выражен-

ную степень генерализации наблюдали у пациентов с синдромом Жилиа де ля Туретта: у 97,1% из них тики включали не менее трех мышечных групп, у 2,9% — четыре и более, что является маркером тяжелого генерализованного течения заболевания. Данный паттерн подтверждает концепцию синдрома Жилиа де ля Туретта как наиболее тяжелой формы тикозных гиперкинезов, связанной с поражением обширных нейросетей и нарушением ингибирования избыточных моторных программ [1, 3–8].

Прогрессирующее нарастание тяжести тиков от транзиторных форм к синдрому Жилиа де ля Туретта подтверждает общую клиническую градацию тикозных расстройств [3]. Обнаруженная корреляция между количеством вовлеченных мышечных групп и тяжестью состояния подчеркивает значение топографического распространения как прогностического фактора. Преобладание лицевых тиков при транзиторных формах (моргание — 55,2%) согласуется с классическими представлениями о корковой представленности данной области [4]. Появление комплексных моторных паттернов при синдроме Жилиа де ля Туретта (сгибание/разгибание кисти — 62,8%) отражает вовлечение дополнительных кортико-субкортикальных отделов.

Средний показатель тяжести транзиторных тиков составил $31,4 \pm 7,9$ балла по шкале YGTSS, что соответствует легкой или умеренной степени выраженности расстройства. У большинства пациентов показатели тяжести тиков находились в диапазоне 26–35 баллов, что характерно для стресс-индуцированных тиков и тиков, которые не сопровождаются стойкими неврологическими или психопатологическими нарушениями. Полученные данные согласуются с данными литературы, согласно которым у 70–90% пациентов с транзиторными тиками симптомы регрессируют в течение 1 года без медикаментозного вмешательства [1–5, 11, 12].

У пациентов с хроническими тиками среднее значение тяжести составило $44,5 \pm 11,9$ балла, что указывает на более выраженную клиническую картину. Относительно широкий диапазон значений свидетельствует о высокой гетерогенности симптомов в данной группе. Часть пациентов имели выраженность симптомов, сопоставимую с синдромом Жилиа де ля Туретта. Это указывает на то, что хронические тики, несмотря на менее сложную феноменологию, могут существенно снижать качество жизни и требовать активной поведенческой и/или медикаментозной коррекции. На наш взгляд, выраженная межиндивидуальная вариабельность может быть связана как с различиями в коморбидной психопатологии (например, тревожные расстройства), так и с уровнем осознания и попытками подавления тиков, что существенно влияет на субъективное восприятие тяжести тикозного расстройства [12].

Однако наиболее выраженное клиническое утяжеление симптоматики отмечено у пациентов с синдромом Жилиа де ля Туретта, у которых среднее значение тяжести составило $75,9 \pm 7,8$ балла, что свидетельствует о высокой концентрации пациентов с тяжелым и стойким течением заболевания. Это подтверждает, что синдром Жилиа де ля Туретта является наиболее тяжелой формой тикозных расстройств, сопровождающейся генерализацией симптомов, стойкой хронизацией и значительным снижением качества жизни [1, 12, 13]. Такие показатели тяжести соответствуют данным крупных мультицентровых исследований, согласно которым более 60% пациентов с синдромом Жилиа де ля Туретта требуют длительной комбинированной терапии, вклю-

чающей психофармакологическое и когнитивно-поведенческое вмешательства [3, 13, 14]. У пациентов с синдромом Жилиа де ля Туретта наблюдался относительно узкий диапазон вариаций тяжести симптомов в пределах тяжелого уровня, что может указывать как на однородность патогенеза, так и на позднюю манифестацию, сопровождающуюся генерализацией моторных и вокальных компонентов. Это имеет важное значение при планировании индивидуализированных стратегий лечения и стратификации пациентов по степени тяжести для оценки прогноза.

Особого внимания заслуживает наличие перинатального поражения ЦНС (у 31,6% пациентов). Хотя статистически значимых различий между группами выявлено не было, тенденция к более высокой частоте органического поражения ЦНС у пациентов с транзиторными тиками (37,5%) позволяет предположить, что в части случаев тики могут быть обратимым проявлением неспецифических перинатальных неврологических нарушений, подверженных регрессу в рамках общего компенсаторного развития.

Отсутствие статистически значимой связи между перинатальными поражениями ЦНС и тяжестью тиков во всех группах может свидетельствовать о преобладании генетических и средовых факторов над перинатальным повреждением в патогенезе тиков [5]; возможной компенсации перинатальных нарушений нейропластичностью в детском возрасте, а также особенностями критериев отбора (пациенты, обратившиеся за специализированной помощью).

Заключение

Проведенное исследование вносит значительный вклад в понимание тикозных расстройств в Республике Узбекистан и предоставляет основание для разработки целевых диагностических и терапевтических алгоритмов с учетом этнокультурных особенностей популяции. Тикозные гиперкинезы в детской популяции Республики Узбекистан имеют разнообразную клиническую картину. Преобладают пациенты с хроническими тиками, несколько реже — пациенты с транзиторными тиками, наименьшую распространенность имеют пациенты с синдромом Жилиа де ля Туретта. Отсутствует корреляция между наличием перинатального поражения ЦНС в анамнезе и степенью тяжести тикозных гиперкинезов во всех клинических группах. Результаты исследования определяют практическую значимость работы для системы здравоохранения Узбекистана.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Сайфитдинхужаев З.Ф., Жукова Н.Г., Нурматова Д.А.; сбор и обработка материала — Нурматова Д.А., Сайфитдинхужаев З.Ф.; статистический анализ данных — Сайфитдинхужаев З.Ф.; написание текста — Сайфитдинхужаев З.Ф.; научное редактирование — Жукова Н.Г.

Authors contribution: study design and concept — Sayfitdinkhuzhaev Z.F., Zhukova N.G., Nurmatova D.A.; data collection and processing — Nurmatova D.A., Sayfitdinkhuzhaev Z.F.; statistical analysis — Sayfitdinkhuzhaev Z.F.; text writing — Sayfitdinkhuzhaev Z.F.; scientific editing — Zhukova N.G.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зыков В.П. Тики и синдром Туретта у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):116-124. Zykov VP. Tics and Tourette's syndrome in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(5):116-124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051116>
2. Singer S. *Movement disorders in childhood*. NY, Academic press, 2015.
3. Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(1):102-109. Zavadenko NN, Doronina OB, Nesterovsky YuE. Chronic tics and Tourette syndrome in children and adolescents: diagnostic and treatment characteristics. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(1):102-109. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511102-109>
4. Ueda K, Black KJ. A Comprehensive Review of Tic Disorders in Children. *J Clin Med*. 2021;10(11):2479. <https://doi.org/10.3390/jcm10112479>
5. Bloch MH, Leckman JF. Clinical course of Tourette syndrome. *J Psychosom Res*. 2009;67:497-501. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.09.002>
6. Black KJ, Kim S, Yang NY, Greene DJ. Course of tic disorders over the lifespan. *Curr Dev Disord Rep*. 2021;8(2):121-132. <https://doi.org/10.1007/s40474-021-00231-3>
7. Зыков В.П., Каширина Э.С., Наугольных Ю.В. Электромиография у больных детского возраста с тиковыми гиперкинезами и синдромом Туретта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11 вып. 2):19-25. Zykov VP, Kashirina ES, Naugolnykh YuV. Electromyography in childhood patients with tic hyperkinesia and Tourette's syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11 вып 2):19-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111219>
8. Зыков В.П., Каширина Э.А., Наугольных Ю.В. Методы объективного контроля эффективности терапии у детей с тиками. *Неврологический вестник*. 2016;12(2):35-41. Zykov VP, Kashirina EA, Naugolnykh JV. Methods of objective control of the therapy effectiveness in children with tics. *Nevrologicheskiy vestnik*. 2016;12(2):35-41. (In Russ.).
9. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А. и др. Когнитивные нарушения у детей с хроническими тиками и их лечение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8):24-31. Chutko LS, Surushkina SYu, Iakovenko EA, et al. Cognitive disturbances in children with chronic tics and their treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(8):24-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908124>
10. Nurmatova DA, Zhukova NG, Sayfitdinkhuzhaev ZF, et al. Morphometric Characteristics of Cerebral Structures in Gilles De La Tourette Syndrome. *Pers Psychiatr Neurol*. 2025;5(1):2-9. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2025-5-1-2-9>
11. Liberati AS, Perrotta G. Neuroanatomical and functional correlates in tic disorders and Tourette's syndrome: A narrative review. *Ibrain*. 2024;10(4):439-449. <https://doi.org/10.1002/ibra.12177>
12. Hirschtritt ME, Lee PC, Pauls DL, et al. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(4):325-333. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2650>
13. Bloch M, State M, Pittenger C. Recent advances in Tourette syndrome. *Curr Opin Neurol*. 2011;24(2):119-125. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328344648c>
14. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Быкова Ю.Л. и др. Хронические тики у детей и подростков и их лечение адаптолом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(7-2):84-89. Chutko LS, Surushkina SYu, Bykova IuL, et al. Chronic tic disorders in children and adolescents and their treatment with adaptol. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(7-2):84-89. (In Russ.).

Поступила 30.09.2025

Received 30.09.2025

Принята к печати 02.10.2025

Accepted 02.10.2025

Ассоциация однонуклеотидных вариантов генов *ABCG2* и *ABCB1* с клинико-лабораторными показателями при терапии клозапином

© Алла Викторовна Кидяева, Эльдар Рамилевич Тулендинов, Артем Матлабович Агаев,
Регина Фаритовна Насырова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить связь между низкофункциональными однонуклеотидными вариантами rs1045642, rs1128503, rs2032582 гена *ABCB1* и rs2231142 гена *ABCG2* и клинико-лабораторными показателями у пациентов с шизофренией, принимающих клозапин.

Материал и методы. В исследование включены 129 пациентов с параноидной шизофренией (F20.0, МКБ-10), получавших клозапин. Проведено генотипирование методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Пациенты — носители минорного аллеля А (генотипы СА и АА) rs2231142 гена *ABCG2* имели достоверно более высокое количество нейтрофилов ($p=0,026$) в крови. Значимой связи между полиморфизмами rs1045642, rs1128503, rs2032582 гена *ABCB1* и клинико-лабораторными показателями не выявлено. Можно предположить, что увеличение концентрации клозапина из-за генетически детерминированного замедления эффлюкса может способствовать повышенному воспалительному ответу у пациентов — носителей минорного аллеля А однонуклеотидного варианта rs2231142 гена *ABCG2*.

Заключение. Пациентам с генотипами СА и АА rs2231142 гена *ABCG2* может потребоваться более медленное титрование дозы клозапина для снижения риска воспалительных реакций.

Ключевые слова: клозапин, воспаление, нейтрофил, *ABCB1*, *ABCG2*.

Информация об авторах:

Кидяева А.В. — <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>; e-mail: alla.kid@mail.ru

Тулендинов Э.Р. — <https://orcid.org/0009-0007-3982-3302>; e-mail: tylen-e01@mail.ru

Агаев А.М. — <https://orcid.org/0009-0007-3792-6201>; e-mail: artemkanews@gmail.com

Насырова Р.Ф. — <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>; e-mail: regina_nmrcpn@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Кидяева А.В. — e-mail: alla.kid@mail.ru

Как цитировать:

Кидяева А.В., Тулендинов Э.Р., Агаев А.М., Насырова Р.Ф. Ассоциация однонуклеотидных вариантов генов *ABCG2* и *ABCB1* с клинико-лабораторными показателями при терапии клозапином. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):77–80. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604177>

Association of single-nucleotide variants of *ABCG2* and *ABCB1* genes with clinical and laboratory parameters during clozapine therapy

© A.V. Kidyaeva, E.R. Tulendinov, A.M. Agaev, R.F. Nasyrova

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the relationship between low-functioning single-nucleotide variants of rs1045642, rs1128503, and rs2032582 of the *ABCB1* gene and rs2231142 of the *ABCG2* gene and clinical and laboratory parameters in patients with schizophrenia taking clozapine.

Material and methods. The study included 129 patients with paranoid schizophrenia (F20.0, ICD-10) treated with clozapine. Genotyping was performed using a real-time polymerase chain reaction.

Results. Carriers of the rs2231142 minor allele A (CA and AA genotypes) of the *ABCG2* gene had significantly higher blood neutrophil counts ($p=0.026$). There was no significant association between the rs1045642, rs1128503, and rs2032582 polymorphisms of the *ABCB1* gene and clinical and laboratory parameters. It can be assumed that an increase in clozapine concentration due to a genetically determined slowing of efflux may contribute to an increased inflammatory response in carriers of minor allele A of the rs2231142 single-nucleotide variant of the *ABCG2* gene.

Conclusion. Patients with rs2231142 CA and AA genotypes of the *ABCG2* gene may require slower clozapine dose titration to reduce the risk of inflammatory reactions.

Keywords: clozapine, inflammation, neutrophil, *ABCB1*, *ABCG2*.

Information about the authors:

Kidyayeva A.V. — <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>; e-mail: alla.kid@mail.ru
Tulendinov E.R. — <https://orcid.org/0009-0007-3982-3302>; e-mail: tylen-e01@mail.ru
Agaev A.M. — <https://orcid.org/0009-0007-3792-6201>; e-mail: artemkanews@gmail.com
Nasyrova R.F. — <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>; e-mail: regina_nmrcpn@mail.ru
Corresponding author: Kidyayeva A.V. — e-mail: alla.kid@mail.ru

To cite this article:

Kidyayeva AV, Tulendinov ER, Agaev AM, Nasyrova RF. Association of single-nucleotide variants of *ABCG2* and *ABCB1* genes with clinical and laboratory parameters during clozapine therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):77–80. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202612604177>

Несмотря на современные методы лечения, до 30% пациентов с шизофренией остаются резистентными к антипсихотической (АП) терапии [1]. Зачастую единственным эффективным методом лечения является клозапин, превосходящий любой другой антипсихотик в преодолении терапевтической резистентности. Однако из-за широкого спектра нежелательных реакций (НР) клозапин назначают только 10–20% пациентов [2]. В связи с этим важное значение для прогнозирования безопасности терапии этим антипсихотиком приобретает поиск индивидуальных предикторов развития НР [3].

Важным фактором обеспечения безопасности АП терапии является работа мембранных белков-переносчиков, таких как белок множественной лекарственной устойчивости, или р-гликопротеин (*ABCB1*) и белок резистентности рака молочной железы (*ABCG2*), играющих важную роль в транспорте эндогенных и экзогенных субстратов из клеток во внеклеточное пространство и биологические жидкости [4]. Можно предположить, что генетически обусловленная активность белков-переносчиков может оказывать влияние на развитие НР при приеме клозапина [5].

Цель исследования — установление связи между однонуклеотидными вариантами (ОНВ) генов *ABCB1* (rs1045642, rs1128503, rs2032582), *ABCG2* (rs2231142) и клинико-лабораторными показателями у пациентов с шизофренией, принимающих клозапин.

Материал и методы

Исследование проводилось с 01.03.2024 по 28.02.2025. В него включены 129 пациентов европеоидной расы, проживающих в Северо-Западном федеральном округе России, с установленным диагнозом «шизофрения параноидная» [6], проходивших лечение в психиатрическом стационаре во время стабилизирующей терапии клозапином.

Критерии включения: дееспособные жители Санкт-Петербурга европеоидной расы в возрасте от 20 до 59 лет; диагноз «шизофрения» (F20 по МКБ-10); прием клозапина в режиме моно- и политерапии; соблюдение протокола настоящего исследования и подписание добровольного информированного согласия на участие в настоящем исследовании.

Критерии не включения: другие психические расстройства; острые или обострения хронических соматических заболеваний; беременность или нахождение в состоянии лактации; неспособность соблюдать протокол на-

стоящего исследования; отказ от участия в настоящем исследовании.

Пациентам проведено генотипирование ОНВ rs1045642, rs1128503, rs2032582 гена *ABCB1* и rs2231142 гена *ABCG2* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени в Лаборатории молекулярно-генетической диагностики Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. Геномную ДНК выделяли из ядер лейкоцитов периферической крови.

Проведение исследования одобрено на заседании независимого Этического комитета НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол №ЭК-И-4/24 от 01.02.2024) и соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи свободного программного обеспечения Jamovi (Version 2.3). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (Q_1 ; Q_3). Качественные — как количество случаев — абсолютное число (n) и удельный вес — относительное число (%). Для оценки межгрупповых различий использовался критерий χ^2 Пирсона. Для оценки связи переменных — ϕ -Спирмена с поправкой Бонферрони на множественную проверку гипотез. Уровень критической значимости p , при котором отвергалась нулевая гипотеза, был равен 0,05.

Результаты

В исследование включены 129 пациентов: 94 мужчины в возрасте от 23 до 59 лет, в среднем 44 (38; 53) года, и 35 женщин в возрасте от 32 до 59 лет, в среднем 53 (49; 58) года. Всем пациентам установлен диагноз «шизофрения параноидная» (F20.0, МКБ-10).

Монотерапию (прием 1 АП) применяли у 65 (50,4%) пациентов (38 (29,5%) мужчин, 27 (20,9%) женщин), политерапию (одновременный прием 2 АП) — у 64 (49,6%) (56 (43,4%) мужчин, 8 (6,2%) женщин). Прием 3 АП и более не зафиксирован. Дозы АП не превышали рекомендованные инструкциями по применению.

Частоты генотипов *ABCB1* rs1045642, rs1128503, rs2032582 и *ABCG2* rs2231142 пациентов находились в равновесии Харди—Вайнберга (см. таблицу).

Проведен анализ наличия и характера связи между ОНВ rs1045642, rs1128503, rs2032582 гена *ABCB1* и rs2231142 ге-

Частота аллелей и генотипов однонуклеотидных вариантов rs1045642, rs1128503, rs2032582 гена ABCB1 и rs2231142 ABCG2 у исследуемых пациентов**Frequency of alleles and genotypes of single nucleotide variants rs1045642, rs1128503, and rs2032582 of the ABCB1 gene and rs2231142 variant of the ABCG2 gene in study patients**

Аллель/генотип	Число пациентов <i>n</i> =129 (%)	χ^2	<i>p</i>
rs1045642 гена <i>ABCB1</i>			
C	116 (45)	0,108	0,7428
T	142 (55)		
CC	27 (20,9)		
CT	62 (48,1)		
TT	40 (31,0)		
rs1128503 гена <i>ABCB1</i>			
C	151 (58,5)	0,186	0,6665
T	107 (41,5)		
CC	43 (33,3)		
CT	65 (50,4)		
TT	21 (16,3)		
rs2032582 гена <i>ABCB1</i>			
G	149 (57,8)	0,508	0,4761
T	109 (42,2)		
GG	45 (34,9)		
GT	59 (45,7)		
TT	25 (19,4)		
rs2231142 гена <i>ABCG2</i>			
C	233 (90,3)	0,63	0,4274
A	25 (9,7)		
CC	106 (82,2)		
CA	21 (16,3)		
AA	2 (1,6)		

на ABCG2 со следующими клинико-лабораторными показателями: возраст пациента, текущая доза клозапина, суммарная доза АП в оланзапиновом эквиваленте, индекс массы тела, уровень аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина, глюкозы, холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, креатинина, гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов в крови, скорость клубочковой фильтрации, индекс атерогенности, отношение нейтрофилов к лимфоцитам (НЛС), отношение моноцитов к лимфоцитам, отношение моноцитов к липопротеинам высокой плотности, индекс системного иммунного воспаления, рассчитываемый по формуле: количество тромбоцитов · количество нейтрофилов/лимфоцитов.

По результату анализа обнаружено увеличение количества нейтрофилов при наличии минорной аллели А в ОНВ rs2231142 гена ABCG2: генотип CC (Ме; Q₁; Q₃: 3,57; 3,0; 4,46), генотип CA (Ме; Q₁; Q₃: 4,14; 3,87; 5,4), генотип AA (Ме; Q₁; Q₃: 5,77; 5,12; 6,41) (ρ (rho)=0,302; $p_{\text{Bonf}}=0,026^*$). Гомозиготный генотип AA ассоциирован с более высоким количеством нейтрофилов в крови, чем гетерозиготный генотип CA, и еще более высоким, чем у носителей мажорного генотипа CC rs2231142 гена ABCG2.

Обсуждение

Ген ABCB1 расположен в локусе 7q21.12 и кодирует р-гликопротеин. Три ОНВ (rs1045642 (3435C>T), rs2032582 (2677T>G/A) и rs1128503 (1236C>T)) гена ABCB1 образуют гаплотип, минорные аллели в котором ассоциированы со снижением экспрессии гена ABCB1 [7]. Участие р-гликопротеина в транспорте клозапина продолжает изучаться. Ряд исследований обнаружил ассоциацию между полиморфизмами гена ABCB1 и уровнем клозапина в крови [8, 9]. В то время как другие выявили низкое сродство клозапина к р-гликопротеину [10] или его отсутствие [11]. Вероятно, сильнее всего на концентрацию клозапина влияет ОНВ rs2231142 гена ABCG2 (421C>A) [11]. Активность транспорта клозапина через гематоэнцефалический барьер *in vivo* у носителей минорного гомозиготного генотипа 421AA оценивается примерно в 23% от таковой у носителей мажорного гомозиготного генотипа 421CC [12].

Влияние полиморфизмов генов ABCB1 и ABCG2 на клинико-лабораторные показатели, в том числе на количество нейтрофилов в крови пациентов при терапии клозапином, вероятно, не оценивалось ранее. Известно, что клозапин может провоцировать у пациентов возникновение воспалительных реакций, вплоть до жизнеугрожающих [13]. При приеме клозапина наблюдалась тенденция к повышению уровня системных маркеров воспаления, за исключением моноцитов [14]. Увеличение количества нейтрофилов и снижение количества лимфоцитов наблюдались через несколько часов после однократной инъекции клозапина [15]. Механизм этой НР до конца не изучен, но ее развитие характерно для ранних стадий лечения при слишком быстром для данного пациента титровании дозы [16]. V. Cordova и соавт. [14] не обнаружили корреляцию между уровнем воспалительных маркеров и суточной дозой клозапина, в отличие от B. Onodera и соавт. [17], выявивших положительную корреляцию между отношением концентрации клозапина к дозе и НЛС во время титрования дозы препарата (0,70; 95% ДИ: 0,47—0,92; $p<0,0001$), ослаблявшуюся с течением времени. Исходя из вышеуказанного, можно предположить, что повышение концентрации клозапина из-за генетически детерминированного замедления эффлюкса может запустить воспалительную реакцию, в связи с чем требуется более медленная, чем регламентирована инструкцией, титрация дозы препарата у гетеро- и гомозиготных носителей минорного аллеля А ОНВ rs2231142 гена ABCG2.

Заключение

Ассоциация между ОНВ rs1045642, rs1128503, rs2032582 гена ABCB1 и клинико-лабораторными показателями у пациентов с шизофренией, принимающих клозапин, не выявлена. Обнаружена связь между наличием минорной аллели А ОНВ rs2231142 гена ABCG2 и увеличением количества нейтрофилов в крови пациентов с шизофренией, принимающих клозапин. В связи с этим может потребоваться более медленная титрация дозы клозапина у гетеро- и гомозиготных носителей минорного аллеля А ОНВ rs2231142 гена ABCG2 для снижения риска усиления воспалительного ответа.

Благодарности: Авторы выражают благодарность директору НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева д.м.н., проф. Незнанову Николаю Григорьевичу; главному врачу СПб ГПБ №1 им. П.П. Кашенко д.м.н. Лиманкину Олегу Васильевичу; главному врачу ПБ Святого Николая Чудотворца Отмахову Андрею Павловичу и заместителям главного врача Слободянюк Олесе Эдуардовне и Рusanовскому Григорию Владимировичу за предоставленные условия для проведения исследования.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to Professor Nikolai Grigorievich Neznanov, Doctor of Medical Sciences, the director of the V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology; Oleg Vasilievich Limankin, Doctor of Medical Sciences, the chief medical officer of St. Petersburg Psychiatric Hospital No. 1 named after P.P. Kashchenko; Andrey Pavlovich Otmakhov, the chief medical officer; Olesya Eduardovna Slobodyanyuk and Grigory Vladimirovich Rusanovsky, the deputy chief doctors of the St. Nicholas the Wonderworker Psychiatric Hospital, for the provided research facilities.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Кидяева А.В., Насырова Р.Ф.; сбор и обработка материала — Кидяева А.В., Тулендинов Э.Р., Агаев А.М., Насырова Р.Ф.; статистический анализ данных — Кидяева А.В., Насырова Р.Ф.; написание текста — Кидяева А.В.; научное редактирование — Кидяева А.В.

Authors contribution: study design and concept — Kidyayeva A.V., Nasyrova R.F.; data collection and processing — Kidyayeva A.V., Tulendinov E.R., Agaev A.M., Nasyrova R.F.; statistical analysis — Kidyayeva A.V., Nasyrova R.F.; text writing — Kidyayeva A.V.; scientific editing — Kidyayeva A.V.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024—2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

The study was conducted as part of the State Assignment of the V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology for 2024—2026. (XSOZ 2024 0012).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shumilova AS, Kidyayeva AV, Nasyrova RF. Evolution of the Concept of Treatment-Resistant Schizophrenia. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2025;5(2):37-48. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2025-5-2-37-48>
2. Насырова Р.Ф., Кидяева А.В., Гречкина В.В. и др. Персонализированный подход к прогнозированию и профилактике клозапин-индуцированного удлинения интервала QT. *Психиатрия*. 2024;22(5):75-86. Nasyrova RF, Kidyayeva AV, Grechkina VV, et al. Personalized Approach to Prediction and Prevention Clozapine-Induced QT Prolongation. *Psikhiatriya*. 2024;22(5):75-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-75-86>
3. Petrova NN. Modern psychiatry: from theory to practice. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(4):11-25. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-4-11-25>
4. Otmakhov AP, Proydina DS, Kibirova AY, et al. The Role of Pharmacogenetic Testing in Optimizing Antipsychotic Therapy. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(4):34-42. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-4-34-42>
5. Boyko IR, Shnayder NA, Grechkina VV, et al. Frequency of «Poor Transporter» Phenotype Among Patients with Mental Disorders: Pilot Study. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(3):37-44. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-3-37-44>
6. Geneva, I. (1993). *ICD-10. Classification of Mental and Behavioral Disorders-2010*.
7. Carrascal-Laso L, Isidoro-García M, Ramos-Gallego I, et al. Review: Influence of the CYP450 Genetic Variation on the Treatment of Psychotic Disorders. *J Clin Med*. 2021;10(18):4275. <https://doi.org/10.3390/jcm10184275>
8. Albitar O, Harun SN, Sheikh Ghadzi SM. Semi-physiological Pharmacokinetic Model of Clozapine and Norclozapine in Healthy, Non-smoking Volunteers: The Impact of Race and Genetics. *CNS Drugs*. 2024;38(7):571-581. <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01092-1>
9. Piatkov I, Caetano D, Assur Y, et al. *ABCB1* and *ABCC1* single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2017;10:235-242. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S142314>
10. Thorn CF, Müller DJ, Altman RB, et al. PharmGKB summary: clozapine pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2018;28(9):214-222. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000347>
11. Akamine Y, Sugawara-Kikuchi Y, Uno T, et al. Quantification of the steady-state plasma concentrations of clozapine and N-desmethylozapine in Japanese patients with schizophrenia using a novel HPLC method and the effects of CYPs and ABC transporters polymorphisms. *Ann Clin Biochem*. 2017;54(6):677-685. <https://doi.org/10.1177/0004563216686377>
12. Dickens D, Rädisch S, Chiduzza GN, et al. Cellular Uptake of the Atypical Antipsychotic Clozapine Is a Carrier-Mediated Process. *Mol Pharm*. 2018;15(8):3557-3572. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00547>
13. Leung JG, Zhang L, Markota M, et al. A systematic review of clozapine-associated inflammation and related monitoring. *Pharmacotherapy*. 2023;43(12):1364-1396. <https://doi.org/10.1002/phar.2887>
14. Cordova VHS, Teixeira AD, Anzolin AP, et al. Inflammatory markers in outpatients with schizophrenia diagnosis in regular use of clozapine: a cross-sectional study. *Front Psychiatry*. 2023;14:1269322. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1269322>
15. Seeman MV. The Pharmacodynamics of Antipsychotic Drugs in Women and Men. *Front Psychiatry*. 2021;12:650904. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.650904>
16. de Leon J, Ruan CJ, Verdoux H, et al. Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation. *Gen Psychiatr*. 2020;33(2):e100183. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100183>
17. Onodera B, Sakata M, Ikawa K, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratios correlate with increased clozapine concentration-to-dose ratios during titration. *Schizophrenia (Heidelberg)*. 2025;11(1):96. <https://doi.org/10.1038/s41537-025-00648-4>

Поступила 11.08.2025

Received 11.08.2025

Принята к печати 11.01.2026

Accepted 11.01.2026

Анализ терапии шизотипического расстройства с началом в детском и подростковом возрасте на купирующем и поддерживающем этапах (результаты ретроспективного обсервационного исследования)

© Светлана Михайловна Иванова, Ольга Федоровна Панкова

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Ретроспективный анализ терапии пациентов с шизотипическим расстройством (ШТР), начавшимся в детском и подростковом возрасте.

Материал и методы. Методом случайной выборки были катamnестически обследованы 139 пациентов с диагнозом шизотипического расстройства (ШТР), впервые выставленным в детско-подростковом возрасте во время стационарного лечения с 1999 по 2018 г., и в дальнейшем регулярно наблюдавшихся психиатрами. Использовались следующие инструменты оценки состояния: шкала оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS), шкала личностного и социального функционирования (PSP). У 37 (26,6%) пациентов отмечена трансформация ШТР в шизофрению. В выборку ШТР вошли 102 (73,4%) пациента с клинической картиной, соответствующей диагностическим критериям шизотипического расстройства (F21) по МКБ-10 на момент проведения исследования. На основании ведущей симптоматики было выделено четыре типа ШТР: с полиморфными расстройствами (I тип); с преобладанием психопатоподобных расстройств (II тип); с преобладанием невротоподобных расстройств (III тип); с доминированием негативных расстройств (IV тип).

Результаты. Суточные дозы нейролептиков в пересчете на хлорпромазиновый эквивалент (ХЭ) варьировали в широких диапазонах при разных типах ШТР, статистически не отличались друг от друга. Поддерживающая доза превышала купирующую у 63 (65,6%) пациентов, у 31 (32,3%) — была ниже, у 2 (2,1%) — дозы были равны. Регулярная терапия отмечена у 53,9% пациентов, отказ от терапии — у 8,8%. Наивысшая приверженность лечению выявлена при I (69,6%) и III (66,7%) типах ШТР, наименьшая — при II (45,5%) и IV (16,7%) типах, без статистически значимых различий ($\chi^2=4,638$, $p=0,2$).

Заключение. Терапия ШТР, особенно в детско-подростковом возрасте, имеет недостаточную доказательную базу и требует подтверждения эффективности в крупных рандомизированных исследованиях. Полученные результаты подчеркивают важность персонализированного подхода к фармакотерапии с тщательным мониторингом побочных эффектов. Психотерапевтические и реабилитационные вмешательства представляются перспективными, но нуждаются в дальнейшей стандартизации и валидации.

Ключевые слова: шизотипическое расстройство, шизотипическое расстройство личности, детский и подростковый возраст, катamnез, терапия.

Информация об авторах:

Иванова С.М. — <https://orcid.org/0000-0002-3713-0146>; e-mail: s.m.iva@mail.ru

Панкова О.Ф. — <https://orcid.org/0000-0001-8504-806X>; e-mail: o.f.pankova@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Иванова С.М. — e-mail: s.m.iva@mail.ru

Как цитировать:

Иванова С.М., Панкова О.Ф. Анализ терапии шизотипического расстройства с началом в детском и подростковом возрасте на купирующем и поддерживающем этапах (результаты ретроспективного обсервационного исследования). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):81–88. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604181>

Analysis of therapy for schizotypal disorder with onset in childhood and adolescence at the acute and maintenance stages: results of a retrospective observational study

© S.M. Ivanova, O.F. Pankova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To perform a retrospective analysis of the treatment of patients with schizotypal disorder (STD) with onset in childhood and adolescence.

Material and methods. Using random sampling, the study included 139 patients with schizotypal disorder (STD) diagnosed in childhood or adolescence during inpatient treatment from 1999 to 2018 and subsequently followed up by psychiatrists. The follow-

ing assessment tools were used: the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and the Personal and Social Performance (PSP) scale. In 37 (26.6%) patients, the STD transformed into schizophrenia. The STD sample included 102 (73.4%) patients with a clinical presentation meeting the diagnostic criteria for schizotypal disorder (F21) according to ICD-10 at the time of the study. Based on the predominant symptoms, four types of STD were identified: with polymorphic disorders (type I); with a predominance of psychopathy-like disorders (type II); with a predominance of neurosis-like disorders (type III); with a predominance of negative disorders (type IV).

Results. The daily doses of neuroleptics (as chlorpromazine equivalent doses) varied over wide ranges, with different types of STD not statistically different from each other. The maintenance dose was higher than the acute dose in 63 (65.6%) patients, lower in 31 (32.3%) patients, and equal to the acute dose in 2 (2.1%) patients. 53.9% of patients received regular therapy, 8.8% refused treatment. The highest adherence to treatment was found in patients with types I (69.6%) and III (66.7%), the lowest in those with types II (45.5%) and IV (16.7%), without significant differences ($\chi^2=4.638$, $p=0.2$).

Conclusion. STD therapy, especially in children and adolescents, has insufficient evidence base and requires confirmation of efficacy in large randomized studies. The results emphasize the importance of a personalized approach to pharmacotherapy with careful monitoring of side effects. Psychotherapeutic and rehabilitation interventions are promising but need further standardization and validation.

Keywords: schizotypal disorder, schizotypal personality disorder, childhood and adolescence, follow-up, therapy.

Information about the authors:

Ivanova S.M. — <https://orcid.org/0000-0002-3713-0146>; e-mail: s.m.iva@mail.ru

Pankova O.F. — <https://orcid.org/0000-0001-8504-806X>; e-mail: o.f.pankova@mail.ru

Corresponding author: Ivanova S.M. — e-mail: s.m.iva@mail.ru

To cite this article:

Ivanova SM, Pankova OF. Analysis of therapy for schizotypal disorder with onset in childhood and adolescence at the acute and maintenance stages: results of a retrospective observational study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):81–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604181>

Научные публикации, посвященные терапии шизотипического расстройства (ШТР), немногочисленны и недостаточно полно отражают современные подходы к лечению данного контингента больных. Также в отечественной психиатрии отсутствуют клинические рекомендации по ШТР. Системный анализ терапии аутохтонных непсихотических расстройств приведен в монографии под ред. А.П. Коцюбинского [1]. Исследования в области психофармакотерапии ШТР ограничены работами с небольшими выборками [2–9]. Некоторые исследования вовсе включали лишь единичные случаи, что снижает уровень доказательности их выводов [10].

Систематические обзоры указывают на антипсихотики как наиболее часто используемые препараты при ШТР [2]. Из антипсихотиков первого поколения (АПП) в зарубежных исследованиях отмечена эффективность низких доз галоперидола [6]. Среди атипичных антипсихотиков (ААП) лидирующие позиции принадлежат рисперидону (≤ 2 мг/сут), показавшему хорошую переносимость и эффективность в редукции позитивных и негативных симптомов [11, 9], улучшении когнитивных способностей, социального и профессионального функционирования [5], а также в коррекции нейрофизиологических дефицитов, включая нарушения самоконтроля [12]. Однако исследование М. McClure и соавт. [13] не выявило значимого преимущества рисперидона перед плацебо ни по шкале позитивных и негативных симптомов (PANSS), ни в когнитивных тестах. Оланзапин (средняя доза 9,32 мг/сут) ассоциировался со значимым положительным эффектом на психотическую и депрессивную симптоматику, а также с улучшением общего функционирования, несмотря на значительное увеличение массы тела [4]. Ретроспективные данные указывают на потенциал в лечении ШТР арипипразола [14] и клозапина [15]. Среди отечественных публикаций последних лет, касающихся использования нейролептиков, следует отметить работы

А.В. Горюнова и соавт., посвященные применению лurasидона и тералиджен у подростков с ШТР [16, 17]. Антидепрессанты занимают второе место по частоте применения в терапии ШТР, однако данные об их эффективности крайне ограничены. Открытое исследование флуоксетина показало снижение симптоматики у пациентов с пограничным расстройством личности (ПРЛ) и ШТР, независимо от диагноза [7]. Кломипрамин не показал существенного влияния на симптомы обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) у пациентов с коморбидными ШТР и ОКР, причем исходы лечения в этой группе были хуже, чем при других расстройствах личности [18].

В одной из последних проблемных статей А.П. Коцюбинского и Д.А. Коцюбинского [19], в течение многих лет занимавшихся изучением непсихотических эндогенных расстройств, включая шизотипию, подчеркивается неоправданное доминирование биомедицинской парадигмы понимания их природы при фактическом игнорировании изучения других компонентов заболевания, связанных с психосоциальной дезадаптированностью пациентов. В отечественных публикациях при лечении шизофрении и расстройств шизофренического спектра подчеркиваются важность терапевтического альянса врача и пациента [20], семейной психотерапии [19], преодоление проблем, связанных с аутистизацией [21].

Психотерапия как метод лечения ШТР изучена недостаточно по сравнению с шизофренией и ПРЛ [22]. Имеются указания на эффективность комплексных программ, включающих обучение социальным навыкам. У пациентов с ШТР, получавших нейролептики и прошедших такой тренинг, отмечен более низкий риск трансформации ШТР в психотическое расстройство [23]. Разрабатываются методы, фокусирующиеся на расстройствах самости, сходных при шизофрении и ШТР [24], включая когнитивные подходы [25], арт-терапию [26], двигательную

терапию [27] и субъективные и интерсубъективные методы [28]. Однако рандомизированные контролируемые исследования или открытые исследования по когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) для ШТР отсутствуют [29]. Психотерапия (ПФТ) рассматривается как вспомогательное средство для стабилизации состояния и повышения вовлеченности пациента в психосоциальные вмешательства [2]. Предпринимаются попытки создания протоколов лечения ШТР с акцентом на психосоциальные интервенции и медикаментозную терапию, учитывающие детский возраст [30].

Цель исследования — ретроспективный анализ применяемых терапевтических подходов у пациентов с началом ШТР в детском и подростковом возрасте.

Материал и методы

Первоначально в когорту для клинко-катамнестического исследования вошли 139 пациентов, которые в детско-подростковом возрасте в период с 1999 по 2018 г. проходили стационарное лечение в ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы, были выписаны с диагнозом F21.8 Шизотипическое расстройство личности и в дальнейшем регулярно наблюдались в психоневрологических диспансерах (ПНД) Москвы. Из этой группы у 37 (26,6%) больных в дальнейшем ШТР трансформировалось в шизофрению. В выборку ШТР вошли 102 (73,4%) больных, у которых на момент проведения исследования клиническая картина заболевания соответствовала диагностическим критериям ШТР по МКБ-10.

Критерии включения: пациенты детского и подросткового возраста с верифицированным диагнозом F21.8 Шизотипическое расстройство личности как наиболее часто встречающимся, к которому можно применить критерии МКБ-10, возраст больных на момент проведения клинко-катамнестического исследования от 18 лет включительно, наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: несоответствие клинической картины заболевания по результатам изучения имеющейся медицинской документации диагностическим критериям ШТР по МКБ-10; диагнозы F21.1 Латентная шизофрения, F21.2 Шизофреническая реакция, F21.3 Псевдоневротическая (неврозоподобная) шизофрения, F21.4 Псевдопсихопатическая (психопатоподобная) шизофрения, F21.5 «Бедная симптомами» шизофрения, которым критерии ШТР соответствуют не в полной мере; соматические, неврологические или психические состояния, затрудняющие выполнение обследования в полном объеме; невозможность получения анамнестических сведений.

На основании ведущей симптоматики было выделено четыре типа ШТР:

I тип (22,6%, n=23) — с полиморфными расстройствами, характеризующийся преобладанием в клинической картине изменчивой, многообразной и рудиментарной позитивной симптоматики, а также изменениями негативного полюса разной степени выраженности. Для данного типа были наиболее характерны личностное своеобразие и трудности межличностного взаимодействия. По своей структуре и выраженности психопатологических нарушений этот тип

ШТР наиболее близок к квалификации ШТР в рамках расстройства личности;

II тип (21,6%, n=22) — с преобладанием психопатоподобных расстройств, при котором в клинической картине ведущую роль играли носившие устойчивый характер нарушения поведения в виде вербальной и/или физической агрессии, гротескной демонстративности, грубого оппозиционно-вызывающего поведения, склонности к совершению делинквентных поступков и нарушения влечений (в том числе агрессивно-садистического характера);

III тип (11,8%, n=12) — с преобладанием неврозоподобных расстройств. Для него были характерны на активном этапе заболевания продуктивные симптомы, представленные обсессивно-фобическими, тревожно-фобическими, деперсонализационными, дисморфобическими и небредовыми ипохондрическими расстройствами, которые определяли клиническую картину наряду с изменениями негативного полюса разной степени выраженности;

IV тип (44,1%, n=45) — с доминированием негативных расстройств, при котором в клинической картине на первый план выступали признаки эмоциональной, волевой и когнитивной дефицитарности. У пациентов данного типа отмечались отчетливые аутистические тенденции с низкой заинтересованностью или полным отсутствием потребности в установлении социальных контактов, обеднение речи с уменьшением ее объема, аффективная уплощенность, явления антиципаторной ангедонии, снижение мотивации и стереотипное мышление.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией по вопросам медицинской этики. План исследования одобрен локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова».

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета компьютерных программ IBM SPSS Statistics 27. Использовались методы описательной статистики, критерии Краскела—Уоллиса, χ^2 Пирсона—Фишера, Уилкоксона, τ -b Кендалла. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

За психиатрической помощью в самом начале заболевания родители пациентов с ШТР обращались в 28,4% (n=29) наблюдения. В остальных 71,6% (n=73) случая обращение происходило позднее, в среднем через $3,2 \pm 2,7$ года, чаще всего через 2 года (Mo=2, Me=2). Возраст начала заболевания и первого обращения больных ШТР за психиатрической помощью отражен в **табл. 1**.

Средний возраст первого обращения за психиатрической помощью статистически значимо не различался между разными типами ШТР (тест Краскела—Уоллиса, $\chi^2(3)=2,581$, $p=0,461$). Однако при I типе ШТР обращение происходило позднее, в то время как при II типе — раньше. Разницу между средним возрастом начала заболевания и относительно ранним обращением к психиатру при II типе ШТР можно объяснить выраженными поведенческими нарушениями и социальной дезадаптацией еще на стадии шизотипического диатеза. Распределение пациентов с ШТР по возрасту первого обращения демонстрирует два пика: в дошкольном (4—6 лет) и подростковом (12—14 лет) возрасте, что соответствует 38,2% всех случаев. Медикаментозная терапия была назначена одновременно с началом забо-

Таблица 1. Возраст начала заболевания, первого за психиатрической помощью и начала психофармакотерапии
Table 1. Age of onset, first psychiatric visit, and initiation of psychopharmacotherapy

Параметр	I тип (n=23)	II тип (n=22)	III тип (n=12)	IV тип (n=45)	Всего (n=102)
Средний возраст начала заболевания, годы	9,21±4,4	10,5±2,7	10,23±3,4	9,86±3,1	9,89±3,4
Средний возраст первого обращения к психиатру, годы	11,74±3,5	9,9±4,3	11,0±3,8	10,0±4,5	10,51±4,2
Средний возраст начала психофармакотерапии, годы	11,47±4,3	10,55±4,0	11,46±3,5	9,96±4,6	10,6±4,3

Таблица 2. Нейролептическая терапия пациентов с ШТР на купирующем этапе лечения
Table 2. Neuroleptic therapy in patients with STD at the acute stage of treatment

Параметр	I тип (n=23)	II тип (n=22)	III тип (n=12)	IV тип (n=45)
Антипсихотики первого поколения, n (%)	20 (90,9)	21 (95,5)	11 (91,7)	39 (90,7)
Антипсихотики второго поколения, n (%)	15 (68,2)	14 (63,6)	9 (75)	28 (65,1)
Препараты выбора, антипсихотики первого поколения	Перфеназин, хлорпротиксен, алимемазин	Тиоридазин, хлорпромазин, галоперидол	Перфеназин, левопромазин, галоперидол, хлорпротиксен	Перфеназин, тиоридазин, галоперидол, хлорпротиксен
Препараты выбора, антипсихотики второго поколения	Рisperидон	Рisperидон	Рisperидон, сульпирид, клозапин	Рisperидон
Дозировка препарата (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)				
минимальная суточная доза	15	22,5	36,75	18
максимальная суточная доза	475	312,5	277,04	296,25
средняя суточная доза	129,97	127,6	152,42	118,8
медиана суточных доз	98,93	108,75	144,78	124,23

левания у 32,35% (n=33) пациентов. У 67,65% (n=69) пациентов лечение было начато позднее, чаще всего через 2 года после начала заболевания (Мо=2, Ме=3), в среднем через 3,5±2,8 года. Возраст начала ПФТ статистически значимо не различался между разными типами ШТР (тест Краскела—Уоллиса, $\chi^2(3)=1,766$, $p=0,622$).

Лечение больных ШТР было изучено на 2 этапах: купирующей и поддерживающей терапии. Купирующая терапия осуществлялась преимущественно в условиях стационара и была направлена на устранение транзиторных квазипсихотических проявлений иллюзорного, галлюцинаторного и бредаподобного характера, а также на редукцию депрессивной симптоматики с высоким суицидальным риском, психопатоподобных и неврозоподобных расстройств. Поддерживающая терапия была направлена на смягчение имеющейся психопатологической симптоматики, стабилизацию состояния больных на ранее достигнутом уровне и предупреждение негативных расстройств.

Купирующая терапия

Наиболее часто для лечения пациентов с ШТР на купирующем этапе лечения назначались нейролептики (95,6—100%). Основные характеристики нейролептической терапии по типам ШТР представлены в табл. 2.

Полученные данные свидетельствуют о высокой (90,7—95,5%) частоте применения АПП при всех типах ШТР. Наиболее часто АПП назначались пациентам с ШТР

II типа (95,5%), в то время как при ШТР IV типа их использовали несколько реже (90,7%). Самыми назначаемыми препаратами при всех типах ШТР являлись перфеназин, хлорпротиксен и галоперидол, несколько реже использовался тиоридазин. Реже использовались ААП — у 63,6—75% пациентов. ААП наиболее часто применялись у пациентов с ШТР III типа (75%). Независимо от типа ШТР, на данном этапе лечения самым назначаемым препаратом был рisperидон.

Сравнительный анализ суточных дозировок в пересчете на хлорпромазиновый эквивалент (ХЭ) не выявил статистически значимых различий между типами ШТР (тест Краскела—Уоллиса, $\chi^2(3)=1,436$, $p=0,697$). Тем не менее отмечается значительная вариабельность диапазона используемых доз, которая может быть обусловлена различной степенью тяжести и выраженностью симптомов ШТР, а также их неодинаковым ответом на ПФТ. Использование более низких доз характерно для I типа ШТР (Ме=98,93 мг/сут), а наиболее высоких — для III типа (Ме=144,78 мг/сут).

Данные об использовании препаратов других фармакологических групп в лечении ШТР на купирующем этапе отражены в табл. 3.

Антидепрессанты при ШТР использовались достаточно. Частота их применения была ниже при II типе ШТР, а самая высокая — при III типе. При этом одинаково часто назначались препараты из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (сертралин, флувоксамин) и трициклических антидепрессантов (амитриптилин, кломипрамин).

Таблица 3. Другие группы препаратов, применяемые на купирующем этапе лечения ШТР

Table 3. Other groups of drugs used at the acute stage of STD treatment

Параметр	I тип (n=23)	II тип (n=22)	III тип (n=12)	IV тип (n=45)
Антидепрессанты	Амитриптилин, сертралин, флувоксамин	Амитриптилин, сертралин, кломипрамин	Флувоксамин, кломипрамин, сертралин, амитриптилин	Флувоксамин, амитриптилин, кломипрамин
Частота применения, n (%)	19 (82,6)	16 (72,7)	10 (83,3)	36 (80)
Транквилизаторы	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепиндиазепам; гидроксизин			
Частота применения, n (%)	11 (47,8)	13 (59,1)	12 (100)	15 (33,3)
Нормотимики	Карбамазепин	Карбамазепин, вальпроевая кислота	Карбамазепин, ламотриджин	Карбамазепин
Частота применения, n (%)	10 (43,5)	14 (63,6)	6 (50)	12 (26,7)
Ноотропные препараты	Гопантенная кислота, аминофенилмасляная кислота	Гопантенная кислота, аминофенилмасляная кислота, пирацетам	Аминофенилмасляная кислота	Гопантенная кислота, аминофенилмасляная кислота
Частота применения, n (%)	15 (65,2)	15 (68,2)	11 (91,7)	30 (66,7)
Сосудистые препараты	Этилметилгидро- ксихипиридина сукцинат	Циннаризин	Циннаризин	Циннаризин
Частота применения, n (%)	1 (4,3)	5 (22,7)	6 (50)	7 (15,6)

При назначении анксиолитиков пациентам с ШТР наблюдался значительный разброс в применении препаратов в зависимости от типа. Так, например, при III типе ШТР все без исключения пациенты получали транквилизаторы, в то время как при IV типе их назначение было выявлено в $\frac{1}{3}$ случаев. При этом при всех типах, кроме III, предпочтение отдавалось препаратам из группы бензодиазепинов.

Нормотимики в схемах лечения ШТР использовались реже, чем препараты других основных фармакологических групп. Наименьшая частота их использования наблюдалась при IV типе ШТР, а наибольшая — при II типе. На купирующем этапе лечения карбамазепин был препаратом выбора, независимо от типа ШТР.

У пациентов с ШТР нашли широкое применение ноотропные препараты, причем их использование значительно выше у пациентов III типа. Ноотропы при ШТР использовались как вспомогательное средство для смягчения проявлений резидуально-органического фона, нивелирования побочных эффектов антипсихотиков (гопантенная кислота), а также для получения анксиолитического и снотворного эффектов без использования транквилизаторов (аминофенилмасляная кислота). В некоторых случаях наряду с ноотропами назначались препараты для улучшения мозгового кровообращения, которые реже всего применялись при I типе ШТР и чаще всего — при III типе. Препаратом выбора обычно являлся циннаризин.

Поддерживающая терапия

В рамках поддерживающей терапии для достижения стабилизации состояния пациентов с ШТР с высокой частотой применялся широкий спектр нейролептиков. Обобщенные сведения о проводимой нейролептической терапии ШТР на поддерживающем этапе представлены в табл. 4.

Высокую частоту применения у пациентов с ШТР сохранили АПП, при этом их использование увеличилось у пациентов III типа ШТР и снизилось — у IV типа. Наиболее

часто назначаемыми типичными антипсихотиками оставались хлорпротиксен и перфеназин, помимо которых, более широко стали использовать трифлуоперазин и алимемазин. Частота применения ААП для терапии II–IV типа ШТР возросла, тогда как для I типа их использование осталось на прежнем уровне. При всех типах ШТР широко использовались кветиапин и рисперидон, а также арипипразол.

Отличительной чертой поддерживающего этапа было использование пролонгированных форм нейролептиков. Их применение варьировало в широких диапазонах и зависело от типа ШТР. Меньше всего они использовались у пациентов I типа ШТР, в то время как при II типе их получали практически $\frac{1}{2}$ пациентов. Предпочтение вне зависимости от типа ШТР отдавалось зуклопентиксолу, палиперидону и рисперидону.

Как и на этапе купирующей терапии, суточные дозы нейролептиков в пересчете на ХЭ при разных типах ШТР статистически не отличались друг от друга (тест Краскела—Уоллиса, $\chi^2(3)=2,918$, $p=0,404$) и варьировали в широких диапазонах. Использование более низких доз было отмечено для I типа ШТР, а наиболее высоких — для III типа.

Проведено сравнение ХЭ у пациентов с ШТР (94,1%, $n=96$) на этапе купирующей и поддерживающей терапии (из данного анализа были исключены некомплаентные пациенты, которые отказывались от приема нейролептиков на каком-либо этапе лечения). У 63 (65,6%) пациентов поддерживающая доза была выше купирующей, у 31 (32,3%) — ниже, у 2 (2,1%) — дозы были равны. Применение более высоких доз нейролептиков на поддерживающем этапе терапии могло быть обусловлено полиморфизмом и изменчивостью продуктивных симптомов в сочетании с нарастающей и слабо поддающейся коррекции дефицитарной симптоматикой с недостаточным ответом на проводимое лечение и формирующейся резистентностью. Средняя купирующая доза составила 116,17 мг/сут, это на 44,12 мг/сут меньше поддерживающей дозы (160,29 мг/сут), что является статически значимой разницей ($z=3,85$, $p<0,001$).

Таблица 4. Нейролептическая терапия пациентов с ШТР на поддерживающем этапе лечения
Table 4. Antipsychotic therapy in patients with STD during the maintenance treatment

Параметр	I тип (n=23)	II тип (n=22)	III тип (n=12)	IV тип (n=45)
Антипсихотики первого поколения, n (%)	21 (95,5)	20 (95,2)	12 (100)	38 (88,4)
Антипсихотики второго поколения, n (%)	15 (68,2)	16 (76,2)	12 (100)	32 (74,4)
Депо, n (%)	2 (9,1)	10 (47,6)	3 (25)	6 (14)
Препараты выбора, антипсихотики первого поколения	Хлорпротиксен, перфеназин, алимемазин	Хлорпротиксен, перициазин, зуклопентиксол	Хлорпротиксен, алимемазин, перфеназин, галоперидол, трифлуоперазин	Хлорпротиксен, трифлуоперазин, перфеназин
Препараты выбора, антипсихотики второго поколения	Рisperидон, кветиапин, арипипразол	Рisperидон, кветиапин	Кветиапин, сульпирид, арипипразол	Рisperидон, кветиапин
Препараты выбора, депо	Рisperидон, палиперидон	Зуклопентиксол, рisperидон, флулентиксол	Зуклопентиксол, рisperидон, палиперидон	Зуклопентиксол, палиперидон
Дозировка препарата (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)				
минимальная суточная доза	15	35,3	53,9	48
максимальная суточная доза	317	361,2	385,9	326,1
средняя суточная доза	143,2	162,2	209,8	154,4
медиана суточных доз	149	150,4	202,9	160

Таблица 5. Длительность ПФТ и приверженность лечению у пациентов с ШТР
Table 5. Duration of psychopharmacotherapy and treatment adherence in STD patients

Параметр	I тип (n=23)	II тип (n=22)	III тип (n=12)	IV тип (n=45)	Всего (n=102)
Средняя длительность заболевания, годы	13,7±6,1	12,82±4,99	14,75±5,63	15,11±4,96	14,25±5,32
Средняя длительность ПФТ, годы	8,84±5,52	6,28±3,96	9,38±4,58	7,87±4,72	7,93±4,75
Регулярное лечение, n (%)	16 (69,6)	10 (45,5)	8 (66,7)	21 (46,7)	55 (53,9)
Эпизодическое лечение, n (%)	4 (17,4)	10 (45,5)	4 (33,3)	20 (44,4)	38 (37,3)
Отказ от лечения, n (%)	3 (13)	2 (9,1)	0	4 (8,9)	9 (8,8)

На этапе поддерживающей терапии, помимо антипсихотиков, также широко использовались препараты других фармакологических групп.

Длительность и приверженность больных терапии

Из табл. 5 видно, что наибольшая длительность ПФТ была у пациентов III типа ШТР, в то время как у пациентов II типа она была меньше. При этом длительность ПФТ между разными типами статистически не различалась ($\chi^2(3)=3,583, p=0,310$). Увеличение длительности ПФТ было тесно связано с увеличением длительности заболевания ($rs(91)=0,644, p<0,001$). Но длительность медикаментозной терапии не оказывала значимого влияния на тяжесть симптомов ШТР (PANSS) и показатели социального функционирования (PSP) ($\tau b=-0,006, p=0,931$ и $\tau b=-0,061, p=0,387$ соответственно).

Среди пациентов с I типом ШТР был отмечен наиболее высокий показатель приверженности терапии, в то время как случаи отказа от лечения были единичными. При II типе ШТР выявлено равное распределение пациентов, регулярно принимавших лечение и эпизодически нарушавших предписанные рекомендации, а так-

же были выявлены случаи отказа от терапии. При III типе ШТР большинство пациентов лечились регулярно, и только при данном типе не было выявлено случаев отказа от терапии. При IV типе также практически поровну распределились пациенты с регулярным и эпизодическим приемом лекарств. Число некомплаентных пациентов при разных типах ШТР статистически не отличалось (точный критерий Фишера, $p=0,736$). Разницы между регулярностью приема ПФТ между типами ШТР выявлено не было ($\chi^2=4,638, p=0,2$). Преимущественно пациенты с ШТР были заинтересованы в лечении, так как больше 1/2 следовали рекомендациям врачей, отказ от терапии был всего 8,8% ($n=9$).

Побочные эффекты психофармакотерапии

При всех типах ШТР побочные эффекты (ПЭ) наиболее часто (92,3—100%) были ассоциированы с приемом нейролептиков. У пациентов всех типов ШТР множественные ПЭ встречались чаще единичных, особенно при III типе ШТР (87,5%). Наличие резидуально-органического фона не оказывало статистически значимого влияния на риск развития ПЭ. Вероятно, ключевую

роль играют иные факторы, такие как дозы препаратов, коморбидные состояния и индивидуальные особенности пациентов.

Психотерапия и психокоррекция у пациентов с ШТР

Психотерапевтическая помощь (84,3% пациентов) ограничивалась преимущественно краткосрочными вмешательствами в стационаре (индивидуальная, групповая, семейная терапия) и лишь в 10,5% случаев была продолжена после выписки. Оценка эффективности психотерапевтического вмешательства затруднена из-за нерегулярности, краткосрочности, разнородности методик, отсутствия стандартизированных протоколов и единых критериев результативности.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о преобладании в терапии пациентов с ШТР с началом в детско-подростковом возрасте психофармакотерапии, при подборе которой не всегда учитывалась доминирующая симптоматика. Высокие поддерживающие дозы антипсихотиков, использовавшиеся более чем у $1/2$ пациентов, связаны с неоднородностью клинической картины ШТР, для которой характерно изменчивое соотношение продуктивной и де-

фицитарной симптоматики на разных этапах болезни. Недостаточный ответ на терапию, вероятно, обусловлен, в том числе формированием резистентности. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии персонализированного подхода к фармакотерапии. Его внедрение особенно важно в детско-подростковом возрасте, учитывая изменчивость клинической картины в рамках шизотипического спектра, и требует тщательного мониторинга эффективности и возможных осложнений.

Следует отметить недостаточность использования психотерапевтической помощи, особенно на этапах амбулаторного лечения. Психотерапевтические и реабилитационные вмешательства представляются перспективными, но нуждаются в создании системы такой помощи, ее дальнейшей стандартизации и валидации.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Панкова О.Ф., Иванова С.М.; сбор и обработка материала — Иванова С.М.; статистический анализ данных — Иванова С.М.; написание текста — Иванова С.М., Панкова О.Ф.; научное редактирование — Панкова О.Ф.

Authors contribution: study design and concept — Pankova O.F., Ivanova S.M.; data collection and processing — Ivanova S.M.; statistical analysis — Ivanova S.M.; text writing — Ivanova S.M., Pankova O.F.; scientific editing — Pankova O.F.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аутохтонные непсихотические расстройства. Под ред. А.П. Кошубинского: СПб.: СпецЛит. 2015.
Autokhtonnye nepsikhoticheskie rasstroistva. Pod red. A.P. Kotsyubinskogo.: Sankt-Peterburg: SpeTSLit. 2015. (In Russ.).
2. Cheli S, Wisepape CN, Witten CDY, et al. Psychosocial and pharmacological interventions for cluster a personality disorders: A systematic review and two exploratory meta-analyses. *Personal Disord*. 2025;16(6):589-602.
<https://doi.org/10.1037/per0000732>
3. Gundersen KB, Arnfred B, Albert N, et al. Treatment of schizotypal disorder: A systematic review and GRADE evaluation of the certainty of evidence. *Schizophr Res*. 2026;288:3-17.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2025.12.008>
4. Keshavan M, Shad M, Soloff P, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine in the treatment of schizotypal personality disorder. *Schizophr Res*. 2004;71(1):97-101.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.12.008>
5. Koenigsberg HW, Reynolds D, Goodman M, et al. Risperidone in the treatment of schizotypal personality disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(6):628-634.
<https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0602>
6. Serban G, Siegel S. Response of borderline and schizotypal patients to small doses of thiothixene and haloperidol. *Am J Psychiatry*. 1984;141(11):1455-1458.
<https://doi.org/10.1176/ajp.141.11.1455>
7. Markovitz PJ, Calabrese JR, Schulz SC, et al. Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders. *Am J Psychiatry*. 1991;148(8):1064-1067.
<https://doi.org/10.1176/ajp.148.8.1064>
8. Goldberg SC, Schulz SC, Schulz PM, et al. Borderline and schizotypal personality disorders treated with low-dose thiothixene vs placebo. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43(7):680-686.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1986.01800070070009>
9. Ястребов Д.В. Терапия обсессивных и тревожных расстройств у больных с непсихотическими формами шизофрении. *Психиатрия и психофармакотерия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина*. 2011;4:38-47.
Yastrebov DV. Therapy of schizo-obsessive and schizo-anxious disorders in patients with non-psychotic schizophrenia. *Psikhiatriya i psikhofarmakoteriya. Zhurnal im. P.B. Gannushkina*. 2011;4:38-47. (In Russ.).
10. Kirchner SK, Roeh A, Nolden J, et al. Diagnosis and treatment of schizotypal personality disorder: evidence from a systematic review. *NPJ Schizophr*. 2018;4(1):20.
<https://doi.org/10.1038/s41537-018-0062-8>
11. Rybakowski JK, Drózd W, Borkowska A. Low dose risperidone in the treatment of schizophrenia-like symptoms in high-risk subjects. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(6):674-675.
<https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000095352.32154.e1>
12. Rabella M, Grasa E, Corripio I, et al. Neurophysiological evidence of impaired self-monitoring in schizotypal personality disorder and its reversal by dopaminergic antagonism. *Neuroimage Clin*. 2016;11:770-779.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.05.019>
13. McClure MM, Koenigsberg HW, Reynolds D, et al. The effects of risperidone on the cognitive performance of individuals with schizotypal personality disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(4):396-398.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181accfd9>
14. Di Lorenzo R, Amoretti A, Forghieri M, et al. Aripiprazole: effectiveness and safety under naturalistic conditions. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2007;15(6):569-575.
<https://doi.org/10.1037/1064-1297.15.6.569>
15. Poyurovsky M. Clozapine in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder with comorbid schizotypal personality disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2008;45(3):219-220.
16. Горюнов А.В. Применение Луразидона при лечении психических заболеваний в детском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11-2):77-85.

- Goryunov AV. Using Lurasidone in the treatment of mental illness in childhood. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11-2):77-85. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202112111277>
17. Горюнов А.В., Сергеева О.Е. Опыт применения Тералиджена в психиатрии детского возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):142-150.
Goryunov AV, Sergeeva OE. Experience of Teraligen usage in pediatric psychiatry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7):142-150. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro2022122071142>
18. Baer L, Jenike MA, Black DW, et al. Effect of axis II diagnoses on treatment outcome with clomipramine in 55 patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(11):862-866.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820110026003>
19. Коцюбинский А.П., Коцюбинский Д.А. Биологический редукционизм как препятствие для дальнейшего развития биопсихосоциальной концепции психических расстройств. *Consort Psychiatr*. 2023;4(4):75-84.
Kotsyubinsky AP, Kotsyubinsky DA. Biological Reductionism as an Obstacle to the Advancement of the Biopsychosocial Concept of Mental Disorders. *Consort Psychiatr*. 2023;4(4):75-84. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/CP15476>
20. Усов Г.М., Коломыцев Д.Ю. Терапевтический альянс врача и пациента и его роль в лечении шизофрении. *Современная терапия психических расстройств*. 2021;4:14-21.
Usov GM, Kolomytsev DYU. Therapeutic alliance and its role in treatment of schizophrenia. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. 2021;4:14-21. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.74.34.002>
21. Лутова Н.Б., Макаревич О.В., Новикова К.Е. Взаимосвязь психологических характеристик и самостигматизации больных с эндогенными психическими расстройствами (результаты оригинального исследования). *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019;(2):46-54.
Lutova NB, Makarevich OV, Novikova KE. The correlation of sociopsychological characteristics and self-stigmatization of patients with mental disorders (Result of original study). *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2019;(2):46-54. (In Russ.).
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-2-46-54>
22. Nielsen KD, Hovmand OR, Jørgensen MS, et al. Psychotherapy for patients with schizotypal personality disorder: A scoping review. *Clin Psychol Psychother*. 2023;30(6):1264-1278.
<https://doi.org/10.1002/cpp.2901>
23. Nordentoft M, Thorup A, Petersen L, et al. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophr Res*. 2006;83(1):29-40.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.01.002>
24. Škodlar B, Henriksen MG. Toward a Phenomenological Psychotherapy for Schizophrenia. *Psychopathology*. 2019;52(2):117-125.
<https://doi.org/10.1159/000500163>
25. Møller P. *Schizofreni en forstyrrelse av selvet: forståelsens betydning for klinisk virksomhet*. Oslo: Universitetsforl. 2018.
26. Teglbjaerg HS. Art therapy may reduce psychopathology in schizophrenia by strengthening the patients' sense of self: a qualitative extended case report. *Psychopathology*. 2011;44(5):314-318.
<https://doi.org/10.1159/000325025>
27. Martin LA, Koch SC, Hirjak D, et al. Overcoming Disembodiment: The Effect of Movement Therapy on Negative Symptoms in Schizophrenia-A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Front Psychol*. 2016;7:483.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00483>
28. Stanghellini G, Lysaker PH. The psychotherapy of schizophrenia through the lens of phenomenology: intersubjectivity and the search for the recovery of first- and second-person awareness. *Am J Psychother*. 2007;61(2):163-179.
<https://doi.org/10.1176/appi.psychotherapy.2007.61.2.163>
29. Matusiewicz AK, Hopwood CJ, Banducci AN, et al. The effectiveness of cognitive behavioral therapy for personality disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33(3):657-685.
<https://doi.org/10.1016/j.psc.2010.04.007>
30. Gundersen KB, Rasmussen AR, Sandström KO, et al. Treatment of schizotypal disorder: a protocol for a systematic review of the evidence and recommendations for clinical practice. *BMJ Open*. 2023;13(11):e075140.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-075140>

Поступила 05.10.2025

Received 05.10.2025

Принята к печати 11.01.2026

Accepted 11.01.2026

Влияние арипипразола на продукцию цитокинов Т-клетками при шизофрении

© Дмитрий Александрович Чугунов^{1, 2}, Анастасия Алексеевна Свиридова¹, Анна Владимировна Лопатина¹, Михаил Валерьевич Мельников^{1–3}

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

³ФГБУ «Государственный научный центр Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка модулирующего влияния антипсихотического средства арипипразола на *ex vivo* продукцию цитокинов интерлейкина-17 (ИЛ-17) и интерферона-γ (ИФН-γ) Т-лимфоцитами у лиц, страдающих шизофренией.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 15 пациентов с установленным диагнозом шизофрении и 12 условно здоровых доноров, составивших группу контроля. Для оценки влияния арипипразола на цитокиновый профиль использовали модель мононуклеарных клеток периферической крови (МНКПК). Клетки стимулировали микропарттиками, несущими антигены к поверхностным маркерам CD3 и CD28. Чтобы изучить роль дофаминовых рецепторов D₁ и D₂ (D₁DR и D₂DR) в механизме действия арипипразола, МНКПК стимулировали в присутствии как самого препарата, так и в комбинации со специфическими антагонистами — SCH23390 (для D₁DR) и сульпиридом (для D₂DR). Количественное определение концентраций ИЛ-17 и ИФН-γ в супернатантах культуральной культуры измеряли с помощью метода иммуноферментного анализа. **Результаты.** У пациентов с шизофренией уровни индуцированной продукции обоих исследуемых цитокинов (ИЛ-17 и ИФН-γ) МНКПК были статистически значимо ниже, чем в группе здоровых доноров. Арипипразол продемонстрировал дозозависимый супрессивный эффект на секрецию цитокинов в обеих исследуемых группах. При этом предварительная блокада D₁DR потенцировала ингибирующее действие арипипразола в обеих группах, тогда как блокада D₂DR, напротив, его ослабляла. Самостоятельная блокада D₁DR (без арипипразола) приводила к подавлению цитокиновой продукции (ИЛ-17 и ИФН-γ) стимулированными МНКПК в обеих группах, в то время как изолированная блокада D₂DR не оказывала существенного влияния.

Заключение. Арипипразол может проявлять противовоспалительные свойства при шизофрении за счет подавления секреции провоспалительных цитокинов Т-клетками. Данный эффект, вероятно, реализуется через активацию D₂DR.

Ключевые слова: арипипразол, рецепторы дофамина, цитокины, шизофрения.

Информация об авторах:

Чугунов Д.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7173-3373>; e-mail: dr.dmitry.83@gmail.com

Свиридова А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1086-9052>; e-mail: anastasiya-ana@yandex.ru

Лопатина А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1380-8442>; e-mail: lopatina.a@fccps.ru

Мельников М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6880-3668>; e-mail: medikms@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку: Мельников М.В. — e-mail: medikms@yandex.ru

Как цитировать:

Чугунов Д.А., Свиридова А.А., Лопатина А.В., Мельников М.В. Влияние арипипразола на продукцию цитокинов Т-клетками при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):89–95. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604189>

Effect of aripiprazole on cytokine production by T cells in schizophrenia

© D.A. Chugunov^{1, 2}, A.A. Sviridova¹, A.V. Lopatina¹, M.V. Melnikov^{1–3}

¹Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

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

³Institute of Immunology, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the modulatory effect of the antipsychotic agent aripiprazole on *ex vivo* production of the cytokines interleukin-17 (IL-17) and interferon-γ (IFN-γ) by T-lymphocytes in patients with schizophrenia.

Material and methods. The study included 15 patients diagnosed with schizophrenia and 12 healthy donors as the control group. A peripheral blood mononuclear cell (PBMC) model was employed to assess the effects of aripiprazole on cytokine profiles. Cells were stimulated with microparticles coated with antibodies to CD3 and CD28 surface markers. To investigate the roles of D₁ and D₂ dopamine receptors (D₁DR and D₂DR) in the mechanism of action of aripiprazole, PBMCs were stimulated in the presence of aripiprazole alone and in combination with specific antagonists: SCH23390 for D₁DR and sulpiride for D₂DR. Concentrations of IL-17 and IFN-γ in culture supernatants were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. In patients with schizophrenia, the induced production of both IL-17 and IFN- γ by PBMC was significantly lower than in the healthy donor group. Aripiprazole exhibited a dose-dependent suppressive effect on cytokine secretion in both groups. Blockade of D₁DR enhanced the inhibitory effect of aripiprazole, whereas blockade of D₂DR diminished it. Isolated blockade of D₁DR, in the absence of aripiprazole, inhibited cytokine production by stimulated PBMCs in both groups, while isolated blockade of D₂DR had no significant effect.

Conclusion. Aripiprazole may exert anti-inflammatory effects in schizophrenia by inhibiting the secretion of pro-inflammatory cytokines by T cells. This effect is likely mediated through D₂DR activation.

Keywords: aripiprazole, dopamine receptors, cytokines, schizophrenia.

Information about the authors:

Chugunov D.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7173-3373>; e-mail: dr.dmitry.83@gmail.com

Sviridova A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1086-9052>; e-mail: anastasiya-ana@yandex.ru

Lopatina A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1380-8442>; e-mail: lopatina.a@fccps.ru

Melnikov M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6880-3668>; e-mail: medikms@yandex.ru

Corresponding author: Melnikov M.V. — e-mail: medikms@yandex.ru

To cite this article:

Chugunov DA, Sviridova AA, Lopatina AV, Melnikov MV. Effect of aripiprazole on cytokine production by T cells in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):89–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604189>

Шизофрения — прогрессирующее психическое заболевание с неясной этиологией и разнородной клинической картиной, включающей продуктивные, негативные, аффективные, когнитивные и психомоторные симптомы. Заболевание характеризуется непрерывным или приступообразным течением и приводит к дефицитарным симптомам, таким как асоциальность, алогия, ангедония, эмоционально-волевое снижение, а также к когнитивным нарушениям [1].

В последние годы накоплены данные, свидетельствующие о том, что наряду с классической теорией, связывающей патогенез шизофрении с дисбалансом биогенных аминов, существенную роль могут играть нейровоспалительные механизмы [2]. При этом известно, что сами биогенные амины обладают иммуномодулирующей активностью, что подтверждается противовоспалительным действием различных классов антидепрессантов при аутоиммунных патологиях центральной нервной системы (ЦНС). Это позволяет рассматривать препараты, влияющие на дофаминергическую, норадренергическую и серотонинергическую системы, в качестве потенциальных средств для нейроиммунной модуляции [3–5].

Среди иммунокомпетентных клеток, способных инициировать и поддерживать нейровоспаление, особый интерес вызывают Т-хелперы 17-го типа (Th17-клетки), которые могут преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и продуцировать широкий спектр провоспалительных цитокинов [6].

Как один из основных нейромедиаторов ЦНС дофамин играет важную роль в координации широкого спектра физиологических процессов, среди которых особое место занимает регуляция взаимодействия между нервной и иммунной системами [7]. Согласно данным современных научных работ, дофамин обладает выраженной способностью влиять на функциональное состояние иммунокомпетентных клеток — представителей как врожденного, так и приобретенного иммунитета — в контексте нейровоспалительной патологии. Яркой иллюстрацией этого является подавляющее действие дофамина на активность провоспалительных субпопуляций Т-лимфоцитов Th17 и Th1 при рассеянном склерозе — аутоиммунном заболевании ЦНС. Предполагается, что реализация данного эф-

фекта может опосредоваться через активацию дофаминовых рецепторов второго типа (D₂DR), которые представляют собой одну из основных терапевтических мишеней при шизофрении [8, 9]. Учитывая установленную роль нейровоспаления в патогенезе шизофрении, а также модулирующее влияние дофамина на Th17-клетки, можно предположить, что клиническая эффективность антипсихотических препаратов может быть частично обусловлена их способностью подавлять воспалительные процессы. Однако влияние этих лекарственных средств на функциональную активность Th17- и Th1-клеток, а также механизмы, с помощью которых антипсихотики могут модулировать активность данных клеточных популяций, раскрыты неполно, что определяет актуальность дальнейших исследований в этой области.

Цель исследования — установление воздействия антипсихотика аripипразола на способность Th17- и Th1-лимфоцитов пациентов с шизофренией продуцировать свои ключевые цитокины — интерлейкин-17 (ИЛ-17) и интерферон- γ (ИФН- γ) соответственно, а также оценка роли дофаминовых рецепторов D₁ и D₂ групп (D₁DR и D₂DR) как потенциальных медиаторов наблюдаемых эффектов.

Материал и методы

В рамках клинко-иммунологического исследования была сформирована группа из 15 пациентов (14 женщин и 1 мужчина) с верифицированным диагнозом «параноидная шизофрения» (код МКБ-10: F20.0). Возраст участников — от 24 лет до 51 года, а длительность заболевания на момент включения в работу — от 1 года до 20 лет. На этапе обследования у 7 пациентов регистрировалось состояние острого психотического эпизода (обострение), тогда как 8 — находились в фазе медикаментозной ремиссии.

Критерии включения: соответствие клинической картины критериям шизофрении (F20) по МКБ-10; наличие при госпитализации в стационар острого психотического состояния, соответствующего критериям параноидной шизофрении (F20.0) по МКБ-10; наличие на момент обследо-

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов с шизофренией и группы здоровых доноров*

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with schizophrenia and healthy donors*

Показатель	Больные шизофренией (n=15)	Здоровые доноры (n=12)
Возраст, годы	35 (30; 42)	33 (25; 38)
Мужчины/женщины (% женщин)	1/14 (93)	2/10 (83)
Длительность заболевания, годы	8 (5; 10)	—
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), баллы	66 (58; 74)	—
Brief Negative Symptom Scale (BNSS), баллы	42 (38; 46)	—

Примечание. Здесь и в табл. 2: представлено значение медианы, в скобках — 25-й и 75-й перцентили. * — на момент включения в исследование.
Note. Here and in Table 2: the median values are presented, with the 25th and 75th percentiles in brackets. * — at the time of enrollment in the study.

вания не более 2 госпитализаций в круглосуточный стационар в анамнезе; возраст пациента на момент обследования в диапазоне от 18 до 60 лет; согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения: наличие тяжелой соматической и неврологической патологии; наличие сопутствующих болезней зависимости; наличие выраженных органических расстройств.

Тяжесть клинической симптоматики оценивалась у всех участников с использованием Краткой шкалы оценки психических симптомов (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) и Краткой шкалы оценки негативных симптомов (Brief Negative Symptom Scale, BNSS) [10]. Все больные получали антипсихотическую терапию. Для сравнительного анализа была сформирована контрольная группа, включающая 12 практически здоровых доноров (10 женщин и 2 мужчины). Группы пациентов и контроля не имели статистически значимых различий по основным демографическим параметрам — полу и возрасту. Детальная клинико-демографическая характеристика обеих групп представлена в табл. 1.

Выделение и культивирование мононуклеарных клеток периферической крови

Влияние арипипразола на синтез цитокинов оценивали по его способности модулировать продукцию ИЛ-17 и ИФН- γ мононуклеарных клеток периферической крови (МНКПК), активированных микрочастицами, покрытыми антителами к CD3 и CD28. МНКПК выделяли из гепаринизированной венозной крови, взятой в утренние часы, методом центрифугирования в градиенте плотности фиколлуурографина, как описано ранее [8]. Клеточную суспензию, содержащую $1 \cdot 10^5$ клеток в объеме 200 мкл на лунку, переносили в 96-луночный круглодонный планшет (SPL, Республика Корея). Для активации Т-клеток в культуре использовали стимуляцию микрочастицами, на поверхности которых были зафиксированы моноклональные антитела к CD3 и CD28 («Life Technologies», Норвегия) и инкубировали в течение 72 ч при $+37^\circ\text{C}$ в атмосфере 5% CO_2 . По завершении периода инкубации супернатанты клеточных культур аккуратно собирали и замораживали при -70°C для последующего анализа. Чтобы оценить воздействие арипипразола на синтез цитокинов, образцы МНКПК предварительно в течение 1 ч инкубировали с раствором арипипразола («Sigma», США), доведя его конечную концентрацию в культуре до 5 или 10 мкМ, после чего проводили

стимуляцию по описанной выше схеме. Для исследования вовлеченности дофаминергических рецепторов в механизм действия арипипразола был применен фармакологический подход с использованием селективных блокаторов. Клеточные культуры МНКПК предварительно инкубировали в течение 1 ч с антагонистом D_1DR (SCH 23390) или D_2DR (сульпирид), взятыми в конечной концентрации 10 мкМ («Sigma», США). После этого в среду добавляли арипипразол в рабочей концентрации 5 мкМ, клетки подвергали стандартной стимуляции. Для изучения самостоятельного влияния блокады D_1DR или D_2DR на продукцию цитокинов Т-клетками, МНКПК инкубировали только с антагонистами D_1DR или D_2DR (без последующего добавления арипипразола) с последующей стимуляцией.

Иммуноферментный анализ

Количественное определение концентраций ИЛ-17 и ИФН- γ в собранных супернатантах клеточных культур определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов производства компании «Invitrogen» (США). Полученные концентрации цитокинов выражали в абсолютных значениях (пг/мл), а для оценки относительного изменения — в процентах от уровня стимулированной продукции в контрольных условиях (без добавления арипипразола или антагонистов рецепторов).

Все участники исследования (пациенты и доноры) предварительно были проинформированы о целях, методах и возможных рисках работы и предоставили письменное добровольное согласие на свое участие. Настоящее исследование было проведено в соответствии с этическими стандартами и получило одобрение локального Этического комитета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол №239 от 15.04.2024).

Статистический анализ

Все статистические расчеты были выполнены с использованием программного пакета GraphPad Prism версии 6. При сравнении независимых групп применяли непараметрический U -критерий Манна—Уитни. Для анализа парных (связанных) выборок в рамках одной группы использовали критерий Уилкоксона. Во всех случаях статистически значимыми считались различия при достижении уровня достоверности $p < 0,05$.

Результаты

Влияние арипипразола на цитокиновую продукцию
МНКПК у пациентов с шизофренией и здоровых доноров

Данные иммуноферментного анализа показали, что уровень базальной (спонтанной) секреции ИЛ-17 в культурах МНКПК статистически не отличался между группой пациентов с шизофренией и контрольной группой здоровых доноров. В то же время после стимуляции антителами к CD3/CD28 индуцированная продукция ИЛ-17 оказалась достоверно сниженной в образцах, полученных от пациентов с шизофренией, по сравнению с контролем (табл. 2). Как спонтанная, так и стимулированная продукция ИФН-γ также была снижена у больных шизофренией по сравнению

со здоровыми донорами (см. табл. 2), что может быть связано с проводимой антипсихотической терапией. Арипипразол в обеих испытанных концентрациях (5 и 10 мкМ) ингибировал продукцию ИЛ-17 и ИФН-γ анти-CD3/CD28-стимулированными МНКПК как в группе пациентов с шизофренией, так и в группе здоровых доноров (рис. 1, а и 1, б). У пациентов с шизофренией наблюдался ингибирующий дозозависимый эффект арипипразола в отношении обоих цитокинов (см. рис. 1, а и 1, б), тогда как в контрольной группе дозозависимое подавление отмечено только для ИЛ-17 (см. рис. 1, а). Важно отметить, что ни в одной из используемых концентраций арипипразол не оказывал какого-либо цитотоксического влияния на МНКПК, что подтверждено тестами с трипановым синим и МТТ.

Таблица 2. Сравнительная характеристика спонтанной и стимулированной продукции ИЛ-17 и ИФН-γ МНКПК у пациентов с шизофренией и здоровых доноров

Table 2. Comparative characteristics of spontaneous and stimulated production of IL-17 and IFN-γ by MBKP in patients with schizophrenia and healthy donors

Цитокин	Стимуляция	Больные шизофренией (n=15)	Здоровые доноры (n=12)
Интерлейкин-17, пг/мл	Без стимуляции	1 (0; 10)	1 (0; 6)
	CD3/CD28	304 (124; 440)*	628 (425; 1133)
Интерферон-γ, пг/мл	Без стимуляции	6 (0; 55)*	112 (57; 310)
	CD3/CD28	1470 (707; 3663)*	3225 (1977; 4455)

Примечание. * — достоверное отличие от группы здоровых доноров с (p<0,05, Манна—Уитни U-тест).
Note. * — significant difference from the group of healthy donors с (p<0.05, Mann—Whitney U-test).

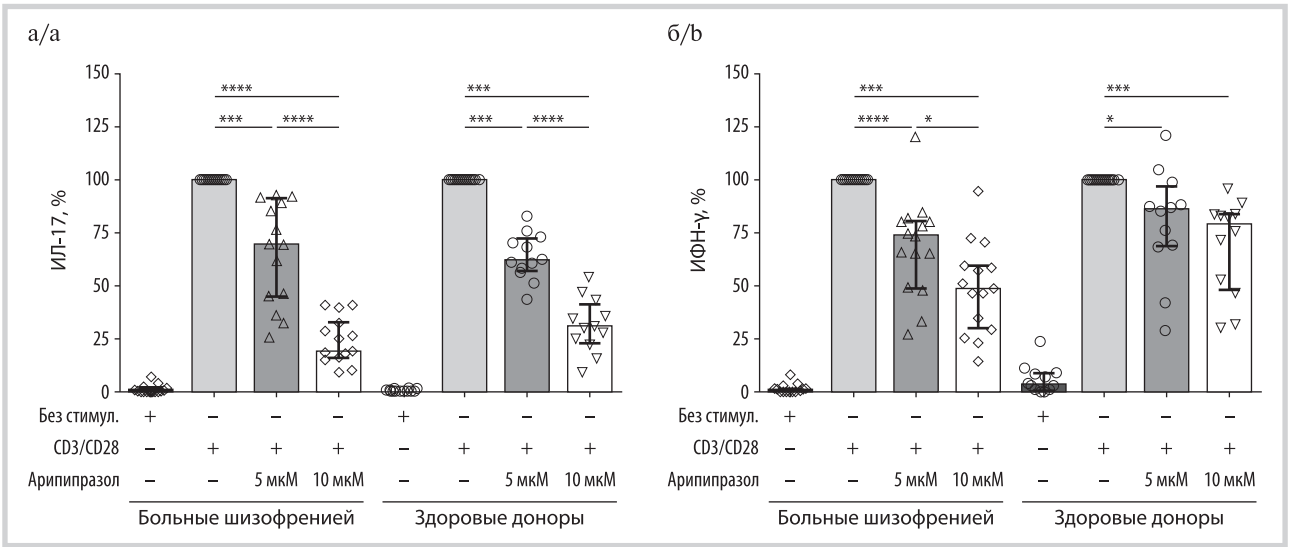


Рис. 1. Влияние арипипразола на продукцию цитокинов МНКПК больных шизофренией и здоровых доноров. Без стимул. — без стимуляции (здесь и на рис. 2); МНКПК в количестве 10⁵ в 200 мкл на лунку, полученные от больных шизофренией или здоровых доноров, были активированы магнитными микрочастицами, покрытыми анти-CD3 и анти-CD28 антителами в присутствии/отсутствии арипипразола в конечных концентрациях 5 и 10 мкМ. После 72-часовой инкубации в СО₂-инкубаторе в супернатантах клеточной культуры определяли уровни спонтанной и стимулированной продукции ИЛ-17 (а) и ИФН-γ (б) методом иммуноферментного анализа. Здесь и на рис. 2 данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей, символы обозначают значения, полученные от каждого больного шизофренией или здорового донора. * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001; **** — p<0,0001.

Fig. 1. Effect of aripiprazole on cytokine production by PBMCs from patients with schizophrenia and healthy donors. Unstimulated (here and in fig. 2); PBMCs at 10⁵ in 200 μL per well) obtained from schizophrenic patients or healthy donors were activated by magnetic microparticles coated with anti-CD3 and anti-CD28 antibodies in the presence/absence of aripiprazole at final concentrations of 5 μM and 10 μM. After 72 hours of incubation in a CO₂ incubator, levels of spontaneous and stimulated production of IL-17 (a) and IFN-γ (b) were measured in cell culture supernatants by enzyme-linked immunosorbent assay. Here and in fig. 2, the data are presented as median, 25th and 75th percentiles, the symbols denoting the values obtained from each schizophrenic patient or healthy donor. * — p<0.05; ** — p<0.01; *** — p<0.001; **** — p<0.0001.

Роль D_1DR и D_2DR в модуляции действия арипипразола на цитокиновую продукцию МНКПК

Исследование роли дофаминовых рецепторов D_1DR и D_2DR показало, что предварительная инкубация клеток с антагонистом D_1DR (SCH 23390) приводила к усилению (потенцированию) ингибирующего эффекта, который арипипразол в концентрации 5 мкМ оказывал на продукцию ИЛ-17, стимулированными МНКПК. Данный эффект наблюдался в обеих исследуемых группах — как у пациентов с шизофренией, так и у здоровых доноров (рис. 2, а и 2, б). В противоположность этому предваритель-

ная блокада D_2DR с помощью сульпирида ослабляла способность арипипразола подавлять синтез ИЛ-17, что также было характерно для обеих групп (см. рис. 2, а и 2, б). Кроме того, в группе пациентов с шизофренией аналогичное ослабляющее действие блокады D_2DR было отмечено и в отношении ингибирования арипипразолом продукции ИФН- γ (рис. 2, в). Полученные данные позволяют предположить, что противовоспалительное действие арипипразола на Th17- и Th1-клетки может, по крайней мере частично, осуществляться через активацию D_2DR .

Самостоятельная блокада D_1DR (без добавления арипипразола) подавляла стимулированную продукцию как

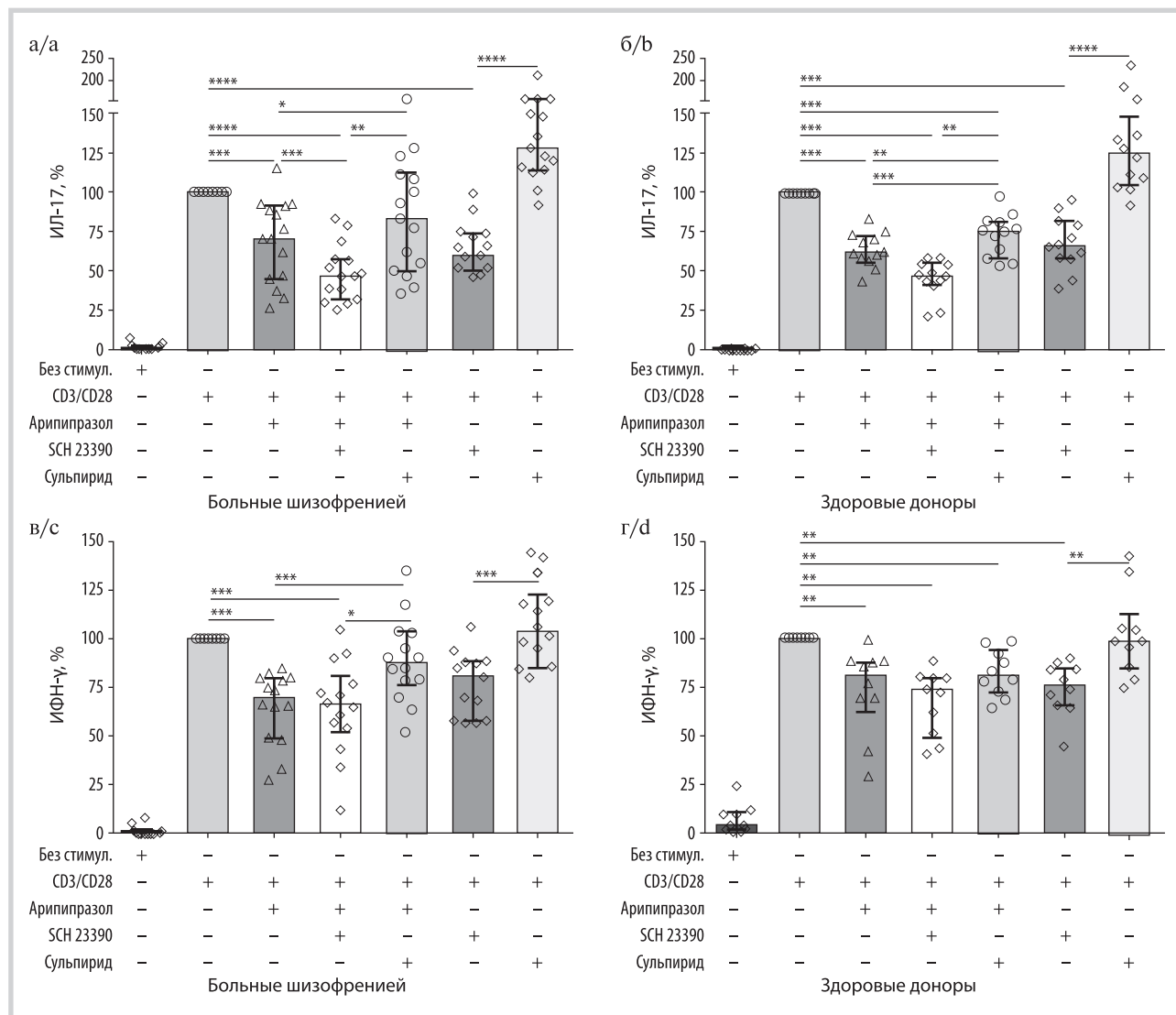


Рис. 2. Роль D_1DR и D_2DR в модулирующем эффекте арипипразола на продукцию цитокинов МНКПК больных шизофренией и здоровых доноров.

МНКПК в количестве 10^5 в 200 мкл на лунку, полученные от больных шизофренией или здоровых доноров, были преинкубированы с антагонистами D_1DR или D_2DR (SCH 23390 и сульпирид соответственно [10 мкМ]), после чего вносили арипипразол (5 мкМ) и анти-CD3/анти-CD28-микрочастицы или только микрочастицы (без арипипразола). После 72-часовой инкубации в CO_2 -инкубаторе в супернатантах клеточной культуры определяли уровни спонтанной и стимулированной продукции ИЛ-17 (а и б) и ИФН- γ (в и г) методом иммуноферментного анализа.

Fig. 2. The role of D_1DR and D_2DR in the modulating effect of aripiprazole on the production of cytokines of PBMCs in patients with schizophrenia and healthy donors.

PBMCs (10^5 in 200 μ L per well) from schizophrenic patients or healthy donors were pre-incubated with D_1DR or D_2DR antagonists (SCH 23390 and sulpiride, respectively [10 μ M]), then, aripiprazole (5 μ M) and anti-CD3/anti-CD28 microparticles or microparticles alone (without aripiprazole) were added. After 72 hours of incubation in a CO_2 incubator, levels of spontaneous and stimulated production of IL-17 (a and b) and IFN- γ (c and d) were measured in cell culture supernatants by enzyme-linked immunosorbent assay.

ИЛ-17, так и ИФН- γ в обеих группах (см. рис. 2, а—г). В то же время изолированное применение антагониста D_2DR (сульпирида) без последующего добавления арипипразола не приводило к статистически значимым изменениям в уровнях продукции исследуемых цитокинов (ИЛ-17 и ИФН- γ) в культурах МНКПК ни в одной из групп (см. рис. 2, а—г).

Обсуждение

Традиционная концепция патогенеза шизофрении базируется на представлении о дисфункции систем биогенных аминов, среди которых центральное место отводится дофамину. Именно рецепторы этого нейромедиатора (в первую очередь D_2 -типа) служат основной фармакологической мишенью для большинства патогенетически действующих препаратов — антипсихотиков. Действительно, преобладающая часть антипсихотиков, используемых в клинической практике, реализует свой эффект через блокаду D_2DR . Хотя такая терапия демонстрирует высокую эффективность в купировании позитивных симптомов (таких как бред и галлюцинации), ее способность влиять на долгосрочное течение болезни, замедлять прогрессирование негативных и когнитивных нарушений часто оказывается ограниченной. Это несоответствие указывает на то, что в основе шизофрении лежат более сложные механизмы, выходящие за рамки классической дофаминовой гипотезы, и предполагает участие дополнительных патогенетических факторов.

Современные научные данные свидетельствуют о том, что наряду с аминергической теорией, важную роль в развитии шизофрении может играть нейровоспаление. Установлено, что Th17-лимфоциты, играющие ключевую роль в патогенезе демиелинизирующих заболеваний ЦНС [11], также вовлечены в развитие болезни Паркинсона, депрессивных и тревожных расстройств, а также шизофрении [12—16]. Способность этих клеток мигрировать через ГЭБ и поддерживать хроническое воспаление в ЦНС делает их привлекательной мишенью для терапевтического воздействия. Вполне возможно предположить, что подавление функций Th17-клеток как на периферии, так и в ЦНС может оказать положительный эффект на течение различных нейровоспалительных заболеваний, включая шизофрению.

В настоящем исследовании продемонстрировано, что антипсихотический препарат арипипразол способен ингибировать продукцию Т-клетками провоспалительных цитокинов ИЛ-17 и ИФН- γ , которые являются отличительными цитокинами Th17- и Th1-клеток соответственно. Важно отметить, что ни в одной из используемых концентраций арипипразол не оказывал какого-либо токсического влияния на МНКПК, указывая, таким образом, именно на модулирующий эффект арипипразола на Т-клетки. Полученные результаты *ex vivo* согласуются с данными исследований *in vivo*, в которых было показано снижение уровня ИЛ-17 и других провоспалительных цитокинов в плазме крови больных шизофренией на фоне терапии арипипразолом и других антипсихотиков второго и третьего поколений [17, 18].

Особый интерес представляют данные о вовлеченности дофаминовых рецепторов D_1DR и D_2DR в выявленные эффекты. При одновременном применении арипипразо-

ла и селективного блокатора D_1 -рецепторов SCH 23390 наблюдалось значимое усиление супрессивного влияния антипсихотика на синтез ИЛ-17 стимулированными МНКПК. Данный синергический эффект регистрировался в когортах как пациентов, так и здоровых доноров. Примечательно, что в отношении продукции ИФН- γ подобного потенцирования действия арипипразола выявлено не было. В противоположность этому комбинация арипипразола с антагонистом D_2 -рецепторов сульпиридом приводила к ослаблению ингибирующего влияния препарата. Данный антагонистический эффект проявлялся в снижении способности арипипразола подавлять секрецию как ИЛ-17, так и ИФН- γ в культурах клеток. Эти результаты позволяют предположить, что основной противовоспалительный эффект арипипразола может быть опосредован, по крайней мере частично, активацией именно D_2DR . Возможно предположить, что в основе связывания арипипразола с D_2DR на Т-клетках может лежать его свойство частично-агонизма к дофаминовым рецепторам этой группы, что нуждается в дальнейшем изучении.

Разнонаправленное влияние блокады D_1DR и D_2DR в воздействии арипипразола на цитокиновую продукцию Т-клетками может быть объяснено противоположным действием на внутриклеточный сигнальный каскад, опосредованный аденилатциклазой и уровнем цАМФ [19]. В настоящее время семейство дофаминовых рецепторов классифицируется на пять основных подтипов, обозначаемых как D_1 , D_2 , D_3 , D_4 и D_5 . По признаку влияния на внутриклеточный сигнальный каскад, опосредованный аденилатциклазой, эти рецепторы традиционно разделяют на две функционально различные группы: D_1DR (D_1 - и D_5 -рецепторы), стимулирующие аденилатциклазу и повышающие уровень цАМФ, и D_2DR (D_2 -, D_3 - и D_4 -рецепторы), ингибирующие аденилатциклазу и снижающие уровень цАМФ [19]. Это предположение косвенно подтверждается в экспериментах по изучению влияния блокады рецепторов дофамина без последующего внесения арипипразола. Так, изолированное применение антагониста D_1 -рецепторов (SCH 23390), без последующего добавления арипипразола, само по себе вызывало достоверное снижение продукции как ИЛ-17, так и ИФН- γ в культуре стимулированных МНКПК. Этот эффект наблюдался у участников обеих групп — и у пациентов, и у здоровых доноров. В то же время самостоятельная блокада D_2 -рецепторов (сульпиридом) в аналогичных экспериментальных условиях не приводила к статистически значимым изменениям в уровне синтеза исследуемых цитокинов. Примечательно, что полученные в настоящей работе данные согласуются с результатами более раннего исследования [8], в котором было установлено, что блокада D_1DR специфическим антагонистом SCH 23390 подавляет продукцию ИЛ-17, ИФН- γ и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора анти-CD3/анти-CD28-стимулированными $CD4^+$ Т-клетками больных ремиттирующим рассеянным склерозом и здоровых доноров, тогда как блокада D_2DR не оказывает какого-либо эффекта. В то же время активация D_2DR специфическим агонистом квинпиролом также подавляла продукцию провоспалительных цитокинов стимулированными $CD4^+$ Т-клетками в обеих группах, подтверждая противовоспалительный эффект активации D_2DR на Т-клетках, а также то, что данный эффект может быть связан с угнетением аденилатциклазы.

Заключение

В целом результаты исследования подтверждают гипотезу о том, что клиническая эффективность антипсихотиков может быть связана с модуляцией не только нейротрансмиттерных систем, но и патологического нейровоспаления, в частности путем подавления Th17-опосредованного иммунного ответа через активацию D₂DR. Вполне вероятно предположить, что модуляция иммунного ответа при шизофрении через D₂DR может быть более эффективной при использовании частичных агонистов (как арипипразол), а не полных антагонистов. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение иммуномодулирующих эффектов других антипсихотиков, изучение активации внутриклеточных сигнальных путей, опосредованных стимуляцией D₂DR, а также на поиск корреляций между иммунологическими параметрами и клиническим ответом на терапию у пациентов. Это может привести к разработке новых стратегий лечения, комбинирующих нейротрансмиттерную и иммунную мишени, и к персонализированному выбору терапии на основе иммунологического профиля пациента.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Чугунов Д.А., Мельников М.В.; сбор и обработка материала — Чугунов Д.А., Мельников М.В., Свиридова А.А., Лопатина А.В.; статистический анализ данных — Мельников М.В.; написание текста — Чугунов Д.А., Мельников М.В., Свиридова А.А., Лопатина А.В.; научное редактирование — Чугунов Д.А., Мельников М.В.

Authors contribution: study design and concept — Chugunov D.A., Melnikov M.V.; data collection and processing — Chugunov D.A., Melnikov M.V., Sviridova A.A., Lopatina A.V.; statistical analysis — Melnikov M.V.; text writing — Chugunov D.A., Melnikov M.V., Sviridova A.A., Lopatina A.V.; scientific editing — Chugunov D.A., Melnikov M.V.

Настоящее исследование было выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (РНФ) в рамках научного проекта №24-25-00409.

This study was supported by a Russian Science Foundation (RSF) Grant as part of the scientific project No. 24-25-00409.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Huxley P, Krayner A, Poole R, et al. Schizophrenia outcomes in the 21st century: A systematic review. *Brain Behav.* 2021;11(6):e02172. <https://doi.org/10.1002/brb3.2172>
- Pedraz-Petrozzi B, Elyamany O, Rummel C, et al. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia — a systematic review. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):56. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1721-z>
- Cosentino M, Marino F. Adrenergic and dopaminergic modulation of immunity in multiple sclerosis: teaching old drugs new tricks? *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013;8(1):163–179. <https://doi.org/10.1007/s11481-012-9410-z>
- Stamoula E, Sifakis S, Dardalas I, et al. Antidepressants on Multiple Sclerosis: A Review of In Vitro and In Vivo Models. *Front Immunol.* 2021;12:677879. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.677879>
- Melnikov M, Kasatkin D, Lopatina A, et al. Serotonergic drug repurposing in multiple sclerosis: A new possibility for disease-modifying therapy. *Front Neurol.* 2022;13:920408. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.920408>
- Shi Y, Wei B, Li L, et al. Th17 cells and inflammation in neurological disorders: Possible mechanisms of action. *Front Immunol.* 2022;13:932152. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.932152>
- Xia QP, Cheng ZY, He L. The modulatory role of dopamine receptors in brain neuroinflammation. *Int Immunopharmacol.* 2019;76:105908. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105908>
- Melnikov M, Sviridova A, Rogovskii V, et al. The Role of D2-like Dopaminergic Receptor in Dopamine-mediated Modulation of Th17-cells in Multiple Sclerosis. *Curr Neuropharmacol.* 2022;20(8):1632–1639. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210823103859>
- Seeman P. Targeting the dopamine D2 receptor in schizophrenia. *Expert Opin Ther Targets.* 2006;10(4):515–531. <https://doi.org/10.1517/14728222.10.4.515>
- Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, et al. The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophr Bull.* 2011;37(2):300–305. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq059>
- Kunkl M, Frasca S, Amormino C, et al. T Helper Cells: The Modulators of Inflammation in Multiple Sclerosis. *Cells.* 2020;9(2):482. <https://doi.org/10.3390/cells9020482>
- Jiang Z, Huang H, Chen Y, et al. The role of the immune system in Parkinson's disease pathogenesis: A focus on Th17 cells — A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol.* 2025;398:578484. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2024.578484>
- Beurel E, Lowell JA. Th17 cells in depression. *Brain Behav Immun.* 2018;69:28–34. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.08.001>
- Vieira MM, Ferreira TB, Pacheco PA, et al. Enhanced Th17 phenotype in individuals with generalized anxiety disorder. *J Neuroimmunol.* 2010;229(1–2):212–218. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.07.018>
- Melnikov M, Lopatina A, Sviridova A, et al. The role of neuroinflammation in schizophrenia: Focus on Th17 cells functions. *Asian J Psychiatr.* 2025;110:104629. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2025.104629>
- Reboldi A, Coisne C, Baumjohann D, et al. C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE. *Nat Immunol.* 2009;10(5):514–523. <https://doi.org/10.1038/ni.1716>
- Boiko AS, Mednova IA, Kornetova EG, et al. Cytokine Level Changes in Schizophrenia Patients with and without Metabolic Syndrome Treated with Atypical Antipsychotics. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(5):446. <https://doi.org/10.3390/ph14050446>
- Sobiś J, Rykaczewska-Czerwińska M, Świętochowska E, et al. Therapeutic effect of aripiprazole in chronic schizophrenia is accompanied by anti-inflammatory activity. *Pharmacol Rep.* 2015;67(2):353–359. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.09.007>
- Levite M. Dopamine and T cells: dopamine receptors and potent effects on T cells, dopamine production in T cells, and abnormalities in the dopaminergic system in T cells in autoimmune, neurological and psychiatric diseases. *Acta Physiol (Oxf).* 2016;216(1):42–89. <https://doi.org/10.1111/apha.12476>

Поступила 21.01.2026

Received 21.01.2026

Принята к печати 02.03.2026

Accepted 02.03.2026

Тромболитическая терапия неиммуногенной стафилокиназой в расширенном терапевтическом окне при ишемическом инсульте. (Опыт одного центра)

© Дмитрий Николаевич Казаков¹, Дмитрий Алексеевич Демин^{1,2}, Ваха Солтанмурадович Давлетов¹,
Сарбиназ Талаповна Убушиева¹, Александр Александрович Цветков¹, Сергей Владимирович Левашко¹,
Алина Сергеевна Ковалева^{1,3}, Земфира Руслановна Бекоева¹, Анастасия Юрьевна Лебедева^{1,4}

¹ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

³ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить результаты применения неиммуногенной стафилокиназы для тромболитической терапии при ишемическом инсульте (ИИ) в терапевтическом окне 4,5–9 ч или с неизвестным временем начала (инсульт во сне).

Материал и методы. Проведен ретро- и проспективный набор пациентов с ИИ и дебютом симптомов в диапазоне 4,5–9 ч или с неизвестным временем начала. Оценка тяжести неврологического дефицита проводилась по шкале NIHSS, оценка функционального статуса — по модифицированной шкале Рэнкина (mRS).

Результаты. В исследование включено 50 пациентов. Хороший функциональный исход (mRS 0–2 балла) к выписке наблюдался у 54% пациентов. Симптомная геморрагическая трансформация развилась в 2% случаев, госпитальная летальность составила 6%.

Заключение. Результаты исследования позволяют предположить, что тромболитизис с использованием неиммуногенной стафилокиназы в расширенном терапевтическом окне является эффективным и безопасным методом реперфузионной терапии ИИ.

Ключевые слова: инсульт, тромболитическая терапия, стафилокиназа.

Информация об авторах:

Казаков Д.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-0263-6670>

Демин Д.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>

Давлетов В.С. — <https://orcid.org/0009-0009-8268-7961>

Убушиева С.Т. — <https://orcid.org/0000-0001-8529-3903>

Цветков А.А. — <https://orcid.org/0009-0001-1188-7140>

Левашко С.В. — <https://orcid.org/0009-0006-8188-0151>

Ковалева А.С. — <https://orcid.org/0000-0003-2662-3313>

Бекоева З.Р. — <https://orcid.org/0009-0005-2644-6638>

Лебедева А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-4060-0786>

Автор, ответственный за переписку: Демин Д.А. — e-mail: demin2404@mail.ru

Как цитировать:

Казаков Д.Н., Демин Д.А., Давлетов В.С., Убушиева С.Т., Цветков А.А., Левашко С.В., Ковалева А.С., Бекоева З.Р., Лебедева А.Ю. Тромболитическая терапия неиммуногенной стафилокиназой в расширенном терапевтическом окне при ишемическом инсульте. (Опыт одного центра). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):96–100. <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604196>

Thrombolytic therapy with non-immunogenic staphylokinase in an extended therapeutic window for ischemic stroke. (A single-center experience)

© D.N. Kazakov¹, D.A. Demin^{1,2}, V.S. Davletov¹, S.T. Ubushieva¹, A.A. Tsvetkov¹, S.V. Levoshko¹, A.S. Kovaleva^{1,3}, Z.R. Bekoeva¹, A.Yu. Lebedeva^{1,4}

¹Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow, Russia;

²Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

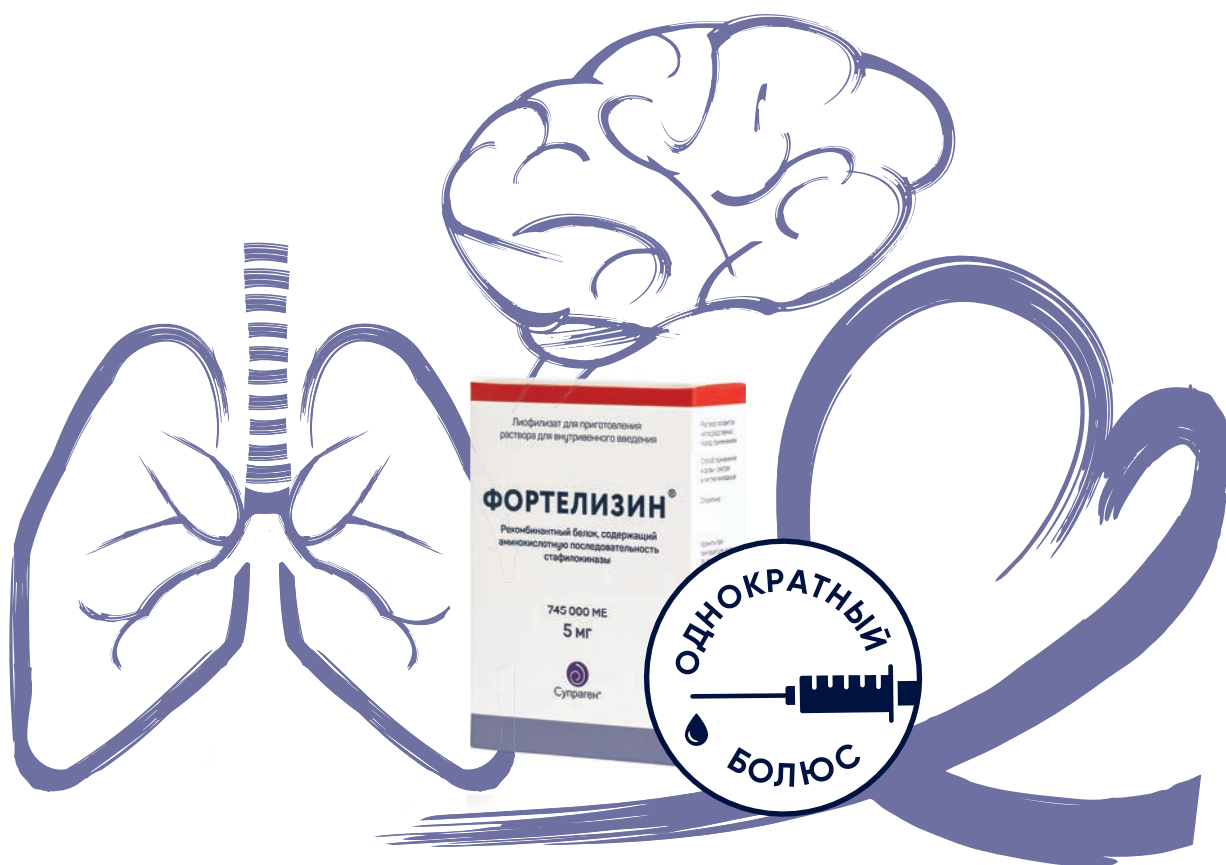
⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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, 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

К статье *Д.Н. Казакова и соавт.* «Тромболитическая терапия неиммуногенной стафилокиназой в расширенном терапевтическом окне при ишемическом инсульте. (Опыт одного центра)»

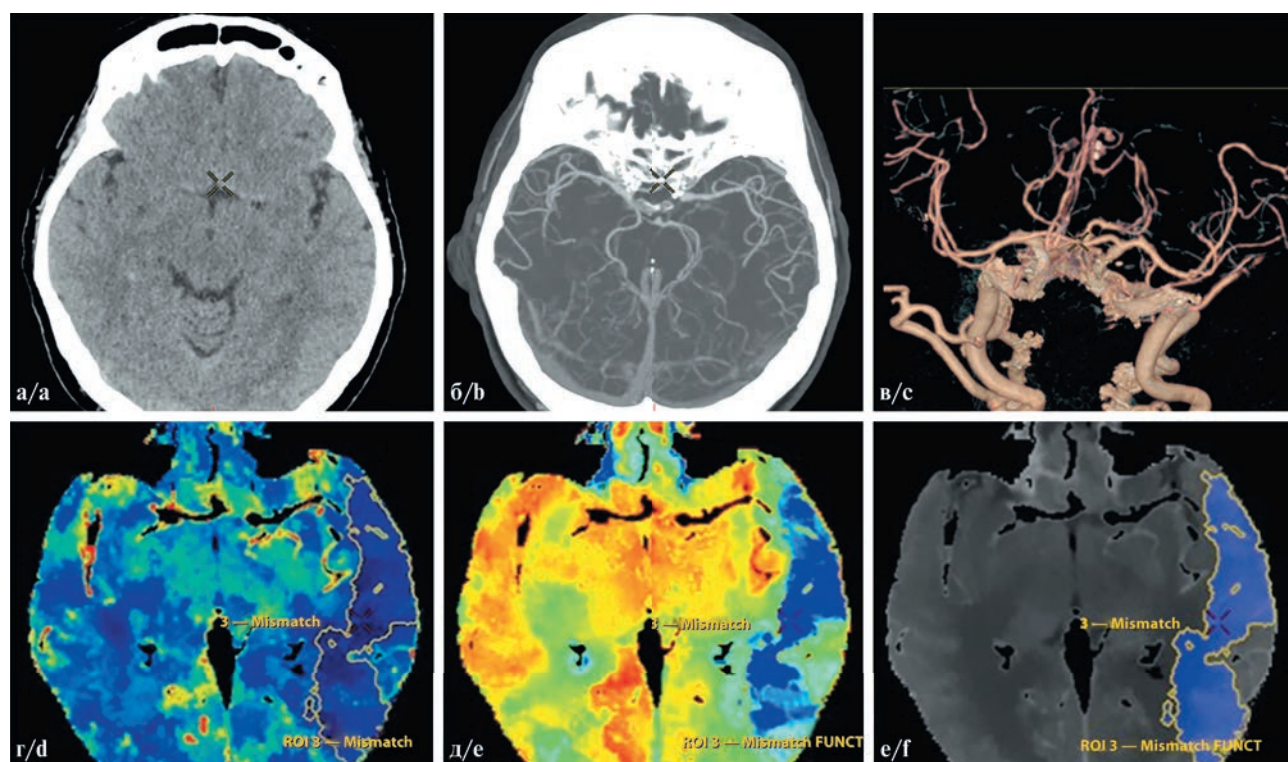


Рис. 2. Клинический пример. (Описание в тексте).

а — нативная КТ; б — КТ-ангиография (MIP); в — КТ-ангиография (3D-реконструкция); г — КТ-перфузия (CBF); д — КТ-перфузия (MTT); е — КТ-перфузия (автоматизированный анализ).

Fig. 2. Clinical case. (Description in text).

а — native CT; б — CT angiography (MIP); в — CT angiography (3D-reconstruction); д — CT perfusion (CBF); е — CT perfusion (MTT); ф — CT perfusion (automated analysis).

Abstract

Objective. To evaluate in-hospital outcomes of non-immunogenic staphylokinase as thrombolytic therapy for ischemic stroke administered within a 4.5–9 hour therapeutic window or in cases of unknown onset time (wake-up stroke).

Material and methods. Patients with ischemic stroke within a 4.5–9-hour therapeutic window or with unknown onset time were included retrospectively and prospectively. Staged reperfusion therapy was an exclusion criterion. Neurological deficit severity and functional status were assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and the modified Rankin Scale (mRS).

Results. Fifty patients were included in the study. A favorable functional outcome (mRS 0–2) at discharge was achieved in 54% of patients. Symptomatic hemorrhagic transformation occurred in 2% of cases, and in-hospital mortality was 6%.

Conclusion. The findings indicate that thrombolysis with non-immunogenic staphylokinase administered within an extended therapeutic window is an effective and safe reperfusion therapy for ischemic stroke.

Keywords: stroke, thrombolytic therapy, staphylokinase.

Information about the authors:

Kazakov D.N. — <https://orcid.org/0000-0003-0263-6670>

Demin D.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>

Davletov V.S. — <https://orcid.org/0009-0009-8268-7961>

Ubushieva S.T. — <https://orcid.org/0000-0001-8529-3903>

Tsvetkov A.A. — <https://orcid.org/0009-0001-1188-7140>

Levoshko S.V. — <https://orcid.org/0009-0006-8188-0151>

Kovaleva A.S. — <https://orcid.org/0000-0003-2662-3313>

Bekoeva Z.R. — <https://orcid.org/0009-0005-2644-6638>

Lebedeva A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-4060-0786>

Corresponding author: Demin D.A. — e-mail: demin2404@mail.ru

To cite this article:

Kazakov DN, Demin DA, Davletov VS, Ubushieva ST, Tsvetkov AA, Levoshko SV, Kovaleva AS, Bekoeva ZR, Lebedeva AYU. Thrombolytic therapy with non-immunogenic staphylokinase in an extended therapeutic window for ischemic stroke. (A single-center experience).

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2026;126(4):96–100. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202612604196>

Системная тромболитическая терапия (ТЛТ) остается ведущим методом реперфузии при ишемическом инсульте (ИИ). Отбор пациентов для ТЛТ по данным нативной КТ ограничивает методику временным окном до 4,5 ч от дебюта симптомов. При этом известно, что переход области пенумбры (потенциально обратимое ишемическое повреждение) в ядро инфаркта является вариативным и пациент-специфическим, определяется в первую очередь статусом коллатерального кровообращения [1]. Для выявления пациентов, у которых ТЛТ может быть эффективна за пределами 4,5 ч (что также актуально для пациентов с неизвестным временем начала симптомов, например, с инсультом во сне), в клинической практике используются методы расширенной нейровизуализации — КТ-, МР-перфузия, а также DWI-FLAIR-несоответствие. Эффективность перфузионного подхода была доказана в исследовании EXTEND с использованием алтеплазы во временном диапазоне до 9 ч (включая инсульт во сне) [2], что легло в основу рекомендации European Stroke Organisation по выполнению ТЛТ в расширенном терапевтическом окне [3]. В условиях уже случившихся временных задержек потенциальным преимуществом могут обладать препараты с болюсным способом введения, в частности, неиммуногенная стафилокиназа, доказавшая свою эффективность и безопасность при ИИ (до 4,5 часов) в исследовании FRIDA [4]. Результаты использования препарата в расширенном терапевтическом окне отсутствуют, что послужило поводом для настоящего исследования.

Цель исследования — оценить результаты эффективности и безопасности применения неиммуногенной стафилокиназы для тромболитической терапии при ИИ в терапевтическом окне 4,5–9 ч или с неизвестным временем начала (инсульт во сне).

Материал и методы

Проведен ретро- и проспективный набор пациентов, госпитализированных в региональный сосудистый центр ММКЦ «Коммунарка».

Критерии включения: возраст ≥ 18 лет; ИИ с дебютом симптомов в диапазоне 4,5–9 ч или с неизвестным временем начала; системная ТЛТ препаратом неиммуногенной стафилокиназы.

Критерии неключения: этапная реперфузионная терапия (выполнение внутрисосудистой тромбэктомии при наличии окклюзии крупной/средней интракраниальной артерии); противопоказания к проведению системной ТЛТ.

Всем пациентам при поступлении проведена нейровизуализация — КТ головного мозга, КТ-ангиография и КТ-перфузия (КТП) GE Revolution EVO (General Electric, США) 128 срезов, автоматизированная обработка данных (КТП 4D Perfusion). Критерии для выполнения ТЛТ: объем ядра инфаркта < 70 мл, несоответствие показателей объема критической гипоперфузии/объем ядра инфаркта $> 1,2$, объем несоответствия (пенумбры) > 10 мл в соответствии с протоколом EXTEND) или отсутствие зон гипоперфузии. Неиммуногенная стафилокиназа вводилась внутривенно болюсно (5–10 с) в дозе 10 мг, независимо от массы тела пациента. Контрольная нейровизуализация проводилась через 22–36 ч в случае клинического ухудшения — сразу). Демографические и клинические характеристики пациентов были получены из единой медицинской информационно-аналитической системы. Оценка тяжести неврологического дефицита проводилась по шкале NIHSS (англ.: National Institutes of Health Stroke Scale), оценка функционального статуса при выписке — по мо-

дифицированной шкале Рэнкина (*англ.*: modified Rankin Scale, mRS). Симптомная геморрагическая трансформация определялась по критериям ECASS III (увеличение NIHSS на ≥ 4 балла/летальный исход).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро—Уилка. При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 ; Q_3). Внутригрупповые сравнения проводились с применением критерия Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

С 05.03.2025 по 08.12.2025 в исследование включено 50 пациентов, средний возраст составил 68 ± 13 лет, соотношение мужчин и женщин 1:1. Клинико-демографические показатели представлены в **табл. 1**. У 31 пациента (61%) наблюдался ИИ во сне, в остальных случаях пациенты поступали в терапевтическое окно 4,5—9 ч. Тяжесть инсульта по NIHSS составила 10 (6; 13,75) баллов, 8% пациентов соответствовало критериям малого инсульта (NIHSS 0—5 баллов) с инвалидизирующим дефицитом. В 82% случаев наблюдался ИИ в системе сонных артерий, в 16% — в вертебрально-базиллярной системе, в 2% — мультитерриториальные инфаркты у пациента с фибрилляцией предсердий и активным раком). Подтипы ИИ по классификации SSS-TOAST) были распределены следующим образом: атеротромботический — 20%, кардиоэмболический — 18%, лакунарный — 22%, неуточненный — 38%, другой уточненный — 2% (парадоксальная эмболия). У 6 пациентов (12%) наблюдалась окклюзия крупной/средней церебральной артерии, но они не рассматривались как кандидаты на тромбэктомию.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель	Результат
Возраст, $M \pm SD$, лет	68 ± 13
Женщин, n (%)	25 (50)
Фибрилляция предсердий, n (%)	11 (22)
Атеросклероз с ипсилатеральным стенозом $\geq 50\%$, n (%)	9 (18)
Артериальная гипертензия, n (%)	48 (96)
Сахарный диабет, n (%)	12 (24)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	6 (12)
Инсульт в анамнезе, n (%)	7 (14)
Активный рак, n (%)	3 (6)
NIHSS при поступлении, Me (Q_1 ; Q_3), баллов	10 (6; 13)
Время от начала симптомов до ТЛТ, Me (Q_1 ; Q_3), мин*	418 (372,25; 488,00)

Примечание. * — в случае инсульта во сне время начала симптомов — середина сна.
Note. * — in case of a wake-up stroke the onset of symptoms is during sleep.

Госпитальные исходы ТЛТ в расширенном терапевтическом окне представлены в **табл. 2**. Хороший функциональный исход (mRS 0—2 балла) к выписке наблюдался у 54% пациентов, медиана NIHSS была снижена с 10 до 5 баллов (**рис. 1**). Симптомная геморрагическая трансформация отмечена у одного пациента и была представлена тяжелым субарахноидальным кровоизлиянием (тип 3с по классификации Heidelberg), дважды наблюдалось развитие асимптомной паренхиматозной гематомы 1с-типа. Госпитальная летальность составила 6% (3 пациента), причинами смерти были симптомная геморрагическая трансформация и инфаркт миокарда у одного пациента, повторная церебральная эмболия, сепсис.

Клиническое наблюдение

Представляем репрезентативный клинический случай больной С., 77 лет с анамнезом артериальной гипертензии (принимает амлодипин) остро в 19 ч развились речевые нарушения (моторная афазия) с частичным регрессом в течение 15 мин. Через 6 ч с ухудшением состояния доставлена по каналу скорой медицинской помощи в ММКЦ «Коммунарка», при первичном осмотре — изолированная моторная афазия, двигательного дефицита нет, NIHSS — 4 балла. Нативная КТ без острых изменений, ASPECTS — 10 баллов (**рис. 2, а, на цв. вклейке**), на КТ-ангиографии окклюзий церебральных артерий не выявлено (**рис. 2, б, в**). Учитывая

Таблица 2. Клинические исходы ТЛТ
Table 2. Clinical outcomes of thrombolytic therapy

Показатель	Результат
NIHSS при выписке, Me (Q_1 ; Q_3), баллов	5,00 (1,50; 7,00)
Модифицированная шкала Рэнкина 0—2 при выписке, n (%)	27 (54)
Симптомная геморрагическая трансформация, n (%)	1 (2)
Госпитальная летальность, n (%)	3 (6)

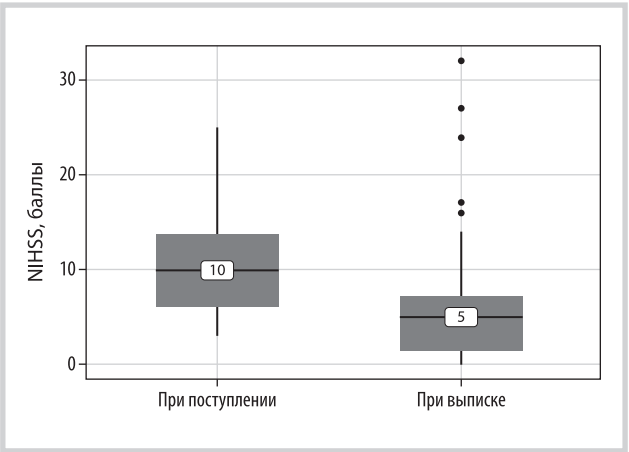


Рис. 1. Анализ динамики тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS при поступлении и к моменту выписки.
Fig. 1. Comparison of the neurological deficit severity according to the NIHSS upon admission and at discharge.

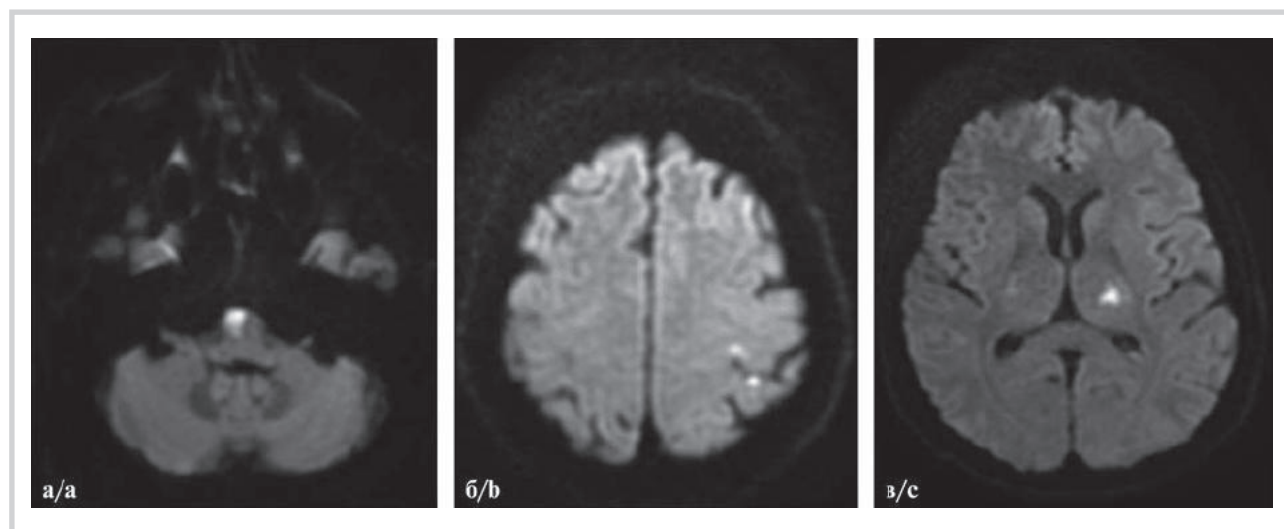


Рис. 3. Примеры «итоговых» инфарктов по данным контрольной МРТ у пациентов с инсультом и ложноотрицательными данными КТП.
а — парамедианный инфаркт моста, который клинически был трактован как инсульт в бассейне средней мозговой артерии (гемипарез, дизартрия) с неверным позиционированием области сканирования; б — корковые микроинфаркты; в — лакунарный инфаркт.

Fig. 3. Cases of «final» infarctions on follow-up MRI in patients with stroke and false-negative CT perfusion.

а — paramedian pontine infarction, clinically interpreted as a stroke in the middle cerebral artery territory (hemiparesis, dysarthria) with incorrect positioning of the scan area; б — cortical microinfarctions; в — lacunar infarction.

длительность симптомов >4,5 ч, выполнена КТ-перфузия (рис. 2, г—е): визуализирована область пенумбры объемом 10,7 мл в бассейне левой средней мозговой артерии (без ядра инфаркта). Ввиду наличия малого инвалидизирующего дефицита пациентке выполнена системная ТЛТ неиммунной стафилокиназой в дозе 10 мг. В течение 5 ч симптомы регрессировали (NIHSS 0 баллов), контрольная КТ через сутки не выявила сформированного очага инфаркта. Причина инсульта — интракраниальный атеросклероз со стенозом левой внутренней сонной артерии в С7-сегменте 60%. Пациентка выписана из стационара с отсутствием функциональных нарушений (mRS 0 баллов).

Обсуждение

Перфузионный критерий отбора пациентов на ТЛТ в расширенном терапевтическом окне стал доступен после исследования EXTEND ($n=225$), в котором использование алтеплазы было связано с более высокой долей достижения отличного функционального исхода (mRS 0–1 через 90 дней у 35,4% в группе алтеплазы по сравнению с 29,5% в группе плацебо, cOR 1,44, 95% ДИ 1,01–2,06, $p=0,04$) [2]. Аналогичные результаты были получены в метаанализе A. Gnkan и соавт. (8 исследований, алтеплаза и тенектеплаза, $n=1742$) по выполнению ТЛТ за пределами 4,5-часового терапевтического окна. Субанализ исследований продемонстрировал более высокую частоту отличных функциональных исходов при перфузионном отборе пациентов, чем при выполнении МРТ с оценкой DWI-FLAIR несоответствия. Частота симптомного внутричерепного кровоизлияния была выше в группе ТЛТ ОР 4,25, 95% ДИ 1,67–10,84, $p=0,99$, при этом различий в 90-дневной летальности не наблюдалось [5]. В нашем исследовании 54% пациентов имели хороший функциональный исход (mRS 0–2) уже к моменту выписки из стационара в исследовании EXTEND mRS 0–2 был достигнут у 49,6% пациентов к 90 дню после ИИ). Отличием нашего

исследования было включение случаев с отсутствием перфузионных нарушений на КТП — эта популяция пациентов не имеет доказанной оптимальной тактики лечения. Причиной нормального результата КТП у пациентов с ИИ могут быть следующие клинические ситуации (рис. 3): лакунарный инфаркт, небольшие корковые инфаркты, инфаркты в задней циркуляции, ошибочный выбор бассейна при ограниченной рамке сканирования (например, оценка КТП в бассейне средней мозговой артерии при наличии инфаркта моста) [6]. На наш взгляд, пациенты с указанными сценариями не имеют существенного повышения риска геморрагических осложнений и сохраняют шанс на потенциальное улучшение в случае реперфузии, что и было мотивом для выполнения ТЛТ. По результатам исследования был определен благоприятный профиль безопасности — частота симптомного внутричерепного кровоизлияния составила 2% в исследовании EXTEND — 6,2%, в метаанализе A. Gnkan и соавт. — 2,7%), госпитальной летальности — 6% (90-дневная летальность в исследовании EXTEND составила 11,5%, в метаанализе A. Gnkan и соавт. — 8,4%, данные о госпитальной летальности отсутствуют) [2, 5].

Выбор лекарственного препарата для ТЛТ в расширенном окне был обусловлен следующим: высокая фибринселективность; отсутствие нейротоксичности (поражение гематоэнцефалического барьера), которая при тромболизисе в сроке >4,5 ч может приводить к дополнительному риску геморрагической трансформации; фиксированная дозировка, исключающая возможность ошибки по причине «человеческого фактора»; болюсный способ введения — в условиях уже случившихся временных затрат (позднее поступление, дополнительное проведение КТП) скорость реканализации артерии может нести особенно важное клиническое значение [7]. Эффективность препарата в стандартном окне до 4,5 ч) ранее была показана в исследовании FRIDA — использование неиммунной стафилокиназы было ассоциировано с отличным функциональным исходом (0–1 балл по mRS) через 90 дней у 50% пациентов по сравнению с 41%

пациентов, получивших алтеплазу ($p_{\text{non-inferiority}} < 0,0001$) с отсутствием различий по частоте развития симптомного внутричерепного кровоизлияния (3 и 8% соответственно, $p=0,087$) [4]. Схожие результаты по сопоставимости с алтеплазой) в последующем были получены при анализе данных госпитальных регистров как при ТЛТ в стандартном окне [8], так и при этапной реперфузионной терапии [9].

Наше исследование вносит дополнительный вклад в изучение эффективности и безопасности неиммуногенной стафилокиназы, демонстрируя ее благоприятный профиль при ТЛТ в условиях расширенного терапевтического окна. К недостаткам исследования относится его амбиспективный характер с минусами, присущими ретроспективному исследованию), а также малый размер выборки.

Заключение

Результаты исследования позволяют предположить, что ТЛТ с использованием неиммуногенной стафилокиназы

в расширенном терапевтическом окне (4,5–9 ч или неизвестное время дебюта) является эффективным и безопасным методом реперфузионной терапии при ИИ.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Казаков Д.Н., Демин Д.А., Лебедева А.Ю.; сбор и обработка материала — Давлетов В.С., Убушиева С.Т., Цветков А.А., Лёвшин С.В., Ковалева А.С., Бекоева З.Р.; статистический анализ данных — Демин Д.А.; написание текста — Казаков Д.Н., Демин Д.А.; научное редактирование — Лебедева А.Ю.

Authors contribution: study design and concept — Kazakov D.N., Demin D.A., Lebedeva A.Yu.; data collection and processing — Davletov V.S., Ubushieva S.T., Tsvetkov A.A., Levoshko S.V., Kovaleva A.S., Bekoeva Z.R.; statistical analysis — Demin D.A.; text writing — Kazakov D.N., Demin D.A.; scientific editing — Lebedeva A.Yu.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jung S, Wiest R, Gralla J, et al. Relevance of the cerebral collateral circulation in ischaemic stroke: time is brain, but collaterals set the pace. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14538. <https://doi.org/10.4414/smz.2017.14538>
2. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al; EXTEND Investigators. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1795–1803. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813046>
3. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6(1):I–LXII. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>
4. Gusev EI, Martynov MY, Nikonov AA, et al; FRIDA Study Group. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4-5 h after symptom onset In Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(9):721–728. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00210-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00210-6)
5. Günkân A, Ferreira MY, Vilardo M, et al. Thrombolysis for Ischemic Stroke Beyond the 4.5-Hour Window: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Stroke*. 2025 Mar;56(3):580–590. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.124.048536>
6. Arora K, Gaekwad A, Evans J, et al. Diagnostic Utility of Computed Tomography Perfusion in the Telestroke Setting. *Stroke*. 2022 Sep;53(9):2917–2925. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.038798>
7. 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 & Pharmacology*. 2025;13(5):415–428. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2025-13-5-415-428>
8. Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Крапивин С., и др. Сравнение эффективности применения неиммуногенной стафилокиназы и алтеплазы для внутривенного тромболитиза при ишемическом инсульте: анализ данных госпитального регистра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(7):139–144. Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Krapivin S, et al. Comparison of the effectiveness of non-immunogenic staphylokinase and alteplase for intravenous thrombolysis in ischemic stroke: analysis of hospital registry data. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(7):139–144. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071139>
9. Володюхин М.Ю., Хасанова Д.Р., Тимченко Л.В., и др. Опыт многоцентрового применения препарата Фортелизин при проведении этапной реперфузионной терапии острого ишемического инсульта в каротидной системе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(6):72–77. Volodyukhin MYu, Khasanova DR, Timchenko LV, et al. Multicenter experience of using Fortelyzin during staged reperfusion therapy of acute ischemic stroke in anterior circulation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(6):72–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312306172>

Поступила 19.01.2026

Received 19.01.2026

Принята к печати 26.01.2026

Accepted 26.01.2026

Кортексин в комплексной терапии неврологических осложнений сахарного диабета 2 типа. (Результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования ДИАКОРТ)

© Марина Викторовна Путилина¹, Елена Николаевна Хаирова², Александр Владимирович Захаров³,
Ирина Владимировна Черникова⁴, Хади Измаиловна Хаджиева⁴, Нонна Ивановна Шабалина⁵,
Елена Дмитриевна Яковчук⁶, Юрий Николаевич Быков⁷, Юлия Станиславовна Плеханова⁷,
Анна Петровна Хижаева⁷, Александра Ивановна Верещагина¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия;

⁵ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия;

⁶ГБУЗ РК «Сыктывкарская городская поликлиника №3», Сыктывкар, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность лекарственного препарата Кортексин в комплексной терапии неврологических осложнений у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. В многоцентровое рандомизированное в параллельных группах клиническое исследование включено 110 пациентов с неврологическими осложнениями СД 2 типа в виде когнитивных нарушений (КН), тревожно-депрессивных расстройств и безболевого формы диабетической полинейропатии (ДПН), 70,6% женщин и 29,4% мужчин, возраст 45–70 лет ($60,8 \pm 5,7$ года), распределенных в 2 группы по 55 пациентов. Все пациенты получали комплексную базисную терапию в течение 30 дней, из них первые 10 дней — парентерально, последующие 20 дней — перорально, далее наблюдались до 90-го дня включительно. Пациенты 1-й группы дополнительно получали Кортексин 10 мг в/м (10 инъекций), пациенты 2-й группы — только комплексную терапию. Оценивались динамика жалоб, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), КН по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA), тревожно-депрессивных нарушений (Госпитальная шкала тревоги и депрессии, HADS); симптомов безболевого формы ДПН (шкалы Общей оценки симптомов нейропатии, NTSS-9; центральной сенситизации, CSI), проводилась оценка состояния пациентов и реакции на терапию (шкала общего клинического впечатления, CGI), частоты нежелательных явлений (НЯ).

Результаты. Регресс жалоб со стороны когнитивной сферы у пациентов 1-й группы превосходил 2-ю группу в 6,0 раз против 1,7, что подтверждено увеличением среднего балла по шкале MoCA в 1,2 раза ($p < 0,001$) через 3 мес наблюдения. В 1-й группе значения по шкале HADS снизились в 1,6 раза, депрессии — в 1,7 раза, в группе сравнения динамика была минимальной, $p < 0,001$. Отмечено уменьшение жалоб на онемение конечностей в 1-й группе в 2,2 раза по сравнению со 2-й. Средний балл по шкале NTSS-9 снизился в 2,8 раза в 1-й группе и в 1,3 раза — во 2-й ($p < 0,001$); по шкале CSI — в 1,8 раза против 1,2 соответственно ($p < 0,001$). Отмечено большее снижение уровня HbA1c в 1-й группе по сравнению со 2-й ($7,3 \pm 0,1\%$ и $7,8 \pm 0,1\%$, $p < 0,001$). По шкале CGI состояние 83,3% пациентов из 1-й группы расценено как сильное/очень сильное улучшение, а эффект от терапии у 55,6% пациентов — как значимый. Подтвержден высокий профиль безопасности предложенной схемы терапии, всего зарегистрировано 5 НЯ (3 — в 1-й группе, 2 — во 2-й), не связанных с приемом препаратов исследования.

Заключение. Комплексная терапия с Кортексином показала высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость у пациентов с неврологическими осложнениями СД 2 типа и может быть рекомендована к применению в широкой клинической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, когнитивные нарушения, тревожно-депрессивные расстройства, диабетическая полинейропатия, Кортексин, комплексная терапия, эффективность, безопасность.

Информация об авторах:

Путилина М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>

Хаирова Е.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996>

Захаров А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1709-6195>

Черникова И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1581-6497>

Хаджиева Х.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1046-7950>

Шабалина Н.И. — <https://orcid.org/0000-0002-1814-3531>

Автор, ответственный за переписку: Путилина М.В. — e-mail: profput@mail.ru

Яковчук Е.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-8769-6992>

Быков Ю.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-7836-5179>

Плеханова Ю.С. — <https://orcid.org/0009-0005-4023-376X>

Хижаева А.П. — <https://orcid.org/0000-0001-9362-8312>

Верещагина А.И. — <https://orcid.org/0009-0000-3704-2886>

Как цитировать:

Путилина М.В., Хаирова Е.Н., Захаров А.В., Черникова И.В., Хаджиева Х.И., Шабалина Н.И., Яковчук Е.Д., Быков Ю.Н., Плеханова Ю.С., Хижаева А.П., Верещагина А.И. Кортексин в комплексной терапии неврологических осложнений сахарного диабета 2 типа. (Результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования ДИАКОРТ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):101–112. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126041101>

Cortexin in the comprehensive treatment of neurological complications of type 2 diabetes mellitus. (Results of the DIACORT multicenter randomized clinical trial)

© M.V. Putilina¹, E.N. Khairova², A.V. Zakharov³, I.V. Chernikova⁴, H.I. Khadzieva⁴, N.I. Shabalina⁵, E.D. Yakovchuk⁶, Yu.N. Bykov⁷, Yu.S. Plekhanova⁷, A.P. Khizhaeva⁷, A.I. Vereshchagina¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Russian Biotechnological University (Rosbiotech), Moscow, Russia;

³Samara State Medical University, Samara, Russia;

⁴Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

⁵Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine» (RZD-Medicine), Moscow, Russia;

⁶Syktvykar City Polyclinic No. 3, Syktvykar, Russia;

⁷Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the efficacy and safety of Cortexin in the comprehensive treatment of neurological complications in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Material and methods. This multicenter, parallel-group, randomized, clinical trial included 110 patients with neurological complications of T2DM including cognitive impairment, anxiety-depressive states, and a painless diabetic polyneuropathy (DPN). Of the participants, 70.6% were females and 29.4% were males, aged 45 to 70 years (mean age: 60.8±0.71 years). All patients received comprehensive treatment consisting of glycine and B-vitamin complexes for 30 days—administered parenterally for the first 10 days and orally for the subsequent 20 days. The patients were followed up until Day 90. Group 1 (*n*=55) patients received ten additional doses of Cortexin 10 mg i/m, while Group 2 patients received only comprehensive treatment. Changes in symptoms, glycemic hemoglobin (HbA1c) levels, cognitive deficit scores (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), anxiety-depressive disorders (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), and symptoms related to painless DPN (Neuropathy Symptom Score-9, Central Sensitization Index, CSI) were evaluated. The patients' condition and response to therapy were objectively assessed using the Clinical Global Impression (CGI) scale, and adverse events (AEs) were documented.

Results. The regression of cognitive symptoms in group 1 patients was superior to that in group 2 (6.0 times vs. 1.7 times), as confirmed by a 1.2-fold increase in the average MoCA score after 3 months of follow-up (*p*<0.001). In the Cortexin group, the mean HADS anxiety score decreased by 1.6 times, and the mean depression score decreased by 1.7 times, with minimal changes noted in the control group (*p*<0.001). Significant reductions in numbness were observed, with a 2.2-fold decrease in the Cortexin group compared to a 1.3-fold decrease in the control group. The mean NTSS-9 score dropped by 2.8 times in group 1 and by 1.3 times in group 2 (*p*<0.001); while the CSI decreased 1.8 times and 1.2 times, respectively (*p*<0.001). The reduction in HbA1c was also more significant in the Cortexin group (7.3±0.1% vs 7.8±0.1%, *p*<0.001). According to the CGI scale, 83.3% of patients in group 1 showed good or very good improvement, and a significant therapeutic effect was noted in 55.6% of patients. The proposed therapy demonstrated a high safety profile, with only 5 AEs reported (3 in Group 1 and 2 in Group 2), none of which were related to the study therapy.

Conclusion. The comprehensive therapy with Cortexin proved to be highly effective, safe, and well-tolerated in patients with neurological complications of T2DM, and it is recommended for use in general clinical practice.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, cognitive disorders, anxiety-depressive disorders, diabetic polyneuropathy, Cortexin, complex therapy, efficacy, safety.

Information about the author:

Putilina M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>

Khairova E.N. — <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996>

Zakharov A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1709-6195>

Chernikova I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1581-6497>

Khadzieva H.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1046-7950>

Shabalina N.I. — <https://orcid.org/0000-0002-1814-3531>

Corresponding author: Putilina M.V. — e-mail: profput@mail.ru

Yakovchuk E.D. — <https://orcid.org/0000-0001-8769-6992>

Bykov Yu.N. — <https://orcid.org/0000-0002-7836-5179>

Plekhanova Yu.S. — <https://orcid.org/0009-0005-4023-376X>

Khizhaeva A.P. — <https://orcid.org/0000-0001-9362-8312>

Vereshchagina A.I. — <https://orcid.org/0009-0000-3704-2886>

To cite this article:

Putilina MV, Khairova EN, Zakharov AV, Chernikova IV, Khadzieva HI, Shabalina NI, Yakovchuk ED, Bykov YuN, Plekhanova YuS, Khizhaeva AP, Vereshchagina AI. Cortexin in the comprehensive treatment of neurological complications of type 2 diabetes mellitus. (Results of the DIACORT multicenter randomized clinical trial). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):101–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126041101>

Сахарный диабет (СД) — одна из глобальных проблем современной медицины. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения в 2051 г. ожидается увеличение численности пациентов с СД до 1,3 млрд [1]. В РФ за последние 30 лет суммарное бремя болезни выросло на 206% [2]. Вместе с тем увеличился период от дебюта заболевания до летального исхода при СД 1 типа с 15,4 до 19,9 лет, при СД 2 типа с 10,2 до 11,8 лет [2]. За то же время увеличилась смертность от осложнений СД, в 2023 г. зарегистрирован 671 случай смерти на 100 тыс. населения. СД и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) взаимно отягощают течение друг друга. Как правило, они протекают с развитием когнитивных нарушений (КН) и тревожно-депрессивных расстройств (ТДР). У пациентов с СД 2 типа риск развития умеренного КН (УКН) повышен в 2—3 раза, на долю ТДР приходится около 40% [3]. Наличие ТДР существенно снижает приверженность пациентов с СД к терапии. Еще одна из значимых проблем СД — диабетическая полинейропатия (ДПН). Согласно последним статистическим данным, доля диабетической нейропатии в РФ составила 41,3% СД 1 типа и 23,7% СД 2 типа [2]. При впервые выявленном СД 2 типа ДПН регистрируется в 10—15% случаев, а при увеличении длительности заболевания более чем на 10 лет — в 50%. Более 60% пациентов с СД 2 типа имеют безболезненную ДПН, которая характеризуется медленным развитием, минимальной симптоматикой, постепенным прогрессированием сенсорно-моторного дефицита [2]. Пациенты предъявляют жалобы на онемение, парестезии и снижение чувствительности стоп. При объективном обследовании выявляется снижение чувствительности различных типов, в первую очередь поверхностной, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов. Болевая форма выявляется у 20% пациентов с СД и у 25—30% пациентов с диагнозом ДПН. Преобладающим симптомом в этом случае является нейропатическая боль, снижающая качество жизни пациента, независимо от ее интенсивности [2]. В реальной клинической практике зачастую ДПН, КН, ТДР при СД рассматривают как самостоятельные синдромы. Традиционно применяемое лечение, строгий контроль гликемии не позволяют говорить о полной коррекции проявлений и/или уменьшении риска развития ДПН и КН, но они взаимосвязаны, имеют общность патогенеза, развиваются одновременно и/или последовательно, поэтому стратегии терапии должны учитывать возможность патофизиологического и симптоматического действия. Назначение двух и более препаратов увеличивает риск полипрагмазии и развития нежелательного межлекарственного взаимодействия. Например, применяемые для лечения нейропатической боли препараты могут негативно влиять на когнитивные способности, вызывать синдром падения. Они требуют длительного применения, титрации дозы, способны вызывать нежелательные реакции вплоть до развития синдрома отмены. При безболевого ДПН арсенал медикаментозных средств ограничен симптоматическими препаратами, которые не всегда эффективны, особенно при высоком уровне гликированного гемоглобина (HbA1c). Поэтому необходимы новые терапевтические подходы с учетом воздействия на структуры, отвечающие за повреждения не только центральной, но и периферической нервной системы.

В настоящее время создана терапевтическая концепция коррекции нарушений пептидной регуляции как одного из факторов патогенеза различных заболеваний. Активно изучаются возможности пептидных препаратов для умень-

шения КН и хронической боли, в том числе нейропатической [4, 5]. Нейропептиды животного происхождения совмещают функции гормонов, факторов роста, нейротрансмиттеров, лиганд-ионных каналов, противовоспалительных агентов. Пептидные комплексы полифункциональны, имеют способность связываться с эндогенными белками [6, 7]. При этом они практически не имеют побочных эффектов, легко проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), способны связываться с эндогенными белками, образовывать новые конформационные соединения в ответ на различные стимулы (гипоксия, ишемия, травма, воспаление) [8]. Короткие пептиды, содержащие 5—20 аминокислот, выступают универсальными биорегуляторами, сочетают в себе все преимущества биопрепаратов на основе моноклональных антител, но в отличие от последних не обладают высокой иммуногенностью, обладают выраженной биорегуляторной активностью, высокой избирательностью и эффективностью [6, 9, 10]. Короткие пептиды — (SMART-пептиды, *англ.*: умный, интеллектуальный) в отличие от остальных, могут потенцировать действия других лекарственных препаратов, играя роль конъюгатных челноков, что обеспечивает более быструю доставку других лекарств [10]. Отечественный препарат Кортексин — один из перспективных SMART-пептидов для дальнейших клинических исследований коррекции неврологических осложнений СД.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность лекарственного препарата Кортексин в комплексной терапии неврологических осложнений у пациентов с СД 2 типа.

Материал и методы

Многоцентровое рандомизированное открытое наблюдательное клиническое исследование проведено с июня по декабрь 2025 г. в пяти исследовательских центрах РФ. Все пациенты подписали информированное согласие на визите скрининга до проведения каких-либо процедур протокола. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Национального стандарта РФ ГОСТ Р 52379—2005 «Надлежащая клиническая практика», Хельсинкской декларации 2013 г., Правилами Надлежащей клинической практики ЕАЭС (решение от 03.11.2016 №79), Приказом №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» от 01.04.2016. Протокол и документация научного исследования были одобрены Комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете (закключение №305 от 28.05.2025). Набор пациентов в исследование осуществлялся по определенным критериям включения и невключения.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола, предоставившие информированное согласие на участие в исследовании; возраст от 45 до 70 лет; отсутствие противопоказаний к приему препарата Кортексин; верифицированный диагноз хронической ишемии головного мозга (ХИМ), диабетической или гипертонической энцефалопатии; верифицированный диагноз СД 2 типа; стабильная терапия по поводу СД (без изменения доз и препаратов) пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином средней, длительной или сверхдлительной продолжительности действия и/или агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; уровень HbA1c

от 7,0 до 10,0%; значения по шкале Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) от 22 до 27 баллов); наличие безболевого формы ДПН: значения по Опроснику для оценки центральной сенситизации (ЦС, CSI) не выше 49 баллов; по Общей шкале неврологических симптомов (англ.: Neuropathy Total Symptom Score-9, NTSS-9) не выше 18 баллов; наличие легких ТДР по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) (тревога — 0 и выше, депрессия — до 10 баллов); для женщин репродуктивного возраста согласие использовать адекватные методы контрацепции; согласие поддерживать стабильный режим питания, физических нагрузок и терапии; другие требования протокола; наличие подписанного информированного согласия для участия в исследовании

Критерии не включения: тяжелые КН (менее 20 баллов по шкале MoCA); выраженная депрессия (11 баллов и выше по шкале HADS); наличие острых нарушений мозгового кровообращения и их последствий за 12 мес до скрининга; СД 1 типа и другие специфические типы СД; беременность или период грудного вскармливания; планируемая беременность; острые метаболические осложнения СД (кетацидоз, гиперосмолярная кома) в течение 6 мес до скрининга; тяжелые осложнения СД (диабетическая ретинопатия, нефропатия, диабетическая стопа); применение инсулинов короткого и ультракороткого действия в течение 3-х мес до скрининга; уровень HbA1c >10,0%; эпилепсия, деменция и другие заболевания центральной нервной системы; системное применение глюкокортикостероидов, цитостатиков или пенициллина; злокачественные новообразования в течение последних 5 лет; сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации в настоящее время или в течение 3-х мес до скрининга, значимые заболевания почек с уровнем скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин; активные гепатиты В и С/цирроз печени/повышение уровня аспартатаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы в сыворотке крови в 3 раза выше верхней границы нормы; повышение уровня общего билирубина в 2 раза; ВИЧ-инфекция; тяжелая инфекция в течение 30 дней до скрининга; применение наркотических препаратов; злоупотребление алкоголем; прием ноотропных, антиоксидантных препаратов, цитофлавина, препаратов альфа-липоевой кислоты, антидепрессантов и габапентиноидов в течение 30 дней до скрининга или во время проведения исследования.

В исследование включено 110 пациентов, рандомизированных методом конвертов в две равные группы. Все включенные в исследование пациенты получали комплексную терапию: глицин (100 мг 3 р/сут внутрь 10 дней)+комплексы витаминов группы В (в/м 10 дней с последующим переходом на таблетированные формы по 1 таб. 2 р/сут в течение 20 дней). Пациенты принимали различные классы пероральных гипогликемических препаратов, среди которых преобладали ингибиторы дипептидилпептидазы-4, бигуаниды, производные сульфонилмочевины. Все пациенты получали терапию в соответствии с имеющимися заболеваниями, которая в ходе данного исследования не менялась. Пациенты 1-й группы наряду с базисной терапией получали Кортексин 100 мг в/м (10 инъекций), пациенты 2-й группы — только базисную терапию.

Средний возраст составил 60,8±5,7 года, из них женщин — 77 (70,6%), мужчин — 32 (29,4%). Длительность СД 2 типа у трети пациентов (n=32; 29,4%) была менее пяти лет, у 40,4% (n=44) — от 5 до 10 лет, у 21,1% (n=23) — свыше 10 лет, еще 14,7% (n=16) не указали точную продолжительность СД, при этом диагноз ДПН преимущественно был выставлен в период от 3 до 5 лет от дебюта СД. Среди сопутствующей патологии преобладали сердечно-сосудистые заболевания, из них наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь — 64,2% (n=70), ХИМ и последствия перенесенного ишемического инсульта — 40,4% (n=44), атеросклероз брахиоцефальных артерий — 37,6% (n=41), нарушения липидного спектра крови — 31,2% (n=34), ишемическая болезнь сердца — 13,8% (n=15). У четверти пациентов имелись избыточная масса тела и ожирение — 25,7% (n=28), у 15,6% (n=17) — заболевания щитовидной железы.

Для каждого пациента в исследовании было запланировано 4 визита, из них 3 для очного посещения исследовательского центра (визит 1 — скрининг/рандомизация; визит 3 — 30-й день; визит 4 — 90-й день) и один телефонный контакт (визит 2, день 15). Общая продолжительность активного наблюдения для каждого включенного пациента составила 90 дней (рис. 1).

Параметрами эффективности лечения являлась динамика жалоб пациентов на визитах 1—4; КН (шкала MoCA) на визитах 1, 3, 4; ТДР (шкала HADS) на визитах 1, 3, 4; выраженности симптомов безболевого формы ДПН (шкалы Neuropathy Total Symptom Score-9, NTSS-9; Central Sensitization Inventory, CSI) на визитах 1, 3, 4; динамика

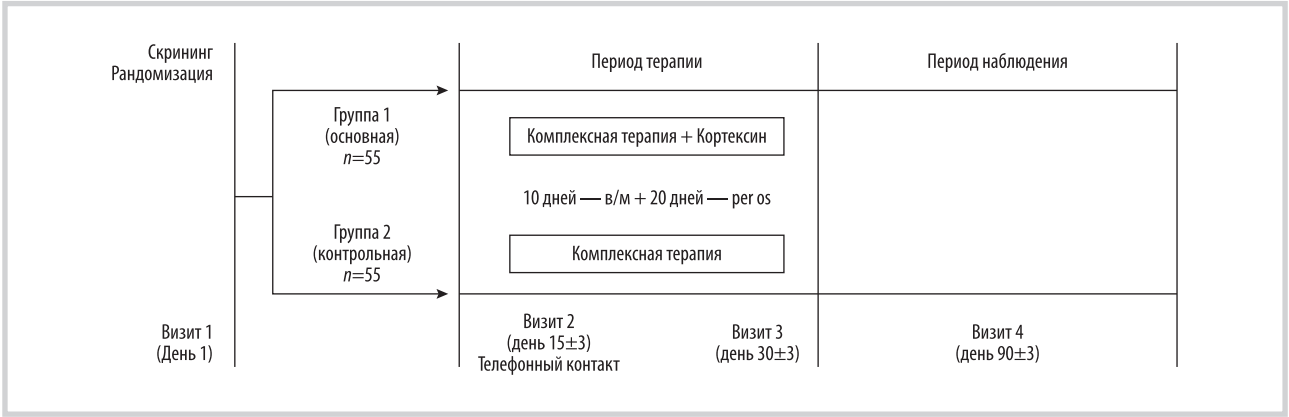


Рис. 1. Дизайн и процедуры исследования.
Fig. 1. Study design and procedures.

Таблица 1. Динамика частоты встречаемости жалоб у пациентов двух групп, *n* (%)Table 1. Change in symptoms in patients in both groups, *n* (%)

Жалоба	Визит 1		Визит 2		Визит 3		Визит 4	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Онемение	43 (79,6)	49 (89,1)	26 (48,1)	42 (76,4)	29 (53,7)	38 (69,1)	20 (37,0)	45 (81,8)
Снижение памяти	29 (53,7)	24 (43,6)	15 (27,8)	18 (32,7)	11 (20,4)	15 (27,3)	5 (9,3)	14 (25,5)
Парестезии	17 (31,5)	18 (32,7)	3 (5,6)	8 (14,5)	6 (11,1)	9 (16,4)	3 (5,6)	15 (27,3)
Головокружение	15 (27,8)	17 (30,9)	5 (9,3)	13 (23,6)	5 (9,3)	11 (20,0)	4 (7,4)	7 (12,7)
Головные боли	11 (20,4)	9 (16,4)	8 (14,8)	6 (10,9)	4 (7,4)	4 (7,3)	6 (11,1)	5 (9,1)
Жжение	7 (13,0)	6 (10,9)	6 (11,1)	5 (9,1)	1 (1,9)	6 (10,9)	1 (1,9)	1 (1,8)

уровня HbA1c на визитах 1, 4; оценка состояния пациента и реакции на лечение по шкале Общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI) на визитах 3 и 4. Для оценки показателей безопасности и переносимости в ходе лечения регистрировались все нежелательные явления (НЯ) и серьезные нежелательные явления (СНЯ) в обеих группах, указанные в инструкциях по медицинскому применению препаратов и выявленные впервые.

Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения TIVCO Statistica 14. Бинарные данные представлены в формате: n/N % [95% ДИ], где n — число пациентов с признаком, N — размер группы без учета пропусков, % — доля пациентов с признаком, 95% ДИ — верхняя граница 95% доверительного интервала по Клопперу—Пирсону. Количественные данные представлены в формате: $M \pm SD$ и $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ [min; max], где M — среднее значение, SD — стандартное квадратическое отклонение, Me — медиана, Q_{25} ; Q_{75} — 25% и 75%-е квартили. Сравнение групп проведено в режиме попарного сравнения при помощи критериев Фишера (для бинарных данных), t -тест Стьюдента—Уэлча (для количественных данных). Анализ внутригрупповой динамики проведен парным t -тестом Стьюдента—Уэлча как для клинических данных на трех визитах, так и для сумм по искомым показателям. Поправки на множественные сравнения делались при помощи метода Холма.

Результаты

Всего в исследовании из 110 включенных пациентов полностью завершили участие в соответствии с протоколом 109: 54 — из 1-й группы (один пациент был исключен исследователем, так как после визита 2 на плановые визиты не являлся и связь с ним была потеряна) и 55 — из 2-й группы. До начала лечения пациенты предъявляли жалобы на снижение памяти, нарушение концентрации внимания, головную боль, головокружение, общую слабость, сонливость, чувство онемения, покалывания и жжения в нижних конечностях. После проведенной терапии все пациенты отмечали значительное улучшение в виде регресса жалоб, при этом в основной группе он был более быстрый (табл. 1). Сразу после завершения курса инъекций Кортексина (визит 2) число пациентов 1-й группы, предъявляющих жалобы на снижение памяти, уменьшилось в 1,9 раза с 53,7% исходно до 27,8%, к концу полного курса комплексной терапии (визит 3) — в 2,7 раза до 20,4%, к завершению участия

в исследовании (визит 4) — в 6,0 раз до 9,3%. Во 2-й группе на визите 2 число пациентов с жалобами на забывчивость уменьшилось в 1,3 раза с 43,6% исходно до 32,7%, на визите 3 — в 1,6 раза до 27,3%, на визите 4 — в 1,7 раза до 25,5%. Аналогичная ситуация отмечалась и относительно жалоб пациентов на проявления ДПН. В 1-й группе на визите 2 число пациентов с жалобами на онемение конечностей уменьшилось в 1,7 раза с 79,6 до 48,1%, на визите 3 число пациентов с жалобами возросло до 53,4%, однако к визиту 4 оно уменьшилось в 2,2 раза (37,0%). Во 2-й группе к визиту 2 число пациентов с этой жалобой уменьшилось всего в 1,2 раза с 89,1 до 76,4%, к окончанию полного курса терапии — в 1,3 раза (69,1%) и к моменту завершения исследования вновь возросло, вернувшись практически к исходному уровню (81,8%).

Показатели динамики жалоб пациентов были подтверждены объективными данными (табл. 2).

Оценка когнитивного статуса по шкале MoCA на фоне терапии у пациентов обеих групп показала положительную динамику с увеличением количества баллов по сравнению данными на визите 1 (рис. 2). Однако в 1-й группе была более выраженной (средний балл статистически значимо повысился с $23,46 \pm 0,28$ до $26,22 \pm 0,27$ после завершения курса терапии (визит 3), а эффект от лечения потенцировался с приростом баллов к визиту 4 до $27,28 \pm 0,26$ ($p < 0,001$). Во 2-й группе улучшения были менее выраженными и составили $24,78 \pm 0,34$ баллов на 30-й день терапии и $24,78 \pm 0,35$ — к визиту 4.

По степени выраженности КН исходно обе группы были сопоставимы между собой, у большинства пациентов регистрировались легкое КН (ЛКН) (82,5% — в 1-й группе и 90,9% — во 2-й; $p = 0,357$); нормы и тяжелых КН зафиксировано не было (табл. 3). Однако уже к визиту 3 стали заметны существенные межгрупповые отличия ($p = 0,001$). Так, в 1-й группе после курса комплексной терапии (визит 3) баллы по шкале MoCA у 29,6% пациентов свидетельствовали об отсутствии КН, к 4-му визиту — у 48,2%, остальные имели ЛКН. Во 2-й группе отсутствие КН имелось у 7,3% пациентов на визите 3 и у 9,1% — на визите 4, у остальных сохранялись КН легкой и средней степени.

Динамику ТДР на фоне проводимой комплексной терапии оценивали по шкале HADS. Большинство пациентов до начала лечения предъявляли жалобы на нарушения сна, раздражительность, повышенную тревожность, плаксивость и эмоциональную лабильность. Пациенты с длительным анамнезом СД 2 типа чаще жаловались на апатию, неверие в успех лечения. Анализируя частоту встречаемости тревожных расстройств (ТР) у пациентов необходимо

Таблица 2. Динамика показателей оценочных шкал у пациентов двух групп на фоне терапии, баллы
Table 2. Change in assessment scale scores in patients of the two groups during therapy, points

Показатель	Визит	1-я группа				2-я группа			
		Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	min	max	p (критерий Вилкоксона)	Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	min	max	p (критерий Вилкоксона)
MoCA	1	24 [22;25]	18,0	27,0	1/3<0,001*	24 [23;25]	16,0	27,0	1/3<0,001*
	3	26 [25;28]	22,0	29,0	1/4<0,001*	25 [24;26]	16,0	30,0	1/4<0,001*
	4	27 [26;29]	23,0	30,0	3/4<0,001*	25 [23;26]	16,0	30,0	3/4<0,896
HADS:									
тревога	1	9 [6;11]	2,0	16,0	1/3<0,001*	9 [7;11]	0,0	16,0	1/3<0,001*
	3	6 [4;9]	0,0	15,0	1/4<0,001*	8 [6;11]	1,0	15,0	1/4<0,001*
	4	5 [3;7]	1,0	13,0	3/4<0,001*	8 [6;11]	1,0	16,0	3/4 0,787
депрессия	1	8 [6;9]	2,0	10,0	1/3<0,001*	8 [5;9]	0,0	11,0	1/3 0,572
	3	6 [5;8]	1,0	13,0	1/4<0,001*	7 [5;9]	2,0	13,0	1/4 0,460
	4	5 [3;6]	1,0	10,0	3/4<0,001*	7 [5;9]	3,0	11,0	3/4 0,424
NTSS-9	1	11,31 [5,32;13,97]	0,0	22,3	1/3<0,001*	10,32 [5,66;13,98]	1,0	20,0	1/3<0,001*
	3	4,66 [3,33;7,32]	0,0	14,7	1/4<0,001*	7,66 [4,66;9,99]	1,3	22,0	1/4<0,001*
	4	3 [2;4,99]	0,0	11,7	3/4<0,001*	7,32 [4,99;9,31]	2,0	22,0	3/4 0,259
CSI	1	34 [26;42]	13,0	50,0	1/3<0,001*	35 [25;44]	6,0	52,0	1/3<0,006*
	3	23 [15;34]	8,0	45,0	1/4<0,001*	31 [26;36]	9,0	50,0	1/4<0,001*
	4	16 [9;25]	4,0	44,0	3/4<0,001*	27 [22;34]	8,0	51,0	3/4<0,007*

Примечание. Здесь и в табл. 3—6: * — отличие статистически значимо (p<0,05).
Note. Here and in Tables 3—6: * — the difference is statistically significant (p<0.05).

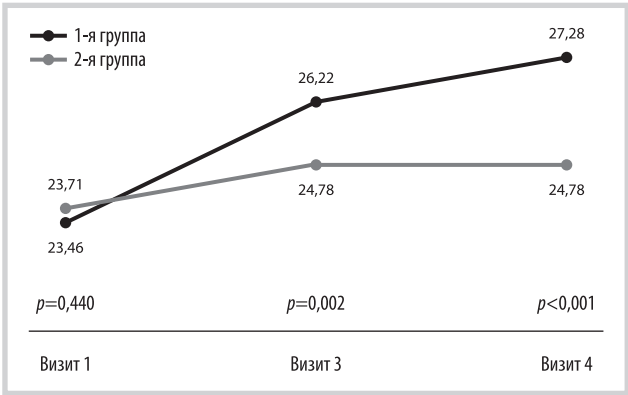


Рис. 2. Динамика значений по шкале MoCA у пациентов обеих групп, баллы.
Fig. 2. Change of cognitive status according to the MoCA scale in patients in both groups, points.

отметить, что исходно в обеих группах преобладала субклинически и клинически выраженная тревога (табл. 4). До лечения пациенты обеих групп имели субклинически выраженную тревогу, средний балл по шкале HADS в 1-й группе составлял 8,69±0,43, во 2-й 8,87±0,49 балла (p=0,811). К визиту 3 в 1-й группе средний балл по субшкале тревоги стал соответствовать 6,85±0,45, во 2-й группе остался в пределах субклинически выраженной тревоги (7,85±0,49; p=0,084). К завершению исследования положительная динамика в 1-й группе нарастала, средний балл снизился в 1,6 раза до 5,44±0,39, тогда как во 2-й группе показатели не изменились, группы статистически значимо отличались между собой (p<0,001) (рис. 3, а). Исходно в обеих группах

регистрировалась субклинически выраженная форма депрессии — средний балл составил 7,56±0,28 в 1-й группе и 7,09±0,35 — во 2-й (p=0,433). К 3-му и 4-му визитам в обеих группах показатели среднего балла стали соответствовать отсутствию депрессивного расстройства, однако более выраженная динамика отмечалась в 1-й группе, статистически значимо отличаясь от 2-й группы как на 30-й (6,09±0,32 vs 7,00±0,34, p=0,005), так и на 90-й (4,59±0,29 vs 6,84±0,29, p<0,001) дни (рис. 3, б).

Анализ частоты встречаемости ТР показал, что исходно в обеих группах преобладала субклинически и клинически выраженная тревога. Однако к моменту завершения полного курса комплексной терапии в 1-й группе уже 66,7% пациентов имели средний балл, соответствующий отсутствию ТР, к визиту 4 — 75,9%, при этом во 2-й группе показатели практически не изменились. Аналогичная динамика наблюдалась в отношении депрессивных расстройств: к 30-му дню терапии в 1-й группе 70,4% пациентов соответствовали норме, а к дню 90 — подавляющее большинство (92,6%), тогда как во 2-й группе показатели остались практически без динамики, и группы статистически значимо различались между собой (p=0,031 и p<0,001 соответственно) (табл. 4).

Для оценки наличия, выраженности и частоты встречаемости симптомов ДПН использовалась шкала NTSS-9, оценивающая в баллах сенсорные феномены за последние 24 ч (стреляющие боли, жжение, ноющие боли, аллодиния, статическая гипералгезия, покалывание, онемение, зябкость, крампи). Выраженность симптомов оценивалась на визитах 1, 3 и 4 суммой всех баллов. Показатели от 0 до 9 баллов соответствовали слабо выраженной симптоматике, от 9,33 до 18 — умеренно выраженной, от 18,33 до 32,94 — сильно выраженной. Объ-

Таблица 3. Динамика частоты встречаемости КН по шкале MoCA у пациентов обеих групп, n (%)

Table 3. Change of the prevalence of cognitive disorders according to the MoCA scale in patients in both groups, n (%)

Интерпретация	Визит 1			Визит 3			Визит 4		
	1-я группа	2-я группа	p (критерий χ^2 Пирсона)	1-я группа	2-я группа	p (критерий χ^2 Пирсона)	1-я группа	2-я группа	p (критерий χ^2 Пирсона)
Норма	0 (0,0)	0 (0,0)	0,357	16 (29,6)	4 (7,3)	0,001*	26 (48,2)	5 (9,1)	<0,001*
Легкая	46 (82,5)	50 (90,9)		38 (70,4)	45 (81,8)		28 (51,9)	46 (83,6)	
Средняя	8 (14,8)	5 (9,1)		0 (0,0%)	6 (10,9)		0 (0,0%)	4 (7,3)	
Тяжелая	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	

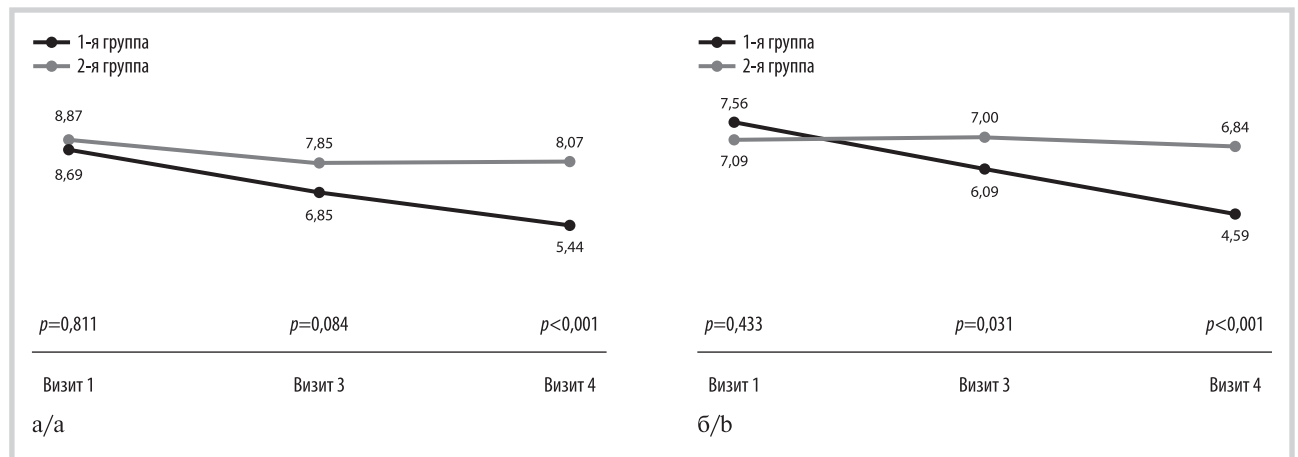


Рис. 3. Динамика показателей тревоги и депрессии по шкале HADS у пациентов обеих групп, баллы.

а — шкала тревоги; б — шкала депрессии.

Fig. 3. Change of anxiety and depression scores according to the HADS scale in patients in both groups, points.

а — anxiety scale; б — depression scale.

Таблица 4. Динамика частоты встречаемости тревоги и депрессии у пациентов обеих групп, шкала HADS, n (%)

Table 4. Change of the prevalence of anxiety and depression in patients in both groups, HADS scale, n (%)

Шкала HADS	Выраженность тревоги и депрессии	Визит 1			Визит 3			Визит 4		
		1-я группа	2-я группа	p (критерий χ^2 Пирсона)	1-я группа	2-я группа	p (критерий χ^2 Пирсона)	1-я группа	2-я группа	p (критерий χ^2 Пирсона)
Тревога	Норма	17 (31,5)	20 (36,4)	0,688	36 (66,7)	24 (43,6)	0,043*	41 (75,9)	24 (43,6)	0,002*
	Субклинически выраженная	14 (25,9)	16 (29,1)		8 (14,8)	17 (30,9)		9 (16,7)	16 (29,1)	
	Клинически выраженная	23 (42,6)	19 (34,6)		10 (18,5)	14 (25,5)		4 (7,4)	15 (27,3)	
Депрессия	Норма	24 (44,4)	27 (49,1)	0,515	38 (70,4)	28 (50,9)	0,114	50 (92,6)	32 (58,2)	<0,001*
	Субклинически выраженная	30 (55,6)	27 (49,1)		14 (25,9)	24 (43,6)		4 (7,4)	22 (40,0)	
	Клинически выраженная	0 (0,0)	1 (1,8)		2 (3,7)	3 (5,5)		0 (0,0)	1 (1,8)	

ективная оценка неврологического статуса до лечения свидетельствовала о наличии в обеих группах ДПН, со средним баллом по данной шкале в основной группе $10,19 \pm 0,70$, в контрольной $9,93 \pm 0,66$, группы были сопоставимы по данному параметру ($p=0,818$). Однако уже к 30-му дню отмечалась достоверная динамика регресса симптоматики и в 1-й группе средний балл по шкале сни-

зился в 1,9 раза до $5,52 \pm 0,47$ против $7,98 \pm 0,56$ во 2-й группе, $p=0,001$, к 90-му дню — в 2,8 раза до $3,74 \pm 0,32$ против $7,67 \pm 0,52$ соответственно, $p<0,001$ (рис. 4).

Анализ частоты встречаемости симптомов ДПН показал, что исходно 44,4% пациентов 1-й группы и 43,6% — 2-й имели слабо выраженные симптомы, 48,2 и 52,7% — умеренно выраженные, 7,4 и 3,6% — сильно выраженные

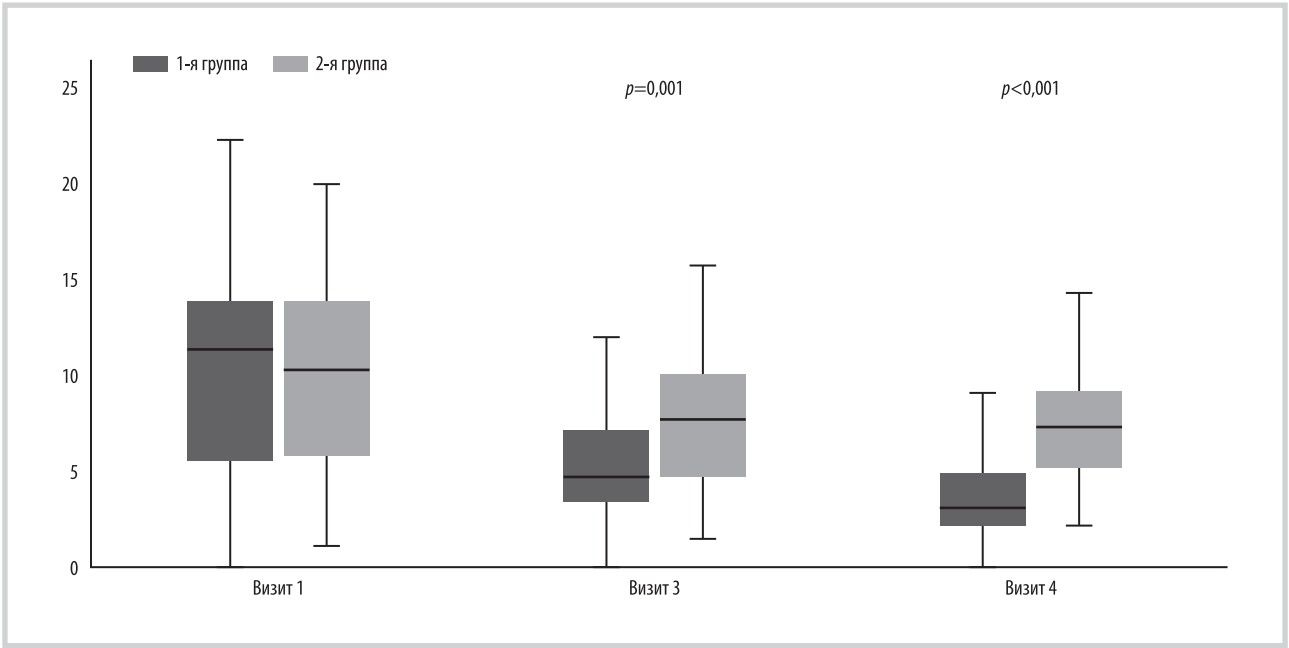


Рис. 4. Динамика симптомов ДПН по шкале NTSS-9 у пациентов обеих групп.
Fig. 4. Change of DPN symptoms according to the NTSS-9 scale in patients in both groups.

Таблица 5. Частота встречаемости симптомов ДПН у пациентов обеих групп, шкала NTSS-9, n (%)
Table 5. Prevalence of polyneuropathy in patients in both groups, NTSS-9 scale, n (%)

Выраженность ДПН	Визит 1			Визит 3			Визит 4		
	1-я группа	2-я группа	p (критерий χ^2 Пирсона)	1-я группа	2-я группа	p (критерий χ^2 Пирсона)	1-я группа	2-я группа	p (критерий χ^2 Пирсона)
Слабо выраженная симптоматика	24 (44,4)	24 (43,6)	0,663	47 (87,0)	36 (65,5)	0,022*	53 (98,2)	41 (74,6)	0,002*
Умеренно выраженная симптоматика	26 (48,2)	29 (52,7)		7 (13,0)	17 (30,9)		1 (1,9)	13 (23,6)	
Сильно выраженная симптоматика	4 (7,4)	2 (3,6)		0 (0,0)	2 (3,6)		0 (0,0)	1 (1,8)	

($p=0,663$) (табл. 5). К визиту 3 уже 87,0% пациентов 1-й группы имели слабо выраженную симптоматику, остальные 13,0% — умеренно выраженную, во 2-й группе — 65,6 и 30,9% соответственно, разница между группами была статистически значимой ($p=0,022$). К визиту 4 преобладающее большинство пациентов из 1-й группы имели слабо выраженные симптомы ДПН — 98,2 против 74,6% во 2-й группе ($p=0,002$).

Для оценки ЦС использовали шкалу CSI, которая состоит из 25 вопросов части А в баллах от 0 до 100, связанных с различной степенью выраженности клинических проявлений, и части В, которая не учитывается в общем подсчете баллов: баллы 40 и выше отражают наличие клинически значимой ЦС. Исходно пациенты обеих групп имели легкую степень ЦС со средним баллом $33,59 \pm 1,45$ в 1-й группе и $33,80 \pm 1,47$ во 2-й ($p=0,860$). На фоне терапии в обеих группах отмечалась положительная динамика, однако более выраженная в 1-й группе. К визиту 3 средний балл в 1-й группе снизился в 1,4 раза ($24,65 \pm 1,36$), во 2-й — $30,62 \pm 1,28$ ($p=0,005$), к визиту 4 — в 1,8 раза до $18,37 \pm 1,43$ и $28,07 \pm 1,27$ балла соответственно, $p<0,001$ (рис. 5).

Комплексная терапия оказала положительный эффект у всех пациентов: к визиту 3 в 1-й группе практически в двое увеличилось число пациентов с субклинической ЦС (61,1%), число с умеренной степенью существенно сократилось (7,4%); в группе сравнения пациенты равномерно распределились: субклинической степенью ЦС 41,8%, легкой — 43,6% ($p=0,188$). Однако к визиту 4 в 1-й группе преобладали пациенты с субклинической ЦС (83,3%) по сравнению со 2-й группой (58,2%), где треть пациентов по-прежнему остались с легкой (29,1%) и 10,9% — с умеренной степенью клинических проявлений ЦС (табл. 6).

У пациентов обеих групп на визите 1 показатели HbA1c соответствовали среднему значению $8,0 \pm 0,1\%$, на визите 4 отмечалось значимое снижение HbA1c: в 1-й группе — $7,3 \pm 0,1\%$ ($p<0,001$), во 2-й — $7,8 \pm 0,1\%$ ($p<0,001$), при этом в 1-й группе этот показатель был значимо ниже ($p<0,001$).

Согласно показателям шкалы CGI, где оценивались за весь период наблюдения тяжесть состояния, оценка общего улучшения и индекс эффективности, у пациентов 1-й группы улучшились показатели: 83,7% отметили улучшение, среди которых 24,1% — значительное, в то время

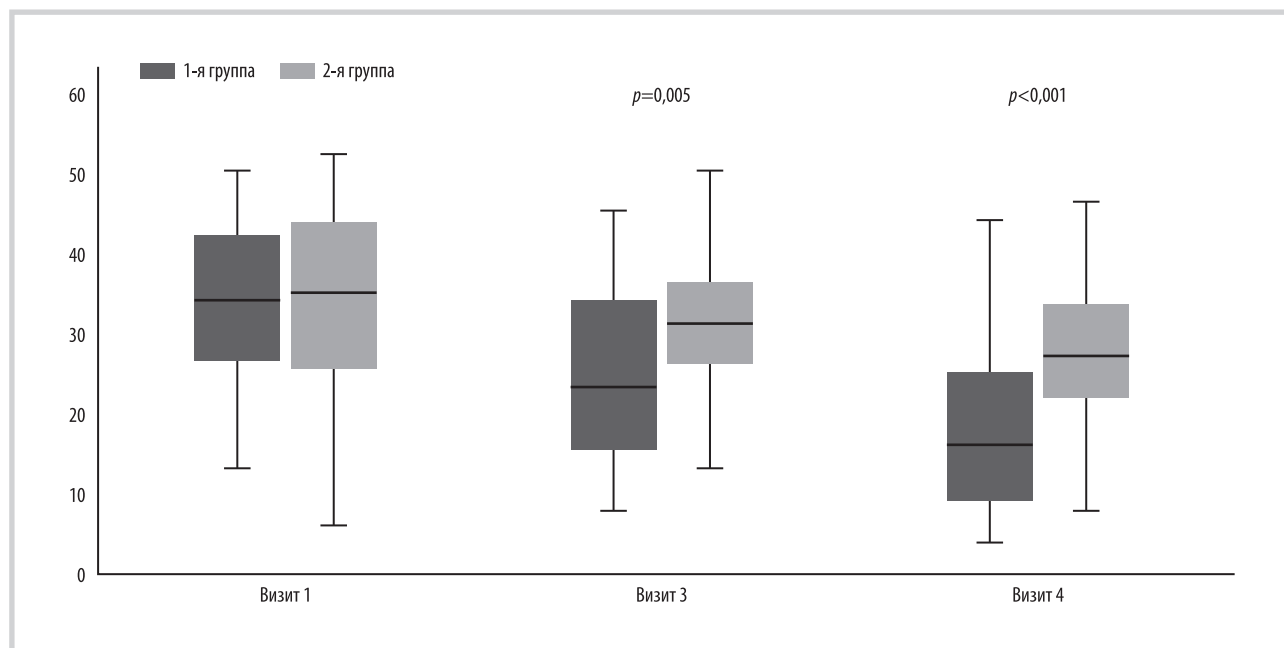


Рис. 5. Динамика клинических проявлений центральной сенситизации по шкале CSI у пациентов обеих групп.

Fig. 5. Change of clinical manifestations of central sensitization according to the CSI scale in patients in both groups.

Таблица 6. Частота встречаемости различной степени выраженности ЦС у пациентов обеих групп, шкала CSI, n (%)

Table 6. Prevalence of central sensitization (CS) of different severity in patients in both groups, CSI scale, n (%)

Выраженность ЦС	Визит 1			Визит 3			Визит 4		
	1-я группа	2-я группа	p (критерий χ^2 Пирсона)	1-я группа	2-я группа	p (критерий χ^2 Пирсона)	1-я группа	2-я группа	p (критерий χ^2 Пирсона)
Субклиническая	18 (33,3)	20 (36,4)	0,586	33 (61,1)	23 (41,8)	0,188	45 (83,3)	32 (58,2)	0,033*
Легкая	18 (33,3)	12 (21,8)		17 (31,5)	24 (43,6)		7 (13,0)	16 (29,1)	
Умеренная	17 (31,5)	22 (40,0)		4 (7,4)	7 (12,7)		2 (3,7)	6 (10,9)	
Выраженная	1 (1,9)	1 (1,8)		0 (0,0)	1 (1,8)		0 (0,0)	1 (1,8)	
Критическая	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	

как во 2-й группе 49,1% отметили минимальные изменения, а 40% отметили их отсутствие.

В ходе исследования была продемонстрирована высокая безопасность препарата Кортексин. Зарегистрировано 5 НЯ: 3 — у пациентов 1-й группы (крапивница, бактериальный ринит и симптомы острого респираторного заболевания) и 2 — у пациентов 2-й группы (боль в области желудка, симптомы острого респираторного заболевания), все случаи не имели причинно-следственной связи с приемом препаратов исследования, крапивница и боль в желудке разрешились самостоятельно, в остальных случаях была назначена симптоматическая терапия, на фоне которой все проявления НЯ были купированы.

Обсуждение

СД 2 типа является одним из частых заболеваний, при котором развиваются неврологические осложнения, обусловленные системным воспалением и окислительным стрессом на фоне хронической гипергликемии, приводя-

щим к митохондриальной и эндотелиальной дисфункции. Повреждения микрососудистого русла, гипоксия и ишемия клеточных структур нервной ткани способствуют развитию широкого спектра неврологических нарушений со стороны центральной и периферической нервной системы, среди которых наиболее часто встречаются КН, тревожно-депрессивные расстройства и ДПН, существенно снижающие качество жизни, особенно у пациентов пожилого возраста [1–3]. СД, как правило, встречается у пациентов с другими заболеваниями, что было подтверждено в исследовании ДИАКОРТ [11, 12]. Любые жалобы у коморбидных пациентов, как правило, выражены сильнее при наличии КН разной степени выраженности и тревожно-депрессивных расстройств, особенно при диабетической полинейропатии [13, 14]. Недавние исследования показали, что прогрессирование ДПН связано с уменьшением объема головного мозга и более высокой распространенностью ЛКН и деменции [14]. КН возникают в результате сложного взаимодействия хронической гипергликемии, окислительного стресса, инсулинорезистентности и нейровоспаления, которые поражают как периферические нервы, так и структуры цен-

тральной нервной системы. У пациентов, включенных в исследование ДИАКОРТ, во время скрининга были зафиксированы преимущественно ЛКН, реже — умеренные. КН чаще проявлялись в нарушениях памяти и скорости обработки информации. У женщин наблюдались более выраженные КН, что соответствует литературным данным [15]. При оценке когнитивного статуса в обеих группах до лечения регистрировались сопоставимые показатели по шкале МоСА от 24 до 27 баллов, по окончании курса комплексной терапии с Кортексином у трети (29,6%) пациентов отмечалась нормализация когнитивного статуса, к моменту завершения исследования — у половины (48,2%), что значимо отличалось от показателей 2-й группы ($p < 0,001$). Положительная динамика среднего балла по шкале МоСА в 1-й группе после однократного курса Кортексина в стандартной дозе 10 мг в течение 10 дней сохранялась до 90-го дня наблюдения, превысив исходные показатели в 1,2 раза. Вероятно, это связано с нейропротективным действием Кортексина, что было доказано в более ранних исследованиях [16, 17]. Длительная гипергликемия, эндотелиальная и митохондриальная дисфункции активируют нейрогенное воспаление. Хроническое воспаление приводит к уменьшению толщины коры [3]. Повышенные уровни фактора некроза опухоли (TNF- α) в гиппокампе, коре головного мозга, черной субстанции и стриатуме, ассоциированы с уменьшением объема гиппокампа и прогрессированием когнитивных нарушений. Кортексин, благодаря системному и противовоспалительному эффекту, снижает уровень интерлейкина-1 β в 3,8 раза и TNF- α в 1,5 раза, взаимодействуя с креатинкиназой ВВ, проявляя нейропротективное действие в условиях гипоксии [8, 18—20]. Основные 4 белка головного мозга, вступающие во взаимодействие с пептидами Кортексина (тубулин $\beta 5$, креатинкиназа ВВ, белок 14-3-3 α/β , актин) обеспечивают созревание и встраивание молодых нейронов в нейрональную сеть, регулируют активность ферментов, защиту от дефосфорилирования белков, процессы секвестрирования, нейропротекции при нейродегенеративных изменениях нейронов [18]. Положительное влияние Кортексина на регресс КН ранее уже был зафиксирован в ряде исследований [11—13]. Повышение уровня ИЛ-6, интерферона I типа, хемокинов, С-реактивного белка (СРБ) при СД влияет на усиление/появление не только КН, но и ТДР [18]. ТДР — известный фактор риска ЦВЗ и СД. Эти состояния также имеют один общий патогенетический механизм повреждений [21, 22]. Кортексин, влияя на ГАМК-рецепторы и ионотропные и метаболитные глутаматные рецепторы, предотвращает эксайтотоксичность, способствует оптимизации процессов возбуждения и торможения, усиливает внутримозговой обмен серотонина и адреналина, стимулирует восходящую норадренергическую систему, усиливает стимуляцию коры подкорковыми структурами, медиатором которых является дофамин. Это, в свою очередь, может способствовать активации ГАМКергической системы, чем можно объяснить коррекцию тревожно-депрессивных расстройств. Второй механизм действия Кортексина, вероятно, связан с влиянием на функцию блока программирования и контроля деятельности, т.е. на состояние фронто-стриато-паллидо-таламо-кортикальных кругов [8, 18, 23]. Результаты представленного исследования продемонстрировали положительное влияние Кортексина на регресс симптоматики ТДР, эффект развивался на 30-й день терапии и потенцировался на протяжении трех месяцев наблюдения, о чем свидетельствует снижение баллов по субшка-

лам тревоги в 1,6 раза и депрессии в 1,7 раза шкалы HADS по сравнению с исходными данными, эти показатели достоверно отличались от группы сравнения ($p < 0,001$). Эффективность Кортексина в отношении КН и коррекции ТДР у пациентов с коморбидной патологией, в том числе с СД, была показана в ряде исследований [16, 17, 23]. Одной из задач исследования ДИАКОРТ являлось изучение эффективности препарата Кортексин у пациентов с безболевым формой ДПН. Была зафиксирована достоверная динамика регресса среднего балла по шкале NTSS-9 как на 30-й день терапии в 1,9 раза по сравнению с исходным, так и еще большее снижение к дню 90 в 2,8 раза у пациентов, получавших в комплексной терапии Кортексин, что статистически значимо отличалось от показателей группы сравнения. Аналогичные данные получены по результатам оценки шкалы CSI — эффект от терапии также развивался на 30-й день (средний балл снизился от исходного в 1,4 раза), потенцировался до трех месяцев наблюдения (регресс в 1,8 раза) и статистически значимо отличался от результатов группы сравнения ($p < 0,001$).

Полученные данные коррелируют с результатами А.И. Голубева и соавт. [24], которые оценивали эффективность монотерапии Кортексином у пациентов с СД 1 и СД 2 типов. Препарат значимо снижал показатели по шкале TSS при традиционном курсе 10 мг в/м в течение 10 дней, эффект проявлялся даже при неполной компенсации углеводного обмена (повышение уровня HbA1c регистрировалось во время всего исследования). Кортексин, не являясь истинным нейротрофином, специфически взаимодействуют с соответствующими рецепторами, стимулируют синтез рилизинг-активных факторов в соответствующих регионах мозга [23]. Активные лиганды Кортексина, связываясь с рецепторами, активизируют нейротрофику, оптимизируют баланс тормозных и возбуждающих нейромедиаторов, в результате чего снижается повышенная пароксизмальная судорожная активность, улучшается синаптическая пластичность. В условиях ДПН недостаток АТФ приводит к усилению повреждения периферического нерва, приводя к валлеровской дегенерации, поэтому модулирование ее содержания способно затормозить негативные процессы и способствовать восстановлению уже поврежденных структур. Обладая собственной антиоксидантной активностью и возможностью воздействия на мозговую нейротрофический фактор, Кортексин уменьшает выраженность симптомов ДПН. Препарат регулирует процессы деления, пролиферации, миграции и дифференцировки нейронов за счет взаимодействия с белками цитоскелета, позволяет воздействовать на механизмы центральной сенсibilизации [23]. Крайне важно, что за 90 дней наблюдения в этой группе не потребовалось назначения других нейропротекторов, обезболивающих препаратов, что существенно снизило риск полипрагмазии и повысило эффективность коррекции ХИМ [25]. В исследовании через 12 нед было отмечено значимое снижение HbA1c в обеих группах по сравнению с исходным, причем в группе Кортексина эти значения статистически значимо отличались от группы контроля ($7,3 \pm 0,1\%$ против $7,8 \pm 0,1\%$, $p < 0,001$). Полученные данные подтверждают способность пептидов Кортексина, проходя через ГЭБ, играть роль своеобразных конъюгатных челноков, обеспечивая более быструю доставку других лекарственных средств, в частности гипогликемических, что коррелирует с при-

веденными выше данными исследования ХРОНАС [26]. Вероятно, в последующих исследованиях этот факт стоит оценить дополнительно.

Результаты исследования ДИАКОРТ подтвердили наличие у пациентов с СД 2 типа разной степени длительности неврологических осложнений в виде КН, ТДР и ДПН. Препарат Кортексин по 10 мг в/м хорошо переносится пациентами, не вызывает нежелательных лекарственных взаимодействий при приеме с другими препаратами, имеет высокий профиль безопасности. За 90 дней наблюдения не потребовалось назначения других нейропротекторов и обезболивающих препаратов, что существенно снизило риск возможной полипрагмазии, что коррелирует с приведенными выше данными исследований препарата у пациентов с СД.

Заключение

Высокая социальная значимость СД, риски развития неврологических осложнений, инвалидизации и смертности пациентов требуют разработки новых патогенетических стратегий фармакотерапии, одним из направлений которой является применение нейропротекторов пептидной природы [27]. Результаты проведенного многоцентрового рандомизированного клинического исследования ДИАКОРТ показали высокую эффективность и безопас-

ность препарата Кортексин у пациентов с неврологическими осложнениями СД2 в виде КН, ТДР и безболевого ДПН. Включение препарата Кортексин в комплексную схему терапии позволяет достичь выраженного регресса клинических проявлений, улучшить качество жизни, снизить риск полипрагмазии у таких пациентов и может быть рекомендовано для применения врачами-неврологами в широкой клинической практике.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Путилина М.В., Хаирова Е.Н.; сбор и обработка материала — Захаров А.В., Черникова И.В., Хаджиева Х.И., Шабалина Н.И., Яковчук Е.Д., Быков Ю.Н., Плеханова Ю.С., Хижаева А.П.; статистический анализ данных — Хаирова Е.Н., Верещагина А.И.; написание текста — Хаирова Е.Н., Путилина М.В.; научное редактирование — Путилина М.В.

Authors contribution: study design and concept — Putilina M.V., Khairova E.N.; data collection and processing — Zakharov A.V., Chernikova I.V., Khadzheva Kh.I., Shabalina N.I., Yakovchuk E.D., Bykov Yu.N., Plekhanova Yu.S., Khizhaeva A.P.; statistical analysis — Khairova E.N., Vereshchagina A.I.; text writing — Khairova E.N., Putilina M.V.; scientific editing — Putilina M.V.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *Lancet*. 2024;404(10467):2077–2093. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02317-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02317-1)
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010—2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–123. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010—2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>
3. Chay J, Koh WP, Tan KB, et al. Healthcare burden of cognitive impairment: Evidence from a Singapore Chinese health study. *Ann Acad Med Singap*. 2024;53(4):233–240. <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.2023253>
4. Chen J, Huang Y, Liu C, et al. The role of C-peptide in diabetes and its complications: an updated review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1256093. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1256093>
5. Wang L, Wang N, Zhang, W, et al. Therapeutic peptides: current applications and future directions. *Sig Transduct Target Ther*. 2022;7(1):48. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00904-4>
6. Apostolopoulos V, Bojarska J, Chai TT, et al. A Global Review on Short Peptides: Frontiers and Perspectives. *Molecules*. 2021;26(2):430. <https://doi.org/10.3390/molecules26020430>
7. Muttenthaler M, King GF, Adams DJ, et al. Trends in peptide drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(4):309–325. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00135-8>
8. Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. Клиническая медицина. 2020;98(3):165–177. Khavinson V.Kh. Medicinal peptide preparations: past, present, future. *Clinical Medicine*. 2020;98(3):165–177. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>
9. Путилина М.В. Применение нейропептидов животного происхождения в терапии неврологических заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(9):37–42. Putilina M.V. Use of animal-origin neuropeptides in the treatment of neurological diseases S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(9):37–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312309137>
10. Lee J, Kim C. Peptide Materials for Smart Therapeutic Applications. *Macromol. Res*. 2021;29(5):2–14. <https://doi.org/10.1007/s13233-021-9011-x>
11. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):71–79. Putilina M.V. Comorbid patient in real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):71–79.
12. Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Ших Е.В., и др. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов. *Сахарный диабет*. 2018;21(4):307–318. Ostroumova O.D., Surkova E.V., Shikh E.V., et al. Cognitive impairments in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, and effect of antidiabetic drugs. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(4):307–318. <https://doi.org/10.14341/DM9660>
13. Elsharkawy RE, Abdel Azim GS, Osman MA, et al. Peripheral Polyneuropathy and Cognitive Impairment in Type II Diabetes Mellitus. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:627–635. <https://doi.org/10.2147/NDT.S284308>
14. Mian M, Salehi F, Patel R, et al. Exploring the cognitive impacts of diabetic neuropathy: a comprehensive review. *Biochim Biophys Acta*. 2925;1871(6):167892. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2025.167892>
15. Lima J, Moreira N, Sakamoto-Hojo E. Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: From risk factors to oxidative stress, metabolic dysfunction, and hyperglycemia. *Gen Toxicol Envir Mutagenesis*. 2022;874–875:503437. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2021.503437>

16. Федин А.И., Бельская Г.Н., Курушина О.В. и др. Дозозависимые эффекты кортексина при хронической ишемии головного мозга (результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):35-42.
Fedin AI, Bel'skaia GN, Kurushina OV, et al. Dose-dependent effects of cortexin in chronic cerebral ischemia (results of a multicenter randomized controlled study). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(9):35-42. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro201811809135>
17. Путилина М.В., Мутovina, З.Ю., Курушина О.В. и др. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой наблюдательной программы КОРТЕКС. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):84-90.
Putilina MV, Mutochina ZYu, Kurushina OV, et al. Determining the prevalence of post-COVID syndrome and assessing the efficacy of Cortexin in the treatment of neurological disorders in patients with post-COVID syndrome. Results of the multicenter observational program CORTEX. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(1):84-90. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202212201184>
18. Гомазков О.А. Кортексин: молекулярные механизмы и мишени нейропротективной активности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(8):99-104.
Gomazkov OA. Cortexin. Molecular mechanisms and targets of neuroprotective activity. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(8):99-104. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20151158199-104>
19. Lai NS, Yu HC, Huang Tseng HY, et al. Increased Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Contribute to Inflammatory Responses in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1841.
<https://doi.org/10.3390/ijms22041841>
20. Qiu T, Jiang Z, Chen X, et al. Comorbidity of Anxiety and Hypertension: Common Risk Factors and Potential Mechanisms. *Int J Hypertens*. 2023;2023:9619388.
<https://doi.org/10.1155/2023/9619388>
21. Путилина М.В., Шабалина Н.И. Результаты пилотного исследования структуры и оценки терапии хронических нарушений сна у коморбидных пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024; 124(4): 118-126.
Putilina MV, Shabalina NI. Results of a pilot study of the structure and evaluation of therapy for chronic sleep disorders in comorbid patients with chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4):118-126. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202412404118>
22. Khavinson V, Trofimova S, Trofimov A, Solomin I. Molecular-Physiological Aspects of Regulatory Effect of Peptide Retinoprotectors. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2019;15(3):439-442.
<https://doi.org/10.1007/s12015-019-09882-7>
23. Голубев А. Д., Зиньковская Т. М., Барламов П. Н. Влияние нейропротекции на функции центральной, периферической нервной систем и некоторые гемодинамические показатели у больных сахарным диабетом. *Пермский медицинский журнал*. 2012;3:23-29.
Golubev AD, Zinkovskaya TM, Barlamov PN. The influence of neuroprotection on the functions of the central and peripheral nervous systems and some hemodynamic parameters in patients with diabetes mellitus. *Perm Medical Journal*. 2012;3:23-29. (In Russ.).
24. Путилина М. В., Теплова Н.В. Алгоритмы рациональной терапии при хронической ишемии головного мозга. *Нервные болезни*. 2019;1:10-16.
Putilina MV, Teplova NV. Algorithms for rational therapy of chronic cerebral ischemia. *Nervous Diseases*. 2019;1:10-16. (In Russ.).
25. Zhou X, Smith QR, Liu X. Brain penetrating peptides and peptide-drug conjugates to overcome the blood-brain barrier and target CNS diseases. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2021;13(4):e1695.
<https://doi.org/10.1002/wnan.1695>
26. Путилина М.В. Нейропротекторная терапия хронической ишемии мозга. *Врач*. 2008;8:27-32.
Putilina MV. Neuroprotective therapy of chronic cerebral ischemia. *Doctor*. 2008;8:27-32. (In Russ.).

Поступила 26.02.2026

Received 26.02.2026

Принята к печати 27.02.2026

Accepted 27.02.2026

Церебропротективные возможности препарата Мексидол у пациентов с артериальной гипертензией

© Софья Александровна Дрешина, Станислав Николаевич Янишевский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) остается ведущей причиной сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и потери трудоспособности в мире, а также одним из ключевых модифицируемых факторов хронического повреждения головного мозга. Такие патофизиологические состояния, как микроангиопатия, эндотелиальная дисфункция, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока и окислительный стресс лежат в основе формирования хронической ишемии головного мозга и развития когнитивных нарушений (КН). В статье проанализированы литературные данные, посвященные вкладу окислительного стресса и метаболических нарушений в развитии церебрального повреждения при АГ, а также рассмотрены возможности нейропротективной терапии. Особое внимание уделено этилметилгидроксипиридина сукцинату (Мексидол) как препарату, обладающему мультимодальным механизмом действия. Проанализированы экспериментальные и клинические исследования, включая результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования МЕМО и его субанализа у пациентов с АГ. Представленные данные свидетельствуют о целесообразности последовательной курсовой терапии препаратом Мексидол у пациентов с АГ с целью профилактики прогрессирования КН.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, этилметилгидроксипиридина сукцинат, Мексидол, нейропротекция.

Информация об авторах:

Дрешина С.А. — <https://orcid.org/0009-0002-3742-6454>; e-mail: s.dreshina@mail.ru
Янишевский С.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>; e-mail: stasya71@yandex.ru
Автор, ответственный за переписку: Янишевский С.Н. — e-mail: stasya71@yandex.ru

Как цитировать:

Дрешина С.А., Янишевский С.Н. Церебропротективные возможности препарата Мексидол у пациентов с артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):113–118. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126041113>

The cerebroprotective effects of Mexidol in patients with hypertension

© S.A. Dreshina, S.N. Yanishevsky

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

Abstract

Hypertension remains a leading cause of cardiovascular morbidity, mortality, and disability worldwide. It is also a significant modifiable factor contributing to chronic brain damage. Key mechanisms involved in this process include cerebral microangiopathy, endothelial dysfunction, impaired autoregulation of cerebral blood flow, and oxidative stress. These factors play a central role in the development of chronic cerebral ischemia and cognitive impairment. This article reviews published data on the impact of oxidative stress and metabolic disturbances on hypertensive brain injury, as well as current approaches to neuroprotective therapy. Particular attention is given to ethylmethylhydroxypyridine succinate (Mexidol), an agent with a multimodal mechanism of action. Experimental and clinical studies are reviewed, including the results of the randomized placebo-controlled MEMO trial and its subgroup analysis involving patients with hypertension. The evidence presented supports the sequential therapy with Mexidol in this patient population, aimed at preventing the progression of cognitive impairment.

Keywords: arterial hypertension, cognitive impairment, ethylmethylhydroxypyridine succinate, Mexidol, neuroprotection.

Information about the authors:

Dreshina S.A. — <https://orcid.org/0009-0002-3742-6454>; e-mail: s.dreshina@mail.ru
Yanishevsky S.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>; e-mail: stasya71@yandex.ru
Corresponding author: Yanishevsky S.N. — e-mail: stasya71@yandex.ru

To cite this article:

Dreshina SA, Yanishevsky SN. The cerebroprotective effects of Mexidol in patients with hypertension. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):113–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126041113>

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний и ведущим модифицируемым фактором сердечно-сосудистой и цереброваскулярной заболеваемости и смертности. В последние годы особое внимание уделяется поражению органов-мишеней, среди которых головной мозг рассматривается как один из наиболее уязвимых. Накопленные данные демонстрируют, что длительное повышение артериального давления (АД) неизбежно приводит к развитию комплекса структурных и функциональных изменений церебрального сосудистого русла, формирующего основу хронической ишемии головного мозга (ХИМ) и развитие когнитивных нарушений (КН). В связи с этим появляется необходимость оценки субклинического поражения головного мозга и профилактики КН уже на ранних этапах заболевания, в связи с чем концепция ведения пациентов с АГ должна выходить за рамки антигипертензивной терапии и включать стратегии нейропротекции.

Актуальность проблемы

Артериальная гипертензия представляет собой глобальную общемировую проблему здравоохранения, занимающая ведущее место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1–3]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, число людей в возрасте 30–79 лет, страдающих АГ, достигло 1,28 млрд, при этом распространенность заболевания в мире в 2019 г. составила 34% среди мужчин и 32% среди женщин [2]. В России в 2019 г. у лиц 30–79 лет данные показатели были несколько выше общемировых — 41,2% у женщин и 47,3% у мужчин [1].

Между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых заболеваний существует прямая доказанная связь, прослеживаемая во всех возрастных и этнических группах: повышенное АД является основной причиной смерти и утраты трудоспособности, причем наибольший вклад в структуру летальности вносят ишемический и геморрагический инсульт, а также ишемическая болезнь сердца [1]. Осложнения АГ со стороны центральной нервной системы формируют спектр острых и хронических цереброваскулярных заболеваний: достоверно возрастает риск развития любого ишемического или геморрагического инсульта, тогда как длительно существующая неконтролируемая АГ приводит к формированию лакунарных инфарктов, микрокровоизлияний и других изменений белого вещества, клинически проявляющихся развитием спектра различных КН вплоть до уровня деменции [1, 2]. Это позволяет рассматривать АГ как самостоятельный модифицируемый этиопатогенетический фактор сосудистых когнитивных расстройств (СКР).

В основе этиологии АГ лежит сложный комплекс факторов риска, среди которых ключевыми выступают как немодифицируемые, в том числе наследственная предрасположенность, включая генетические полиморфизмы, возраст, пол, так и поведенческие и метаболические предикторы. К числу наиболее значимых модифицируемых факторов относятся избыточное потребление натрия в виде поваренной соли, избыточная масса тела и висцеральное ожирение, гиподинамия, табакокурение и злоупотребление алкоголем, экологическая обстановка. Существенный вклад вносит коморбидный фон в виде нарушений углеводного и липидного обмена [1, 2].

Среди универсальных для развития как сосудистых, так и нейродегенеративных КН патофизиологических механизмов, объединяющих все вышеперечисленные факторы, доминирующая роль отводится оксидативному стрессу и ассоциированному с ним иммунному воспалению. Эндотелиальная дисфункция при АГ реализуется через активацию NADPH-оксидазы, накопление свободных радикалов, усиление процессов перекисного окисления липидов, снижение эффективности оксида азота и активацию сосудосуживающих агентов, включая тромбоксан А₂ и эндотелин-1. В сочетании с повышенным уровнем ангиотензина II, это приводит к повреждению клеточных мембран, митохондриальной дисфункции, активации апоптоза, реализующихся в ремоделировании и снижении эластичности стенок сосудов, а также развитию атерогенных процессов, замыкая порочный круг [3, 4].

Головной мозг является одним из ключевых органов-мишеней при АГ, при этом преимущественно поражаются сосуды мелкого калибра, в частности перфорирующие артерии. Эта избирательность способствует вовлечению в патологический процесс белого вещества головного мозга и области базальных ганглиев. Эндотелиальная дисфункция приводит к гиперплазии, гипертрофии и последующему некрозу гладкомышечных клеток, активации синтеза коллагеновых волокон, фибриноидной дегенерации, кальцификации и изменениям интимы, что в конечном итоге формирует церебральную микроангиопатию и является ключевым звеном прогрессирующего нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения и патогенеза ХИМ [3, 5–7].

Клинически длительное повышение АД ассоциировано с формированием церебральной дисфункции, лежащей в основе прогрессирующего снижения когнитивных функций. Доказано, что АГ в среднем возрасте ассоциирована с развитием КН вплоть до уровня деменции в пожилом возрасте, при этом прогноз зависит от длительности анамнеза и степени АГ [1, 7].

Поражение микроциркуляторного русла сопровождается формированием лакунарных инсультов, гиперинтенсивности белого вещества, атрофией коры. Основой реализации патологических механизмов являются нарушения функций на уровне нейроваскулярной единицы, что в итоге клинически проявляется прогрессирующим когнитивным снижением, включая нарушения памяти, управляющих и зрительно-пространственных функций [7].

В развитии поражения органов-мишеней особое значение принадлежит степени контроля АД. Длительное сохранение повышенных показателей систолического давления ассоциировано с прогрессированием КН и повышением риска развития СКР, тогда как достижение целевых значений АД способствует замедлению этих процессов, что обуславливает необходимость своевременного назначения антигипертензивной терапии, особенно у пациентов молодого и среднего возраста [8].

Помимо поддержания стабильного и оптимального уровня АД особый интерес представляет применение препаратов с нейропротективными свойствами в качестве средств, дополнительно влияющих на патогенетические механизмы развития СКР в условиях хронических ишемии и гипоксии, которые реализуются как в условиях колебаний АД, так и при сниженной перфузии головного мозга при реализации рекомендаций по достижению целевых цифр АД у пациентов с выраженным ремоделированием сосудистой стенки и высоким периферическим

сосудистым сопротивлением. Использование этилметилгидроксипиридина сукцината в комплексной терапии АГ способствует уменьшению выраженности оксидативного стресса, уменьшению перекисного окисления липидов, системного воспаления, что способствует не только профилактики, но и уменьшению выраженности симптомов, сопровождающих церебральную дисфункцию [3].

Особенности КН у пациентов с АГ

В основе КН при АГ лежит преимущественное подкорково-лобное поражение, что определяет специфический клинический профиль пациентов. Наиболее ранними проявлениями выступают снижение скорости психической деятельности, нарушение концентрации внимания, ухудшение исполнительных функций, в том числе планирования, адаптации, инициативы и активности, тогда как память длительное время может оставаться относительно сохранной [6, 7, 9].

Важной клинической характеристикой также является сочетание КН с эмоционально-аффективными расстройствами, включающими тревогу, депрессию и астению, усугубляющими КН, выраженность которого коррелирует с уровнем АД [10].

Современные подходы к ведению пациентов с АГ предполагают раннее выявление КН, так как их важной особенностью у пациентов с АГ является постепенное и малозаметное начало, вследствие чего ранние стадии нередко остаются недиагностированными. Объективно оценить жалобы и выраженность КН на ранних стадиях возможно только с использованием различных нейропсихологических методик. Текущая клиническая практика предлагает использовать Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA) как скрининговый тест, а впоследствии — краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), тест рисования часов, тест подбора цифр к символам (DSST) и другие [6].

Именно выявление сосудистых маркеров поражения головного мозга (расширенные периваскулярные пространства, малые глубинные инфаркты) у пациентов с субъективными КН (основанными на жалобах), в том числе с использованием скрининговых шкал, имеет принципиальное значение, так как позволяет объективизировать ранние функциональные изменения до развития признаков выраженного поражения головного мозга, когда процесс еще потенциально обратим или может быть замедлен, при этом важное значение имеет активный скрининг КН у всех пациентов с АГ даже при отсутствии выраженных нарушений [6, 9].

Окно терапевтических возможностей включает своевременное назначение антигипертензивной терапии или ее оптимизацию, а также применение нейрометаболической терапии, направленной на компенсацию хронических ишемии и гипоксии.

Возможности и подходы к нейропротекции при АГ

Многофакторный характер поражения головного мозга при АГ определяет необходимость применения защищающих ткань мозга стратегий, способных действовать на несколько ключевых звеньев патогенеза одновременно [11].

Критериями выбора оптимального нейрометаболического препарата являются мультимодальность эффектов, доказанная клиническая эффективность и благоприятный профиль безопасности с учетом длительности применения и межлекарственного взаимодействия [6].

Учитывая ключевую роль окислительного стресса и хронической гипоксии в патогенезе сосудистого поражения головного мозга при АГ, особый интерес представляет возможность использования препарата Мексидол (оригинальный этилметилгидроксипиридина сукцинат), оказывающего комплексное (антиоксидантное, антигипоксантающее и мембраностабилизирующее) действие на механизмы церебрального поражения [5].

Церебропротективное действие препарата Мексидол у пациентов с АГ

Мексидол обладает доказанным мультимодальным механизмом действия, основанном на реализации антиоксидантного, антигипоксантающего и мембраностабилизирующего фармакологических эффектов. Антиоксидантное действие Мексидола реализуется путем повышения активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, ингибирования ферментативного и неферментативного перекисного окисления липидов, связывания супероксид-аниона. Мембраностабилизирующий эффект достигается за счет оптимизации фосфолипидного состава и снижения вязкости мембран, а также ослабления глутаматной эксайтотоксичности [12].

Являясь мощным антигипоксантом, Мексидол способен оптимизировать энергетический обмен и повышать устойчивость тканей к дефициту кислорода. Наличие сукцината в структуре молекулы обеспечивает включение в цикл трикарбоновых кислот и способствует улучшению «митохондриального дыхания» [13]. Нейропротективный эффект Мексидола не ограничивается антиоксидантным и антигипоксантами эффектами. Он также реализуется через нейрорегенеративное действие — активацию эндогенного нейрогенеза за счет нейротрофических факторов и нейробластов. В работе А.В. Шулькина и соавт. на модели фокальной ишемии мозга у крыс показано сукцинат-ассоциированное увеличение биохимических маркеров нейрогенеза при остром нарушении мозгового кровообращения. Установлено, что на 7-е сутки Мексидол статистически значимо повышает уровень ключевых нейротрофических факторов (NGF, IGF-1, BDNF), что способствует выживанию нейронов, их дифференцировке, росту нейритов и синаптической пластичности. Это микроокружение подавляет апоптоз и стимулирует пролиферацию стволовых клеток [14].

Таким образом, полученные результаты обосновывают применение Мексидола не только в остром периоде инсульта, но и при реабилитационных мероприятиях II этапа для улучшения неврологического исхода и коррекции КН. Другим важным компонентом КН является нарушение нейромедиаторной регуляции, в том числе дофаминергической передачи. В экспериментальном исследовании И.И. Мирошниченко и соавт. продемонстрировано умеренное повышение содержания дофамина и его метаболитов в лобной коре при введении Мексидола, что имеет патогенетическое значение для коррекции нарушений внимания и исполнительных функций, наиболее уязвимых у пациентов с АГ [15].

В патогенезе цереброваскулярных заболеваний значимую роль играют метаболические нарушения, включая дислипидемию и инсулинорезистентность, способствующие развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции и сосудистого поражения головного мозга. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината сопровождается улучшением показателей липидного обмена, уменьшением перекисного окисления липидов, явлений гиперинсулинизма и инсулинорезистентности. Препарат также показал свою эффективность в отношении коррекции гемореологического профиля у пациентов с метаболическим синдромом, что можно рассматривать как дополнительный метод коррекции факторов риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и ХИМ [16].

Данные о клинической эффективности и безопасности препарата Мексидол у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями на фоне АГ

В работе И.А. Грибачевой и соавт., посвященной возможностям мультимодальной нейропротекции у пациентов с ХИМ на фоне АГ и атеросклероза, показано, что терапия Мексидолом в составе комплексного лечения сопровождалась значимым улучшением когнитивных функций, снижением выраженности астенического синдрома, уменьшением субъективной и объективной неврологической симптоматики при хорошей переносимости [17].

В исследовании Е.В. Болотовой и соавт. также проводилась оценка эффективности и безопасности препарата Мексидол у пациентов с АГ и КН. В открытое проспективное исследование были включены пациенты с ХИМ, получавшие комплексную терапию с включением сукцинат-содержащего препарата. По результатам наблюдения отмечено достоверное уменьшение выраженности основных субъективных жалоб (головная боль, головокружение, тревога), улучшение памяти и концентрации внимания. Отмечалось, что число пациентов без клинически значимых жалоб к окончанию исследования увеличилось в три раза [18].

В рамках международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования МЕМО (Мексидол — хроническая ишемия Мозга), проведенного в 15 клинических центрах, была оценена терапевтическая эффективность и безопасность применения препарата Мексидол (инъекционная форма) и Мексидол ФОРТЕ 250 (пероральная форма) у 318 пациентов в возрасте 40–90 лет с ХИМ. Дизайн исследования предусматривал рандомизированное распределение пациентов в две сопоставимые по исходным характеристикам группы, в рамках которых пациенты основной группы получали последовательную терапию с внутривенным введением Мексидола в дозе 500 мг 1 раз в сутки на протяжении 14 дней с последующим переходом на пероральный прием Мексидола ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в сутки в течение 60 дней в сочетании со стандартной базисной терапией. В группе сравнения на фоне аналогичной базисной терапии применялось плацебо по идентичной схеме.

В качестве первичной конечной точки рассматривалась динамика среднего суммарного балла по шкале MoCA в сравнении с исходным уровнем. По завершении 75-дневного периода наблюдения у пациентов, получавших терапию Мексидолом, отмечалось статически значи-

мое улучшение когнитивных функций: средний прирост составил 4,22 балла (итоговое значение — 26,22 балла), тогда как в группе плацебо увеличение показателя составило 2,17 балла (итоговое значение — 24,17 балла). Такая же тенденция выявлена при анализе результатов теста замены цифровых символов: в основной группе прирост достиг 8 баллов против 5 баллов в группе плацебо ($p < 0,0001$), что указывает на более выраженное улучшение нейродинамических процессов. Дополнительно установлено статистически значимое снижение выраженности тревоги у пациентов, получавших Мексидол: уменьшение показателя по шкале Бека составило 3 балла, тогда как в группе плацебо — 1 балл ($p < 0,0001$). Этот факт свидетельствует о наличии у препарата дополнительного анксиолитического потенциала [19].

При проведении субанализа исследования МЕМО была осуществлена стратификация пациентов с учетом наличия АГ. Выделены четыре подгруппы: пациенты с АГ, получавшие активную терапию; пациенты с АГ, получавшие плацебо; пациенты без АГ, получавшие Мексидол; пациенты без АГ, получавшие плацебо. По итогам наблюдения выявлены статистически значимые различия в изменении показателей по шкале MoCA между группами активной терапии и плацебо, что подтверждает эффективность терапии Мексидолом, особенно в подгруппе с АГ, в которой значения достигали уровня нормы у всех пациентов [20].

Анализ вторичных конечных точек у пациентов с АГ продемонстрировал достоверное превосходство в группе использования Мексидола по ряду параметров к моменту завершения исследования, включая выраженность астении, оцененной по MFI-20, тревоги (шкала Бека), нарушений ходьбы (шкала Тинетти) и психологической дисфункции (опросник SF-36) [20]. Аналогично при оценке теста замены цифровых символов превосходящая терапевтическая эффективность Мексидола в отношении скорости обработки зрительно-пространственной информации, концентрации и поддержания внимания была выявлена именно в подгруппе пациентов с АГ [21]. При этом профиль безопасности исследуемого препарата не отличался от такового в группе плацебо, что свидетельствует о его хорошей переносимости [20, 21].

Заключение

Артериальная гипертензия является не только ведущим фактором сердечно-сосудистой заболеваемости, но и одной из основных причин хронического прогрессирующего поражения головного мозга. Формирование прогрессирующих КН при церебральном поражении, ассоциированном с АГ, происходит задолго до возникновения клинически значимых цереброваскулярных событий. Особенностью КН являются постепенное развитие с преобладанием в своей структуре нарушений исполнительных функций, внимания, скорости реакции при относительной сохранности памяти. Наиболее ранним маркером выступают многочисленные субъективные жалобы. Именно этот этап необходимо рассматривать в качестве терапевтического окна, позволяющего предотвратить дальнейший переход обратимых нарушений в необратимые, в том числе в стадию умеренных КН с последующим развитием деменции.

В связи с этим в комплексную терапию пациентов с АГ помимо антигипертензивной терапии необходимо вклю-

МЕКСИДОЛ.[®]

ГРАНИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ



Оригинальный мультимодальный нейпротектор

ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ В ОБЛАСТИ ТЕРАПИИ:¹⁻⁴

- 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., Агафьян 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. 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., 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/jnevro202212204175>

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

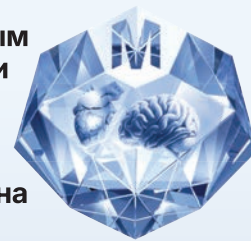
Мексидол® - оригинальный (референтный) препарат²

2

Мексидол® - противоишемический препарат с нейтропротекторным и антиоксидантным действием, обладающий мультимодальными клиническими эффектами³

3

Мексидол® - единственный препарат этилметилгидроксипиридина сукцината с проведенными рандомизированными клиническими исследованиями^{3,6} Разрешен к применению у детей с 6 лет^{1,6}



ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ



РКИ МИР³

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 ЭПИКА⁴

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 МЕМО⁵

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 МЕГА⁶

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., Рошкowska 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. 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., 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.

чать нейропротективные препараты, обладающие мульти-модальным действием в отношении патогенетических механизмов хронической церебральной дисфункции. Среди них особое место занимает оригинальный этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол), обладающий антиоксидантным, антигипоксантичным и мембраностабилизирующим эффектами.

Современные данные свидетельствуют о расширении нейропротективных возможностей Мексидола, включая его влияние на нейропластичность, нейрогенез, нейромедиаторную передачу. Помимо этого препарат способен улучшать показатели липидного и углеводного обменов, а также состояние эндотелия, снижая тем самым прогрессирование сосудистого поражения мозга у пациентов с АГ.

Результаты международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования MEMO и его субанализа у пациентов с АГ продемонстрировали клинически значимое улучшение когнитивных функций, подтвержденное данными нейропсихологического тестирования при хорошем профиле безопасности использования Мексидола при хронических нарушениях кровоснабжения головного мозга. С практической точки зрения, оптимальным представляется применение последовательной схемы терапии, включающей назначение Мексидола в дозе 500 мг (10 мл) парентерально в течение

14 дней с последующим переходом на пероральную форму Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в сутки продолжительностью до 2 месяцев. Проведение повторных курсов терапии 2—3 раза в год позволяет поддерживать стабильный уровень нейропротекции и способствует профилактике развитию и прогрессированию КН у пациентов с сосудистыми факторами риска.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Дрешина С.А., Янишевский С.Н.; сбор и обработка материала — Дрешина С.А.; статистический анализ данных — Дрешина С.А.; написание текста — Дрешина С.А.; научное редактирование — Янишевский С.Н.

Authors contribution: study design and concept — Dreshina S.A., Yanishevskiy S.N.; data collection and processing — Dreshina S.A.; statistical analysis — Dreshina S.A.; text writing — Dreshina S.A.; scientific editing — Yanishevskiy S.N.

Работа выполнена при поддержке ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

The work was supported by Almazov National Medical Research Center.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых»*, 2024. Дата обращения: 20.03.2026. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/62_3
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2023;41(12):1874–2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
3. Михин В.П., Костина Н.Л., Николенко Т.А. и др. Возможности применения этилметилгидроксипиридина сукцината в комплексной терапии артериальной гипертензии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2024;17(5):572–580. Mikhin VP, Kostina NL, Nikolenko TA, et al. The possibilities of Mexidol in the complex therapy of arterial hypertension. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2024;17(5):572–580. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio202417051572>
4. Krzemińska J, Wronka M, Młynarska E, et al. Arterial hypertension—oxidative stress and inflammation. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(1):172. <https://doi.org/10.3390/antiox11010172>
5. Федин А.И. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения. Взгляд невролога. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(11):7–13. Fedin AI. Arterial hypertension and cognitive impairment. Neurologist's view. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(11):7–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123117>
6. Мартынов А.И., Танащян М.М., Малайян А.Г., и др. Возможности нейропротективной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями. *Терапия*. 2023;9(10):148–158. Martynov AI, Tanashyan MM, Malyavin AG, et al. Resolution of the Expert Council «Possibilities of neuroprotective therapy in patients with arterial hypertension and cognitive disorders». *Therapy*. 2023;9(10): 148–158. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.10.148-158>
7. Остроумова Т.М. Головной мозг — орган-мишень артериальной гипертензии. *Поведенческая неврология*. 2024;(2):18–26.
8. Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова Т.М., и др. Консенсус экспертов. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции. *Системные гипертензии*. 2021;18(1):5–12. Ostroumova OD, Parfenov VA, Ostroumova TM, et al. Expert consensus. Effect of antihypertensive therapy on cognitive functions. *Systemic Hypertension*. 2021;18(1):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/2075082X.2021.1.200575>
9. Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. Важность выявления и диагностики признаков поражения головного мозга при артериальной гипертензии. *Non Nocere. Новый терапевтический журнал*. 2020;(11):4–5. Ostroumova TM, Ostroumova OD. The Importance of Identifying and Diagnosing Signs of Brain Damage in Arterial Hypertension. *Non Nocere. New Therapeutic Journal*. 2020;(11):4–5. (In Russ.).
10. Шарашкина Н.В., Остапенко В.С., Ткачева О.Н., и др. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(3):34–38. Sharashkina NV, Ostapenko VS, Tkacheva ON, et al. Cognition disorders in hypertensive patients of older age and senile. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(3):34–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-34-38>
11. Hasler G, Inta D. Emerging perspectives on neuroprotection. *Psychother Psychosom*. 2024;93(5):285–291. <https://doi.org/10.1159/000540032>
12. 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>
13. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12-2):87–93.

- Shchulkin AV. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(12-2):87-93. (In Russ., In Engl.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>
14. Шулькин А.В., Черных И.В., Абаленихина Ю.В., и др. Влияние Мексидола на уровень маркеров нейрогенеза при остром нарушении мозгового кровообращения в эксперименте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(2):107-112. Shchulkin AV, Chernykh IV, Abalenikhina YuV, et al. The effect of Mexidol on the level of neurogenesis markers in acute cerebrovascular accident in the experiment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(2):107-112. (In Russ., In Engl.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2025125021107>
15. Мирошниченко И.И., Смирнов Д.Л., Воронин А.Е., и др. Влияние Мексидола на содержание медиаторных моноаминов и аминокислот в структурах головного мозга крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1996;121(2):170-173. Miroshnichenko II, Smirnov LD, Voronin AE, et al. Effect of mexidol on the content of transmitter monoamines and amino acids in rat brain structures. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1996;121(2):170-173. (In Russ.).
16. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Сосудистые заболевания головного мозга: перспективы патогенетической метаболической гемангиоокоррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(9):70-75. Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Cerebrovascular diseases: perspectives of pathogenetic metabolic haemangiocorrective treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(9):70-75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151159170-75>
17. Грибачева И.А., Попова Т.Ф., Петрова Е.В., Звонкова А.В. Возможности мультимодальной нейропротекции у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):19-26. Gribacheva IA, Popova TF, Petrova EV, Zvonkova AV. Possibilities of multimodal neuroprotection in patients with chronic cerebral ischemia on the background of arterial hypertension and atherosclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2023;15(2):19-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-19-26>
18. Болотова Е.В., Лушпай Т.Ю., Ковригина И.В. Повышение эффективности лечения гипертонической энцефалопатии препаратом мексидол. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):61-64. Bolotova EV, Lushpay NYu, Kovrigina IV. Improvement of the efficacy of treatment of hypertensive encephalopathy by using mexidol. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(4):61-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184161-64>
19. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян М.М., и др. 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. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7-16. Fedin AI, Zaharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11):7-16. (In Russ., In Engl.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>
20. Захаров В.В., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. и др. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 (исследование MEMO): результаты субанализа у пациентов с артериальной гипертензией. *Терапия*. 2023;9(1):145-159. Zakharov VV, Ostroumova OD, Kochetkov AI, et al. International multicenter randomized double-blind placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol® and Mexidol® FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO): subanalysis in patients with arterial hypertension. *Therapy*. 2023;9(1):145-159. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.145-159>
21. Кочетков А.И., Шаталова Н.А., Клепикова М.В. и др. К вопросу о доказательной базе нейропротекторной терапии: фокус на этилметилгидроксипиридина сукцинат. *Терапия*. 2023;9(8):162-172. Kochetkov AI, Shatalova NA, Klepikova MV, Fil et al. More on the neuroprotectory therapy evidential base: Focus at ethylmethyl hydroxypyridine succinate. *Therapy*. 2023;9(8):162-172. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.8.162-172>

Поступила 19.03.2026

Received 19.03.2026

Принята к печати 23.03.2026

Accepted 23.03.2026

Эндоскопическая диагностика нейрогенной дисфагии и полуколичественная оценка задней сialорей с помощью визуально-аналоговой шкалы в профилактике аспирационных событий у взрослых

© Светлана Евгеньевна Хаткова¹, Оксана Александровна Погорельцева¹, Вера Юрьевна Батунова¹,
Сергей Сергеевич Агафонов¹, Андрей Августович Белкин²

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

²АНО ДПО «Клинический институт мозга», Березовский, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности инъекций инко-БТА (Ксеомин) в околоушные и подчелюстные слюнные железы для профилактики аспирационных событий у пациентов с различной патологией, течение которой осложнилось развитием нейрогенной дисфагии (НД) и задней сialорей (ЗС).

Материал и методы. В 2024—2025 гг. в ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» МЗ РФ было проведено проспективное исследование с участием 116 пациентов в возрасте старше 18 лет с оценкой акта глотания при помощи фиброларинготрахеобронхоскопии (ФАТБ). Для оценки интенсивности слюнотечения предложена визуально-аналоговая шкала интенсивности ЗС (ВШИЗС). Пациентам основной групп ($n=58$) в дополнение к стандартной терапии и реабилитации проведена хемоденервация двух пар больших слюнных желез инко-БТА в общей дозе 100 ЕД. Пациенты группы сравнения ($n=58$) получали только стандартную терапию и реабилитационные мероприятия. Проводились оценка НД и когнитивных функций, по показаниям — видеофлюороскопия (ВФС) акта глотания и компьютерная томография органов грудной клетки. Эффективность хемоденервации оценивалась по динамике интенсивности ЗС, частоте аспирационных событий, срокам деканюляции трахеи и частоте инициации перорального или смешанного питания на 14-е и 28-е сут после хемоденервации слюнных желез.

Результаты. У пациентов обеих групп исходная выраженность ЗС — 2—3 балла по ВШИЗС. К 28-м суткам после хемоденервации у 54 пациентов группы лечения зарегистрировано снижение интенсивности ЗС до 0—1 баллов по ВШИЗС. У 51 пациента осуществлен переход с энтерального на полное или частичное пероральное питание. Деканюляция трахеи в течение 28 сут выполнена у 14 пациентов. В основной группе зарегистрировано 3 (5,2%) случая аспирационной пневмонии, в группе сравнения — 12 (20,7%). Серьезных осложнений ботулинотерапии не зарегистрировано.

Заключение. Комплексное обследование, включая ФАТБ, позволяет выявить бессимптомную ЗС и другие факторы риска аспирационных осложнений. Хемоденервация слюнных желез инко-БТА в дозе 100 ЕД — эффективный и безопасный метод профилактики аспирационных осложнений.

Ключевые слова: нейрогенная дисфагия, задняя сialорей, визуальная шкала интенсивности задней сialорей, инкоботулотоксин типа А, аспирационная пневмония.

Информация об авторах:

Хаткова С.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-3071-4712>

Погорельцева О.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1141-0091>

Батунова В.Ю. — <https://orcid.org/0009-0006-4228-3987>

Агафонов С.С. — e-mail: sagafonov@med-rf.ru

Белкин А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0544-1492>

Автор, ответственный за переписку: Хаткова С.Е. — e-mail: hse15@mail.ru

Как цитировать:

Хаткова С.Е., Погорельцева О.А., Батунова В.Ю., Агафонов С.С., Белкин А.А. Эндоскопическая диагностика нейрогенной дисфагии и полуколичественная оценка задней сialорей с помощью визуально-аналоговой шкалы в профилактике аспирационных событий у взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):119–128. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126041119>

Endoscopic diagnosis of neurogenic dysphagia and quantitative visual scale assessment of posterior sialorrhea for the prevention of aspiration events in adults

© S.E. Khatkova¹, O.A. Pogoreltseva¹, V.Yu. Baturova¹, S.S. Agafonov¹, A.A. Belkin²

¹National Medical Research Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia;

²Clinical Institute of Brain, Berezovsky, Russia

Abstract

Objective. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of intrasalary injections of incobotulinumtoxinA for the prevention of aspiration complications in patients with neurogenic dysphagia and posterior sialorrhea of various etiologies.

Material and methods. This prospective study, conducted from 2024 to 2025, included 116 patients divided into two groups. The Main group ($n=58$) received ultrasound-guided chemodenervation of four salivary glands (two parotid and two submandibular) with incobotulinumtoxinA at a total dose of 100 U. The Control group ($n=58$) comprised retrospective data from patients with similar clinical profiles who did not receive botulinum toxin injections. All participants underwent a comprehensive diagnostic evaluation, including neurological assessment, instrumental methods such as a videofluoroscopic swallow study (VFSS) and a chest computed tomography (CT) scan, and non-instrumental scales for dysphagia and cognitive function. To quantify the severity of posterior sialorrhea, a Posterior Sialorrhea Intensity Visual Scale (PSIVS) ranging from 0 to 3 points was developed and applied. Efficacy was evaluated based on changes in sialorrhea intensity, feeding route, aspiration pneumonia incidence, and timing of tracheostomy decannulation.

Results. By day 28 post-injection, the majority of patients in the Main group (54 out of 58) demonstrated a significant reduction in sialorrhea intensity to 0–1 points on the PSIVS, compared to 2–3 points at baseline. Following the reduction in sialorrhea and subsequent rehabilitation, 51 patients improved their feeding route, transitioning from tube or gastrostomy to oral or combined feeding. Decannulation was successfully performed in 14 patients. The incidence of aspiration pneumonia was 5.2% (3 cases) in the Main group, compared to 20.7% (12 cases) in the Control group. No serious adverse events were observed. Two patients experienced mild dry mouth, which resolved within one month.

Conclusion. The integration of salivary gland chemodenervation with incobotulinumtoxinA (100 U) into the diagnostic and therapeutic algorithm for neurogenic dysphagia and posterior sialorrhea represents an effective and safe strategy for preventing aspiration complications. This intervention significantly reduces sialorrhea intensity and the incidence of aspiration pneumonia, enhances swallowing function, facilitates patient care, and improves rehabilitation outcomes for patients with severe neurological disorders, beginning in the acute phase. Adoption of this method in routine rehabilitation practice is recommended to decrease mortality and disability rates and to alleviate the financial burden on the healthcare system.

Keywords: dysphagia, neurogenic dysphagia, posterior sialorrhea, Posterior sialorrhea intensity visual scale, botulinum toxin type A, incobotulinumtoxinA, aspiration pneumonia.

Information about the authors:

Khatkova S.E. — <https://orcid.org/0000-0002-3071-4712>

Pogoreltseva O.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1141-0091>

Baturova V.Yu. — <https://orcid.org/0009-0006-4228-3987>

Agafonov S.S. — e-mail: SAgafonov@med-rf.ru

Belkin A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0544-1492>

Corresponding author: Khatkova S.E. — e-mail: hse15@mail.ru

To cite this article:

Khatkova SE, Pogoreltseva OA, Baturova VYu, Agafonov SS, Belkin AA. Endoscopic diagnosis of neurogenic dysphagia and quantitative visual scale assessment of posterior sialorrhea for the prevention of aspiration events in adults. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):119–128. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126041119>

Нейрогенная дисфагия (НД) является распространенной проблемой, возникающей у пациентов с очаговым поражением головного мозга, нейродегенеративной патологией и как один из компонентов синдрома последствий интенсивной терапии (ПИТ). В составе синдрома НД может встречаться задняя сialоррея (ЗС), то есть избыточное слюноотделение на фоне нейромышечной дисрегуляции рефлекторного акта глотания. В отличие от передней сialорреи, когда слюна вытекает из полости рта через нижнюю губу и/или комиссуры нижней и верхней губы, ЗС сопровождается разной интенсивности слюнотечением по задней стенке глотки и приводит к «немой» аспирации (попадание слюны в дыхательные пути, что часто происходит бессимптомно) и развитию аспирационных осложнений (острая обструкция дыхательных путей, аспирационный пневмонит, бактериальная аспирационная пневмония, абсцесс легкого, дыхательная недостаточность).

Распространенность ЗС при НД достигает 32–74% [1]. ЗС возникает более чем у 70% пациентов после ишемического инсульта, у 50% пациентов с болезнью Паркинсона, у пожилых с инволютивными когнитивными нарушениями (КН), у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС). Вероятность развития аспирационных осложнений у пациентов с НД и ЗС достигает 30% и выше [1–5].

При этом у 40% взрослых пациентов с НД и ЗС аспирационные события носят повторяющийся характер [6]. Результаты метаанализа с участием 26 366 пациентов показали, что НД и ЗС после ишемического инсульта в 4 раза повышают риск развития аспирационной пневмонии и госпитальной летальности [7]. Развитию НД могут способствовать сниженный уровень бодрствования, угнетение кашлевого рефлекса и/или рефлексов с ротоглотки, парез голосовых связок, наличие трахеостомической канюли и/или назогастрального зонда или комбинация этих механизмов. При этом возникают условия для попадания слюны, в норме контаминированной сапрофитной флорой полости рта, в дыхательные пути [3]. Плохая гигиена полости рта значительно повышает риск аспирационной пневмонии [3]. Пожилой возраст, сопутствующие заболевания и наличие когнитивных нарушений в случае развития аспирационной пневмонии значительно повышают вероятность неблагоприятного исхода [6].

Скрининг и профилактика аспирационных событий у пациентов с неврологическими заболеваниями, особенно в остром периоде (1 этап реабилитации) представляет собой актуальную клиническую проблему. На сегодняшний день существуют два основных подхода диагностики ЗС и оценке ее выраженности: 1) применение специализированных шкал



Стремясь к максимальной реализации потенциала пациентов



Ксеомин® (ботулинический токсин типа А)¹



- Меня привычное
- Сила постоянства от цикла к циклу²
- Эффективность, подтвержденная клиническими исследованиями, с самого старта терапии^{3,4}

1. Инструкция по применению препарата Ксеомин®. 2. Kaňovský P, et al. J Rehabil Med. 2011;43(6):486–492.
3. Kanovsky P et al. Front. Neurol. 2021;11:615706. 4. Hefter H, et al. J Neurol. 2023;270(2):788–796.

Краткая инструкция по препарату Ксеомин®. Регистрационное удостоверение: № ЛСР-004746/08. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инъекций. Ксеомин® представляет собой ботулинический токсин, продуцируемый штаммом бактерии *Clostridium botulinum* типа А, освобожденный от комплексобразующих белков. **Состав (1 флакон):** ботулинический токсин типа А – 50 ЕД или 100 ЕД; сахароза – 4,7 мг; сывороточный альбумин человека – 1,0 мг. **Описание:** лиофилизат белого цвета. **Фармакотерапевтическая группа:** периферический миорелаксант.

Показания к применению:

- блефароспазм и гемифациальный спазм;
- идиопатическая цервикальная дистония (спастическая кривошея) преимущественно ротационной формы;
- спастичность верхней конечности и спастичность нижней конечности с поражением голеностопного сустава у взрослых;
- спастичность верхней и нижней конечностей у детей в возрасте от 2 до 18 лет;
- хроническая сialорей у взрослых;
- хроническая сialорей у детей в возрасте от 2 до 18 лет;
- гиперкинетические складки (мимические морщины) лица.

Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, нарушения нервно-мышечной передачи, наличие инфекции и воспалительного процесса в местах инъекций, детский возраст до 2 лет (при показаниях «спастичность верхней и нижней конечностей у детей», «хроническая сialорей у детей»), до 18 лет – по остальным показаниям (эффективность и безопасность применения не определены). **Побочное действие:** в редких случаях возможны побочные реакции в виде птоза, сухости глаз, дисфагии, мышечной слабости, головной боли, нарушения чувствительности, которые полностью обратимы и имеют временный характер. **Условия хранения и транспортирования:** при комнатной температуре (не выше 25 °С). **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Производитель/организация, принимающая претензии:** ООО «Мерц Фарма», 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, Башня на Набережной, блок С, телефон: (495) 653-8555, факс: (495) 653-8554, www.merz.ru. **Производитель (выпускающий контроль качества):** «Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА», Германия. Юридический адрес: 60318, Франкфурт-на-Майне, Экенхаймер Ландштрассе, 100. Фактический адрес: 64354, Райнхайм, Людвигштрассе, 22.

ООО «Мерц Фарма» www.merz.ru. Перед назначением любого лекарственного препарата / медицинского изделия, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. ООО «Мерц Фарма» не рекомендует использовать лекарственный препарат / медицинское изделие способами, отличными от описанных в инструкции по применению. Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Все права защищены.



К статье *С.Е. Хатковой и соавт. «Эндоскопическая диагностика нейрогенной дисфагии и полуколичественная оценка задней сialорей с помощью визуально-аналоговой шкалы в профилактике аспирационных событий у взрослых»*

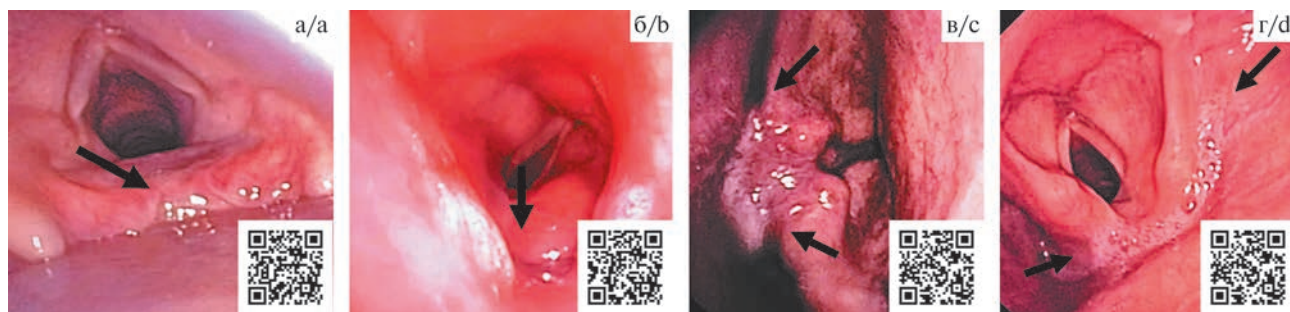


Рис. 2. Визуальная шкала интенсивности задней сialорей (ВШИС).

а — 0 баллов: «ручей» — нормальное стекание слюны тонкой струйкой по задней стенке глотки без дополнительных факторов, влияющих на развитие аспирационных осложнений; б — 1 балл: «ручей+» — неинтенсивное стекание слюны тонкой струйкой по задней стенке глотки и наличие 1 и более дополнительного(-ых) фактора(-ов) (например, парез одной и/или двух голосовых складок, парез гортани частичный и/или полный и др.); в — 2 балла: «река» — средняя интенсивность стекания слюны по задней стенке глотки (поток) — скопление в грушевидных синусах; г — 3 балла: «водопад» — пузырящееся, обильное скопление слюны в грушевидных синусах.

Fig. 2. Posterior Sialorrhea Intensity Visual Scale.

a — 0 points «stream» — normal flow of saliva in a thin stream down the back wall of the pharynx without additional factors influencing the incidence of aspiration complications; b — 1 point «stream+» — mild flow of saliva in a thin stream down the back wall of the pharynx and the presence of 1 or more additional factor(s) (e.g. paresis of one and/or both vocal folds, partial and/or complete laryngeal paresis, etc.); c — 2 points «river» — average intensity of saliva flowing down the back wall of the pharynx (stream) with accumulation in the pyriform sinuses; d — 3 points «waterfall» — bubbling, abundant accumulation of saliva in the pyriform sinuses.

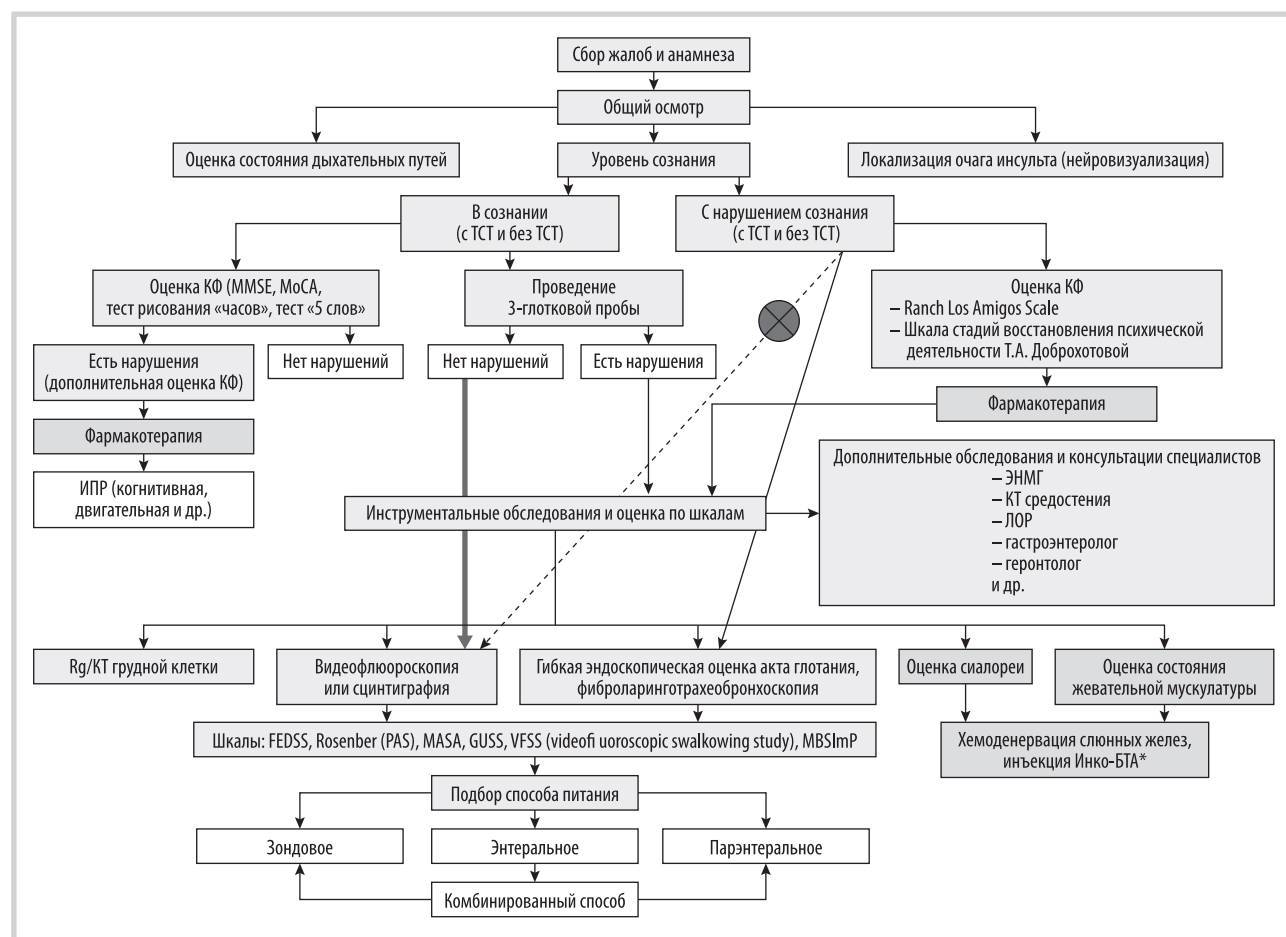


Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения НД и ЗС [8].

ТСТ — трахеостомическая трубка; КФ — когнитивные функции; ИПР — индивидуальная программа реабилитации; ЭНМГ — электронейромиография; КТ — компьютерная томография; * — разрешено к применению на территории РФ в соответствии с инструкцией.

Fig. 1. Algorithms of diagnosis and treatment of neurogenic dysphagia and posterior sialorrhea [8].

TCT — tracheostomy tube; KФ — cognitive functions; ИПР — individual rehabilitation program; ЭНМГ — electroneuromyography; КТ — computed tomography; * — approved for use in the Russian Federation in accordance with the instructions.

и опросников; 2) использование количественных и полуквантитативных методов оценки инструментальной диагностики. Несмотря на имеющиеся возможности диагностики ЗС, ни одна из них не является универсальной.

Более привлекательными являются методы инструментальной диагностики НД и ЗС, такие как видеофлюороскопия (ВФС) акта глотания и гибкая фиброларинготрахеобронхоскопия (ФЛТБ). Их несомненными преимуществами являются объективность, возможность выявления конкретного механизма НД (слюнотечение, положение и подвижность надгортанника, заброс слюны под него, состояние голосовых связок, слизистой и др.), возможность количественной или полуквантитативной оценки ее выраженности, возможность диагностики ЗС до клинической манифестации большим аспирационным событием — обструкцией дыхательных путей, аспирационной пневмонией и т.д. Оба метода претендуют на статус золотого стандарта инструментальной диагностики ЗС, однако ВФС имеет ряд ограничений: требует вербального контакта с пациентом, не всегда доступного у пациентов с заболеваниями ЦНС, транспортировки пациента в эндоскопический кабинет; сопровождается лучевой нагрузкой; продолжается до 30 мин. Вместе с тем ФЛТБ может проводиться

у постели пациента (стратегия Point-Of-Care), применима у пациентов без сознания или с афазией и не требует больших временных или материальных затрат.

С целью раннего выявления риска и профилактики аспирационных событий у пациентов-кануленосителей с заболеваниями ЦНС нами рутинно проводилась диагностика ЗС в соответствии с алгоритмом, приведенном на рис. 1 [8]. Для профилактики развития аспирационных осложнений при выявлении интенсивной ЗС (2 и более балла по визуально-аналоговой шкале интенсивности задней сialорей (ВШИЗС)) проводилась обратимая хемоденервация слюнных желез. Терапевтический эффект последней состоит в обратимом (сроком на 3–4 мес) снижении активности продукции слюны.

Эффективность и безопасность данного метода были убедительно продемонстрированы в ряде российских и зарубежных публикаций, включая систематизированный обзор Международного проспективного регистра [9, 10]. В ходе проведения когортных и рандомизированных клинических исследований у пациентов с неврологическими нарушениями и установленным диагнозом ЗС, получивших хемоденервацию слюнных желез с помощью ботулинического нейротропина типа А (БНПА), оценивались

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Параметр	Основная группа, n=58	Группа сравнения, n=58
Средний возраст, лет, $M\pm SD$	57,8 $\pm$ 17,1	55,4 $\pm$ 14,2
Мужчины, n (%)	34 (58,6)	31 (53,5)
Этиологическая структура основного заболевания, n:		
ишемический инсульт	25	29
геморрагический инсульт	16	13
черепно-мозговая травма	15	11
болезнь Паркинсона	2	5

как субъективные и объективные показатели качества жизни. Так, было показано, что после хемоденервации на фоне снижения продукции слюны происходит статистически значимое уменьшение частоты аспирационных осложнений, сокращение сроков госпитализации и восстановление акта глотания в более короткие сроки [9, 10].

Механизм действия БНПА, длительность эффекта и потенциальные нежелательные явления известны относительно давно, однако его применение по показанию «хроническая сиалорея» продолжает оставаться предметом активных исследований. При этом безопасность ботулинотерапии убедительно доказана минимальным количеством нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных в ходе клинических исследований у взрослых и детей с заболеваниями нервной системы, в том числе и при хронической сиалорее [11–18].

В Российской Федерации инко-БТА (Ксеомин) на настоящий момент является единственным БНПА, имеющим среди показаний к применению хроническую сиалорею. При его использовании по данному показанию с целью хемоденервации слюнных желез в суммарной дозе 100 ЕД он демонстрирует хороший профиль безопасности и эффективности. Значимым достижением стало включение препарата в обновленные клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака» в 2024 г. С этого времени препарат входит в перечень обязательных к применению у взрослых пациентов, перенесших инсульт и страдающих хронической сиалореей, начиная с первого этапа реабилитации [19].

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности инъекций инко-БТА (Ксеомин) в околоушные и подчелюстные слюнные железы для профилактики аспирационных событий у пациентов с различной патологией, течение которой осложнилось развитием НД и ЗС.

Материал и методы

Исследование проводилось в 2024–2025 гг. среди пациентов ФГБУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России обоих полов в старше 18 лет, получавших реабилитационные мероприятия 2-го этапа.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; наличие подтвержденного ишемического или геморрагического инсульта любой этиологии и локализации, перенесенной черепно-мозговой травмы (вне зависимости от тяжести и уровня сознания) или нейродегенеративного заболевания; наличие НД, ЗС, аспирации содержимого полости рта в респираторный тракт (клинически и инструменталь-

но подтвержденной) и/или наличие аспирационной пневмонии в том числе в анамнезе).

Критерии неключения: потребность в проведении искусственной вентиляции легких/пребывании в отделении реанимации и интенсивной терапии; выполнение деканюляции трахеи на предыдущих этапах лечения.

Клинико-демографические характеристики пациентов и характер первоначального заболевания приведены в табл. 1.

Для основной группы, в которой после выполнения диагностического алгоритма выявлялась НД и ЗС с высоким риском аспирационных осложнений, применялась процедура хемоденервации двух пар слюнных желез (обеих околоушных и обеих подчелюстных) под ультразвуковой навигацией. Препаратом введения выбран Ксеомин («Мерц Фарма», Германия) в общей дозе 100 ЕД. Группа сравнения была сформирована ретроспективно на основании медицинских карт стационарных пациентов со сходными клинико-демографическими характеристиками, получавшими лечение в стационаре ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» МЗ РФ в 2020–2022 гг. без проведения хемоденервации слюнных желез, в том числе в анамнезе. Диагностический алгоритм группы лечения проводился на 1–3 сутки поступления в стационар и включал в себя оценку витальных функций с определением уровня сознания; проведение лабораторных и инструментальных исследований — компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, видеофлюороскопическую оценку акта глотания (ВФС); осмотр членами мультидисциплинарной реабилитационной команды (МДРК), включавшую врача физической и реабилитационной медицины (ФРМ), врача-невролога, врача-реаниматолога, медицинского психолога, медицинского логопеда. Осмотр МДРК включал обязательную комплексную оценку акта глотания, состоявшую из: 1) теста «трех глотков», 2) проведение ФЛТБ с применением фиброоптической эндоскопической шкалы оценки тяжести дисфагии (англ.: Fiberoptic Endoscopic Dysphagia Severity Scale, FEDSS), 3) расчет по шкалам аспирации Rosenbek (PAS), шкале оценки дисфагии ООО «Клиника института мозга», оценка способности глотания (MASA) — VVT — тест. Медицинский психолог оценивал когнитивные функции пациентов в сознании по шкалам MMSE и MoCA. Дополнительно применялась разработанная авторами ВШИЗС с оценкой интенсивности сиалореи в баллах (рис. 2, на цв. вклейке).

При проведении ФЛТБ авторами использовался единый протокол, приведенный в Приложении.

Пациенты с подтвержденной клиническими, лабораторными и томографическими данными аспирацион-

ной пневмонией также вошли в основную группу. После проведенной хемоденервации на 14-е и 28-е сутки выполнялась оценка динамики интенсивности ЗС с помощью шкалы ВШИЗС; перед выпиской проводилась контрольная ВФС. Помимо этого, пациенты обеих групп (основной и ретроспективного контроля) получали оптимальный необходимый объем реабилитационных мероприятий на основании индивидуальной программы медицинской реабилитации (ИПМР). В обеих группах оценивалось количество аспирационных осложнений, а также проводился анализ динамики восстановления глотания и возобновления перорального питания.

Статистический анализ осуществлялся с помощью непараметрических методов описательной статистики.

Результаты

Всего в исследование было включено 116 пациентов по 58 в каждую группу. Основные характеристики пациентов представлены в **табл. 1**. Срок наблюдения за пациентами основной группы от поступления до выписки составил 28 — 245 дней с учетом повторных госпитализаций). Разная длительность определялась тяжестью состояния пациентов, их реабилитационным потенциалом, источником финансирования, территориальной и иной доступностью для проведения повторных курсов реабилитации и другими факторами. В остром периоде поступили 18 пациентов — до 1 мес от начала заболевания; 11 — от 1 до 3 мес; 13 — от 3 до 6 мес; 8 — от 6 до 9 мес; 4 — от 9 до 12 мес; 4 — более 12 мес. В основной группе 15 пациентам хемоденервация двух пар слюнных желез была проведена в 1-е сутки от момента поступления в стационар; 31 — в первые 48 ч и 12 — до 72 ч. Исходно интенсивность сialорреи по ВШИЗС у 41 пациента составила 2 балла, у 17 — 3 балла. Динамика изменения интенсивности ЗС представлена в **табл. 2**.

Таким образом, к 28-м суткам после проведенной хемоденервации у большинства пациентов интенсивность слюноотечения уменьшилась или нормализовалась, что было визуально подтверждено при проведении ФЛТБ. Интенсивность слюноотечения коррелировала со сроками основного заболевания. Шесть пациентов (33%), поступивших в острый период до 1 мес от начала заболевания, имели максимальную интенсивность — 3 балла по ВШИЗС. Большинство пациентов, поступивших в сроки 9—12 мес от на-

Таблица 2. Оценка интенсивности ЗС по ВШИЗС до и после инъекции препарата Ксеомин, *n*

Table 2. Assessment of posterior sialorrhea intensity using the Posterior Sialorrhea Intensity Visual Scale in the Main group before and after injection of Xeomin, *n*

Период оценки	Интенсивность ЗС (баллы по ВШИЗС)			
	0	1	2	3
Исходно	0	0	41	17
14-е сутки после инъекции	0	17	31	1
28-е сутки после инъекции	2	52	4	0

чала заболевания, имели среднюю интенсивность слюноотечения (2 балла). В более поздние сроки, после 12 мес от начала заболевания/травмы, в равной степени отмечалась средняя и высокая интенсивность: у 50% — 2 балла, у 50% — 3 балла. Вне зависимости от сроков поступления в стационар, на 28-е сутки после проведения хемоденервации слюнных желез у большинства пациентов снизилась интенсивность или нормализовалось слюноотечение.

На фоне снижения интенсивности ЗС и проведения двигательной, когнитивной и логопедической реабилитации согласно ИПМР (стимуляции глоточной мускулатуры, массажа, артикуляционной гимнастики, когнитивного тренинга, методик с биологической обратной связью и др.) у 52 пациентов отмечена лучшая динамика восстановления функции глотания, что выражалось в возможности перехода на смешанный (пероральный и энтеральный) или полностью пероральный тип питания с удалением гастростомы или назогастрального зонда. Это облегчило уход за пациентом, позитивно влияло на качество жизни пациентов и членов их семей. Среди 52 пациентов, перешедших на полное или частичное пероральное питание, 24 к моменту выписки были переведены на полное пероральное питание, 28 пациентов с гастростомой — на комбинированный тип питания с загустителями. При этом у 5 наиболее тяжелых пациентов (2 — поступивших в стационар до 1 мес от начала заболевания, 1 — от 3 до 6 мес, 2 — от 6 до 9 мес), не удалось изменить тип питания в связи с тяжестью их соматического состояния, значение по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) — 6 баллов, и по причине сокращенных сроков реабилитации (**рис. 3**).

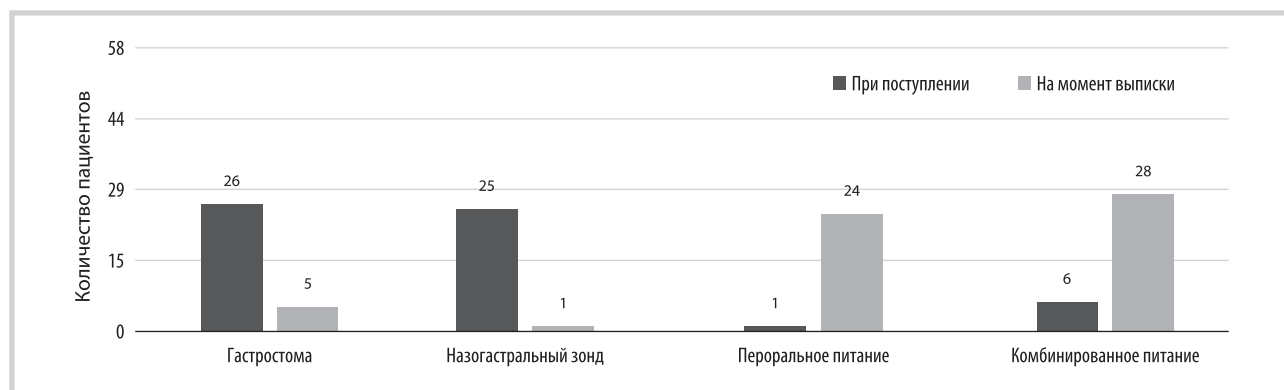


Рис. 3. Динамика изменения типа питания у пациентов основной группы, *n*.

Fig. 3. Feeding type status dynamics in the treatment group, *n*.

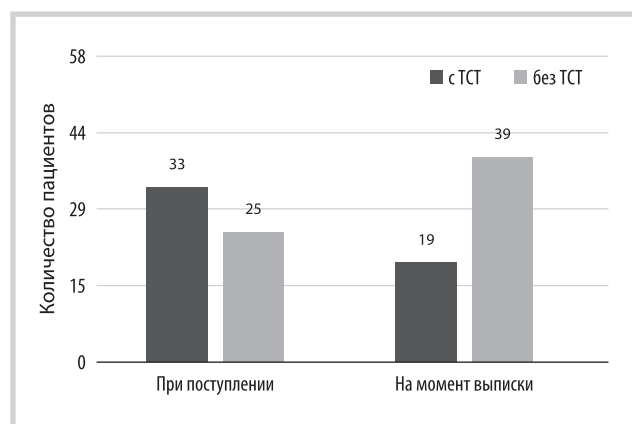


Рис. 4. Количество пациентов с ТСТ в начале и конце периода наблюдения, n.

Fig. 4. Number of patients with tracheostomy tube on admission and at discharge, n.

Причины сохранения назогастрального зонда: апраксия акта глотания у 1 пациента), грубое снижение глоточного и небного рефлексов, когнитивные нарушения, парез (одно- или двусторонний) голосовых связок, парез гортани.

При поступлении 33 пациента основной группы лечения являлись носителями трахеостомических трубок (ТСТ); 25 были деканюлированы к моменту поступления в стационар. В дальнейшем, на фоне проводимого лечения 14 пациентов основной группы были деканюлированы. Таким образом, на момент выписки 39 пациентов имели дыхание через естественный респираторный тракт; 19 пациентов были выписаны с ТСТ с голосовым клапаном (рис. 4).

При анализе случаев аспирационных осложнений в основной группе зафиксировано 3 (5,2%) случая развития аспирационной пневмонии, в группе сравнения — 12 (20,7%). Среди 3 случаев зарегистрированной аспирационной пневмонии в основной группе один пациент имел полирезистентную к антибиотикам пневмонию торпидного течения, развившуюся до поступления в стационар ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» МЗ РФ; в двух других случаях имелось нарушение режима или технологии кормления. Таким образом, среди зарегистрированных случаев аспирационных событий ни один не носил характер спонтанного.

В основной группе было зарегистрировано 2 случая госпитальной летальности (массивная тромбоэмболия легочной артерии на фоне коагулопатии потребления, стрессовая язва желудка с кровотечением с повторным внутримозговым кровоизлиянием и повторным ишемическим инсультом с отеком и дислокацией головного мозга).

Серьезных НЯ (СНЯ) ботулинотерапии (системные эффекты, аллергические реакции, зрительные нарушения, слабость мимической мускулатуры, инъекционные осложнения) в основной группе не было зарегистрировано. Два пациента отмечали чувство сухости во рту, которая, по мнению пациентов и родственников, не оказывала существенного влияния на качество их жизни. По данным проспективного наблюдения за пациентами после выписки, ксеростомия разрешилась самостоятельно в сроки до 4 нед после выписки.

Обсуждение

Нейрогенная дисфагия и задняя сиалорея при заболеваниях головного мозга способствуют развитию аспирационных осложнений, которые требуют дополнительных терапевтических вмешательств, затрудняют процесс реабилитации и ухудшают реабилитационный прогноз, способствуют пролонгации пребывания в стационаре и повышают стоимость лечения. Своевременная диагностика и адекватное лечение НД и ЗС могут способствовать как улучшению результатов лечения и реабилитации, снижению летальности и инвалидизации, уменьшению финансовой и ресурсной нагрузки на систему здравоохранения.

Целью исследования являлась разработка алгоритма инструментальной эндоскопической диагностики для визуализации и определения интенсивности ЗС у пациентов с НД вследствие поражения ЦНС, а также оценка эффективности и безопасности хемоденервации слюнных желез с помощью инко-БТА для профилактики аспирационных осложнений. Для решения первой задачи авторами была разработана шкала ВШИЗС. Эффективность и безопасность препарата Ксеомин для хемоденервации 4-х слюнных желез под ультразвуковым контролем в суммарной дозе 100 ЕД оценивалась по частоте развития аспирационных осложнений по сравнению с ретроспективной контрольной группой и по возникновению НЯ и СНЯ ботулинотерапии (системные эффекты, аллергические реакции, зрительные нарушения, слабость мимической мускулатуры и др.)

После проведенной хемоденервации слюнных желез аспирационных событий зарегистрировано не было, несмотря на их длительное в отдельных случаях до 245 суток стационарное пребывание. При этом ботулинотерапия слюнных желез проводилась однократно и не препятствовала осуществлению ИПМР. В совокупности с другими реабилитационными и лечебными мероприятиями отмечено сокращение сроков персистенции ТСТ и ускорение перевода пациента на пероральный или смешанный тип питания. Использование ВШИЗС для диагностики ЗС является простым, доступным и воспроизводимым инструментом для верификации и оценки динамики слюнотечения, кроме того, позволяет оценить состояние смыкаемости голосовых складок, положения и подвижности надгортанника, что может потенциально влиять на тактику ведения пациента.

Снижение объема продукции слюны и ранняя деканюляция приводят к уменьшению кратности санаций ротоглотки и верхних отделов респираторного тракта, что приводит к уменьшению затрат на расходные материалы, облегчению работы медперсонала, меньшей травматизации полости рта и дыхательных путей пациентов. Раннее удаление инвазивных приспособлений (трахеостомическая канюля, назогастральный зонд, гастростома) способствует ускоренной активизации пациентов (перевод в вертикальное положение, увеличение толерантности к физическим нагрузкам, расширение двигательного режима), повышению эффективности логопедических занятий, а также обеспечению большей микробной безопасности пациентов как за счет изъятия инвазивных устройств, так и за счет снижения кратности аэрозоль-образующих санаций. Ранний переход на полное или частичное парентеральное питание, являющееся более физиологичным и безопасным, обеспечивает восстановление органолептической стимуляции полости рта, что позитивно влияет на качество жизни пациентов и повышает мотивацию и приверженность лечению пациентов и их родственников.

Эффективность ботулинического нейротоксина типов А и В была доказана в отношении уменьшения активности слюноотечения у пациентов с разными нозологиями. В настоящее время препараты ботулинического нейротоксина серотипов А и В применяются во многих странах мира для лечения хронической сialорей [9, 17, 18]. Наибольшее число исследований проведено в мире с инко-БТА (Ксеомин) с 2001 по 2016 г., в ходе которых была продемонстрирована его эффективность и безопасность у пациентов с различными неврологическими заболеваниями, включая болезнь Паркинсона, детский церебральный паралич, инсульт, травма головного и спинного мозга, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, деменция и др. Значимое уменьшение слюноотделения в течение 3 мес было отмечено у 90% пациентов, а хорошая переносимость и низкая частота НЯ, самым частым из которых была ксеростомия, свидетельствуют о высоком терапевтическом потенциале препарата [12]. Крупнейшее проспективное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SIAХI показало клиническую эффективность препарата ботулинического токсина типа А в дозе 100 ЕД при проведении инъекций в две пары больших слюнных желез (две околоушные и две подчелюстные по 30 и 20 ЕД в каждую соответственно) в лечении хронической сialорей у взрослых с неврологическими заболеваниями [20]. Благоприятный профиль безопасности и терапевтическая эффективность были продемонстрированы также при лечении хронической сialорей у детей и подростков [21]. Убедительные свидетельства эффективности препарата позволили внести его в клинические рекомендации по ведению пациентов с неврологическими заболеваниями, в том числе в Российской Федерации [19, 22]. Так, в 2024 г. применение хемоденервации с помощью препарата Ксеомин было включено в обновленные клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака» [19]. Исследования препарата Ксеомин для купирования хронической сialорей при различных состояниях и в различных дозах продолжаются и в настоящее время. В недавно опубликованном ретроспективном когортном исследовании была продемонстрирована высокая эффективность препарата Ксеомин в дозах 100 и 200 ЕД в зависимости от тяжести ЗС у 49 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. Снижение интенсивности и частоты слюноотечения оценивалось авторами по шкале DSFS; также регистрировалось уменьшение частоты развития аспирационных пневмоний [23]. Отечественные исследования демонстрируют сходные результаты. Так, В.Е. Гусев и соавт. в 2025 г. показали, что инъекции 100 ЕД препарата Ксеомин, проведенные в ранние сроки после инсульта на 1-й неделе, у пациентов с инструментально верифицированной ЗС более эффективно предотвращают аспирационные события в сравнении с инъекциями в более поздние сроки [24]. Низкий процент НЯ свидетельствует о безопасности метода, а его относительно невысокая стоимость — о доступности и фармакоэкономической эффективности.

Проведенное нами исследование имеет ряд ограничений. Так, группа сравнения была сформирована ретроспективно, без совпадения с участниками основной группы по полу, возрасту, коду основного заболевания, витальным и лабораторным характеристикам, в том числе по значению ШРМ и тяжести органной дисфункции SOFA, то есть

не по принципу «случай—контроль»). Также группы не были сбалансированы по значению модифицированной шкалы Рэнкина; у пациентов не оценивалась тяжесть нутритивных нарушений, а также наличие и выраженность сидеропении, потенциально способных усугубить тяжесть НД и исказить полученные результаты.

Наш опыт позволяет рекомендовать включение инъекций инко-БТА в рутинную практику реабилитационных учреждений. При этом первостепенное значение имеет информированность всех членов МДРК (медицинского логопеда, медицинского психолога, врачей ФРМ и специалистов по физической реабилитации) о возможном возникновении аспирационных событий, их причинах и последствиях, а также о современных средствах их предотвращения, в том числе медикаментозных.

Заключение

Дополнение существующего алгоритма диагностики НД и ЗС у пациентов с заболеваниями/травмами ЦНС обязательным проведением ФЛТБ, которое доступно (согласно порядку оснащения) в каждом отделении реанимации и интенсивной терапии и должно быть в учреждениях, оказывающих помощь по медицинской реабилитации 2 этапа, позволяет объективизировать наличие и выраженность ЗС, а также оценивать ее в динамике. Внедрение в рутинную практику шкалы ШИЗС упростит алгоритм принятия решения о необходимости и сроках проведения хемоденервации слюнных желез. Использование инко-БТА у взрослых пациентов с ЗС для профилактики аспирационных осложнений в связи с ее высокой эффективностью и удовлетворительным профилем безопасности может проводиться, начиная с острого периода заболевания/травмы ЦНС, и даже у наиболее тяжелых пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, которые наиболее угрожаемы по развитию аспирационных осложнений. Эти мероприятия при их невысокой стоимости, скорости и доступности помогают значительно улучшить течение процесса реабилитации и ее прогноз, снизить общую стоимость лечения, а также уменьшить продолжительность реанимационного и стационарного пребывания и положительно влияют на реанимационную и госпитальную летальность. Для подтверждения последних предположений требуется проведение дальнейших исследований.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Хаткова С.Е., Погорельцева О.А.; сбор и обработка материала — Агафонов С.С., Батунова В.Ю., Погорельцева О.А.; написание текста — Батунова В.Ю.; статистический анализ данных — Хаткова С.Е., Погорельцева О.А.; написание текста — Хаткова С.Е., Погорельцева О.А.; научное редактирование — Хаткова С.Е., Белкин А.А.

Authors contribution: study design and concept — Khatkova S.E., Pogoreltseva O.A.; data collection and processing — Agafonov S.S., Baturova V.Yu., Pogoreltseva O.A.; statistical analysis — Khatkova S.E., Pogoreltseva O.A.; text writing — Khatkova S.E., Pogoreltseva O.A.; scientific editing — Khatkova S.E., Belkin A.A.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Иволгин А.Ф., Авсейцева Т.Ю., Куренков А.Л. и др. Лечение сialорреи у взрослых и детей с применением ботулинического токсина типа А. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2023;4(4):200-207. Ivolsin AF, Avseitseva TY, Kurenkov AL, et al. Treatment of sialorrhea in adults and children using botulinum toxin type A. *L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2023;4(4):200-207. (In Russ.). <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-4-200-207>
2. Бриль Е.В., Федотова Н.А., Зимнякова О.С. и др. Диагностика и подходы к лечению сialорреи у пациентов с болезнью Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(10):29-34. Bril EV, Fedotova NA, Zimnyakova OS, et al. Diagnosis and treatment approaches for sialorrhea in patients with Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(10):29-34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412410129>
3. Борздыко А.А., Ершов В.И., Межебовский В.Р. Прогнозирование развития аспирационной пневмонии у пациентов с ишемическим инсультом и нейрогенной дисфагией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(6):57-62. Borzdyko AA, Ershov VI, Mezhebovsky VR. Predicting the development of aspiration pneumonia in patients with ischemic stroke and neurogenic dysphagia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(6):57-62. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312306157>
4. Wang L, Li A, Zhang C, et al. Sublingual administration of atropine eye drops for treating sialorrhea after stroke: A randomized controlled trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024;33(12):108050. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.108050>
5. Герасимова М.А. Вклад пневмонии в увеличение смертности от инсультов и их последствий (обзор литературы). *Экология человека*. 2020;2: 12-19. Gerasimova MA. Contribution of Pneumonia in Maintaining a High Mortality from Strokes and Their Consequences (Literature Review). *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020;2: 12-19. (In Russ.).
6. Mata S, Blázquez B, Serrano F. The Oropharyngeal Dysphagia Screening Test for Patients and Professionals: Validation in Cognitive Impairment and in Severe Mental Illness. *Dysphagia*. 2025;40(1):98-109. <https://doi.org/10.1007/s00455-024-10707-0>
7. Banda KJ, Chu H, Kang XL, et al. Prevalence of dysphagia and risk of pneumonia and mortality in acute stroke patients: a metaanalysis. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):420. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-02960-5>
8. Хатькова С.Е., Погорельцева О.А. Алгоритмы диагностики и лечения когнитивных нарушений и дисфагии у пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4-2):100-107. Khat'kova SE, Pogorel'tseva OA. Algorithms for the diagnosis and treatment of cognitive impairment and dysphagia in stroke patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4-2):100-107. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124042100>
9. Mazlan M, Rajasegaran S, Engkan JP, et al. A double-blind randomized controlled trial investigating the most efficacious dose of botulinum toxin-A for sialorrhea treatment in Asian adults with neurological diseases. *Toxins*. 2015;7(9):3758-3770. <https://doi.org/10.3390/toxins7093758>
10. Chinnapongse R, Gullo K, Nemeth P, et al. Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: a prospective double-blind trial. *Mov Disord*. 2012;27(2):219-226. <https://doi.org/10.1002/mds.23929>
11. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. М., 2024. Clinical recommendations. Ischemic stroke and transient ischemic attack. Moscow, 2024. (In Russ.).
12. Jost WH, Friedman A, Michel O, et al. SIAXI: Placebo-controlled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxinA for sialorrhea. *Neurology*. 2019;92(17):e1982-e1991. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007368>
13. Berweck S, Bonikowski M, Kim H, et al. Placebo-Controlled Clinical Trial of IncobotulinumtoxinA for Sialorrhea in Children: SIPEXI. *Neurology*. 2021;97(14):e1425-e1436. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012573>
14. Клинические рекомендации. Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ). Методические рекомендации Союза реабилитологов России и Федерации анестезиологов и реаниматологов. 2024. Clinical recommendations. Rehabilitation in the intensive care unit (RehabICU). Clinical practice recommendations of the national Union of Physical and Rehabilitation Medicine Specialists of Russia and of the national Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists. 2024. (In Russ.).
15. Clark T, Arian E, Bradley L. The effectiveness and safety of botulinum toxin treatment for sialorrhea due to severe brain injury. *Brain Injury*. 2025;39(6):476-481. <https://doi.org/10.1080/02699052.2024.2444536>
16. Гусев В.В., Балуева Т.В., Зайцева О.В., и др. Применение ботулинического токсина у пациентов с дисфагией и сialорреей в остром периоде ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(2):30-35. Gusev VV, Balueva TV, Zayceva OV, et al. Use of botulinum toxin in patients with dysphagia and sialorrhea in acute ischemic stroke. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(2):30-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-2-30-35>

Поступила 13.03.2026

Received 13.03.2026

Принята к печати 17.03.2026

Accepted 17.03.2026

Приложение/Appendix

0. Функциональная оценка глотания

VV-test от *англ.*: volume-viscosity test, объемно-вязкостный тест глотания) с жидкостями различной вязкости.

Проба на глотание текстуры средней вязкости (меда, сиропа и т.п.) объемом 5 мл. При успешном проглатывании объем последовательно увеличивают до 10 и 20 мл. Затем тест выполняется с текстурой болюса низкой вязкости (вода, чай и т.п.), затем с текстурой высокой вязкости (пюре, пудинг и т.п.). На каждом этапе оцениваются симптомы дисфункции глотания: кашель, падение SpO₂ на 3% и более, изменение фонации. Если признаки дисфункции глотания появляются с текстурами средней/низкой вязкости любого объема, процедуру с текущей текстурой прерывают и переходят на текстуру высокой вязкости. Если признаки дисфункции глотания появляются с болюсом глотания высокой вязкости (вне зависимости от объема), тест прекращается незамедлительно.

У пациентов с симптомами дисфункции глотания при VV-тесте на любом этапе назначается режим NPO — *nil per os* (запрет на пероральное кормление). Далее всем пациентам проводится исследование ФТЛБ по алгоритму I—V.

I. Подготовка пациента

Пациент сидит в кресле, запрокинув голову, или находится в положении лежа с приподнятым на 45 градусов головным концом. Пациенту проводится аспирационная санация трахеобронхиального дерева, очищаются носовые ходы; слизистая носовой полости обрабатывается сосудосуживающим средством, чтобы уменьшить отек и количество слизи. Слизистая носа и глотки орошается местным анестетиком для снижения неприятных ощущений и рвотного рефлекса.

II. Введение эндоскопа

Эндоскоп обрабатывается гелем на водной основе, аккуратно вводится через нос, либо через рот, либо через ТСТ. Эндоскоп продвигается через носоглотку в глотку, а затем в гортань. Полость гортани обрабатывается раствором лидокаина для снижения неприятных ощущений. Следует подождать некоторое время, пока подействует местный анестетик. Эндоскоп продвигается в трахею и главные бронхи по ходу бронхиального дерева.

III. Визуализация

Врач, проводящий исследование, осматривает слизистую оболочку гортани, перстневидные хрящи, черпаловидные хрящи, щитовидный хрящ, надгортанник по Шкале оценки положения надгортанника — см. ниже), грушевидные синусы, голосовые связки, голосовую щель и подскладочное пространство. Оценивается количество слюны, раз-

мер и подвижность надгортанника, симметричность хрящей. Поочередно осматриваются правый и левый главные бронхи, долевы́е бронхи.

IV. Оценка по шкалам

Шкала ВШИЗС:

- грушевидные синусы;
- слюнотечение;
- смыкание голосовых связок;
- мышцы гортани

PAS (описание состояния дыхательных путей, гортани, трахеи):

- оценка акта глотания и попадания пищи относительно голосовых связок

FEDSS (Федеральная эндоскопическая шкала оценки тяжести дисфагии):

- пенетрация/аспирация;
- защитные рефлексy;
- грушевидные синусы.

V. Завершение исследования

После осмотра эндоскоп медленно извлекается. По пути следования эндоскопа проводится повторный осмотр дыхательных путей. Исследование протоколируется стандартным больничным протоколом с указанием находок в соответствии со следующими шкалами:

Шкала положения надгортанника:

1. Верхнее положение. Надгортанник находится в верхней части анатомического положения:
 - соответствует 2-й и 3-й степени бульбарных нарушений;
 - препятствия дыханию нет, голосовая щель хорошо визуализируется;
 - чувствительность может быть частично сохранена или отсутствовать.
2. Среднее положение. Надгортанник занимает среднее анатомическое положение:
 - соответствует 4-й степени бульбарных нарушений;
 - значительное ограничение объема движений, объем движений зависит от выраженности пареза;
 - чувствительность слизистой полностью отсутствует.
3. Нижнее положение (паралич): надгортанник в нижней части анатомического положения:
 - соответствует 5-й степени бульбарных нарушений (парез надгортанника);
 - надгортанник лежит на задней стенке глотки;
 - отмечается храпящее дыхание или стридорозный тип дыхания;
 - активных движений надгортанника нет;
 - чувствительность слизистой полностью отсутствует.

Шкала оценки аспирации в соответствии с критериями Rosenbek (PAS)

Градация	Описание состояния дыхательных путей (гортани и трахеи)
1	Пища не попадает в дыхательные пути
2	Пища попадает в дыхательные пути, остается выше голосовых связок и откашливается из дыхательных путей
3	Пища попадает в дыхательные пути, остается выше голосовых связок, но не выводится из дыхательных путей
4	Пища попадает в дыхательные пути, соприкасается с голосовыми связками и выбрасывается из дыхательных путей
5	Пища попадает в дыхательные пути, соприкасается с голосовыми связками, но не выводится из дыхательных путей
6	Пища попадает в дыхательные пути, проходит ниже голосовых связок и не выбрасывается из гортани или из дыхательных путей
7	Пища поступает в дыхательные пути, проходит ниже голосовых связок, но не выводится из трахеи, несмотря на усилия
8	Пища поступает в дыхательные пути, проходит ниже голосовых связок, а усилий у больного, чтобы откашлять, нет

Шкала FEDSS

Текстура	Эндоскопическая картина	Балльный эквивалент тяжести дисфагии	Возможные клинические последствия
Слюна	Пенетрация/аспирация	6	Отсутствие перорального питания, только зондовое питание
Пудинг	Пенетрация или аспирация с недостаточным защитным рефлексом или без него	5	Зондовое питание
Пудинг	Пенетрация/аспирация с адекватным защитным рефлексом	4	Зондовое питание с небольшим пероральным приемом пудинга во время реабилитационных процедур
Жидкости	Пенетрация или аспирация с недостаточным защитным рефлексом или без него	4	Зондовое питание с небольшим пероральным приемом пудинга во время реабилитационных процедур
Жидкости	Пенетрация/аспирация с адекватным защитным рефлексом	3	Пероральное питание пюрированной пищей
Твердая пища	Пенетрация/аспирация с остатками пищи в грушевидных синусах	2	Пероральное питание пудингом или жидкостью
Твердая пища	Нет пенетрации или аспирации	1	Пероральное питание полутвердой пищей или жидкостями

Консенсус международного междисциплинарного Совета экспертов по проблеме терапии коморбидных состояний при СДВГ в детском возрасте

© Валерий Петрович Зыков¹, Михаил Валерьевич Бархатов², Ольга Владимировна Быкова³,
Наталья Анатольевна Геппе⁴, Александр Владимирович Горюнов⁵, Анна Викторовна Горюнова¹,
Наталья Александровна Ермоленко⁶, Ирина Николаевна Захарова¹, Сергей Кенсарин⁷,
Зырянов⁷, Елена Викторовна Касанаве⁴, Олег Витальевич Калужин⁴, Олег Лонгинович Лапочкин⁸,
Маржан Махмудовна Лепесова⁹, Елена Александровна Морозова¹, Анна Павловна Скоромец¹⁰,
Алексей Валентинович Сулимов¹¹, Лусине Грачиковна Хачатрян⁴, Леонид Семенович Чутко¹²,
Шаанвар Шамуратович Шамансуров¹³, Ольга Владимировна Юрлова¹⁴

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск, Россия;

³ГБУЗ «Научно-практический Центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁵ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия;

⁶ФГАОУ ВО «ВГМУ имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

⁷ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁸ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области», Мытищи, Россия;

⁹НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Алматы, Казахстан;

¹⁰ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹¹Министерство здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург, Россия;

¹²ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия;

¹³Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан;

¹⁴ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

Резюме

19 марта 2026 г. в Москве в рамках III Национального конгресса детских неврологов состоялся международный междисциплинарный Совет экспертов, посвященный терапии коморбидных состояний при СДВГ у детей. Отмечено, что коморбидные расстройства, в том числе тревожность, нарушения сна, повышенная нервная возбудимость, развиваются не менее чем у 70% пациентов, утяжеляют клинические проявления СДВГ и снижают эффективность лечения. Эксперты рассмотрели доказательную базу многокомпонентных низкодозовых препаратов на основе растительных экстрактов и минералов Нервохель (с 3 лет) и Ньюрексан (с 12 лет). Препараты зарегистрированы в РФ как лекарственные средства и показали эффективность в коррекции невротических проявлений, тревоги, нарушений сна, что сопровождается улучшением концентрации внимания и повышением комплаенса. По итогам Совета экспертов данные препараты получили положительную оценку эффективности при лечении тревоги, нарушений сна, нервной возбудимости в детском возрасте, и были рекомендованы для включения в клинические рекомендации Минздрава России с уровнем убедительности С и уровнем достоверности доказательств 3.

Ключевые слова: СДВГ, детский возраст, коморбидные состояния, тревожность, нарушения сна, повышенная нервная возбудимость, Нервохель, Ньюрексан, клинические рекомендации.

Информация об авторах:

Зыков В.П. — <https://orcid.org/0000-0002-1401-5479>

Бархатов М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6482-3792>

Быкова О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6576-1765>

Геппе Н.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>

Горюнов А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2851-8843>

Горюнова А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9774-6575>

Ермоленко Н.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>

Захарова И.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>

Зырянов С.К. — <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Касанаве Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0496-4865>

Калужин О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3628-2436>

Лапочкин О.Л. — <https://orcid.org/0009-0001-7242-6073>

Лепесова М.М. — <https://orcid.org/0009-0000-2196-5571>

Морозова Е.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>

Скоромец А.П. — <https://orcid.org/0000-0001-7439-2690>

Сулимов А.В. — <https://orcid.org/0009-0007-6459-4978>

Хачатрян Л.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-2125-569X>

Чутко Л.С. — <https://orcid.org/0000-0002-1065-9859>

Шамансуров Ш.Ш. — <https://orcid.org/0009-0003-2853-6536>

Юрлова О.В. — <https://orcid.org/0009-0002-7468-5797>

Автор, ответственный за переписку: Зыков В.П. — e-mail: zykov_vp@mail.ru

Как цитировать:

Зыков В.П., Бархатов М.В., Быкова О.В., Геппе Н.А., Горюнов А.В., Горюнова А.В., Ермоленко Н.А., Захарова И.Н., Зырянов С.К., Касанаве Е.В., Калюжин О.В., Лапочкин О.Л., Лепесова М.М., Морозова Е.А., Скоромец А.П., Сулимов А.В., Хачатрян Л.Г., Чутко Л.С., Шамансуров Ш.Ш., Юрлова О.В. Консенсус международного междисциплинарного Совета экспертов по проблеме терапии коморбидных состояний при СДВГ в детском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):129–134. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126041129>

Consensus of the International Interdisciplinary Expert Council on the treatment of comorbidities in pediatric ADHD

© V.P. Zykov¹, M.V. Barkhatov², O.V. Bykova³, N.A. Geppe⁴, A.V. Goryunov⁵, A.V. Goryunova¹, N.A. Ermolenko⁶, I.N. Zakharova¹, S.K. Zyryanov⁷, E.V. Kasanave⁴, O.V. Kalyuzhin⁴, O.L. Lapochkin⁸, M.M. Lepesova⁹, E.A. Morozova¹, A.P. Skoromets¹⁰, A.V. Sulimov¹¹, L.G. Khachatryan⁴, L.S. Chutko¹², Sh.Sh. Shamansurov¹³, O.V. Yurlova¹⁴

¹Russian Medical Academy of Professional Education, Moscow, Russia;

²Federal Siberian Research and Clinical Center, (FMBA) of Russia, Krasnoyarsk, Russia;

³Scientific and Practical Center for Child Psychoneurology, Moscow Department of Health, Moscow, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

⁵Mental Health Research Center, Moscow, Russia;

⁶N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

⁷RUDN University, Moscow, Russia;

⁸Research Institute of Childhood, Mytishchi, Russia;

⁹Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan;

¹⁰Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

¹¹Ministry of Health of Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, Russia;

¹²N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia;

¹³Center for Professional Development of Professional Qualification of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan;

¹⁴Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Abstract

On March 19, 2026, in Moscow, an international interdisciplinary Expert Council convened during the III National Congress of Pediatric Neurologists to address the treatment of comorbid conditions associated with ADHD in children. It was observed that comorbid disorders, such as anxiety, sleep disturbances, and heightened nervous excitability, affect at least 70% of patients, exacerbating clinical symptoms of ADHD and diminishing treatment efficacy. The experts evaluated the evidence supporting the use of multicomponent low-dose formulations derived from plant extracts and minerals, specifically Nervoheel (for children aged 3 years and older) and Neurexan (for those aged 12 years and older). These formulations are approved in the Russian Federation as medical products and have demonstrated effectiveness in alleviating neurotic manifestations, anxiety, and sleep disorders, as well as improving focus and compliance. Following the Expert Council's statement, these medications received a favorable evaluation regarding their effectiveness in managing anxiety, sleep disorders, and nervous. They were recommended for inclusion in the Ministry of Health of the Russian Federation's clinical guidelines, with a strength of recommendation of C and a quality of evidence rating of 3.

Keywords: ADHD, childhood, comorbid conditions, anxiety, sleep disorders, heightened nervous excitability, Nervoheel, Neurexan, clinical guidelines.

Information about the authors:

Zykov V.P. — <https://orcid.org/0000-0002-1401-5479>

Barkhatov M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6482-3792>

Bykova O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6576-1765>

Geppe N.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>

Goryunov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2851-8843>

Goryunova A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9774-6575>

Ermolenko N.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>

Zakharova I.N. — <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>

Zyryanov S.K. — <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Kasanave E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0496-4865>

Kalyuzhin O.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3628-2436>

Lapochkin O.L. — <https://orcid.org/0009-0001-7242-6073>

Lepesova M.M. — <https://orcid.org/0009-0000-2196-5571>

Morozova E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>

Skoromets A.P. — <https://orcid.org/0000-0001-7439-2690>

Sulimov A.V. — <https://orcid.org/0009-0007-6459-4978>

Khachatryan L.G. — <https://orcid.org/0000-0002-2125-569X>
Chutko L.S. — <https://orcid.org/0000-0002-1065-9859>
Shamansurov Sh.Sh. — <https://orcid.org/0009-0003-2853-6536>
Yurlova O.V. — <https://orcid.org/0009-0002-7468-5797>
Corresponding author: Zykov V.P. — e-mail: zykov_vp@mail.ru

To cite this article:

Zykov VP, Barkhatov MV, Bykova OV, Geppe NA, Goryunov AV, Goryunova AV, Ermolenko NA, Zakharova IN, Zyryanov SK, Kasanave EV, Kalyuzhin OV, Lapochkin OL, Lepesova MM, Morozova EA, Skoromets AP, Sulimov AV, Khachatryan LG, Chutko LS, Shamansurov ShSh, Yurlova OV. Consensus of the International Interdisciplinary Expert Council on the treatment of comorbidities in pediatric ADHD. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):129–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126041129>

С 19 по 21 марта 2026 г. в гибридном формате (очно в Москве) состоялся III Национальный конгресс детских неврологов с международным участием. Мероприятие объединило ведущих экспертов в области детской неврологии, нейрохирургии, психиатрии и смежных дисциплин. На конгрессе присутствовало более 3700 специалистов из различных стран, включая Россию, Узбекистан, Казахстан, Францию, Турцию, Беларусь, Туркменистан и Киргизию.

В рамках конгресса работали секции по перинатальной патологии, эпилепсии, орфанным и нервно-мышечным заболеваниям, нейровизуализации, когнитивным расстройствам, инфекциям ЦНС, аутоиммунным заболеваниям, головным болям.

Организаторами конгресса являлись Национальная ассоциация детских неврологов, Всероссийское общество неврологов, Всероссийское общество по детской нейрохирургии. Председателем организационного комитета выступил председатель Всероссийского общества неврологов, академик РАН Гусев Евгений Иванович, сопредседателем — заведующий кафедрой неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, президент Национальной ассоциации детских неврологов, профессор Зыков Валерий Петрович.

Конгресс стал важной площадкой для международного обмена опытом, обсуждения клинических рекомендаций и современных подходов к диагностике, лечению и реабилитации детей с неврологической патологией.

В рамках конгресса и под эгидой Национальной ассоциации детских неврологов России состоялся международный междисциплинарный Экспертный совет, посвященный актуальному вопросу лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) в детском возрасте и сопутствующих СДВГ коморбидных состояний (тревожность, нарушения сна, повышенная нервная возбудимость). Экспертами обсуждались проблемы распространенности и коморбидности СДВГ, встречаемость в практике клиницистов различных профилей — психиатров, неврологов, педиатров, подходы к повышению качества жизни детей с СДВГ, а также важность оптимизации лечебного подхода к коморбидным состояниям при СДВГ для врачей первичного звена (неврологов, психиатров и педиатров).

Определение

Гиперкинетические расстройства (ГР) — это гетерогенная группа нарушений нейropsychического развития, объединенных по феноменологическому принципу на основании слабо модулированного поведения с несоответствующими возрасту гиперактивностью, дефицитом внимания,

импульсивностью и отсутствием устойчивой мотивации к деятельности, требующей волевых усилий, и сопровождающихся нарушением адаптации в различных сферах жизнедеятельности (синоним: синдром дефицита внимания с гиперактивностью — СДВГ) [1].

СДВГ рассматривается как комплекс нарушений развития саморегулирующих систем мозга в структуре когнитивных исполнительных функций с возможностью хронического течения вследствие повреждения/искажения развития нейробиологических основ управляющих функций высшей нервной деятельности и клинически проявляется гиперактивностью, импульсивностью и нарушением внимания. СДВГ влияет на качество жизни ребенка и семьи, часто комбинируется с тревожно-депрессивными и оппозиционно-вызывающими расстройствами, нарушениями развития речи [2].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, 1994), действующей по настоящее время, ГР введены в рубрику «Гиперкинетические расстройства», входящую в раздел «Эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте».

В МКБ-11 (2018) гиперактивное расстройство с дефицитом внимания выделено в самостоятельную рубрику 6A05 «Синдром дефицита внимания с гиперактивностью» в блоке «Нарушения нейropsychического развития» с подразделением на 5 подтипов.

Согласно МКБ-11, СДВГ характеризуется устойчивым паттерном (на протяжении, по крайней мере, 6 мес) нарушений внимания и/или особенностей поведения по типу гиперактивности-импульсивности, который оказывает прямое негативное влияние на учебное, профессиональное или социальное функционирование. Проявления нарушений внимания и/или гиперактивности отмечаются в возрасте до 12 лет, обычно в дошкольном или начальном школьном периоде, хотя в некоторых случаях лица с таким нарушением могут впервые попасть в поле зрения специалистов позже. Степень выраженности нарушений внимания и гиперактивности-импульсивности превышает нормативные значения в соответствии с возрастом и уровнем интеллектуального развития. Под нарушением внимания подразумеваются такие проявления, как значительные трудности концентрации внимания на задачах, не представляющих явного интереса или не сулящих поощрения, повышенная отвлекаемость и проблемы самоорганизации. Гиперактивность означает избыточную двигательную активность и невозможность сохранять неподвижность, оставаясь на одном месте, что наиболее очевидно в определенных ситуациях, требующих поведенческого самоконтроля. Импульсивность определяется как тенденция спонтанно дей-

ствовать в ответ на непосредственные стимулы, без обдумывания или учета рисков и последствий.

СДВГ также связан с низкой академической успеваемостью в более взрослом возрасте, трудностями приобретения специальности и нарушенной социальной адаптацией, высокими рисками употребления психоактивных веществ и алкоголя [3].

СДВГ является психическим расстройством, и юридически оправданная диагностика этого состояния должна проводиться психиатрами, однако в первую очередь с данной патологией приходится сталкиваться неврологам и педиатрам, к которым первым в подавляющем большинстве случаев обращаются родители детей с СДВГ. В связи с этим необходимо систематически предоставлять актуальную информацию о диагностических стратегиях и лечении СДВГ не только специалистам в области психического здоровья, но и детским неврологам, педиатрам, психологам и семьям с детьми, страдающими СДВГ, или с детьми, у которых подозревается СДВГ [4, 5]. К тому же эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, показывают не только большой разброс частоты данной патологии, но и неуклонное ее увеличение [6, 7].

Коморбидность при СДВГ

Коморбидные нарушения развиваются не менее чем у 70% пациентов [6, 8—12]. Наличие коморбидных расстройств приводит к утяжелению клинических проявлений СДВГ, ухудшению прогноза и снижению эффективности терапии. Отличительными чертами ребенка с СДВГ являются низкая организованность и нерегулируемая чрезмерная активность, что отражается на взаимоотношениях с окружающими. Нередко дети с СДВГ отличаются отсутствием дистанции, а также недостатком предусмотрительности и сдержанности, они не пользуются признанием у сверстников и могут оказаться в социальной изоляции или подвергаться буллингу. Социальная, в том числе семейная депривация приводят к состоянию хронического стресса, невротическим срывам, психосоматическим симптомам и формированию неадекватных моделей поведения, при этом выраженность симптомов СДВГ и тяжесть дезадаптации часто не имеют прямой корреляции [3, 8].

Для детей с этим состоянием характерно недостаточное развитие познавательных функций. В анамнезе часто выявляются специфические задержки моторного и/или речевого развития, отягощенный перинатальный анамнез [9]. Следовательно, проблемы в обучении, поведении и эмоциональной сфере могут быть связаны как с непосредственным влиянием СДВГ, так и с коморбидными расстройствами, которые должны быть своевременно диагностированы и расцениваться как показания к соответствующему лечению. Наиболее частыми коморбидными СДВГ расстройствами являются оппозиционно-вызывающее расстройство, расстройство поведения, расстройства настроения, когнитивные (нарушения развития речи, специфические трудности обучения), двигательные (статико-локомоторная недостаточность, диспраксия развития, тикозные расстройства), а также тревожные расстройства, нарушения сна и повышенная нервная возбудимость. Помимо этого, сопутствующими расстройствами у детей и подростков с СДВГ могут быть первичные головные боли (мигрень) и головная боль напряжения), нарушения сна (парасомнии), энурез, энкопрез [10].

Лечение

В настоящее время при лечении СДВГ врачи могут опираться на Клинические рекомендации от 2015 г. Однако за столь длительный период времени произошло существенное расширение знаний о СДВГ, появились новые данные о терапевтических подходах, что делает крайне актуальными разработку и принятие новых клинических рекомендаций Минздрава России по диагностике и лечению СДВГ.

При установлении диагноза СДВГ основной целью лечения является устранение или значительное уменьшение выраженности основных его симптомов — гиперактивности, импульсивности, нарушения внимания, а также купирование или уменьшение выраженности коморбидных расстройств для полноценного повышения уровня социального функционирования, качества жизни и адаптации ребенка.

При лечении СДВГ у детей предпочтителен междисциплинарный подход, при котором медикаментозная терапия сочетается с немедикаментозными методами [13].

Наиболее эффективным является комплексное лечение, когда помощь ребенку и его семье оказывают психиатры, неврологи, педиатры, психологи, педагоги, логопеды и дефектологи. Чем раньше выставлен правильный диагноз и начата патогенетически обоснованная терапия, тем оптимистичнее будет прогноз. При оказании ранней адекватной помощи ребенку с этим состоянием удастся в значительной мере уменьшить трудности в обучении, поведении и общении [14].

Препаратом первой линии для лечения СДВГ в России является атомоксетин гидрохлорид [15]. При этом важная роль при медикаментозной терапии СДВГ отводится препаратам, оказывающим влияние на недостаточно сформированные у детей когнитивные функции (внимание, память, речь, праксис, программирование и контроль психической деятельности) [14]. В России в этих целях широко используются препараты ноотропного ряда. К основным группам относятся производные пирролидона, производные гамма-аминомасляной кислоты, гопантеновой кислоты, нейропептиды и их аналоги [16]. В последнее время появились публикации о применении этилметилгидроксипиридина сукцината при СДВГ у детей от 6 лет [17]. Безусловно, важную роль в комплексном лечении СДВГ играет психотерапия [18].

Коррекция коморбидных поведенческих, эмоциональных, невротических и других нарушений при СДВГ требует дополнительного активного, комплексного и часто длительного врачебного вмешательства, что мотивирует экспертов использовать новые лекарственные средства с высоким профилем эффективности и безопасности.

Кроме того, одной из актуальнейших проблем медицины вообще и психиатрии в частности является проблема compliance — готовности больного и его ближайшего окружения выполнять назначения врача [11]. Согласно статистическим данным западных специалистов, только 50% пациентов в психиатрии принимают лекарственные препараты, назначенные им лечащими врачами. Применительно к детско-подростковому контингенту эта проблема становится еще более актуальной в силу целого ряда причин, одной из которых является часто встречающееся среди родителей и близких больного убеждение, что психотропные лекарства — это «химические соединения, которые могут нанести непоправимый вред растущему организму» [19].

Лечение стресса и бессонницы у детей разных возрастных групп

Нервохель®



Показан при повышенной нервной возбудимости, нарушениях засыпания, нарушениях сна у детей с 3 лет¹



Способствует коррекции невротических нарушений и изменений эмоциональной сферы у детей, в том числе для коррекции сочетанных нарушений эмоций и сна²



Способствует редукции психовегетативных и общесоматических нарушений²

3+



ПУ № ЛП-№(000222)-(PF-RU) от 12.05.2021

Ньюрексан®



Показан при тревожных состояниях и нарушениях сна у подростков с 12 лет³



Может использоваться при состоянии дезадаптации, обусловленном условиями учебной и трудовой деятельности, периодических стрессовых нагрузках (экзамены, публичные выступления, спортивные соревнования)⁴



Способствует сохранению концентрации и внимания при снижении уровня тревоги и стресса³

12+



ПУ № ЛП-№(000422)-(PF-RU) от 15.11.2021

Применение препарата у детей от 3 лет возможно по назначению и под контролем врача¹

Сообщить о нежелательной реакции, вызванной препаратом компании «Хеель Рус», Вы можете по телефону +7 (495) 937-78-25 или по электронной почте rv@heel.com

1. ОХЛП Нервохель®, таблетки подязычные, Рег № ЛПН№(000222)(PF-RU) от 12.05.2021. 2. Быкова О.В., Богдан И.Я. Синдром отсроченной фазы сна у подростков – распространенность, актуальность и подходы к лечению. Детская реабилитация. 2023;5(2):44–53. Doi: 10.36711/2686-7656-2023-5-2-44-53. 3. ОХЛП Ньюрексан®, таблетки для рассасывания, Рег № ЛПН№(000422)(PF-RU) от 15.11.2021. 4. Баранцевич Е.Р., Курушина О.В., Ахмадеева Л.Р., Скоромец А.П., Белова А.Н., Менделевич Е.Г., Ковальчук В.В., Доронина О.Б., Бархатов М.В., Камчатнов П.Р. Биорегуляционный препарат Ньюрексан в лечении тревожности и диссомнии. Резолюция Совета экспертов (8 июня 2023 г.). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(7):143–146. <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123071143>.

ООО «Хеель Рус» 125040, Москва, Ленинградский проспект, д. 15, строение 12, 3-й этаж, помещение IV, комнаты № 2–4. ООО «Хеель Рус» является организацией, принимающей претензии потребителей по продукции производителя «Биолигист Хайльмитель Хеель ГмбХ», Германия. www.neurexan.ru www.heel-russia.ru www.heel-kids.ru Дата выпуска материала: март 2026 RU-Mark.HCP.Nev/Neu.02.30092024

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

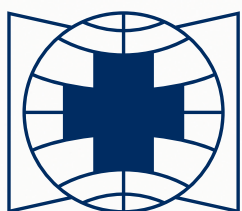
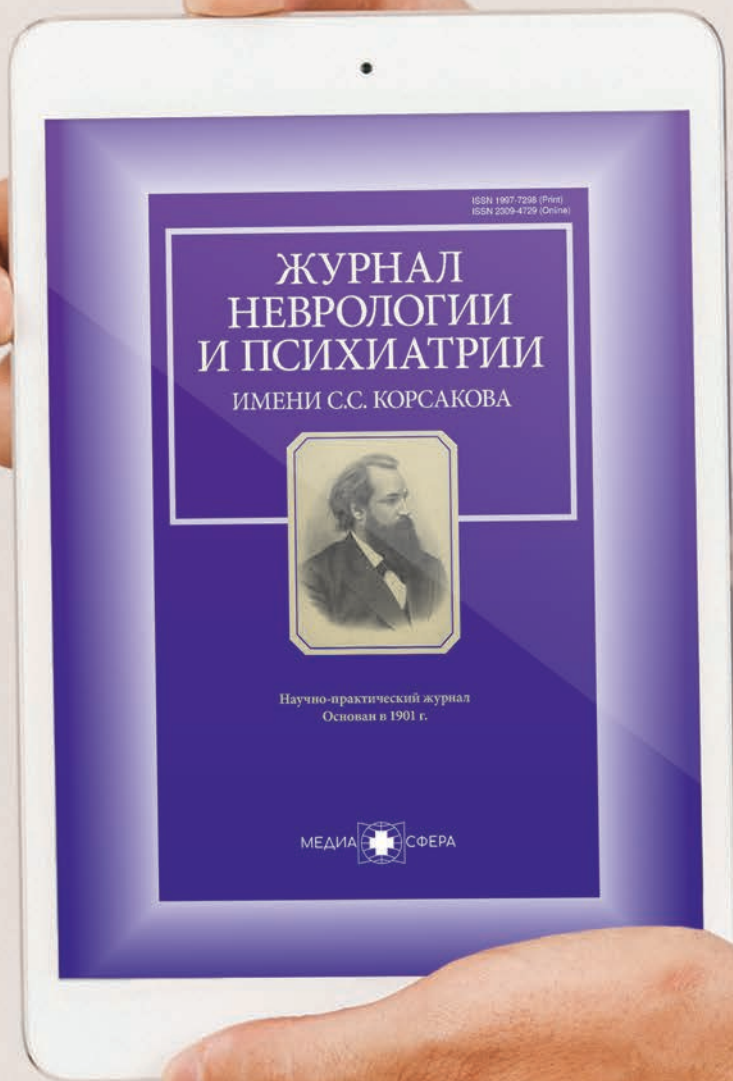
Общие характеристики всех лекарственных препаратов «Хеель Рус» доступны по ссылке:

-Heel

Healthcare designed by nature



Реклама



МЕДИА
СФЕРА

ПОДПИСКА

НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА



на сайте mediasphera.ru

Безусловно, практикующим врачам необходимо учитывать и тот факт, что терапия СДВГ длительная. Так, в клинических рекомендациях ААСАР (Американской академии детской и подростковой психиатрии) особо акцентируется необходимость постоянного лечения СДВГ с помощью психофармакотерапии [20].

В связи с этим лекарственные препараты на основе экстрактов растений и минеральных компонентов имеют значительное преимущество для большинства родителей (и других родственников), вследствие чего их готовность следовать указаниям врача в значительной степени повышается.

В этом ключе заслуживает внимания применение низкодозовых многокомпонентных препаратов Нервохель и Ньюрексан у детей с СДВГ.

Для пациентов с 3 лет интерес прежде всего представляет Нервохель, который давно применяется в клинической практике. В клинических исследованиях препарат продемонстрировал:

- коррекцию невротических проявлений у детей, влияние на эмоциональную сферу, повышение мотивации и коммуникативности [12];
- терапевтическую эффективность при бессоннице, стрессе, тревоге, беспокойстве и других нервных расстройствах, не уступающую лоразепаму [21];
- у детей и подростков 4—15 лет с невротической депрессией легкой степени — высокую эффективность наряду с повышенной степенью готовности пациентов и родителей (compliance) к длительному приему препарата в терапевтических дозах [22].

В аспекте коррекции СДВГ у подростков старше 12 лет значительный интерес представляет пероральный многокомпонентный лекарственный препарат Ньюрексан, прошедший клинические исследования и рекомендованный для лечения тревожных состояний и нарушений сна у детей с 12 лет. Клиническая эффективность Ньюрексана подтверждается научными исследованиями и многолетним опытом применения в мировой практике.

В доклинических и клинических исследованиях (включая рандомизированное двойное слепое перекрестное плацебо-контролируемое) препарат Ньюрексан продемонстрировал:

- уменьшение нейроэндокринной реакции на стресс путем снижения стресс-индуцированного роста уров-

ней кортизола и адреналина как в слюне, так и в плазме крови [23];

- снижение реакции мозга на негативные эмоциональные стимулы, уменьшение активности передней поясной коры, что говорит об его роли в улучшении регуляции эмоций и снижении уровня тревожности [24];
- снижение влияния стресса и одновременное улучшение концентрации внимания в течение дня [25];
- способность снижать воздействие негативных эмоциональных стимулов за счет снижения стресс-индуцированной сверхбдительности мозга [26];
- повышение концентрации внимания и снижение отвлекаемости при выполнении задач, что является крайне важным при СДВГ [27].

Заключение экспертного совета

Члены Экспертного совета рассмотрели доказательную базу, опыт применения препаратов Нервохель и Ньюрексан в России и других странах, заслушали мнения смежных экспертов (неврологов, педиатров, психиатров, клинического фармаколога), главных специалистов по детской неврологии из различных регионов России, Казахстана и Узбекистана и пришли к заключению, что препараты Нервохель и Ньюрексан могут быть рекомендованы для лечения часто встречающихся при СДВГ коморбидных состояний, таких как тревожность, нарушения сна, повышенная нервная возбудимость и для включения в алгоритмы терапии вышеперечисленной коморбидной патологии у пациентов с СДВГ.

Отдельно экспертами было отмечено, что и Нервохель, и Ньюрексан содержат в своем составе измеримое и определяемое количество лекарственных веществ и зарегистрированы в РФ как лекарственные средства.

Эксперты рекомендуют рассмотреть возможность включения препаратов Нервохель и Ньюрексан в клинические рекомендации Минздрава России по лечению СДВГ (раздел коррекции коморбидной патологии) в детском возрасте с уровнем убедительности рекомендаций С и уровнем достоверности доказательств 3.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Корень Е.В., Куприянова Т.А. *Гиперкинетические расстройства (СДВГ)*. ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России. М. 2015.
Koren' EV, Kuprijanova TA. *Giperkineticheskie rasstrojstva (SDVG)*. FGBU «Federal'nyj medicinskij issledovatel'skij centr psichiatrii i narkologii imeni V.P. Serbskogo» Minzdrava Rossii. M. 2015. (In Russ.).
<https://psychiatr.ru/download/2245?view=1&name=KlinRek1.pdf&ysclid=mnsyzcmn53865979746>
2. Kofler MJ, Irwin LN, Soto EF, et al. Executive functioning heterogeneity in pediatric ADHD. *J Abnorm Child Psychol*. 2019;47:273-286.
<https://doi.org/10.1007/s10802-018-0438-2>
3. Sanyer MN, Tadihan Özkan E, Fidan ST. The Relationship Between Speech and Language Disorders and Working Memory: Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder and Typical Development. *J Atten Disord*. 2023;27(12):1420-1430.
<https://doi.org/10.1177/10870547231177236>
4. Crunelle CL, van den Brink W, Moggi F, et al. International consensus statement on screening, diagnosis and treatment of substance use disorder patients with comorbid attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur Addict Res*. 2018;24:43-51.
<https://doi.org/10.1159/000487767>
5. World Health Organization. *ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*. [Accessed: Jul 2020].
https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf
6. Заваденко Н.Н. *Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте: учебное пособие для вузов*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Юрайт. 2018;274.

- Zavadenko NN. *Hyperactivity and Attention Deficit in Childhood: A Textbook for Universities*. 2nd ed., rev. and exp. M.: Yurayt. 2018;274. (In Russ.).
7. Donfrancesco R, Marano A, Calderoni D, et al. Prevalence of ADHD: an epidemiological study in the Italian regions of Tuscany and Latium. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2015;24(6):525-533. <https://doi.org/10.1017/S2045796014000523>
8. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Анисимова Т.И. и др. Клиническая типология синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. *Экология человека*. 2010;11:58-60.
Chutko LS, Surushkina SY, Anisimova TI, et al. Clinical typology of attention deficit hyperactivity disorder. *Human Ecology*. 2010;11:58-60. (In Russ.).
9. Морозова Е.А., Мадякина А.А. Синдром дефицита внимания и гиперактивности: новое в понимании и подходах к лечению. *Русский журнал детской неврологии*. 2019;14(1):14-25.
Morozova EA, Madyakina AA. Attention deficit hyperactivity disorder: new insights into understanding and treatment approaches. *Russian Journal of Child Neurology*. 2019;14(1):14-25. (In Russ.).
10. Хачатрян Л.Г., Халецкая О.В., Скинпетрова Л.А. и др. Проблема коморбидных расстройств при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью у детей и подростков и их коррекция: клинические наблюдения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(9-2):51-57.
Khachatryan LG, Khaletskaia OV, Skipetrova LA, et al. The problem of comorbid disorders in attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents and their correction: clinical observations. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(9-2):51-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312309251>
11. Шевченко Ю.С., Антропов Ю.Ф. *Психосоматические расстройства у детей и подростков*. М. 2000.
Shevchenko YS, Antropov YF. *Psychosomatic disorders in children and adolescents*. M. 2000. (In Russ.).
12. Хачатрян Л.Г., Быкова О.В., Никитина Е.Д. и др. Способы коррекции невротических проявлений у детей. *РМЖ*. 2016;24:1634-1638.
Khachatryan LG, Bykova OV, Nikitina ED, et al. Methods for correcting neurotic manifestations in children. *RMJ*. 2016;24:1634-1638. (In Russ.).
13. Зыков В.П., Бегашева О.И. Методы диагностики и основные подходы к лечению синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;9:32-37.
Zykov VP, Begasheva OI. Methods of diagnosis and main approaches to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;9:32-37. (In Russ.).
14. Завадненко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: поиск оптимальных подходов к диагностике и лечению. *Эффективная фармакотерапия в неврологии и психиатрии*. 2010;4:38-42.
Zavadnenko N.N., Suvorinova N.Y. Attention deficit hyperactivity disorder: search for optimal approaches to diagnosis and treatment. *Effective Pharmacotherapy in Neurology and Psychiatry*. 2010;4:38-42. (In Russ.).
15. Завадненко Н.Н. *Синдром дефицита внимания с гиперактивностью*. В кн.: Федеральное руководство по детской неврологии. М.: ООО «МК»; 2016;204-212.
Zavadenko NN. *Sindrom defitsita vnimaniya s giperaktivnost'yu*. V kn.: Federal'noe rukovodstvo po detskoj nevrologii. M.: OOO «MK»; 2016;204-212. (In Russ.).
16. Гончарова О.В., Ветров П.А., Горшков О.В. Распространенность, диагностика и методы коррекции синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей. *МС*. 2012;12:96-103.
Goncharova OV, Vetrov PA, Gorshkov OV. Prevalence, diagnosis, and methods of correction of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Medical Council*. 2012;12:96-103. (In Russ.).
17. Завадненко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Батышева Т.Т. и др. 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.
Zavadenko NN, Suvorinova NYu, Batysheva TT, et al. Results of a multicenter double-blind randomized placebo-controlled clinical trial evaluating the efficacy and safety of Mexidol in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children (MEGA). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(4):75-86. (In Russ., In Engl.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212204175>
18. Сурушкина С.Ю., Чутко Л.С. Фармакотерапия и психотерапия детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(2):21-25.
Surushkina SYu, Chutko LS. Pharmacotherapy and psychotherapy of children with attention deficit hyperactivity disorder. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(2):21-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312302121>
19. Michael KD, Crowley SL. How effective are treatments for child and adolescent depression? A meta-analytic review. *Clinical psychology review*. 2002;22(2):247. [https://doi.org/10.1016/s0272-7358\(01\)00089-7](https://doi.org/10.1016/s0272-7358(01)00089-7)
20. Дубатова И.В., Анцыборов А.В. Доказательная фармакотерапия синдрома дефицита внимания и гиперактивности. *Интерактивная наука*. 2021;3(58):31-42.
Dubatova IV, Antsyborov AV. Evidence-based pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder. *Interactive Science*. 2021;3(58):31-42. (In Russ.).
21. van den Meerschaut L, Sünder A. The homeopathic preparation Nervoheel N can offer an alternative to lorazepam therapy for mild nervous disorders. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2009;6(4):507-515. <https://doi.org/10.1093/ecam/nem144>
22. Шевцов С.А. Терапевтическая эффективность препарата Нервохель в лечении невротической депрессии у детей и подростков. *Биологическая Медицина*. 2003;1:25-28.
Shevtsov SA. Therapeutic efficacy of Nervoheel in the treatment of neurotic depression in children and adolescents. *Biological Medicine*. 2003;1:25-28. (In Russ.).
23. Maeng L, Milad M. Sex differences in anxiety disorders: Interactions between fear, stress, and gonadal hormones. *Horm Behav*. 2015;(76):106-117. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.04.002>
24. Hübner R, Van Haselen R, Klein P. Effectiveness of the homeopathic preparation Neurexan compared with that of commonly used valerian-based preparations for the treatment of nervousness/restlessness — An observational study. *Sci World J*. 2009;(9):733-745. <https://doi.org/10.1100/tsw.2009.95>
25. Waldschütz R, Klein P. The homeopathic preparation Neurexan vs. valerian for the treatment of insomnia: An observational study. *Sci World J*. 2008;(8):411-420. <https://doi.org/10.1100/tsw.2008.61>
26. Chand T, Alizadeh S, Jamalabadi H, et al. EEG revealed improved vigilance regulation after stress exposure under Nx4 — A randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. *IBRO Neurosci Rep*. 2021;11:175-182. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2021.09.002>
27. Mayer K, Krylova M, Alizadeh S. Nx4 Reduced Susceptibility to Distraction in an Attention Modulation Task. *Front Psychiatry*. 2021;12:746215. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.746215>

Поступила 20.03.2026

Received 20.03.2026

Принята к печати 16.04.2026

Accepted 16.04.2026

Диагностическая значимость убиквитин-С-концевой гидролазы L1 при минно-взрывной черепно-мозговой травме

© Евгений Игоревич Балакин¹, Ксения Алексеевна Юрку¹, Татьяна Владимировна Буткова², Кристина Ахмедовна Мальсагова², Анна Леонидовна Кайшева², Василий Игоевич Пустовойт¹

¹ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва, Россия

Резюме

Цель. Оценить диагностическую значимость белка UCHL1 при минно-взрывной черепно-мозговой травме (ЧМТ), определить его корреляцию с тяжестью повреждения головного мозга и провести сравнительный анализ с традиционными методами диагностики.

Материал и методы. В исследование были включены 253 военнослужащих с минно-взрывной ЧМТ различной степени тяжести: легкой ($n=53$), средней ($n=50$), тяжелой ($n=150$). Уровень UCHL1 в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа в динамике (1, 3, 6, 12 ч после травмы). Оценку тяжести ЧМТ проводили с использованием шкалы комы Глазго и данных нейровизуализации. Статистическая обработка включала дисперсионный анализ (ANOVA), критерий Краскела—Уоллиса, корреляционный анализ Спирмена, логистическую регрессию и ROC-анализ.

Результаты. Концентрация UCHL1 статистически значимо коррелировала с тяжестью ЧМТ ($\rho=0,66$, $p<0,001$). Уровень биомаркера был значительно выше у пациентов с тяжелой ЧМТ по сравнению с легкой и средней степенью тяжести. Анализ ROC-кривой показал высокую диагностическую чувствительность UCHL1 при выявлении тяжелых форм ЧМТ ($AUC=0,83$). Однако временная динамика UCHL1 демонстрировала ограниченную предсказательную ценность, что подчеркивает необходимость мультибиомаркерного подхода.

Заключение. UCHL1 является перспективным биомаркером для ранней диагностики и стратификации пациентов с минно-взрывной ЧМТ. Однако его ограниченная динамическая изменчивость снижает эффективность мониторинга патологического процесса. Комбинированное использование UCHL1 с другими биомаркерами (GFAP, NSE и MAPt) и нейровизуализацией позволит повысить точность диагностики и прогнозирования исходов, что особенно актуально для догоспитального этапа медицинской помощи.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, минно-взрывная травма, UCHL1, биомаркер, нейротравма, диагностика.

Информация об авторах:

Балакин Е.И. — <https://orcid.org/0000-0001-5545-135X>; e-mail: evgbalakin@yandex.ru

Юрку К.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1973-1693>; e-mail: ks_yurku@mail.ru

Буткова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5111-3863>; e-mail: t.butkova@gmail.com

Мальсагова К.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9404-1660>; e-mail: kristina.malsagova86@gmail.com

Кайшева А.Л. — <https://orcid.org/0000-0003-4472-2016>; e-mail: kaysheva3@gmail.com

Пустовойт В.И. — <https://orcid.org/0000-0003-3396-5813>; e-mail: vipust@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку: Мальсагова К.А. — e-mail: kristina.malsagova86@gmail.com

Как цитировать:

Балакин Е.И., Юрку К.А., Буткова Т.В., Мальсагова К.А., Кайшева А.Л., Пустовойт В.И. Диагностическая значимость убиквитин-С-концевой гидролазы L1 при минно-взрывной черепно-мозговой травме. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):135–142. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126041135>

Diagnostic significance of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 in patients with mine-blast traumatic brain injury

© E.I. Balakin¹, K.A. Yurku¹, T.V. Butkova², K.A. Malsagova², A.L. Kaysheva², V.I. Pustovoyt¹

¹State Research Center — A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;

²Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To assess the diagnostic significance of the UCHL1 protein in mine-blast traumatic brain injury (TBI), to determine its correlation with the severity of brain damage, and to compare its use with conventional diagnostic methods.

Material and methods. The study included 253 servicemen with mine-blast TBI of varying severity: mild ($n=53$), moderate ($n=50$), and severe ($n=150$). The serum level of UCHL1 was measured 1, 3, 6, and 12 hours after injury using an enzyme-linked immunosorbent assay. TBI severity was assessed using the Glasgow Coma Scale and neuroimaging data. Statistical processing included analysis of variance (ANOVA), Kruskal—Wallis test, Spearman correlation analysis, logistic regression, and ROC analysis.

Results. UCHL1 levels statistically significantly correlated with TBI severity ($p=0.66$, $p<0.001$). The levels were significantly higher in patients with severe TBI compared with those with mild or moderate TBI. Analysis of the ROC curve showed high diagnostic sensitivity of UCHL1 for severe TBI (AUC=0.83). However, the temporal change in UCHL1 demonstrated limited predictive value, highlighting the need for a multi-biomarker approach.

Conclusion. UCHL1 is a promising biomarker for the early diagnosis and stratification of patients with mine-blast TBI. However, its limited change variability reduces its value for monitoring. The combined use of UCHL1 with other biomarkers (GFAP, NSE, and MAPt) and neuroimaging can improve the accuracy of diagnosis and outcome prediction, especially during the prehospital stage of medical care.

Keywords: traumatic brain injury, mine-blast injury, UCHL1, biomarker, neurotrauma, diagnosis.

Information about the authors:

Balakin E.I. — <https://orcid.org/0000-0001-5545-135X>; e-mail: evgbalakin@yandex.ru

Yurku K.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1973-1693>; e-mail: ks_yurku@mail.ru

Butkova T.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5111-3863>; e-mail: t.butkova@gmail.com

Malsagova K.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9404-1660>; e-mail: kristina.malsagova86@gmail.com

Kaysheva A.L. — <https://orcid.org/0000-0003-4472-2016>; e-mail: kaysheva3@gmail.com

Pustovoyt V.I. — <https://orcid.org/0000-0003-3396-5813>; e-mail: vipust@yandex.ru

Corresponding author: Malsagova K.A. — e-mail: kristina.malsagova86@gmail.com

To cite this article:

Balakin EI, Yurku KA, Butkova TV, Malsagova KA, Kaysheva AL, Pustovoyt VI. Diagnostic significance of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 in patients with mine-blast traumatic brain injury. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):135–142. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126041135>

Взрывная черепно-мозговая травма (ЧМТ) занимает особое место среди боевых и техногенных травм, так как сочетает в себе механическое, баротравматическое воздействие, приводя к выраженным повреждениям нервной ткани, которые не всегда удается выявить с помощью стандартных диагностических методов [1]. Существующие методы диагностики взрывной ЧМТ, включая КТ и МРТ, обладают определенными ограничениями, связанными с трудностью выявления микроструктурных повреждений и диффузных аксональных поражений, которые часто встречаются при данной форме повреждений [2].

Взрывная ЧМТ характеризуется сложной патофизиологией, включая первичное повреждение, вызванное механическим воздействием взрывной волны, и вторичные процессы, связанные с нейровоспалением, гипоксией и нарушением гематоэнцефалического барьера [3]. Клинические проявления взрывной ЧМТ могут включать когнитивные, эмоциональные и вегетативные нарушения, которые не всегда коррелируют с данными нейровизуализации. Это создает потребность в альтернативных диагностических методах, которые позволят объективно оценивать степень повреждения головного мозга и прогнозировать возможные последствия [4].

Использование биомаркеров повреждения нервной ткани открывает новые возможности для диагностики взрывной ЧМТ, позволяя выявлять специфические изменения на молекулярном уровне, отражающие тяжесть нейродеструкции [5].

Убиквитин-С-концевой гидролаза L1 (UCHL1) рассматривается как один из перспективных биомаркеров нейронального повреждения, обладающий высокой специфичностью к патологическим процессам, происходящим в головном мозге после ЧМТ, в том числе вызванной минно-взрывным воздействием [6]. Нарушение нормального функционирования убиквитин-протеасомной системы при взрывной ЧМТ сопровождается высвобождением UCHL1 в системный кровоток, что делает его потенциаль-

ным индикатором масштабов первичного и вторичного повреждения нейронов [7, 8].

Уровень данного биомаркера в периферической крови может быть количественным индикатором степени повреждения нервной ткани и тяжести патологического процесса, что особенно важно в условиях боевой медицины, где ограничены возможности проведения нейровизуализационных методов диагностики.

Исследования последних лет продемонстрировали, что концентрация UCHL1 коррелирует с клиническими проявлениями ЧМТ, а его уровень повышается в остром периоде травмы и может быть связан с долгосрочными неврологическими исходами [9–11]. Однако остается открытым вопрос об его диагностической ценности по сравнению с традиционными методами оценки состояния пациентов с ЧМТ, такими как шкала комы Глазго (ШКГ), КТ и МРТ. В связи с этим актуальным является исследование, направленное на определение диагностической точности биомаркера UCHL1 и определение его потенциальных преимуществ при минно-взрывной ЧМТ, что позволит повысить объективность диагностики и оптимизировать тактику ведения пострадавших в условиях полевых и стационарных госпиталей.

Таким образом, цель данного исследования — оценить диагностическую значимость белка UCHL1 при минно-взрывной ЧМТ, определить его корреляцию с тяжестью повреждения головного мозга и провести сравнительный анализ с традиционными методами диагностики (ШКГ, КТ и МРТ).

Материал и методы

Настоящее исследование представляет собой когортное исследование, проведенное среди 253 военнослужащих, перенесших закрытую ЧМТ в результате воздействия минно-взрывной ударной волны. Средний возраст участ-

ников составил $32,4 \pm 5,8$ года, индекс массы тела находился в пределах нормы ($18,5\text{—}24,9$ кг/м²).

В зависимости от тяжести травмы пациенты были разделены в три группы: Легкая ЧМТ — пациенты, имевшие кратковременную (≤ 30 мин) потерю сознания или амнезию без значительных структурных изменений при КТ/МРТ ($n=53$); Средняя ЧМТ — пациенты с длительной (от 30 мин до 24 ч) потерей сознания, сопровождающейся умеренными изменениями (субарахноидальное кровоизлияние, контузионные очаги, очаги ушиба/отека мозга, диффузное аксональное повреждение I–II степени, мелкоочаговые кровоизлияния) на нейровизуализации ($n=50$); Тяжелая ЧМТ — пациенты с нарушением сознания >24 ч, коматозным состоянием или выраженными изменениями при КТ/МРТ, включая диффузное аксональное повреждение, внутричерепные кровоизлияния или массивный отек мозга ($n=150$).

Критерии включения: мужчины в возрасте 18–50 лет, военнослужащие контрактной службы; диагностированная закрытая ЧМТ, полученная в результате воздействия взрывной волны; проведение лабораторного исследования биомаркера UCHL1 в течение первых 12 ч после травмы; доступность данных КТ и/или МРТ головного мозга, а также клинической оценки по ШКГ.

Критерии неключения: проникающее ранение черепа; наличие тяжелых соматических заболеваний, способных повлиять на уровень биомаркеров (например, острые инфекции, аутоиммунные заболевания, хроническая почечная недостаточность); алкогольное или наркотическое опьянение на момент получения травмы; повторные ЧМТ в течение последних 6 мес.

Оценка тяжести ЧМТ проводилась на основании ШКГ, а также данных КТ и МРТ, что позволило объективизировать диагностику и снизить риск субъективной ошибки.

Определение уровня UCHL1 в сыворотке крови выполнялось методом иммуноферментного анализа с применением сертифицированных коммерческих наборов, соответствующих международным стандартам диагностики нейротравмы. Для контроля достоверности результатов применялись внутрилабораторные контрольные образцы.

Забор венозной крови осуществлялся в 1, 3, 6 и 12 ч после травмы с последующим центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин для выделения сыворотки. Образцы хранились при температуре -80°C до момента анализа для предотвращения деградации белков.

Статистическая обработка данных проводилась для оценки распределения уровней UCHL1 в сыворотке крови, выявления различий между группами по степени тяжести ЧМТ, определения корреляционных связей биомаркера с клиническими параметрами, построения предсказательных моделей и сопоставления его диагностической ценности с «золотым стандартом».

Проверка распределения значений UCHL1 осуществлялась с использованием гистограмм, графиков квантиль-квантиль (QQ-плот) и боксплотов (Box-Plot). Для оценки соответствия нормальному распределению применялся тест Шапиро—Уилка. При наличии значительных отклонений от нормальности использовались непараметрические методы анализа.

Сравнение уровней UCHL1 между группами пациентов с легкой, средней и тяжелой ЧМТ выполнялось с применением параметрического дисперсионного анализа (ANOVA) при нормальном распределении данных и критерия Кра-

скеала—Уоллиса при его отклонении. Для оценки различий между двумя независимыми группами использовался критерий Манна—Уитни.

Для определения взаимосвязи между уровнем UCHL1 и степенью тяжести ЧМТ применялся корреляционный анализ Спирмена. Статистическая значимость различий и коэффициентов корреляции оценивалась на уровне $p < 0,05$.

Предсказательная ценность UCHL1 оценивалась с использованием логистической регрессии для определения вероятности тяжелой ЧМТ на основе уровня содержания биомаркера. Кластерный анализ применялся для выявления групп пациентов с различными уровнями UCHL1 и их соответствия клинической стратификации по тяжести травмы.

Для сопоставления диагностической значимости UCHL1 с данными КТ, МРТ и ШКГ использовался ROC-анализ. Чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой (AUC) оценивались для определения оптимального порогового уровня UCHL1, позволяющего дифференцировать пациентов с легкой и тяжелой ЧМТ.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБУ «ГНЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России (протокол №40 от 18.11.2020).

Результаты

Анализ уровней UCHL1 в сыворотке крови пациентов с ЧМТ выявил статистически значимые различия между группами по степени тяжести, а также временные изменения биомаркера в динамике. Дисперсионный анализ (ANOVA) показал, что уровень UCHL1 значимо варьирует в зависимости от степени тяжести травмы ($F=40,27$, $p < 0,001$), подтверждая его диагностическую ценность при стратификации пациентов. Также выявлено влияние фактора времени после травмы на концентрацию биомаркера ($F=12,23$, $p < 0,001$), что указывает на необходимость учета временных изменений при интерпретации данных (см. таблицу).

Однако анализ взаимодействия факторов времени и степени тяжести не показал статистически значимого эффекта ($F=1,94$, $p=0,075$), что может свидетельствовать о проявлении динамики UCHL1 во времени схожим образом для всех групп пациентов, независимо от тяжести ЧМТ.

Критерий Фридмана подтвердил значимость временных изменений биомаркера ($\chi^2=152,09$, $p < 0,001$), что свидетельствует об его изменении на разных этапах после травмы. Это может быть связано с характером процессов нейронального повреждения и деградации белков, что требует дальнейшего исследования с учетом других биохимических маркеров.

Полученные данные свидетельствуют о том, что UCHL1 является надежным индикатором степени тяжести ЧМТ и демонстрирует динамические изменения после травмы. Однако выраженное влияние фактора времени требует осторожного подхода к интерпретации результатов, особенно в поздние сроки после ЧМТ.

Анализ содержания UCHL1 в крови показал различия между группами по степени тяжести ЧМТ, а также их динамическую изменчивость в зависимости от времени после травмы. Концентрация UCHL1 была повышена у пациентов с тяжелой ЧМТ по сравнению с пациентами с легкой и средней степенью тяжести. Однако уровень биомарке-

Средние значения UCHL1 в сыворотке крови участников исследования в зависимости от степени тяжести травмы и времени после получения травмы

Mean UCHL1 serum values of study participants by the injury severity and the time after injury

Время после получения ЧМТ (ч)	Степень тяжести ЧМТ	Среднее значение (пг/мл)	Стандартное отклонение	Число участников
1	Легкая	35,42	35,718	53
1	Средняя	1181,942	2027,617	50
1	Тяжелая	2324,041	2758,354	150
3	Легкая	124,634	124,412	53
3	Средняя	1867,16	2098,208	50
3	Тяжелая	3708,004	3047,784	150
6	Легкая	213,516	213,399	53
6	Средняя	4298,132	4389,891	50
6	Тяжелая	6963,607	4561,641	150
12	Легкая	187,727	189,305	53
12	Средняя	3932,364	4016,027	50
12	Тяжелая	5623,316	3543,272	150

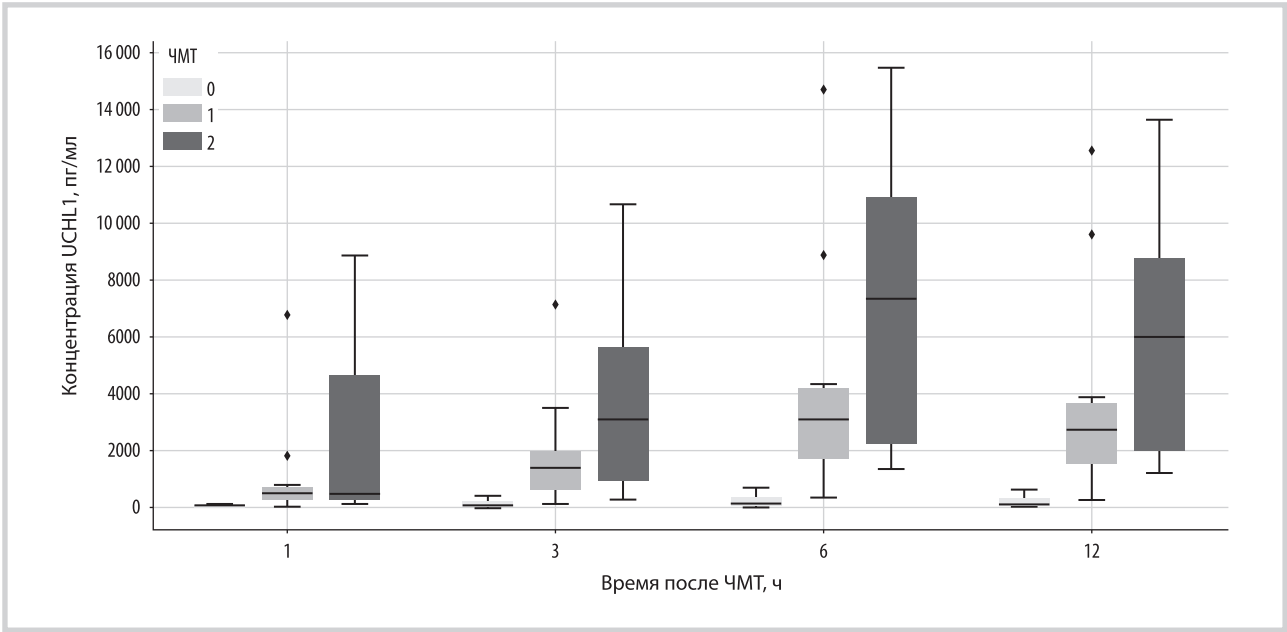


Рис. 1. Сравнение концентрации UCHL1 в зависимости от тяжести ЧМТ и времени после травмы. 0 — легкая травма; 1 — травма средней тяжести; 2 — тяжелая травма.

Fig. 1. Comparison of UCHL1 levels by TBI severity and time after injury. 0 — mild injury; 1 — moderate injury; 2 — severe injury.

ра остается относительно стабильным в разные временные точки, не демонстрируя четко выраженной тенденции к снижению или повышению (рис. 1).

Непараметрический критерий Краскела—Уоллиса показал наличие статистически значимого эффекта тяжести ($p<0,001$), подтверждая, что уровень содержания UCHL1 различается в зависимости от степени повреждения головного мозга. Дополнительный попарный анализ с использованием критерия Манна—Уитни выявил достоверные различия между пациентами с тяжелой и средней ЧМТ ($p=0,0039$), а также между тяжелой и средней тяжести ЧМТ ($p<0,001$). Различия между средней тяжести и легкой ЧМТ также достигли статистической значимости ($p<0,001$),

что свидетельствует о потенциале UCHL1 как дифференциального маркера тяжести повреждения (рис. 2).

Результаты демонстрируют, что UCHL1 является значимым биомаркером для стратификации пациентов по степени тяжести ЧМТ, однако динамические изменения во времени требуют дальнейшего изучения для определения его ценности в мониторинге течения травмы и прогнозировании исходов.

Анализ взаимосвязи уровней UCHL1 с клиническими параметрами показал, что биомаркер имеет тесную корреляцию со степенью тяжести ЧМТ (рис. 3 на цв. вклейке).

Коэффициент корреляции Спирмена составил 0,66 ($p<0,001$), что подтверждает его значимость в страти-

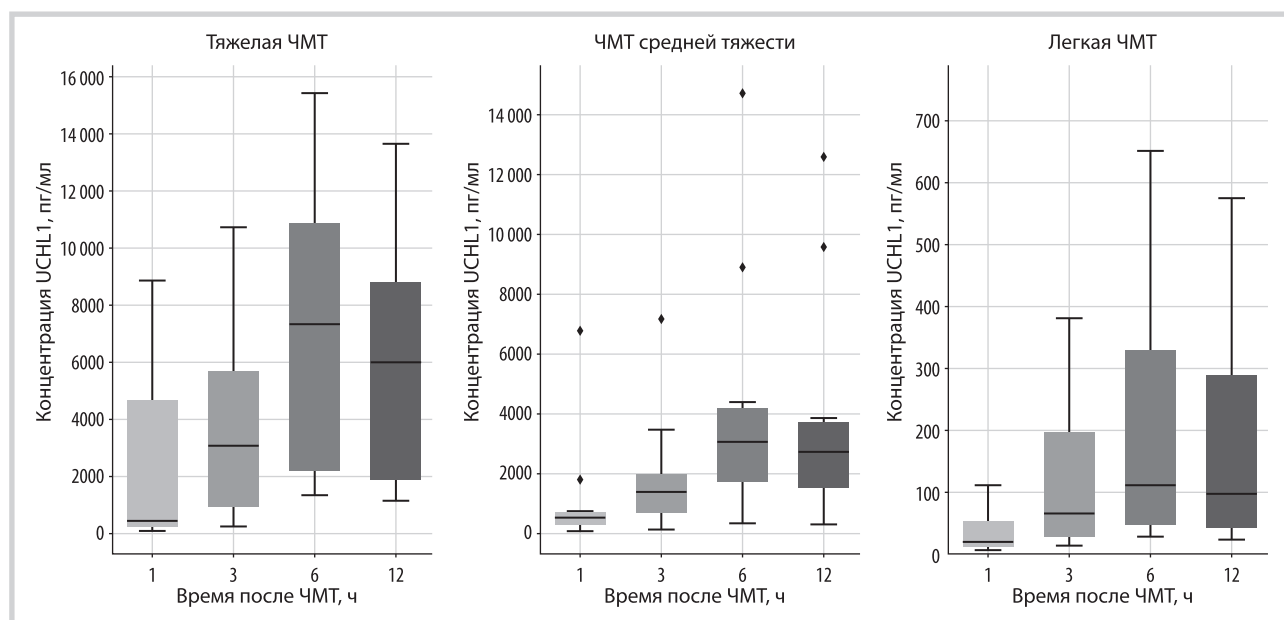


Рис. 2. Динамика уровня содержания UCHL1 в зависимости от тяжести ЧМТ и времени после травмы.

Fig. 2. Time course of UCHL1 levels by TBI severity and time after injury.

фикации пациентов по тяжести повреждения. Это указывает на то, что более высокие концентрации UCHL1 ассоциированы с более тяжелыми формами ЧМТ, что согласуется с данными об его роли как маркера нейронального повреждения.

Корреляция UCHL1 со временем после травмы оказалась значительно слабее, чем с тяжестью повреждения. Коэффициент корреляции Спирмена составил 0,30 ($p < 0,001$), что свидетельствует о наличии тенденции к изменению концентрации биомаркера во времени, однако выраженность этого эффекта существенно ниже. Это подтверждает, что UCHL1 в большей степени отражает степень первичного повреждения, чем динамику посттравматических изменений.

Полученные результаты подтверждают информативность биомаркера UCHL1 для оценки тяжести ЧМТ, однако его временная изменчивость ограничена. Это может свидетельствовать о быстром достижении пиковых концентраций после травмы с последующим стабилизированием уровня биомаркера, что снижает его ценность для мониторинга течения повреждения и подтверждает необходимость включения дополнительных биомаркеров для комплексной оценки динамики посттравматических процессов.

Анализ предсказательной значимости UCHL1 при ЧМТ показал, что данный биомаркер может быть использован для стратификации пациентов по степени тяжести повреждения. Логистическая регрессия, включающая UCHL1 и время после травмы в качестве предикторов, показала статистически значимую связь между концентрацией биомаркера и вероятностью тяжелой ЧМТ. Коэффициент UCHL1 был положительным ($\beta = 0,0004$, $p < 0,001$), что указывает на увеличение вероятности тяжелого повреждения при высоких уровнях биомаркера. Однако переменная времени после травмы не достигла уровня статистической значимости ($\beta = -0,0733$, $p = 0,064$), что подтверждает ограниченное влияние временного фактора на уровень UCHL1 в остром периоде ЧМТ.

Показатель псевдо- R^2 составил 0,1851, свидетельствуя о том, что модель объясняет часть вариальности в данных, но требует включения дополнительных предикторов для повышения точности. Показатель логарифмического отношения правдоподобия модели (LLR $p = 2,163e^{-12}$) указывает на высокую статистическую значимость модели.

Кластерный анализ методом k-средних позволил выделить три группы пациентов на основе значений UCHL1 и времени после травмы. Первый кластер включал 133 пациента, второй — 48, третий — 31. Группа из 41 пациента не была уверенно отнесена ни к одному из кластеров и определена как шум или выбросы. Анализ распределения кластеров показал, что пациенты с тяжелой ЧМТ преимущественно попадают в кластер с наибольшими значениями UCHL1, тогда как пациенты с легкой ЧМТ распределены по двум другим группам с более низкими концентрациями биомаркера. Рис. 4 демонстрирует различия в распределении UCHL1 среди пациентов, разделенных на кластеры.

Из рис. 4 видно, что пациенты с более тяжелыми формами ЧМТ имеют более высокие уровни UCHL1, при этом внутри каждого кластера наблюдается широкий разброс значений. Ширина графика в различных зонах отражает плотность значений UCHL1, что позволяет оценить степень вариальности показателя. Полученные результаты подтверждают диагностическую значимость UCHL1 при стратификации пациентов по степени тяжести ЧМТ.

Рис. 5 на цв. вклейке демонстрирует кластеризацию уровней UCHL1 в зависимости от времени после ЧМТ с использованием алгоритма DBSCAN. Анализ выявляет распределение концентраций UCHL1 во времени, что позволяет визуально оценить динамику изменений биомаркера и его связь с различными группами пациентов.

В результате анализа было выявлено несколько плотных скоплений пациентов с различными уровнями UCHL1,

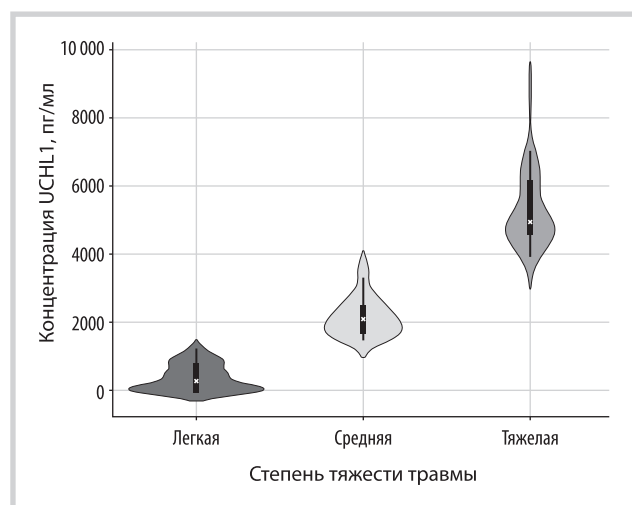


Рис. 4. Диаграммы violin plots, иллюстрирующие распределение уровней UCHL1 в зависимости от кластеров, полученных методом k-средних.

Внутри каждого распределения отображены медианные значения и межквартильные размахи (Box-Plot).

Fig. 4. Violin plots showing the distribution of UCHL1 levels by k-means clustering.

Within each distribution, median values and interquartile ranges (box plot) are displayed.

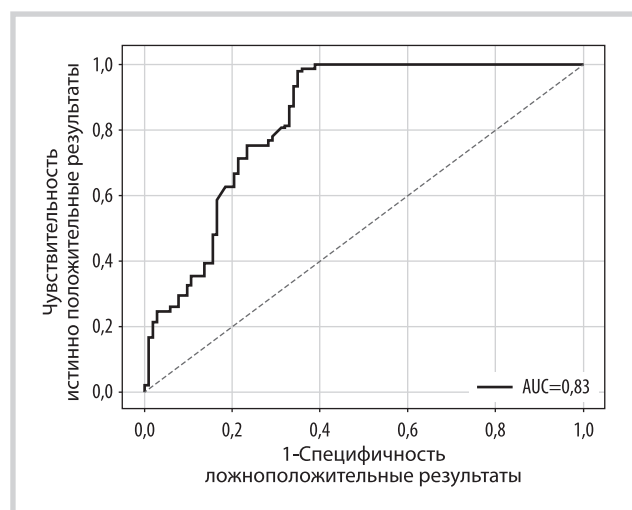


Рис. 6. ROC-анализ диагностической значимости UCHL1 при тяжелой ЧМТ.

Сплошная линия представляет зависимость чувствительности от специфичности, а серая пунктирная линия обозначает случайное угадывание (AUC=0,5).

Fig. 6. ROC analysis of the diagnostic value of UCHL1 in severe TBI. The solid line represents sensitivity versus specificity, and the gray dotted line represents random guessing (AUC=0.5).

отражающих возможные закономерности распределения биомаркера среди групп тяжести ЧМТ (см. рис. 5).

Таким образом, было показано, что UCHL1 играет ключевую роль в стратификации пациентов с ЧМТ, однако его распределение в популяции требует более глубокого анализа с применением дополнительных биомаркеров и улучшенных алгоритмов машинного обучения.

В ходе анализа диагностической значимости UCHL1 было проведено сравнение его уровней с «золо-

тыми стандартами» оценки тяжести ЧМТ, включая ШКГ и данные нейровизуализации (КТ и МРТ). Результаты исследования показали, что уровни UCHL1 достоверно коррелируют со степенью тяжести ЧМТ, определенной по ШКГ, при этом более высокие концентрации биомаркера выявлены у пациентов с низкими баллами по ШКГ. Данный факт подтверждает, что UCHL1 отражает степень повреждения нейрональной ткани и может использоваться в качестве дополнительного инструмента для стратификации пациентов.

Сопоставление уровней UCHL1 с данными КТ и МРТ продемонстрировало значимую ассоциацию между повышением концентрации биомаркера и наличием выраженных структурных повреждений головного мозга, включая диффузное аксональное повреждение, очаговые контузионные изменения и внутричерепные кровоизлияния. В группе пациентов с нейровизуализационными находками уровни UCHL1 были существенно выше по сравнению с пациентами, у которых не было выявлено грубых морфологических изменений. Это подтверждает его потенциальную роль в раннем выявлении скрытых нейротравматических повреждений, которые могут оставаться неочевидными при первичном клиническом осмотре.

Анализ характеристики кривой ROC-анализа показал диагностическую точность UCHL1 в выявлении тяжелой ЧМТ (рис. 6).

Значение AUC (0,83) свидетельствует о высокой диагностической значимости UCHL1, показывая его способность эффективно различать тяжелую и нетяжелую ЧМТ. ROC-кривая демонстрирует высокую чувствительность при низкой специфичности, что подтверждает потенциал биомаркера для раннего выявления тяжелых повреждений, однако его точность может быть усилена комбинированным использованием с другими биомаркерами или нейровизуализацией.

Обсуждение

Минно-взрывная закрытая ЧМТ сопровождается уникальными патофизиологическими механизмами повреждения нервной ткани, включающими сочетанное воздействие ударной волны, баротравмы и вторичных гипоксически-ишемических процессов [12]. Результаты исследования подтверждают высокую диагностическую значимость UCHL1 как маркера тяжести минно-взрывной ЧМТ. Выявлена достоверная корреляция между уровнями UCHL1 и степенью тяжести поражения, что подтверждается статистически значимыми различиями между группами пациентов. У пациентов с тяжелой формой минно-взрывной ЧМТ концентрация UCHL1 была значительно выше по сравнению с пациентами с легкими и среднетяжелыми формами травмы, что указывает на выраженную деструкцию нейрональной ткани в ответ на механическое и баротравматическое воздействие взрывной волны. Эти данные подтверждают возможность использования UCHL1 в качестве объективного критерия для стратификации пациентов и раннего выявления тяжелых повреждений головного мозга [8, 13, 14].

Несмотря на высокий уровень корреляции с тяжестью травмы, динамика UCHL1 во времени демонстрирует ограниченную предсказательную ценность при мониторинге патологического процесса. Концентрация био-

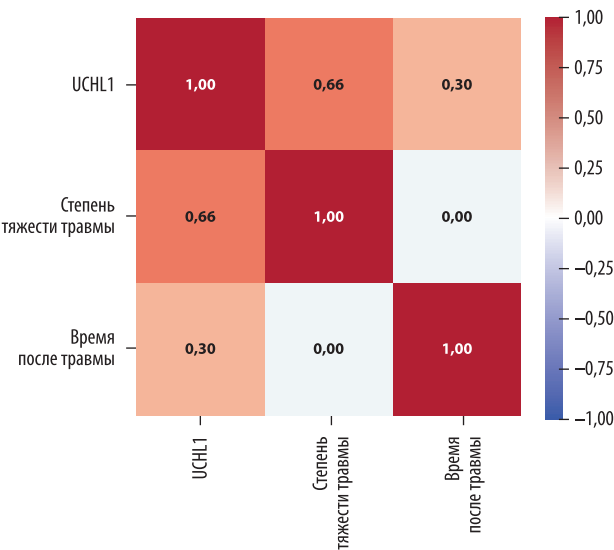


Рис. 3. Корреляционный анализ UCHL1.
Fig. 3. Correlation analysis for UCHL1.

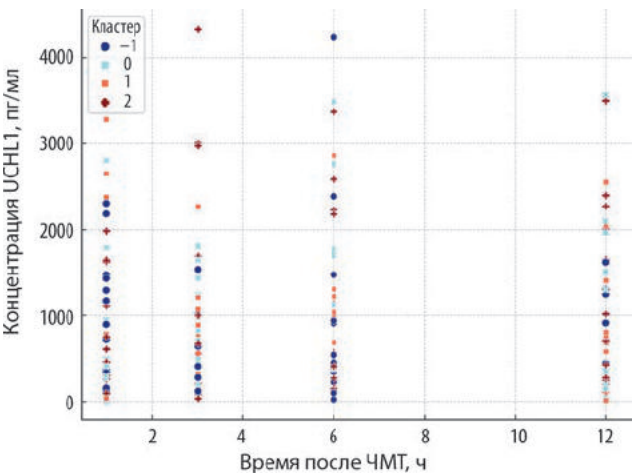


Рис. 5. Кластеризация уровней UCHL1 в зависимости от времени после ЧМТ с использованием алгоритма DBSCAN.
Цветные точки обозначают принадлежность к различным кластерам: синие (-1) — шумовые точки, светло-голубые (0) — пациенты с низким уровнем UCHL1, оранжевые (1) — пациенты со средним уровнем UCHL1, красные (2) — пациенты с высоким уровнем UCHL1.
Fig. 5. Clustering of UCHL1 levels versus time post-TBI using the DBSCAN algorithm.
The colored dots indicate membership of different clusters: blue (-1) — noise dots; light blue (0) — patients with a low level of UCHL1; orange (1) — patients with a medium level of UCHL1; red (2) — patients with a high level of UCHL1.

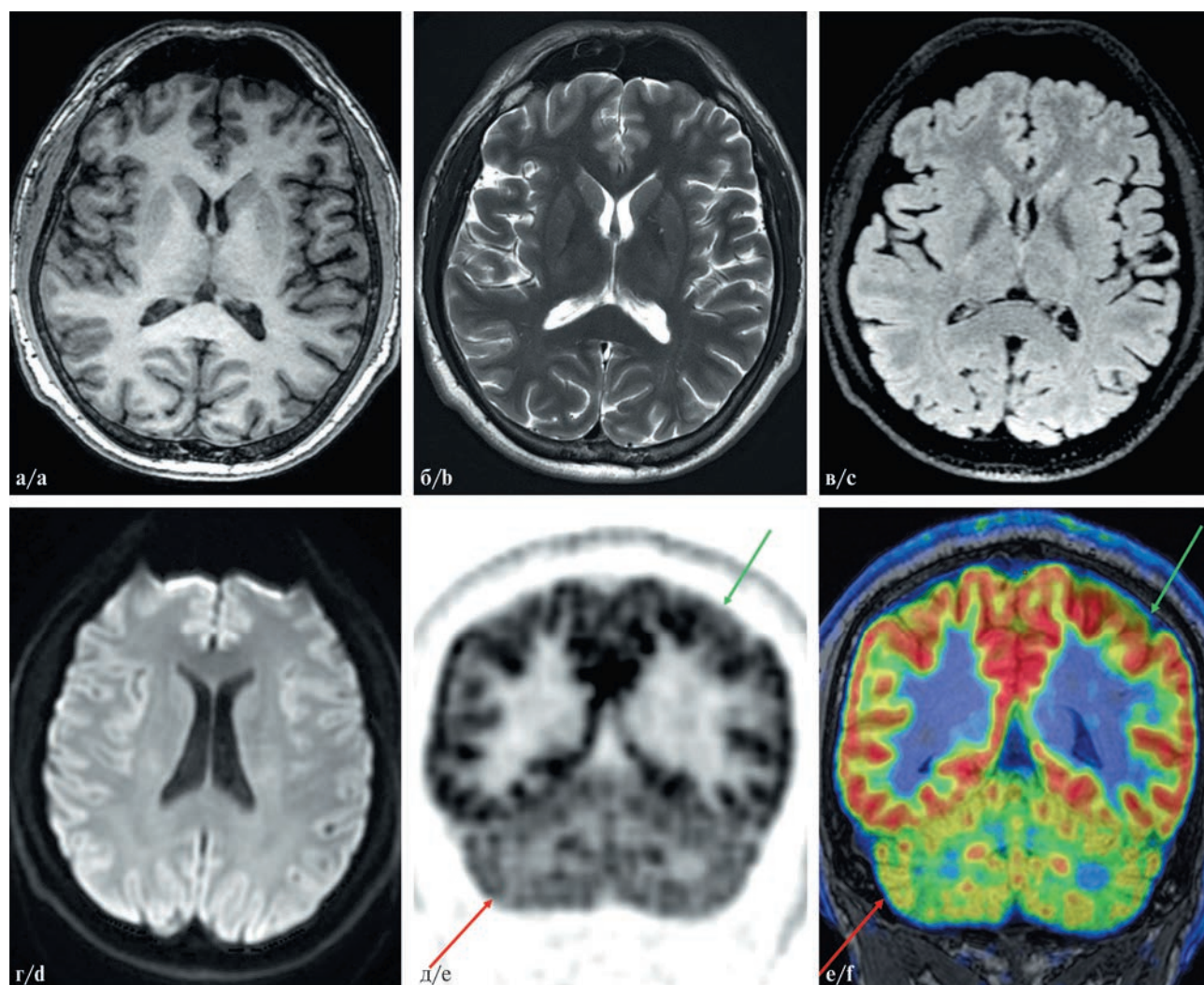


Рис. 1. ПЭТ/МРТ с ^{18}F -ФДГ головного мозга пациента.

На T1-взвешенных (а), T2-взвешенных (б), T2 FLAIR (в) и диффузионно-взвешенных МР-изображениях (г) признаков патологических структурных изменений выявлено не было. На изображениях ПЭТ (д) и ПЭТ, совмещенных с T1-взвешенными изображениями (е), выделялось умеренное диффузное снижение метаболической активности в гемисферах мозжечка (красные стрелки) на фоне сохранного метаболизма коркового вещества больших полушарий (зеленые стрелки).

Fig. 1. PET/MRI of the patient's brain with ^{18}F -FDG.

No signs of abnormal structural changes were detected on T1-weighted (a), T2-weighted (b), T2 FLAIR (c), and diffusion-weighted MR images (d). In the PET images (e) and the combined PET/T1-weighted images (f), a moderate diffuse decrease in metabolic activity in the cerebellar hemispheres (red arrows) was detected, with intact cerebral cortical metabolism (green arrows).

маркера достигает пика в первые часы после ЧМТ, однако последующее снижение не носит выраженной линейной закономерности, что затрудняет его использование для динамического контроля состояния пациентов. При минно-взрывной ЧМТ это может быть связано с многофазной природой повреждения нервной ткани, включающей как первичное аксональное и сосудистое поражение, так и отсроченные процессы нейровоспаления и активации аутофагии [11, 15–17]. Эти особенности подчеркивают необходимость включения дополнительных биомаркеров с более выраженной временной динамикой, что позволит повысить точность прогнозирования и адаптировать терапевтические стратегии.

Анализ ROC-кривой показал, что UCHL1 обладает высокой диагностической чувствительностью в отношении тяжелых форм минно-взрывной ЧМТ, однако его специфичность остается ограниченной при разграничении легкой и средней травмы. Это может быть обусловлено тем, что взрывное воздействие приводит к диффузным повреждениям белого вещества, которые на ранних стадиях могут не сопровождаться значительным высвобождением нейрональных биомаркеров в кровотока [4, 18, 19]. В этом контексте комбинированное использование UCHL1 с другими биомаркерами повреждения нервной ткани, такими как GFAP, NSE и MAPt, может повысить диагностическую точность и улучшить способность биохимической диагностики дифференцировать степень тяжести ЧМТ [20, 21].

Сравнение UCHL1 с традиционными методами диагностики, включая ШКГ, КТ и МРТ, показало, что данный биомаркер обладает высокой чувствительностью к повреждению нейрональной ткани, однако не может полностью заменить нейровизуализационные методы при комплексной оценке степени тяжести минно-взрывной ЧМТ. В то же время его раннее повышение указывает на потенциальную ценность как скринингового инструмента, позволяющего идентифицировать пациентов с высоким риском тяжелых неврологических осложнений еще до проведения инструментальной диагностики [22, 23].

Высокая чувствительность UCHL1 в первые часы после ЧМТ делает его перспективным для догоспитального использования, особенно в условиях боевых действий и экстренной медицинской помощи, где доступ к КТ и МРТ может быть ограничен. Экспресс-диагностика UCHL1 может способствовать более раннему выявлению тяжелых повреждений, оптимизации маршрутизации пациентов в специализированные госпитали и своевременному началу нейротективной терапии. Однако, несмотря на высокую диагностическую чувствительность, биомаркер демонстрирует ограниченную специфичность при дифференцировке средней и тяжелой минно-взрывной ЧМТ, что подчеркивает необходимость его комбинированного использования с нейровизуализацией и клиническими шкалами оценки состояния [6, 24].

Перспективы дальнейшего внедрения UCHL1 и других биомаркеров в клиническую практику требуют их валидации в крупных когортных исследованиях, включающих пациентов с минно-взрывной ЧМТ различной степени тяжести [10]. Проведение многоцентровых исследований с применением стандартизированных протоколов оценки биомаркеров позволит определить их пороговые значения, оптимальные временные точки забора биоматериала и ди-

агностическую точность в различных клинических условиях [7, 9]. Валидация в крупных когортных исследованиях также необходима для разработки алгоритмов интеграции биохимических показателей с данными нейровизуализации и клиническими шкалами, что может привести к созданию комплексных предиктивных моделей, повышающих точность диагностики и прогнозирования исходов минно-взрывной ЧМТ.

Заключение

Полученные результаты подтверждают высокую диагностическую значимость UCHL1 в оценке тяжести минно-взрывной закрытой ЧМТ. Анализ уровней биомаркера показал его достоверную корреляцию с выраженностью повреждений головного мозга, что подтверждается статистически значимыми различиями между пациентами с различной степенью тяжести травмы. Повышенный уровень биомаркера коррелирует с данными нейровизуализации, особенно при наличии диффузного аксонального повреждения, внутричерепных кровоизлияний и массивных контузионных очагов.

Несмотря на высокую диагностическую точность в выявлении тяжелых форм ЧМТ, динамика UCHL1 во времени демонстрирует ограниченные возможности для мониторинга патологического процесса. Включение дополнительных биомаркеров позволит повысить точность оценки тяжести состояния пациента и прогнозирования исходов.

Сравнение UCHL1 с традиционными методами диагностики, включая ШКГ, КТ и МРТ, подтвердило, что данный биомаркер не может полностью заменить нейровизуализационные методы, однако обладает высокой чувствительностью в первые часы после травмы.

Разработка комплексных диагностических алгоритмов, включающих UCHL1 и дополнительные биомаркеры, позволит создать более точные предиктивные модели, обеспечивающие объективную оценку тяжести минно-взрывной ЧМТ и оптимизацию тактики ведения пациентов.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Пустовойт В.И., Балакин Е.И., Кайшева А.Л.; сбор и обработка материала — Юрку К.А.; статистический анализ данных — Балакин Е.И.; написание текста — Балакин Е.И., Юрку К.А.; научное редактирование — Мальсагова К.А., Буткова Т.В.

Authors contribution: study design and concept — Pustovoyt V.I., Balakin E.I., Kaysheva A.L.; data collection and processing — Yurku K.A.; statistical analysis — Balakin E.I.; text writing — Balakin E.I., Yurku K.A.; scientific editing — Malsagova K.A., Butkova T.V.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы) (№125020701771-5).

The study was conducted as part of the Long-term Basic Research Program in the Russian Federation (2021–2030) (No. 125020701771-5).

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Balakin E, Yurku K, Kuropatkin V, et al. Changes in the Cyto- and Fibro-architectonics of the Cerebellar Cortex in Rats Subjected to Extreme Physical Activity. *Biology*. 2024;13(10):840. <https://doi.org/10.3390/biology13100840>
- Karamian A, Farzaneh H, Khoshnoodi M, et al. Accuracy of GFAP and UCH-L1 in predicting brain abnormalities on CT scans after mild traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg Off Publ Eur Trauma Soc*. 2025;51(1):68. <https://doi.org/10.1007/s00068-024-02697-3>
- Balakin E, Yurku K, Fomina T, et al. A Systematic Review of Traumatic Brain Injury in Modern Rodent Models: Current Status and Future Prospects. *Biology*. 2024;13(10):813. <https://doi.org/10.3390/biology13100813>
- Mondello S, Sorinola A, Czeiter E, et al. Blood-Based Protein Biomarkers for the Management of Traumatic Brain Injuries in Adults Presenting to Emergency Departments with Mild Brain Injury: A Living Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurotrauma*. 2021;38(8):1086-1106. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5182>
- Kobeissy F, Arja RD, Munoz JC, et al. The game changer: UCH-L1 and GFAP-based blood test as the first marketed in vitro diagnostic test for mild traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn*. 2024;24(1-2):67-77. <https://doi.org/10.1080/14737159.2024.2306876>
- Butterfield DA. Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L-1 in brain: Focus on its oxidative/nitrosative modification and role in brains of subjects with Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Free Radic Biol Med*. 2021;177:278-286. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.10.036>
- Matuszczak E, Tylicka M, Komarowska MD, et al. Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 — physiology and pathology. *Cell Biochem Funct*. 2020;38(5):533-540. <https://doi.org/10.1002/cbf.3527>
- Lisi I, Moro F, Mazzone E, et al. Exploiting blood-based biomarkers to align preclinical models with human traumatic brain injury. *Brain*. 2025;148(4):1062-1080. <https://doi.org/10.1093/brain/awae350>
- Rogan A, O'Sullivan MB, Holley A, et al. Can serum biomarkers be used to rule out significant intracranial pathology in emergency department patients with mild traumatic brain injury? A Systemic Review & Meta-Analysis. *Injury*. 2022;53(2):259-271. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2021.10.015>
- Amoo M, Henry J, O'Halloran PJ, et al. S100B, GFAP, UCH-L1 and NSE as predictors of abnormalities on CT imaging following mild traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Neurosurg Rev*. 2022;45(2):1171-1193. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01678-z>
- Behzadi F, Luy DD, Schaible PA, et al. A systematic review and meta-analysis of major blood protein biomarkers that predict unfavorable outcomes in severe traumatic brain injury. *Clin Neurol Neurosurg*. 2024;242:108312. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2024.108312>
- Rui T, Li Q, Song S, et al. Ferroptosis-relevant mechanisms and biomarkers for therapeutic interventions in traumatic brain injury. *Histol Histopathol*. 2020;35(10):1105-1113.
- Martinikova M, Ruzinak R, Kurca E, et al. Biomedical research brings mTBI biomarkers a step closer to the bedside — implementation in clinical practice. *Gen Physiol Biophys*. 2023;42(04):323-338. https://doi.org/10.4149/gpb_2023013
- Silvestro S, Raffaele I, Quartarone A, et al. Innovative Insights into Traumatic Brain Injuries: Biomarkers and New Pharmacological Targets. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2372. <https://doi.org/10.3390/ijms25042372>
- Bouvier D, Oris C, Brailova M, et al. Interest of blood biomarkers to predict lesions in medical imaging in the context of mild traumatic brain injury. *Clin Biochem*. 2020;85:5-11. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.08.001>
- Sapin V, Gaulmin R, Aubin R, et al. Blood biomarkers of mild traumatic brain injury: State of art. *Neurochirurgie*. 2021;67(3):249-254. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2021.01.001>
- Bielanin JP, Metwally SAH, Paruchuri SS, et al. An overview of mild traumatic brain injuries and emerging therapeutic targets. *Neurochem Int*. 2024;172:105655. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2023.105655>
- Das S, Lee D, Sillitoe I, et al. Functional classification of CATH superfamilies: a domain-based approach for protein function annotation. *Bioinforma Oxf Engl*. 2015;31(21):3460-3467. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv398>
- Psochias F, Mavrovounis G, Stranjalis G, et al. GFAP and UCHL1 in Non-traumatic SAH: The Story thus Far. A Systematic Review of the Literature. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2024;23(11):1328-1344. <https://doi.org/10.2174/0118715273276472231116104549>
- Самойлов А.С., Балакин Е.И., Пустовойт В.И. Биомаркеры ишемии головного мозга (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(1):67-74. Samoylov AS, Balakin EI, Pustovoyt VI. Biomarkers of brain ischemia (review). *Drug development & registration*. 2024;13(1):67-74. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1478>
- Butkova TV, Malsagova KA, Nakhod VI, et al. Candidate Molecular Biomarkers of Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Biomolecules*. 2024;14(10):1283. <https://doi.org/10.3390/biom14101283>
- Marzano LAS, Batista JPT, de Abreu Arruda M, et al. Traumatic brain injury biomarkers in pediatric patients: a systematic review. *Neurosurg Rev*. 2022;45(1):167-197. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01588-0>
- Oris C, Kahouadji S, Bouvier D, et al. Blood Biomarkers for the Management of Mild Traumatic Brain Injury in Clinical Practice. *Clin Chem*. 2024;70(8):1023-1036. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvae049>
- Mastandrea P, Mengozzi S, Bernardini S. Systematic review and meta-analysis of observational studies evaluating glial fibrillary acidic protein (GFAP) and ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCHL1) as blood biomarkers of mild acute traumatic brain injury (mTBI) or sport-related concussion (SRC) in adult subjects. *Diagn Berl Ger*. 2025;12(1):1-16. <https://doi.org/10.1515/dx-2024-0078>

Поступила 01.11.2025

Received 01.11.2025

Принята к печати 25.11.2025

Accepted 25.11.2025

Болезнь Герстманна—Штраусслера—Шейнкера

© Елена Анатольевна Катунина^{1,2}, Илья Александрович Путятин², Михаил Борисович Долгушин¹, Ростислав Валерьевич Наделяев¹

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

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

Резюме

Прионные заболевания представляют собой группу редких нейродегенеративных заболеваний, диагностика которых часто затруднена из-за их выраженной фенотипической гетерогенности. Одной из генетических форм прионных протеинопатий является болезнь Герстманна—Штраусслера—Шейнкера (БГШШ). В статье приведено описание пациента с прогрессирующей мозжечковой атаксией и невыраженными когнитивными и поведенческими нарушениями, у которого была верифицирована БГШШ. Особенностью наблюдения является использование позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, позволившей выявить регионарные нарушения метаболизма в базальных ганглиях и мозжечке до появления изменений на МРТ и развернутой клинической картины. Обсуждаются трудности дифференциальной диагностики с другими нейродегенеративными заболеваниями, сопровождающимися когнитивными и мозжечковыми нарушениями, и важность включения прионных заболеваний в этот дифференциально-диагностический ряд.

Ключевые слова: прионные заболевания, болезнь Герстманна—Штраусслера—Шейнкера, ген PRNP, позитронно-эмиссионная томография, нейродегенеративные заболевания.

Информация об авторах:

Катунина Е.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5805-486X>; e-mail: elkatunina@mail.ru

Путятин И.А. — <https://orcid.org/0009-0009-2418-9577>; e-mail: iljaputyatin@yandex.ru

Долгушин М.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>; e-mail: dolgushin.m@fccps.ru

Наделяев Р.В. — <https://orcid.org/0009-0005-7367-9311>; e-mail: nadelaevr@gmail.com

Автор, ответственный за переписку: Катунина Е.А. — e-mail: elkatunina@mail.ru

Как цитировать:

Катунина Е.А., Путятин И.А., Долгушин М.Б., Наделяев Р.В. Болезнь Герстманна—Штраусслера—Шейнкера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):143–149. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126041143>

Gerstmann—Sträussler—Scheinker disease

© E.A. Katunina^{1,2}, I.A. Putyatin², M.B. Dolgushin¹, R.V. Nadelyaev¹

¹Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Prion diseases are a group of rare neurodegenerative diseases with a challenging diagnosis due to their phenotypic heterogeneity. One of the genetic forms of prion proteopathies is Gerstmann—Sträussler—Scheinker disease (GSSD). The article presents a clinical case of a patient with progressive cerebellar ataxia and mild cognitive and behavioral disorders who has been verified as having GSSD. The specific feature of the case was the use of positron emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose to identify regional metabolic disorders in the basal ganglia and cerebellum before the appearance of MRI changes and apparent clinical manifestations. The challenges of differential diagnosis with other neurodegenerative diseases associated with cognitive and cerebellar disorders, as well as the relevance of considering prion diseases in this differential diagnosis, are discussed.

Keywords: prion diseases, Gerstmann—Sträussler—Scheinker disease, PRNP gene, positron emission tomography, neurodegenerative diseases.

Information about the authors:

Katunina E.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5805-486X>; e-mail: elkatunina@mail.ru

Putyatin I.A. — <https://orcid.org/0009-0009-2418-9577>; e-mail: iljaputyatin@yandex.ru

Dolgushin M.B. — <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>; e-mail: dolgushin.m@fccps.ru

Nadelyaev R.V. — <https://orcid.org/0009-0005-7367-9311>; e-mail: nadelaevr@gmail.com

Corresponding author: Katunina E.A. — e-mail: elkatunina@mail.ru

To cite this article:

Katunina EA, Putyatina IA, Dolgushin MB, Nadelyaev RV, Gerstmann—Sträussler—Scheinker disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):143–149. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126041143>

Прионные заболевания человека представляют собой группу редких, быстро прогрессирующих и неизбежно заканчивающихся летальным исходом нейродегенеративных заболеваний. В их основе превращение нормального эндогенного прионного белка PrP^C (PrP — prion protein, C — от слова cellular, означает обычную, клеточную форму белка) с преимущественно α -спиральной структурой в аномальную форму белка — PrP^{Sc} (Sc от слова scrapie — прионное заболевание овец и коз) с преобладанием β -складчатой структуры и последующее прогрессирующее накопление патологического белка PrP^{Sc} в головном мозге [1, 2]. Физиологический белок PrP^C входит в состав клеточных мембран и играет важную роль в межклеточном взаимодействии, поддержании Ca²⁺ гомеостаза. Измененная, патологическая форма белка PrP^{Sc} играет роль катализатора, запуская цепную реакцию конформационного превращения нормального клеточного белка PrP^C в себе подобный прион. Патологический белок образует амилоидные волокна, которые формируются в бляшки, приводя к гибели нейронов, астроглиозу, образованию вакуолей и губчатой энцефалопатии различных отделов головного мозга.

В зависимости от этиологии прионные заболевания классифицируют на спорадические, генетические и приобретенные, составляющие приблизительно 85–90, 10–15 и <1% от числа всех случаев соответственно [3].

К спорадическим прионным протеинопатиям относится спорадическая болезнь Крейтцфельда—Якоба (БКЯ), имеющая достаточно сложную молекулярную классификацию, включающую 6 подтипов в зависимости от сочетания полиморфизма метионина/валина в кодоне 129 гена прионного белка (*PRNP*) и типа PrP [1, 4]. Как отдельный фенотип или иногда как отдельное спорадическое заболевание рассматривают недавно описанную вариабельную протеазочувствительную прионопатию. Причины спонтанного перехода нормальной формы белка PrP^C в инфекционную PrP^{Sc} в настоящее время неясны. К приобретенным формам относятся болезнь Куру, ятрогенная БКЯ и вариант БКЯ, вызываемый потреблением говядины, зараженной губчатой энцефалопатией крупного рогатого скота [4].

Особый интерес представляет спектр генетических форм прионных заболеваний, в основе которых лежат мутации в гене *PRNP*. Ген *PRNP* присутствует в геноме млекопитающих, птиц, рыб. У человека этот ген расположен на коротком плече 20-й хромосомы. Исторически выделяют 3 клинические формы: болезнь Герстманна—Штраусслера—Шейнкера (БГШШ), семейную форму БКЯ и фатальную семейную бессонницу. Однако эта классификация была разработана до открытия *PRNP*, и сегодня очевидно, что некоторые мутации этого гена, например нонсенс-мутации, вставки или делеции октапептидных повторов, не вписываются ни в одну из этих трех исторических категорий [3].

БГШШ в основном обусловлена точечными миссенс-мутациями в гене *PRNP*, наиболее частой из которых является замена пролина на лейцин в кодоне 102 (p.P102L) [5]. Клинически заболевание чаще всего проявляется подострой прогрессирующей атаксией, поведенческими изме-

нениями, к которым на более поздних стадиях присоединяются когнитивные нарушения [5].

Встречается БГШШ крайне редко — от 1 до 10 случаев на 100 млн человек [6], хотя ряд исследователей, например А. Тесаг и соавт. [7], сообщают о том, что заболевание может иметь большую распространенность — до 8 на 10 млн человек. Многие случаи могут быть не диагностированы из-за значительного фенотипического разнообразия БГШШ, затрудняющего постановку диагноза, особенно на ранних стадиях, что требует проведения сложной дифференциальной диагностики с широким спектром других нейродегенеративных болезней.

В связи с этим особый интерес представляют наблюдения, в которых удалось провести углубленное нейровизуализационное обследование, способное повысить точность дифференциальной диагностики, включая позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). В данной статье представляем описание семейного случая БГШШ, диагностированного на раннем этапе заболевания, с акцентом на трудности дифференциальной диагностики и с обсуждением роли различных методов исследования в комплексной оценке пациента.

Клинический случай

Пациент М., 41 года, азербайджанец, обратился амбулаторно в ФГБУ ФЦМН ФМБА России с жалобами на нарушение речи, а также на небольшую неустойчивость и неуверенность при ходьбе.

Трудности при выговаривании слов появились около 1 года назад, в возрасте 40 лет. В последние 3–4 мес отметил ухудшение походки. Речевые нарушения и изменения ходьбы постепенно прогрессировали и стали заметны для окружающих. Родственники также обратили внимание на появившуюся раздражительность и снижение концентрации внимания.

Семейный анамнез отягощен: у матери (заболела в 50 лет, смерть через 6 лет) и ее родного брата (заболел в 54 года, смерть через 7 лет) наблюдались прогрессирующие когнитивные нарушения с исходом в тяжелую деменцию, а также расстройства координации. У матери пациента был выставлен диагноз лобно-височной дегенерации (ЛВД). Диагноз дяди неизвестен.

В неврологическом статусе отмечались горизонтальный мелкоамашистый нистагм при взгляде в обе стороны, отсутствие конвергенции с обеих сторон. Объем движений глазных яблок по горизонтали и вертикали не изменен. Лицо симметрично. Легкая гипомимия. Тремор век. Язык по средней линии. Дизартрия. При глотании не поперхивается. Глоточный рефлекс не изменен. Речь маломодулированная. Говорит отдельными словами, развернутых предложений мало. Небольшая общая гипокинезия. Гипокинезии при выполнении моторных проб (сжатие-разжимание руки в кулак, сведение-разведение I—II пальцев кисти, ритмичное постукивание пяткой по полу) нет. Тремор в конечностях отсутствует. Мышечный тонус не изменен. Су-

хожильные и периостальные рефлексы симметричные, средней живости. Патологических рефлексов нет. Рефлексов орального автоматизма нет. Нарушений чувствительности не выявлено. Координаторные пробы правой рукой выполняет с промахиванием. Другие пробы на динамическую атаксию выполняет без изменений. В пробе Ромберга покачивается, в усложненной пробе Ромберга неустойчив. Походка на широкой базе, неустойчивая, при поворотах выраженное пошатывание. Функции тазовых органов контролирует. Артериальное давление в пределах нормы. Сон не нарушен.

При нейропсихологическом тестировании выявлены снижение внимания, трудности переключения с одного задания на другое. Сделал ошибки в тесте «буквы-цифры» и при серийном вычитании, при отсроченном воспроизведении воспроизвел 3 слова из 5. По Монреальской шкале оценки когнитивных функций — 26 баллов из 30. Сделал ошибки в тесте рисования часов (3 балла по 5-балльной оценке). Пробы на динамическую апраксию выполнил без ошибок.

Общеклинические анализы крови, мочи, электрокардиография без патологии. На МРТ от 08.2023 (обращался к врачу в связи с головной болью) очаговых изменений и атрофии нет.

С учетом выявленной у молодого пациента прогрессирующей когнитивной дисфункции с отягощенным семейным анамнезом по деменции, легких экстрапиримидных симптомов и атаксических расстройств в первую очередь следовало исключить наличие ЛВД. В связи с этим пациенту было рекомендовано выполнение ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ, далее — ФДГ-ПЭТ), совмещенной с МРТ с индукцией магнитного поля 3,0 Тл (рис. 1 на цв. вклейке).

По данным нейровизуализации — в белом веществе полушарий определяются единичные перивентрикулярные и субкортикальные очаги, вероятно, сосудистого генеза. Мозолистое тело нормальной толщины и структуры. Кора без особенностей. Базальные ядра не изменены. Височные доли симметричны. Гиппокампы сформированы правильно, обычных размеров, симметричны, сигнальные характеристики не изменены, энторинальная кора не изменена. Свод мозга и сосцевидные тела симметричны, не изменены. Гипоталамус обычной структуры.

Срединные структуры мозга не смещены. Желудочковая система не расширена, боковые желудочки симметричны, водопровод головного мозга не изменен. Конвексительные пространства не расширены. Пластинка четверохолмия не изменена. Мозжечок нормальной структуры и объема, верхние и средние ножки мозжечка не изменены, в мостомозжечковых углах дополнительных образований не выявлено. Миндалины мозжечка расположены на уровне большого затылочного отверстия. Ствол мозга нормальной структуры и объема. Отношение площади среднего мозга к мосту = 0,25.

На ПЭТ-МРТ выявлено снижение метаболической активности коркового вещества полушарий мозжечка (до 1,2 SD (стандартное отклонение) справа и до 0,61 SD слева); снижение метаболической активности в хвостатых ядрах (до 0,80 SD с двух сторон).

Полученные данные ПЭТ-МРТ позволили исключить ЛВД, а также болезнь Альцгеймера (БА). Следующим этапом было исследование ДНК методом клинического парно-концевого секвенирования — панель «Нейродегенера-

тивные заболевания». В результате секвенирования была выявлена миссенс-мутация с.305C>T (p.P102L) гена прионного белка *PRNP*. Данная мутация является мажорной и ранее неоднократно была описана в семьях с БГШШ.

С учетом выявленной характерной мутации в гене *PRNP*, клинической картины и данных ПЭТ-МРТ, свидетельствующих о вовлечении мозжечка, диагностирован фенотипический вариант прионного заболевания — БГШШ.

Обсуждение

БГШШ получила свое название в честь авторов, представивших в 1936 г. детальное клинико-патоморфологическое описание нескольких случаев заболевания, выявленных в одной австрийской семье [8]. Ранее отдельные клинические наблюдения членов этой же семьи были опубликованы L. Dimitz в 1912 г. и J. Gerstmann в 1928 г. [6].

Основными патоморфологическими признаками БГШШ считаются крупные PrP-иммунореактивные мультицентрические амилоидные бляшки в мозжечке, коре головного мозга и подкорковых структурах [9]. Характерны глиоз и патология тау-белка в виде нейрофибриллярных клубков и дистрофических нейритов [9]. Характер патоморфологических изменений, однако, отличается значительной вариативностью, даже при одинаковых мутациях. В зависимости от клинического фенотипа может преимущественно поражаться мозжечок и/или кора головного мозга [10], хотя такая четкая связь подтверждается не всеми исследованиями [11]. Амилоидоз обычно сопровождается губчатыми изменениями небольшой выраженности или даже их отсутствием, но у некоторых пациентов, чаще с мутацией P102L, или у пациентов с БКЯ-подобным фенотипом заболевания он сочетается с тяжелой губчатой дегенерацией [9].

В описанном нами случае причиной заболевания является мутация p.P102L. Это первая точечная мутация, описанная при прионном заболевании [12]. Она же является наиболее частой при БГШШ, обнаруженной в том числе у членов семьи, описанной J. Gerstmann и соавт. [13]. По частоте за ней следуют мутации p.A117V и p.P105L. Всего же не менее 30 точечных мутаций и более редких вставок октапептидных повторов связаны с БГШШ. Распределение и частота мутаций *PRNP*, связанных с БГШШ, варьирует в зависимости от географического региона. В европейской популяции чаще всего встречаются p.F198S и p.A117V, а мутация p.P105L характерна для восточноазиатской популяции, особенно для японцев [5].

Заболевание может дебютировать в разном возрасте (описаны случаи в диапазоне 13—75 лет), обычно на пятом-шестом десятилетиях [3, 5]. Как отмечалось выше, для типичного течения заболевания характерны прогрессирующая с начала болезни атаксия и когнитивные нарушения, присоединяющиеся несколько позже и усугубляющиеся по мере ее течения [8].

К частым проявлениям БГШШ относятся признаки поражения нижних мотонейронов с арефлексией и мышечной слабостью, расстройства чувствительности в нижних конечностях, в том числе дизестезия и гиперестезия. Примерно у $1/2$ пациентов наблюдаются паркинсонизм и тяжелые психические симптомы, такие как изменение личности, бред, паранойя и зрительные галлюцинации [5, 11]. Согласно анализу Z. Chen и соавт. [5], примерно у 30% па-

циентов нарушения походки были единственным симптомом в начале заболевания, у 15,9% — наблюдались изолированные когнитивные проявления, а у 7,7% — заболевание началось с парестезий или слабости в конечностях. В отличие от БКЯ миоклонии, акинетический мутизм встречаются сравнительно редко. В литературе есть описания при БГШШ и других проявлений, существенно усложняющих диагностику, например надъядерного паралича взора [14], прогрессирующей тугоухости и потери зрения [15] и генерализованной дистонии [11].

Разнообразие клинических проявлений при БГШШ лишь частично определяется конкретной мутацией. Так, А. Tesag и соавт. [7] на основании анализа 94 случаев БГШШ только с мутацией P102L выделили 4 клинических фенотипа: 1) типичная форма БГШШ (более 1/2 всех пациентов); 2) БГШШ с арефлексией и парестезиями, с более поздним развитием атаксии и деменции; 3) БКЯ-подобная БГШШ, с ранним началом деменции и атаксии и очень быстрым прогрессированием; и 4) БГШШ с «чистой» деменцией, при которой когнитивный дефицит манифестирует рано, атаксия развивается позже, а течение заболевания отличается более медленным прогрессированием. При других мутациях определенные симптомы могут быть более характерны. Так, в семьях с мутацией P105L в клинической картине может доминировать спастический парапарез, а при мутации A117V часто задолго до появления неврологических признаков и симптомов наблюдаются поведенческие расстройства — перепады настроения, агрессивное поведение и паранойя [3, 16]. Средняя продолжительность жизни от появления симптомов до смерти составляет 4–5 лет, поэтому предложено относить БГШШ к прионным заболеваниям с медленным течением, в отличие от, например, быстро протекающих БКЯ и фатальной семейной бессонницы [3, 5].

По-видимому, более чем у 90% пациентов имеется семейный анамнез БГШШ [5], но описаны и случаи с мутациями *de novo* [17]. Необычной является часто встречающаяся внутрисемейная вариабельность клинической картины. Показателен случай одной бразильской семьи, в которой у 2 пациентов наблюдалась быстро прогрессирующая деменция, а у 3 — преимущественно атактический фенотип. Более того, возраст, в котором у матери и дочери в этой семье началось заболевание, различался на 39 лет [18]. Причины этого изучены недостаточно. Наиболее обсуждаемыми возможными факторами является полиморфизм в кодоне 129 гена *PRNP* (метионин/валин), влияющий на клинический фенотип и возраст дебюта, а также наличие обладающих различными свойствами штаммов PrP [18].

На рис. 2 представлены наиболее частые диагнозы, устанавливаемые пациентам с БГШШ на этапе первичного осмотра, а также признаки, способные помочь в проведении дифференциальной диагностики. Следует учитывать, что предлагаемые признаки характерны преимущественно для классических фенотипов заболевания, тогда как при атипичном течении ключевое значение может иметь наличие в семье случаев атаксии и/или необъяснимой деменции. В описываемом нами случае течение заболевания скорее типичное, но наблюдаемое на тех стадиях, когда ведущей в неврологическом статусе является мозжечковая атаксия, а начинающиеся когнитивные и поведенческие нарушения могли остаться незамеченными. Привлек внимание семейный анамнез — указание на нейродегенеративное заболевание у 2 родственников по материнской линии

с прогрессирующими когнитивными нарушениями, нарушениями координации и выставленный у матери (вероятно, ошибочно) диагноз ЛВД. В подобных случаях представляется обоснованным добавлять БГШШ в ряд дифференциальной диагностики с другими нейродегенерациями.

Диагностика прионных заболеваний в настоящее время является не до конца решенным вопросом. Обнаружение в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) двух белков массой 30 кДа, позднее идентифицированных как представители семейства 14-3-3 [19], стало значительным шагом в области разработки диагностических тестов. Однако белок 14-3-3, а также ряд позднее обнаруженных молекул, таких как *t-tau* (общий тау) и α -синуклеин, являются суррогатными маркерами нейроаксонального повреждения, их повышение в ЦСЖ отражает неспецифический процесс массивной нейрональной гибели и может наблюдаться не только при прионных заболеваниях, но и при целом спектре неврологических патологий, включая другие нейродегенеративные заболевания [20]. Особое значение имеет проблема чувствительности данных маркеров в отношении генетических форм прионных заболеваний. Если для спорадической БКЯ белок 14-3-3 и *t-tau* продемонстрировали сравнительно высокую диагностическую ценность [20], то для генетических форм прионных болезней (как правило, за исключением генетической БКЯ) их чувствительность существенно снижается, составляя при БГШШ для белка 14-3-3 только 29,4% на основе анализа 51 случая, а для *t-tau* — 59,3% на основе 27 случаев [5].

К современным методам прижизненной лабораторной диагностики прионных заболеваний относится метод RT-QUIC (Real-Time Quaking-Induced Conversion, вибрационно-индуцированная конверсия в режиме реального времени), основанный на «затравочной» амплификации белков. В присутствии содержащегося в образце PrP^{Sc} PrP-субстрат (обычно полученный рекомбинантным способом или из мозга здорового грызуна) подвергается конформационному переходу с образованием амилоидных фибрилл, детектируемых с помощью флуоресценции при добавлении теофлавина Т [2, 21].

Чувствительность RT-QUIC ЦСЖ при спорадической БКЯ варьирует в разных исследованиях в пределах 72–89%, но имеет специфичность, близкую к 100% [21]. Помимо ЦСЖ, перспективными источниками материала рассматриваются слизистая оболочка обонятельного эпителия и кожа [21]. Модификация метода второго поколения, IQ-CSF, использующая усеченный PrP хомяка, характеризуется большей чувствительностью [21].

Хотя в ранних работах по применению RT-QUIC у пациентов с БГШШ сообщалось о чувствительности метода в 90%, в последующих статьях использование как RT-QUIC, так и IQ-CSF давало более низкие показатели [22, 23]. Так, в исследовании М. Schmitz и соавт. [22] использование RT-QUIC дало положительные результаты у 6 из 14 пациентов с мутацией P102L и ни у одного из 3 пациентов с мутацией P105T. В будущем чувствительность метода может быть повышена при использовании альтернативных рекомбинантных субстратов.

Многие инструментальные методы также могут не обладать достаточной диагностической ценностью в отношении БГШШ. Встречаемость на ЭЭГ периодических комплексов острых волн, характерных для БКЯ, при БГШШ низкая и, по данным анализа 172 записей ЭЭГ, встречается в 12,8% случаев [5].

Симптомы БГШШ	Дифференциальный диагноз	Признаки, которые позволяют заподозрить БГШШ (носят вероятностный характер)	+ Семейный анамнез
Частые (>70%)	Спинаocerebellарная атаксия	При БГШШ — более быстрое течение, раннее постепенное присоединение когнитивных нарушений, другие (например, экстрапирамидные) симптомы (но гетерогенность СЦА затрудняет дифференциальный диагноз)	
Атаксия (преимущественно в нижних конечностях) Когнитивные нарушения Нарушения речи	Лобно-височная деменция	При БГШШ — обычно дебют с мозжечковой атаксии и нарушений речи с последующим присоединением когнитивных и поведенческих нарушений	
Нечастые (30—70%)	Болезнь Альцгеймера (учитывая возраст, чаще с ранним дебютом)	При БГШШ больше характерны мульдомонные, а не преимущественно амнестические когнитивные нарушения, сочетание симптомов (атаксия, пирамидные, экстрапирамидные нарушения)	
Бульбарные симптомы Психические симптомы Пирамидные нарушения Аномальные движения глаз Паркинсонизм Снижение/отсутствие сухожильных рефлексов	Болезнь Крейтцфельда—Якоба	При БГШШ — чаще более постепенное начало и медленное прогрессирование, редко встречаются быстро прогрессирующая деменция, миоклонии	
Редкие (<30%)	МСА — мозжечковый тип	При БГШШ — экстрапирамидная и вегетативная симптоматика, как правило, вторичны по отношению к атаксии и когнитивным нарушениям, а при МСА являются ведущими в клинической картине	
Слабость в конечностях Миоклонус Вегетативная дисфункция Мутизм	Наследственная спастическая паралич	Затруднена дифференциальная диагностика с «комплексными» формами — при БГШШ чаще ранняя прогрессирующая атаксия, когнитивное снижение, экстрапирамидные симптомы	

Рис. 2. Клинические признаки и ключевые ориентиры для дифференциальной диагностики БГШШ.

В левой части рисунка — встречающиеся при БГШШ симптомы. Частота приведена в соответствии с [5]. В правой части рисунка — часто выставляемые пациентам с БГШШ ошибочные диагнозы (по [5]) и признаки, которые могут помочь в дифференциальной диагностике этих заболеваний и БГШШ. БГШШ — болезнь Герстманна—Штраусслера—Шейнкера, СЦА — спиноцереbellарная атаксия, МСА — мультисистемная атрофия.

Fig. 2. Clinical presentation and key features for GSSD differential diagnosis.

On the left, GSSD symptoms are listed. The frequency is given in accordance with [5]. On the right, often erroneous diagnoses are provided (according to [5]), along with signs that can help in the differential diagnosis of these conditions and GSSD. БГШШ — Gerstmann—Sträussler—Scheinker disease; СЦА — spinocerebellar ataxia, МСА — multisystem atrophy.

МРТ у пациентов с БГШШ может либо не обнаруживать изменений, как в описанном нами случае, особенно на ранних стадиях заболевания, либо обнаруживать неспецифические атрофические изменения. По данным исследования [17], только атрофия коры головного мозга и/или мозжечка обнаруживалась у 42,9% пациентов БГШШ. Характерные для БКЯ изменения МРТ в виде гиперинтенсивности таламусов, базальных ядер, реже коры больших полушарий в режиме T2-FLAIR и на диффузионно взвешенных изображениях встречаются редко — у приблизительно 20,6% пациентов [17].

Радионуклидные исследования, в частности ФДГ-ПЭТ, выявляющая регионарные нарушения метаболизма глюкозы, могут быть более чувствительны на ранних этапах заболевания, однако на сегодняшний день имеются лишь единичные описания характерных для БГШШ изменений при использовании этого метода [24—28]. Наиболее часто гипометаболизм отмечается в стриатуме и/или таламусе [25, 28], теменно-височных и лобных областях [24—28]. В серии случаев М. Yoshimura и соавт. [27] (мутация P102L) ФДГ-ПЭТ выявила мозаичный тип снижения метаболизма в коре головного мозга. У 3 из 5 пациентов обнаружено снижение поглощения глюкозы в лобных долях, значительное снижение поглощения глюкозы наблюдалось и в предклинье. Однако снижение поглощения глюкозы мозжечком было обнаружено только у 2 пациентов. Действительно, метаболизм в мозжечке варьирует и может оказаться неизменным даже при клинически выраженной мозжечковой атаксии [25, 26]. В то же время наш клинический пример демонстрирует, что ПЭТ-МРТ может выявлять патологи-

ческие изменения в мозжечке и базальных ганглиях еще до полной манифестации клинических проявлений, что расширяет возможности ранней диагностики заболевания.

Учитывая отложение при БГШШ крупных амилоидных бляшек, в настоящее время изучается возможность использования связывающихся с ними индикаторов при проведении ПЭТ-исследований [28].

Таким образом, развивающиеся возможности лабораторных и инструментальных методов могут оказать помощь в диагностике крайне редких форм нейродегенеративных заболеваний, к которым относится БГШШ. Ниже представлена **таблица**, суммирующая изменения при БГШШ при основных лабораторно-инструментальных методах и потенциальные трудности с дифференциальным диагнозом. Тем не менее подтверждение мутаций в гене прионного белка все еще является основным методом диагностики и имеет решающее значение, особенно в случаях, когда семейный анамнез неизвестен или в семейном анамнезе не указана характерная мутация.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Катунина Е.А., Путятин И.А.; сбор и обработка материала — Катунина Е.А., Долгушин М.Б., Наделяев Р.В.; написание текста — Путятин И.А., Катунина Е.А.

Authors contribution: study design and concept — Katunina E.A., Putyat I.A.; data collection and processing — Katunina E.A., Dolgushin M.B., Nadelyaev R.V.; text writing — Putyat I.A., Katunina E.A.

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

Лабораторно-инструментальные методы при БГШШ: характерные изменения и их дифференциальная значимость

Laboratory and instrumental methods for GSSD: typical findings and their differential diagnosis value

Метод	Частота положительных показателей при БГШШ	Диагностические пересечения
14-3-3 в ЦСЖ	29,4% [5]	Сравнительно высокая чувствительность при спорадической БКЯ (около 86,7%) [2], специфичность около 88,1% [2] Может быть положителен при энцефалитах, паранеопластических синдромах, злокачественных новообразованиях ЦНС и в меньшей степени при сосудистой деменции/инсульте или нейродегенеративных заболеваниях (БА, БДТЛ) [20]
t-tau в ЦСЖ	59,3% [5]	Сравнительно высокая чувствительность при спорадической БКЯ (около 85,8%) [2], специфичность около 86,5% [2] Может быть положителен при злокачественных новообразованиях ЦНС, реже энцефалитах, сосудистой деменции и БА [20]
RT-QUIC ЦСЖ	25,0% [5]	В первую очередь метод диагностики БКЯ — чувствительность варьирует в пределах 72—89%. Специфичность, близкая к 100% [21] Ложноположительные результаты крайне редки (напр., паранеопластические синдромы) [20]
ЭЭГ	Замедление фоновой активности — 47,1% Периодические комплексы острых волн — 12,8% (выше при БКЯ-подобном фенотипе — 30,8%) [5]	Периодические комплексы острых волн типичны для спорадической БКЯ (чувствительность около 59,6%) [2] Могут наблюдаться также при БА, БДТЛ, токсико-метаболических и аноксических энцефалопатиях, ПМЛ, энцефалопатии Хашимото [2]
MPT	Атрофия на MPT: — Головной мозг — 41,1% — Мозжечок — 38,6% Гиперинтенсивность на DWI (кора и/или базальные ганглии) — 22% [5]	В целом неспецифично. Атрофия мозжечка в первую очередь требует исключения МСА-С и СЦА Гиперинтенсивность при MPT T2-FLAIR и DWI — исключения БКЯ
ФДГ-ПЭТ	Вариабельный гипометаболизм в базальных ганглиях и/или таламусе, в лобно-височных и теменных отделах (до 87,5%) Гипометаболизм в мозжечке — 37,5% [5, 24—28]	При БКЯ гипометаболизм вариабелен в различных зонах головного мозга в зависимости от вовлекаемых в патологический процесс областей и может быть аналогичен БГШШ Гипометаболизм в лобно-височных отделах может имитировать ЛВД Теменно-височный паттерн, гипометаболизм в угловой извилине, предклинье и задней поясной коре может имитировать БА (при БА метаболизм в базальных ганглиях, таламусе, мосту и мозжечке относительно сохранен) Гипометаболизм в префронтальной коре, хвостатом ядре, таламусе может имитировать ПНП (при ПНП наблюдается гипометаболизм в среднем мозге и возможен относительно повышенный метаболизм в височно-затылочных областях и мозжечке) [29] Гипометаболизм в мозжечке затрудняет дифференциальную диагностику с СЦА и МСА-С (При МСА-С — преимущественно гипометаболизм в мозжечке и путамене [29], при СЦА — в мозжечке, но описаны различные паттерны, особенно при СЦА [30])

Примечание. БГШШ — болезнь Герстманна—Штраусслера—Шейнкера, БКЯ — болезнь Крейтцфельда—Якоба, СЦА — спинocerebellar атаксия, МСА-С — мультисистемная атрофия тип С, БА — болезнь Альцгеймера, БДТЛ — болезнь диффузных телец Леви, ПМЛ — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, ПНП — прогрессирующий надъядерный паралич, DWI — диффузионно-взвешенные изображения.

Note. БГШШ — Gerstmann—Sträussler—Scheinker disease; БКЯ — Creutzfeldt—Jakob disease; СЦА — spinocerebellar ataxia; МСА-С — multisystem atrophy type C; БА — Alzheimer's disease; БДТЛ — diffuse Lewy body disease; ПМЛ — progressive multifocal leukoencephalopathy; ПНП — progressive supranuclear palsy; DWI — diffusion-weighted images.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ritchie DL, Smith C. Pathological spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Pathology*. 2025;57(2):196–206. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2024.09.005>
- Tee BL, Geschwind MD. Prion Diseases. In: Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Newman NJ. *Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice*, 8th Edition. Elsevier Inc.; 2022;1430–1451. ISBN 978-0323642613.
- Kim MO, Takada LT, Wong K, et al. Genetic PrP Prion Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(5):a033134. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033134>
- Will RG, Ironside JW. Sporadic and Infectious Human Prion Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(1):a024364. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024364>
- Chen Z, Kong Y, Zhang J, et al. Genetic and pathological features encipher the phenotypic heterogeneity of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Neurobiol Dis*. 2024;195:106497. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2024.106497>
- Liberski PP. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Adv Exp Med Biol*. 2012;724:128–137. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0653-2_10
- Tesar A, Matej R, Kukal J, et al. Clinical Variability in P102L Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome. *Ann Neurol*. 2019;86(5):643–652. <https://doi.org/10.1002/ana.25579>
- Gerstmann J, Sträussler E, Scheinker J. Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z Neurol*. 1936;154:736–62.
- Collins S, McLean CA, Masters CL. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *J Clin Neurosci*. 2001;8(5):387–397. <https://doi.org/10.1054/jocn.2001.0919>
- Budka H, Aguzzi A, Brown P, et al. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathol*. 1995;5(4):459–466. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1995.tb00625.x>
- Webb TE, Poulter M, Beck J, et al. Phenotypic heterogeneity and genetic modification of P102L inherited prion disease in an international series. *Brain*. 2008;131(Pt 10):2632–2646. <https://doi.org/10.1093/brain/awn202>
- Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, et al. Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Nature*. 1989;338(6213):342–345. <https://doi.org/10.1038/338342a0>
- Kretschmar HA, Honold G, Seitelberger F, et al. Prion protein mutation in family first reported by Gerstmann, Sträussler, and Scheinker. *Lancet*. 1991;337(8750):1160. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92826-n](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92826-n)
- Ufkes NA, Woodard C, Dale ML. A case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) disease with supranuclear gaze palsy. *J Clin Mov Disord*. 2019;6:7. <https://doi.org/10.1186/s40734-019-0082-1>
- Keuss SE, Ironside JW, O'Riordan J. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with atypical presentation. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017220907. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220907>
- Ghetti B, Piccardo P, Zanusso G. Dominantly inherited prion protein cerebral amyloidosis — a modern view of Gerstmann-Sträussler-Scheinker. *Handb Clin Neurol*. 2018;153:243–269. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63945-5.00014-3>
- Kang MJ, Suh J, An SS, et al. Pearls & Oy-sters: Challenging diagnosis of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease: Clinical and imaging findings. *Neurology*. 2019;92(2):101–103. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006730>
- Smid J, Studart AN, Landemberger MC, et al. High phenotypic variability in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(6):331–338. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170049>
- Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med*. 1996;335(13):924–930. <https://doi.org/10.1056/NEJM199609263351303>
- Lattanzio F, Abu-Rumeileh S, Franceschini A, et al. Prion-specific and surrogate CSF biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic accuracy in relation to molecular subtypes and analysis of neuropathological correlates of p-tau and Aβ42 levels. *Acta Neuropathol*. 2017;133(4):559–578. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1683-0>
- Ascari LM, Rocha SC, Gonçalves PB, et al. Challenges and Advances in Antemortem Diagnosis of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:585896. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.585896>
- Schmitz M, Villar-Piqué A, Hermann P, et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers in genetic prion diseases. *Brain*. 2022;145(2):700–712. <https://doi.org/10.1093/brain/awab350>
- Franceschini A, Baiardi S, Hughson AG, et al. High diagnostic value of second generation CSF RT-QuIC across the wide spectrum of CJD prions. *Sci Rep*. 2017;7(1):10655. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10922-w>
- Areškeviciute A, Melchior LC, Broholm H, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease in a Woman Married Into a Gerstmann-Sträussler-Scheinker Family: An Investigation of Prions Transmission via Microchimerism. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2018;77(8):673–684. <https://doi.org/10.1093/jnen/nly043>
- Hama Y, Saitoh Y, Imabayashi E, et al. 18F-THK5351 positron emission tomography imaging for Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *J Neurol Sci*. 2022;441:120379. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120379>
- Park MJ, Jo HY, Cheon SM, et al. A case of gerstmann-sträussler-scheinker disease. *J Clin Neurol*. 2010;6(1):46–50. <https://doi.org/10.3988/jcn.2010.6.1.46>
- Yoshimura M, Yuan JH, Higashi K, et al. Correlation between clinical and radiologic features of patients with Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu). *J Neurol Sci*. 2018;391:15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.05.012>
- Kepe V, Ghetti B, Farlow MR, et al. PET of brain prion protein amyloid in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Brain Pathol*. 2010;20(2):419–430. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2009.00306.x>
- Teune LK, Bartels AL, de Jong BM, et al. Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases. *Mov Disord*. 2010;25(14):2395–2404. <https://doi.org/10.1002/mds.23291>
- Kao YH, Cheng M, Velakoulis D, et al. Brain hypometabolism in rare genetic neurodegenerative disease: Niemann-Pick disease type C, spinocerebellar ataxia and Huntington disease assessed by FDG PET. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2021;9(2):167–172. <https://doi.org/10.22038/AOJNMB.2020.52511.1362>

Поступила 19.01.2026

Received 19.01.2026

Принята к печати 20.01.2026

Accepted 20.01.2026

DCX-ассоциированная лиссэнцефалия

© Римма Габдульбаровна Гамирова^{1, 2}, Юлия Игоревна Сидорова¹, Юлия Римовна Юлбарисова¹

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

²ООО «ДИОН МЕДИКАЛ ГРУПП», Многопрофильный медицинский комплекс Millenium Clinic, Казань, Россия

Резюме

Проанализирован клинический случай заболевания мальчика с лиссэнцефалией, у которого по результатам молекулярно-генетического анализа секвенирования нового поколения (NGS) была выявлена патогенная мутация в гене *DCX*. Описаны клинические проявления заболевания пациента, особенности когнитивного развития, результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга и электроэнцефалографии. Далее представлен систематический обзор клинических, нейровизуализационных и нейрофизиологических особенностей лиссэнцефалии, характерных для мутации в гене *DCX*. В наукометрических базах PubMed и Google Scholar произведен поиск публикаций, содержащих информацию о клинических случаях *DCX*-ассоциированных заболеваний с последующим отбором статей по протоколу PRISMA. Наиболее часто встречаемыми клиническими симптомами являются субкортикальная лентовидная гетеротопия, эпилепсия и интеллектуальная недостаточность.

Ключевые слова: *DCX*, даблкортин, лиссэнцефалия, пахигирия, магнитно-резонансная томография, электроэнцефалография.

Информация об авторах:

Гамирова Р.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-8582-592X>; e-mail: r-gamirov@mail.ru

Сидорова Ю.И. — <https://orcid.org/0009-0000-0684-4675>; e-mail: rokama@mail.ru

Юлбарисова Ю.Р. — <https://orcid.org/0009-0002-6824-5947>; e-mail: julia29200101@gmail.com

Автор, ответственный за переписку: Гамирова Р.Г. — e-mail: r-gamirov@mail.ru

Как цитировать:

Гамирова Р.Г., Сидорова Ю.И., Юлбарисова Ю.Р. *DCX*-ассоциированная лиссэнцефалия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):150–156. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126041150>

DCX-associated lissencephaly

© R.G. Gamirova^{1, 2}, Yu.I. Sidorova¹, Yu.R. Yulbarisova¹

¹Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

²DION Medical Group LLC (Millenium Clinic), Kazan, Russia

Abstract

We present a clinical case of a boy with lissencephaly and a pathogenic mutation in the *DCX* gene, detected by a molecular genetic test using next-generation sequencing (NGS). The clinical presentation, cognitive development features, and results of magnetic resonance imaging of the brain and electroencephalography are described. Also, a systematic review of the clinical, neuroimaging, and neurophysiological features of lissencephaly typical for the *DCX* gene mutation is provided. The citation databases PubMed and Google Scholar were searched for publications on clinical cases of *DCX*-associated diseases, and papers were selected according to the PRISMA protocol. The most common clinical symptoms are subcortical band heterotopia, epilepsy, and intellectual disability.

Keywords: *DCX*, doublecortin, lissencephaly, pachygyria, magnetic resonance imaging, electroencephalography.

Information about the authors:

Gamirova R.G. — <https://orcid.org/0000-0002-8582-592X>; e-mail: r-gamirov@mail.ru

Sidorova Yu.I. — <https://orcid.org/0009-0000-0684-4675>; e-mail: rokama@mail.ru

Yulbarisova Yu.R. — <https://orcid.org/0009-0002-6824-5947>; e-mail: julia29200101@gmail.com

Corresponding author: Gamirova R.G. — e-mail: r-gamirov@mail.ru

To cite this article:

Gamirova R.G., Sidorova Yu.I., Yulbarisova Yu.R. *DCX*-associated lissencephaly. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):150–156. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126041150>

Лиссэнцефалия — это тяжелое нарушение развития коры головного мозга, характеризующееся уменьшением количества извилин и нарушением слоистой структуры коры. Это состояние возникает вследствие дефектов миграции нейронов во время эмбрионального развития [1]. Распространенность лиссэнцефалии от 1/100 000 до 4/100 000 новорожденных [2].

В последние годы значительный прогресс в молекулярной генетике позволил идентифицировать более 30 генов, связанных с лиссэнцефалией [3], включая гены, кодирующие структурные белки микротрубочек, и белки, связанные с микротрубочками (англ.: Microtubule Associated Proteins, MAPs). Особое внимание уделяется тубулинопатиям — группе заболеваний, вызванных мутациями в генах тубулина, таких как *TUBA1A*, *TUBB2A*, *TUBB3*, которые приводят к нарушению структуры и функции микротрубочек [4]. Большинство случаев лиссэнцефалии вызвано гетерозиготными патогенными вариантами в *LIS1* и *TUBA1A*. Мутации в изоформах тубулина часто вызывают нарушение миграции нейронов [5]. Эти мутации приводят к утолщению корковой пластинки с дефектами в слоистости нейронов и уменьшению гирификации или складчатости коры [6]. Кроме мутаций в генах *LIS1*, *TUBA1A* [7], согласно данным литературы, лиссэнцефалия наиболее часто ассоциирована с патогенными вариациями в генах *DCX* [8], *YWHAЕ* [9], *ARX* [10], *RELN* [11] и *VLDLR* [12].

Ген *DCX* расположен в q22.3-q23 на X-хромосоме (X-linked lissencephaly, OMIM #300067), и мутации в *DCX* вызывают широкий спектр нарушений дифференциации ткани головного мозга вследствие аномального развития одноименного белка, который в норме участвует в миграции нейронов в процессе эмбрионального развития, что вызывает формирование «гладкого мозга». В тяжелых случаях это проявляется различной степенью пахирии или агирии.

Поскольку *DCX* находится на X-хромосоме, гемизиготные мутации у пациентов мужского пола обычно вызывают классическую лиссэнцефалию, более тяжелые симптомы нарушения развития, когнитивные, двигательные нарушения и эпилепсию, в то время как гетерозиготные мутации у женщин — широкий спектр фенотипов: от субкортикальной лентовидной гетеротопии (англ.: Subcortical Band Heterotopia, SBH) до незначительной кортикальной дисплазии [13]. Фенотипические различия между пациентами мужского и женского полов с мутациями *DCX* объясняются инактивацией X-хромосомы у женщин: нейроны, несущие патологически измененный ген на инактивированной X-хромосоме, формируют нормальную кору; тогда как нейроны с неинактивированной мутированной X-хромосомой образуют гетеротопическое серое вещество. Субкортикальная лентовидная гетеротопия (СЛГ) — это мальформация головного мозга, определяемая как симметричные двусторонние полосы гетеротопированного серого вещества, расположенные глубоко в белом веществе, между корой и боковыми желудочками [14, 15]. Нормальный корковый слой и нижележащий гетеротопированный корковый слой, разделенный белым веществом, придает вид «двойной коры» [15]. Фенотип пациентов с СЛГ варьирует в широких пределах: от практически нормального состояния до тяжелых нарушений двигательного и/или психоречевого развития [16]. У мужчин единственная копия мутированного гена *DCX* влияет на все развивающиеся корковые нейроны, что приводит к классической лиссэнцефалии.

Преимущественная локализация пахирии у пациентов с мутациями в гене *DCX* — в лобной доле, тогда как му-

тации гена *LIS1*, например, чаще связаны с заднепередним градиентом поражения [17].

Хотя лиссэнцефалию можно диагностировать внутриутробно, так как речь идет об эмбрионально нарушенной миграции нейронов и дифференциации слоев головного мозга, пациенты часто остаются без диагноза до тех пор, пока не обращаются к врачу с нарушениями развития или поведения. Корреляция генетических данных с нейровизуализационными и клиническими находками позволяет улучшить диагностику и прогнозирование течения заболевания [18]. Но вопрос, насколько специфичными являются признаки заболевания по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и можно ли поставить или заподозрить диагноз только на основании анализа клинической картины и данных нейровизуализации, пока остается открытым.

Цель исследования — выявить основные клинические, нейровизуализационные и нейрофизиологические признаки, характерные для пациентов с *DCX*-ассоциированной лиссэнцефалией.

Представлено описание собственного клинического случая (пациент, получающий лечение в Millenium Clinic Казани). Анализ всех доступных в настоящее время в литературе клинических случаев пациентов с мутациями в гене *DCX* объединен с анализом информации, имеющейся по данному пациенту, определены наиболее частые и значимые клинические симптомы.

Далее для реализации поставленной цели в наукометрических базах PubMed и Google Scholar произведен поиск публикаций, содержащих информацию о клинических случаях *DCX*-ассоциированных заболеваний, по ключевым словам: *DCX*, *doublecortin*, *lissencephaly*, *pachygyria*, *MRI* — с последующим отбором статей по протоколу PRISMA с исключением дубликатов или публикаций, не содержащих достаточно информации. Далее оценке были подвергнуты статьи, включающие данные о пациентах с подтвержденными патогенными мутациями в гене *DCX*, где содержалась информация в том числе о клинических проявлениях, результатах проведенной МРТ и ЭЭГ.

После проведенного анализа были получены данные, сгруппированные по особенностям клинических проявлений, результатов МРТ и других проявлений.

Описание собственного клинического случая

Пациент К., мальчик, 10 лет.

Перинатальный анамнез: ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне многоводия и анемии. Роды срочные на 41-й неделе, самостоятельные с оценкой по шкале Апгар 8—9 баллов, вес при рождении 3564 г. Наследственный анамнез не отягощен. Развитие моторных навыков: начал держать голову в 2 мес, сидеть в 7 мес, ходить в 1 год и 4 мес. Состоит на учете у хирурга по поводу долихоцефалии, наблюдается у окулиста по поводу астигматизма.

С 3-летнего возраста наблюдался у невролога с жалобами на задержку психоречевого развития, повторные эпилептические приступы, гиперактивность, тревожность, поведенческие особенности.

Первый приступ с утратой сознания и тонико-клоническими судорогами произошел в возрасте 4 лет на фоне ротавирусной инфекции с повышением температуры до 38,6 °С. Родители также описывали «стеклянные глаза», цианоз лица, заведение глазных яблок вверх, постприступный сон,

длительность приступа около 1 мин. В этот же день повторился приступ с аналогичными проявлениями, но уже с более выраженными общими клоническими судорогами. Позже через несколько месяцев на фоне нормальной температуры тела произошла серия из трех приступов с интервалом в несколько часов с цианозом, тоническим напряжением, клониями в конечностях и последующим сном. На фоне приема вальпроевой кислоты (ВК) в дозе 25 мг/кг в сутки приступы купировались. В настоящее время мальчик продолжает прием ВК в среднетерапевтической дозе, эпилептические приступы не повторялись в течение 8 лет.

Периодически наблюдается подъем температуры тела до субфебрильных значений (до 37,5 °C) без катаральных явлений и подтвержденных лабораторно-клинических соматических изменений.

В неврологическом статусе обращают на себя внимание альтернирующий сходящийся страбизм, больше слева, диффузная мышечная гипотония, динамическая атаксия, дискоординация, походка с широкой базой опоры. Функции тазовых органов контролирует. Левшество. Обилие избыточных, повторяющихся стереотипных движений в виде оскаливания, напряжения разведенных рук, махов-«крылышек», жевания предметов и ломания игрушек. Обращенную речь понимает, однако собственная речь представлена преимущественно отдельными словами. Отмечается эхолалия. Характерны общая моторная неловкость, неустойчивая походка, неточность движений, мальчик не умеет прыгать, часто спотыкается, ходит, широко расставив ноги, страдает мелкая моторика. Возникают частые истерики.

Данные нейровизуализации: в 1 год 4 мес на МРТ головного мозга (1,5 Тл) выявлены субтотальная лиссэнцефалия и МРТ-признаки гипоплазии мозолистого тела (рис. 1).

На ЭЭГ после депривации сна с включением сна в 4 года в течение 2 ч регистрировалась как региональная, так и диффузная эпилептиформная активность. Основная активность головного мозга была сохранена. При бодрствовании зарегистрирована эпилептиформная активность в виде диффузных бисинхронных разрядов из комплексов пик-, полипик-медленная волна амплитудой до 100–250 мкВ с преобладанием в лобных областях альтернирующей латерализации. Во сне зарегистрирована эпилептиформная активность в виде региональных бисинхронных разрядов из комплексов пик-, полипик-медленная волна амплитудой до 100–200 мкВ в лобных областях альтернирующей латерализации; диффузных бисинхронных разрядов из комплексов пик-, полипик-медленная волна амплитудой до 100–250 мкВ с преобладанием в лобных областях альтернирующей латерализации.

Позже на периодически проводимых ЭЭГ-исследованиях в динамике с включением сна после депривации сна выявлены замедление основной активности, эпилептиформная активность, представленная региональными бисинхронными разрядами из комплексов пик-, полипик-медленная волна преимущественно в лобных областях с распространением на височные области, в динамике на отдельных записях регистрировалась диффузная бисинхронная эпилептиформная активность (рис. 2).

Необходимо отметить преимущественно фронтальную локализацию эпилептиформной активности у данного пациента на многократно проведенных ЭЭГ.

Методом таргетного секвенирования нового поколения («Большая неврологическая панель») была выявлена гемизиготная мутация гена *DCX* chrX:111401180T>C с.515A>G p.Glu172Gly. Мутация *de novo* подтверждена методом по Сэн-

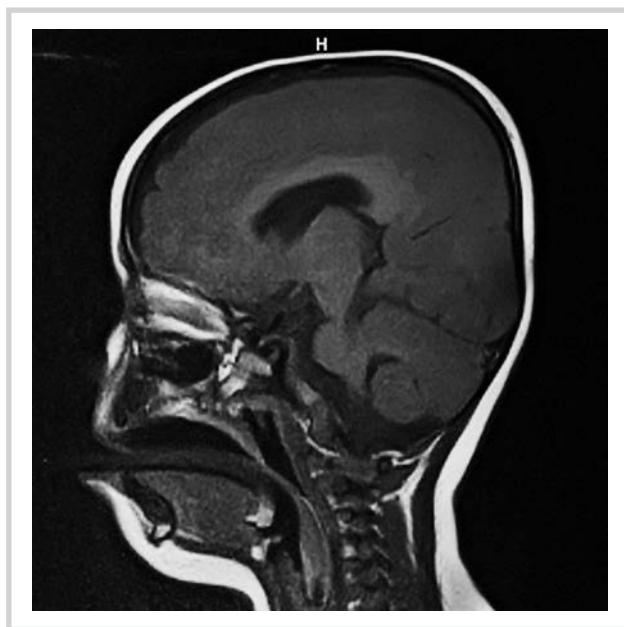


Рис. 1. Пациент К., 1 год 4 мес. МРТ головного мозга (1,5 Тл, SG T1): субтотальная лиссэнцефалия, гипоплазия мозолистого тела.

Fig. 1. Patient K., 1 year 4 months. Brain MRI (1.5 Tesla, SG T1): sub-total lissencephaly, corpus callosum hypoplasia.

геру. По совокупности клинических и лабораторных данных врач-генетик подтвердил диагноз.

В ходе систематического анализа научной литературы в соответствии с протоколом PRISMA (рис. 3) в ходе поиска исследований, включавших описание пациентов с *DCX*-ассоциированными заболеваниями, было отобрано 10 статей.

Общее число пациентов составило 45 человек, включая 1 пациента из описанного выше клинического случая. В таблице представлены общие характеристики выборки. Возраст исследуемых на момент публикации варьировал от 36,5 нед до 37 лет.

Для более наглядного представления информации была сформирована диаграмма (рис. 4), отражающая частоту встречаемости каждого отдельного клинического симптома, описанного авторами в своих исследованиях у пациентов с *DCX*-ассоциированными заболеваниями по данным анамнеза, клинических симптомов, изменений на МРТ и ЭЭГ.

Нейровизуализационные характеристики (МРТ)

Анализ всех включенных в данный обзор исследований с описанными в них клиническими симптомами пациентов с *DCX*-ассоциированными заболеваниями показал, что различные вариации лиссэнцефалии или нарушений миграции нейронов коры головного мозга, визуализируемые на МРТ, обнаружены у всех без исключения пациентов. Обращает на себя внимание высокая частота градиента тяжести корковых изменений с преимущественным поражением передних фронтальных отделов по сравнению с задними (32/145; 71,1%), следующим наиболее распространенным видом патологии явились выраженные периваскулярные пространства Вирхова—Робина (19/45; 42,2%), далее по частоте встречаемости была СЛГ, или «двойная кора» (17/45; 37,8%), которая чаще всего наблюдалась у пациентов женского пола.

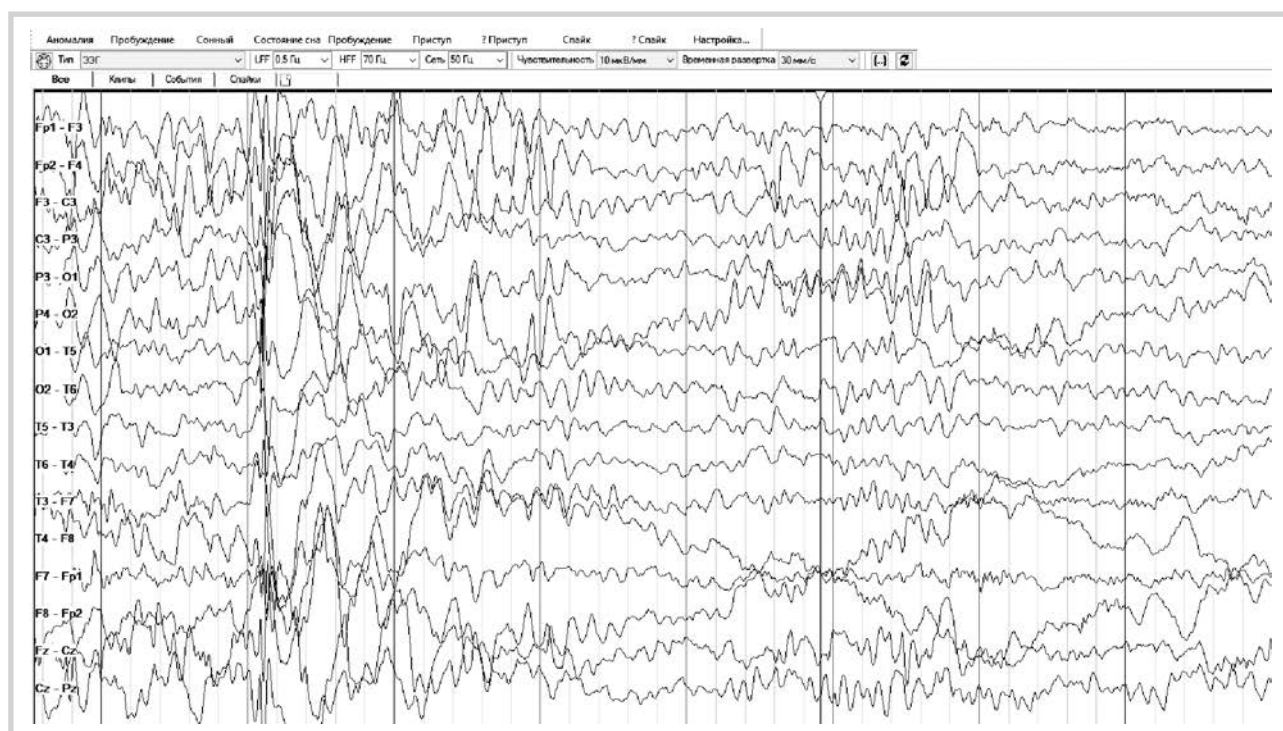


Рис. 2. Пациент К., 9 лет. ЭЭГ. Сон.

Эпилептиформная активность в виде диффузных бисинхронных разрядов из комплексов пик-, даблпик-медленная волна (амплитудой до 250 мкВ) с преобладанием в лобных областях альтернирующей латерализации.

Fig. 2. Patient K., 9 years EEG. Sleep.

Epileptiform activity as diffuse bisynchronous discharges with peak- and double-peak-slow wave complexes (with an amplitude of up to 250 μ V) with a predominance of alternating lateralization in the frontal regions.

Среди других значимых аномалий выявлялись: гипоплазия мозолистого тела (15/45; 33,3%), передняя пахигирия (14/45; 31,1%), асимметричные и увеличенные боковые желудочки (7/45; 15,6%), передняя агирия в сочетании с задней пахигирией (6/45; 13,3%), утолщение коры головного мозга (5/45; 11,1%), диффузная агирия со сглаженностью борозд в задних отделах (4/45; 8,9%), тотальная агирия (3/45; 6,7%), диффузная двусторонняя пахигирия (3/45; 6,7%), упрощение рисунка извилин (3/45; 6,7%), аномалия червя мозжечка и/или гипоплазия мозжечка (3/45; 6,7%), что, по данным M. Ross и соавт. [19], является частой сопутствующей лиссэнцефалии мальформацией.

Реже отмечалось истончение белого вещества (2/45; 4,4%). В единичных случаях встречались аномальные сильвиевы борозды, снижение размеров долей мозга, очаги дисциркуляторного характера (каждый вариант по 1/45; 2,2%).

Особенности когнитивного развития

Нарушения когнитивного развития были наиболее частой особенностью, наблюдающейся почти у всех пациентов. Доминирующими формами были умеренная (35/45; 77,8%) и легкая (7/45; 15,6%) интеллектуальная недостаточность. Интеллектуальная недостаточность тяжелой степени встречалась значительно реже (1/45; 2,2%). Нормальное когнитивное развитие наблюдалось лишь у 1 (1/45; 2,2%) пациента.

Задержка речевого развития (определяемая как появление первых слов как минимум после 18 мес) (23/45; 51,1%)

и задержка психомоторного развития (20/45; 44,4%) также регистрировались часто.

Расстройства аутистического спектра (РАС) были диагностированы у части пациентов (12/45; 26,7%), что связано со значимым влиянием мутации гена *DCX* на развитие нервной системы в раннем периоде формирования и дифференциации головного мозга [20, 21].

Приобретенная (постнатальная) микроцефалия присутствовала у $1/3$ (15/45; 33,3%) пациентов — она представляет собой важный клинический маркер недоразвития головного мозга.

Эпилепсия

Эпилепсия была диагностирована у преобладающей части (32/45; 71,1%) пациентов и относится к ведущим клиническим проявлениям. По мнению R. Guerrini и соавт. [21], до 40% детей с фармакорезистентной эпилепсией имеют кортикальную мальформацию.

Спектр приступов был разнообразен, однако наиболее часто наблюдались генерализованные тонические (16/32; 50%) и билатеральные тонико-клонические (9/32; 28,1%) припадки. Реже встречались фокальные (6/32; 18,8%), миоклонические (3/32; 9,3%), фокальные с нарушением сознания (1/32; 3,1%) и атонические (1/32; 3,1%) приступы. Синдром Веста на 1-м году жизни был зафиксирован у 2 (2/32; 6,3%) пациентов.

Обращает на себя внимание высокая частота фармакорезистентной эпилепсии: неконтролируемое течение

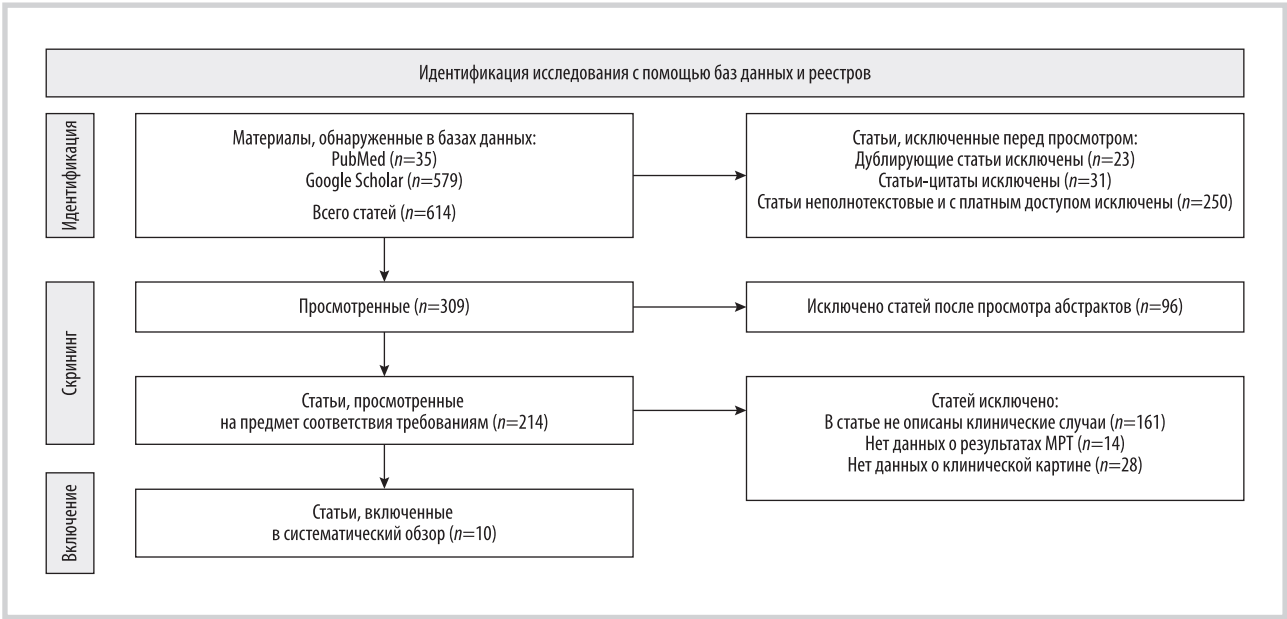


Рис. 3. Протокол PRISMA, отражающий этапы поиска статей, их анализа и исключения.

Fig. 3. PRISMA protocol, reflecting the stages of article search, analysis, and exclusion.

Список 11 исследований* пациентов с DCX-ассоциированным заболеванием, включенных в анализ согласно критериям отбора

List of 11 studies* of patients with DCX-associated disease included in the analysis according to the criteria

Авторы клинического исследования	Год публикации	Число пациентов, включенных в исследование	Пол пациентов	DOI
Poolos N.P. и соавт.	2002	2	М	10.1212/wnl.58.10.1559
Sicca F. и соавт.	2003	1	Ж	10.1002/ajmg.a.20111
Viot G. и соавт.	2004	1	М	10.1002/ajmg.a.20569
Leger P.L. и соавт.	2008	33	М	10.1007/s10048-008-0141-5
Scuderi C. и соавт.	2010	1	Ж	10.1016/j.mito.2010.04.004
Quélin C. и соавт.	2012	1	М	10.1007/s10048-012-0339-4
Zare I. и соавт.	2019	1	М	10.1177/2329048X19836589
Papuc S.M. и соавт.	2022	1	Ж	10.2478/rrlm-2022-0031
Gao C. и соавт.	2023	2	Ж	10.1016/j.heliyon.2023.e22323
Ghosh R. и соавт.	2023	1	Ж	10.1016/j.neurop.2023.100135
Собственный клинический случай	2026	1	М	—

Примечание. * — представленные публикации не дублируются в списке литературы.

Note. * — these publications are not duplicated in the bibliography.

(14/32; 46,9%) наблюдалось существенно чаще, чем частично контролируемое (4/32; 12,5%).

При регистрации электроэнцефалограммы отсутствовал специфический эпилептиформный паттерн: отмечались как региональные односторонние полипик-медленные комплексы (в затылочных, лобных отведениях), так и билатеральные региональные высокоамплитудные спайки (преимущественно затылочные), мультифокальные спайки, спайк-волновые и полиспайк-волновые комплексы (преимущественно в лобно-центральных, височных, затылочных областях в зависимости от доминирующей локализации структурных изменений), диффузные разряды, а также фронтальное непостоянное замедление. Отсутствие доминирующего ЭЭГ-паттерна подчеркивает вариабельность

электрофизиологических проявлений, однако при фокальных и диффузных разрядах отмечалась фронтальная акцентуация, по всей вероятности, связанная с преимущественно лобной локализацией кортикальных изменений.

Двигательные нарушения

Наиболее частыми клиническими симптомами у пациентов с DCX-ассоциированной патологией являлись двигательные нарушения, что включает упоминание в анализируемых исследованиях любых их вариантов: мышечная гипотония, спастичность, пирамидная недостаточность в конечностях и т.д. (39/45; 86,7%). Синдром диффузной

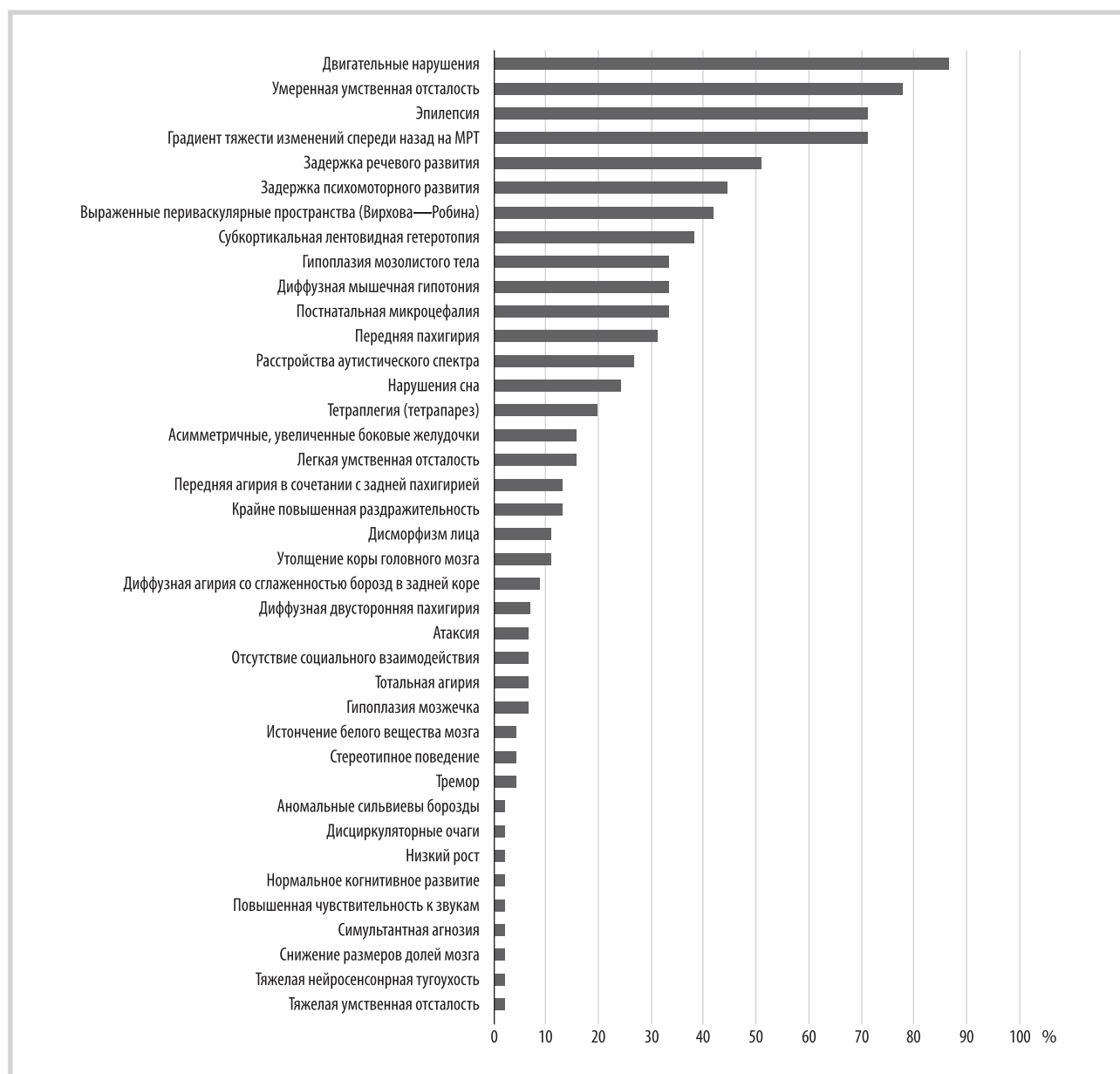


Рис. 4. Частотность наиболее значимых симптомов у пациентов с DCX-ассоциированным заболеванием по результатам 10 исследований и анализу собственного клинического случая, % (n=45).

Fig. 4. Frequency of the most significant symptoms in patients with DCX-associated disease, based on 10 studies and our clinical case analysis, % (n=45).

мышечной гипотонии отмечался у $\frac{1}{3}$ (15/45; 33,3%) пациентов. Более тяжелые двигательные расстройства были представлены тетрапарезом (тетраплегией) (9/45; 20%). Атаксия (3/45; 6,7%) и тремор (2/45; 4,4%) встречались реже.

Другие клинические признаки

Ряд других клинических особенностей был зарегистрирован с меньшей частотой: нарушения сна (11/45; 24,4%), повышенная раздражительность (6/45; 13,3%), дисморфизм черт лица (5/45; 11,1%), стереотипное поведение (3/45; 6,7%), отсутствие социального взаимодействия (3/45; 6,7%), повышенная чувствительность к зву-

кам (2/126; 1,6%), тяжелая нейросенсорная тугоухость (1/45; 2,2%), симультанная агнозия (1/45; 2,2%) и низкий рост (1/45; 2,2%).

Заключение

Таким образом, проведенный частотный анализ объединенных данных из источников литературы и собственного клинического наблюдения позволил выявить основные клинические и нейровизуализационные признаки, характерные для пациентов с мутациями гена DCX. Наиболее распространенными из них являются двигательные нарушения, обусловленные различными вариациями лис-

сэнцефалии и пахигии с преимущественным поражением передних фронтальных отделов по сравнению с задними, что чаще встречается у пациентов мужского пола, а также умеренная интеллектуальная недостаточность с задержкой речевого развития и эпилепсия, СЛГ, которые более характерны для лиц женского пола. Полученные результаты могут быть полезны для дальнейшего изучения, диагностики и разработки стратегий лечения DCX-ассоциированных заболеваний.

Работа выполнена за счет гранта, предоставленного Академией наук Республики Татарстан образовательным организациям высшего образования, научным и иным организациям на поддержку планов развития кадрового потенциала в части стимулирования их научных и научно-педагогических работников к защите докторских диссертаций и выполнению научно-исследовательских работ (Соглашение от 22.12.2025 №12/2025-ПД-КФУ).

The study was funded by a grant provided by the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan to higher education bodies and scientific and other organizations to support plans for the development of human resources for stimulating their research and teaching staff to defend doctorates and conduct research (Agreement No. 12/2025-ПД-КФУ dated December 22, 2025).

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Гамирова Р.Г.; сбор и обработка материала, статистический анализ данных — Сидорова Ю.И., Юлбарисова Ю.Р., Гамирова Р.Г.; написание текста — Сидорова Ю.И., Гамирова Р.Г., научное редактирование — Гамирова Р.Г.

Authors contribution: study design and concept — Gamirova R.G.; data collection and processing; statistical analysis — Sidorova Yu.I., Yulbarisova Yu.R., Gamirova R.G.; text writing — Sidorova Yu.I., Gamirova R.G.; scientific editing — Gamirova R.G.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Romero DM, Bahi-Buisson N, Francis F. Genetics and mechanisms leading to human cortical malformations. *Semin Cell Dev Biol.* 2018;76:33-75. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.09.031>
- Herbst SM, Proepper CR, Geis T, et al. LIS1-associated classic lissencephaly: A retrospective, multicenter survey of the epileptogenic phenotype and response to antiepileptic drugs. *Brain Dev.* 2016;38(4):399-406. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.10.001>
- Koenig M, Dobyns WB, Di Donato N. Lissencephaly: Update on diagnostics and clinical management. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021;35:147-152. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.09.013>
- Maillard C, Roux CJ, Charbit-Henrion F, et al. Tubulin mutations in human neurodevelopmental disorders. *Semin Cell Dev Biol.* 2023;137:87-95. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.07.009>
- Noctor SC, Flint AC, Weissman TA, et al. Neurons derived from radial glial cells establish radial units in neocortex. *Nature.* 2001;409(6821):714-720. <https://doi.org/10.1038/35055553>
- Mutch CA, Poduri A, Sahin M, et al. Disorders of Microtubule Function in Neurons: Imaging Correlates. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(3):528-535. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4552>
- Poirier K, Keays DA, Francis F, et al. Large spectrum of lissencephaly and pachygyria phenotypes resulting from de novo missense mutations in tubulin alpha 1A (TUBA1A). *Hum Mutat.* 2007;28(11):1055-1064. PMID: 17584854. <https://doi.org/10.1002/humu.20572>
- Gleeson JG, Allen KM, Fox JW, et al. Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell.* 1998;92(1):63-72. PMID: 9489700. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80899-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80899-5)
- Cardoso C, Leventer RJ, Ward HL, et al. Refinement of a 400-kb critical region allows genotypic differentiation between isolated lissencephaly, Miller-Dieker syndrome, and other phenotypes secondary to deletions of 17p13.3. *Am J Hum Genet.* 2003;72:918-930. <https://doi.org/10.1086/374320>
- Kato M, Das S, Petras K, et al. Mutations of ARX are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.* 2004;23:147-159. <https://doi.org/10.1002/humu.10310>
- Zaki M, Shehab M, El-Aleem AA, et al. Identification of a novel recessive RELN mutation using a homozygous balanced reciprocal translocation. *Am J Med Genet A.* 2007;143:939-944. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31667>
- Boycott KM, Flavelle S, Bureau A, et al. Homozygous deletion of the very low density lipoprotein receptor gene causes autosomal recessive cerebellar hypoplasia with cerebral gyral simplification. *Am J Hum Genet.* 2005;77:477-483. <https://doi.org/10.1086/444400>
- Takeshita S, Higuchi M, Suyama M, et al. Novel DCX mutation-caused lissencephaly in a boy and very mild heterotopia in his mother. *Pediatr Int.* 2015;57(2):321-323. PMID: 25868952. <https://doi.org/10.1111/ped.12502>
- Procopio R, Fortunato F, Gagliardi M, et al. Phenotypic Variability in Novel Doublecortin Gene Variants Associated with Subcortical Band Heterotopia. *Int J Mol Sci.* 2024 May 18;25(10):5505. <https://doi.org/10.3390/ijms25105505>
- Kasper BS, Archer J, Bernhardt BC, et al. ILAE neuroimaging task force highlight: Subcortical laminar heterotopia. *Epileptic Disord.* 2024 Apr;26(2):225-232. <https://doi.org/10.1002/epd2.20206>
- Bahi-Buisson N, Souville I, Fourniol FJ, et al. New insights into genotype-phenotype correlations for the doublecortin-related lissencephaly spectrum. *Brain.* 2013;136(Pt 1):223-244. <https://doi.org/10.1093/brain/aws323>
- Di Donato N, Chiari S, Mirzaa GM, et al. Lissencephaly: Expanded imaging and clinical classification. *Am J Med Genet A.* 2017;173(6):1473-1488. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38245>
- Волгина С.Я., Николаева Е.А., Соколов А.А. и др. Проблемы детей с редкими болезнями: этические, социальные, психологические и медицинские аспекты. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019;64(5):149-154.
- Volgina SYa, Nikolaeva EA, Sokolov AA, et al. Children with rare diseases: ethical, social, psychological and medical issues. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2019;64(5):149-154. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-149-154>
- Ross ME, Swanson K, Dobyns WB. Lissencephaly with cerebellar hypoplasia (LCH): a heterogeneous group of cortical malformations. *Neuropediatrics.* 2001;32(5):256-263. <https://doi.org/10.1055/s-2001-19120>
- Brooks-Kayal A. Epilepsy and autism spectrum disorders: are there common developmental mechanisms? *Brain Dev.* 2010;32(9):731-738. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2010.04.010>
- Guerrini R, Marini C. Genetic malformations of cortical development. *Exp Brain Res.* 2006;173(2):322-333. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0501-z>

Поступила 20.01.2026

Received 20.01.2026

Принята к печати 17.02.2026

Accepted 17.02.2026

Некогнитивные симптомы когнитивных нарушений. Взгляд невролога и психиатра. (Пост-релиз симпозиума)

Как цитировать:

Некогнитивные симптомы когнитивных нарушений. Взгляд невролога и психиатра. (Пост-релиз симпозиума). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):157–161. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126041157>

Non-cognitive symptoms of cognitive impairment. Neurologists' and psychiatrists' perspectives. (Post-release of the Symposium)

To cite this article:

Non-cognitive symptoms of cognitive impairment. Neurologists' and psychiatrists' perspectives. (Post-release of the Symposium). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):157–161. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126041157>

В феврале 2026 г. в Санкт-Петербурге состоялась научно-практическая конференция «Когнитивные расстройства как междисциплинарная проблема». Мероприятие было направлено на обмен современными научными знаниями и опытом в области диагностики, лечения и профилактики когнитивных нарушений, а также на укрепление междисциплинарного взаимодействия между специалистами различного профиля.

Актуальность такого мероприятия трудно переоценить, ведь проблема когнитивных расстройств признана Всемирной организацией здравоохранения «эпидемией XXI века». Эффективные решения этого глобального вызова возможны только при условии тесного сотрудничества врачей, ученых и экспертов из разных областей медицины. В рамках конференции при поддержке компании «Озон Фармацевтика» был организован специальный симпозиум «Некогнитивные симптомы когнитивных нарушений. Взгляд невролога и психиатра». В его работе приняли участие ведущие ученые-эксперты в области неврологии и психиатрии:

Васенина Е.Е. — д.м.н., профессор кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России; Курасов Е.С. — д.м.н., профессор, врач высшей категории, психиатр, психотерапевт, нарколог, заведующий клиникой психиатрии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Петрова Н.Н. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Медицинского института СПбГУ.

Целью симпозиума стало всестороннее обсуждение вопросов понимания, диагностики и лечения некогнитивных симптомов у пациентов с деменцией.

Открыла симпозиум Е.Е. Васенина с докладом «Эмоции и когнития: что влияет на поведение пациента с деменцией», в котором с позиции невролога представила причины возникновения нарушений у пациентов с деменцией. Лектор отметила, что в клинической практике при-

нято выделять различные виды нарушений: когнитивные, психотические, аффективные и поведенческие, однако все они являются следствием одного патологического процесса и очень много симптомов, выходящих за пределы когнитивных расстройств на самом деле являются следствием когнитивного дефицита.

Эксперт пояснила, что эмоции — это субъективные переживания, которые отражают оценочное суждение относительно уже совершившегося или возможного в будущем события. По сути, это субъективное впечатление от той или иной ситуации. Определяя значимость того или иного момента, эмоции необходимы для дальнейшего формирования поведения. При этом эмоциональные процессы в основном регулируются структурами лимбической системы — эволюционно наиболее древней части нашей центральной нервной системы.

Исторически эмоции подразделялись только на две модальности: отрицательную и положительную. На основе отрицательных эмоций живое существо формировало поведение, направленное на избегание неприятного опыта, что является базовым принципом выживания. Положительные эмоции обеспечивали удовлетворение других базовых потребностей, таких как размножение, пропитание и т.д. То есть, попадая в ситуацию, которая приносила удовольствие, мозг закреплял поведение, направленное на повторение этого опыта. Таким образом, эти два вектора эмоций обеспечивали реализацию поведения, необходимого для достижения базовых потребностей любого живого существа.

Васенина Е.Е. указала, что ключевой структурой, отвечающей за отрицательные эмоции, является миндалина — именно она формирует поведение, направленное на избегание негативного опыта. Структурой, связанной с позитивными эмоциями, выступает гиппокамп. В зону его ответственности входит формирование поведения, направленного на достижение положительных эмоций и закрепление поведения, связанного с их повторением. Это обеспе-

чивается его тесными двусторонними связями с системой вознаграждения. При этом чаще всего гиппокамп обсуждается не как одна из ключевых зон эмоций, а как ключевая структура памяти. Именно он обеспечивает процесс запоминания новой информации, выступая посредником между ассоциативными корковыми центрами, обеспечивающими восприятие, и префронтальной корой — ключевой зоной нашей автобиографической (долгосрочной) памяти.

Пересечение положительных эмоций и памяти в одной и той же структуре неслучайно: эмоции модулируют процесс запоминания, придавая значимость тому или иному моменту. То, что вызывает эмоциональный отклик, будет запоминаться лучше, поскольку это событие определяет необходимость формирования поведения на основании полученного опыта. Несмотря на то что у современного человека дополнительным фактором «значимости» может выступать многократное повторение той или иной информации, даже если она не несет эмоционального отклика, тесная связь эмоций и когнитивной деятельности не вызывает сомнений.

Современный человек — существо социальное. Его повседневная активность выходит далеко за пределы простых рефлекторных поступков для обеспечения базовых потребностей. В связи с этим формирование поведения контролируется не только эмоциями, но и когнитивной сферой, а именно — префронтальной корой. Именно неокортекс обеспечивает возможность осознанного социально-адаптированного поведения. По сути, префронтальная кора как бы тормозит рефлекторные поступки. Это дает человеку возможность принимать решения с учетом норм и ограничений, которые накладывает социум.

Васенина Е.Е. резюмировала, что поведенческие расстройства у пациентов с органическими заболеваниями головного мозга могут развиваться при следующих условиях: когда страдает первично эмоциональный уровень, ответственный за формирование рефлекторных неосознанных эмоций, а именно — лимбическая система, либо когда нарушается корковый контроль, ответственный за регуляцию и выработку более адаптивного социального поведения. При болезни Альцгеймера (БА) нейродегенеративный процесс первично вовлекает гиппокамп. Именно с вовлечением этой структуры ассоциированы наиболее узнаваемые и типичные для альцгеймеровской патологии расстройства памяти. Являясь по сути транзитным депо воспоминаний, гиппокамп обеспечивает запоминание только актуальной, новой информации, как бы консолидируя эти данные и встраивая их в автобиографическую память на долгосрочное хранение. Поэтому при БА мы традиционно видим ограничение запоминания только текущих событий, которые происходят в данный момент времени: сходил вчера на концерт — забыл, позвонил дочери — забыл, позвонил еще раз. При этом автобиографическая память, воспоминания прошлого, за которые отвечает префронтальная кора, у пациента длительное время могут оставаться интактными, что позволяет ему поддерживать относительно адекватную повседневную активность на основании предыдущего опыта.

Но, как было обозначено выше, гиппокамп является не только структурой памяти, но и структурой, вовлеченной в восприятие позитивных эмоций, которые, по сути, и регулируют процесс запоминания. Соответственно, двустороннее повреждение гиппокампа помимо антероградной амнезии будет приводить и к нарушению воспри-

ятия положительных эмоций, и к ограничению возможности формировать поведение на основании этого позитивного опыта.

В итоге поведением человека начинает руководить другая структура лимбической системы — миндалина, то есть структура отрицательных эмоций. В связи с этим человек становится подозрительным, начинает во всем видеть угрозу, у него возрастает уровень тревожности, и он начинает трактовать любое событие сквозь призму негативного восприятия — пояснила Е.Е. Васенина.

Типичные для БА подозрительность, патологическая тревожность, идеи ущерба, руминация, беспокойство и другие проявления поведенческих расстройств являются следствием поражения той же структуры, которая дает нарушение памяти, то есть гиппокампа. Таким образом, коррекция этих нарушений должна быть основана на усилении активности этой структуры, так как именно поражение гиппокампа дает паттерн психотических и поведенческих расстройств, свойственный БА. Поэтому в коррекции поведенческих симптомов, по данным метаанализов и систематизированных обзоров, хороший эффект показывает базисная антидементная терапия (в первую очередь мемантин), а не антипсихотики, которые при высоком риске побочных эффектов оказываются малоэффективны. Вторым направлением терапии являются препараты, улучшающие восприятие положительных эмоций. Речь идет об антидепрессантах (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или серотонина и норадреналина), действующих на уровне лимбических структур, которые в контроле поведения зачастую дают лучший эффект, чем нейролептики. И с учетом модулирующей роли эмоций в процессах запоминания можно надеяться на эффект серотонинергических антидепрессантов не только в поведенческой, но и в когнитивной сферах.

Е.Е. Васенина отметила, что если же мы рассматриваем сосудистые заболевания головного мозга, то ключевой причиной развития симптомов в рамках хронической цереброваскулярной патологии выступает поражение лентикুলостриарных артерий, обеспечивающих перфузию глубинных отделов мозга. В связи с тем, что в дистальных проекциях этих перфорирующих артерий проходят тракты, соединяющие подкорковые структуры с префронтальной корой, повреждение этих проводящих путей приводит к развитию симптомов разобщения. Клинически это будет проявляться дизрегуляторным когнитивным дефицитом. Несмотря на то что чаще всего дизрегуляторный дефицит рассматривается как замедленность когнитивной деятельности, трудности переключения, нарушения мышления, он будет проявляться не только в нарушении способности выполнять какие-то когнитивные тесты и задачи. Отчуждение зоны контроля (префронтальная кора) от нижележащих отделов в том числе приведет к нарушению осознанной регуляции рефлекторного поведения человека. В итоге у человека возникают сложности в адаптации поведения под социальные нормы. Он становится расторможенным, не держит дистанцию, может шутить неподобающим образом, его поведение начинает напоминать поведение маленького ребенка, не понимая слов «надо» и «нельзя». Он начинает отказываться делать то, что не приносит положительных эмоций, например, совершать какие-то гигиенические процедуры, включаться в какие-то задания, которые пытаются давать родственники. В ответ на негативные эмоции и попытку заставить выполнить их, не осознавая значимо-

сти этих мероприятий, пациент начинает выдавать агрессию, так как любая отрицательная эмоция с рефлекторных позиций для него небезопасна и требует защиты. Несмотря на то, что мы часто это называем поведенческими симптомами, фактически это часть дизрегуляторного когнитивного дефицита. И с позиции симптоматической коррекции в первую очередь предпочтение необходимо отдавать базисным противодементным средствам, направленным на улучшение осознанного контроля.

В конце своего выступления Е.Е. Васенина еще раз подчеркнула, что понимание структурной основы развития поведенческих нарушений у пациентов с деменцией — очень важный момент, который позволяет дифференцированно подбирать терапию и допускать меньше ошибок в ведении таких больных.

Е.С. Курасов выступил с докладом «Синдром «заходящего солнца»: почему пациенты с деменцией хуже чувствуют себя вечером и как это предотвратить», в котором подчеркнул, что проблема деменции приобретает особую значимость в современной психиатрии, поскольку напрямую связана с глобальным старением населения. Этот демографический сдвиг является следствием достижений в медицине и развития социальных институтов, обусловивших увеличение продолжительности жизни человека.

Согласно прогнозам ООН к 2050 г. возраст каждого четвертого жителя Европы и Северной Америки превысит 65 лет. Уже в 2018 г. статистика зафиксировала историческое изменение возрастной структуры: численность пожилых людей во всем мире впервые превзошла количество детей в возрасте до пяти лет. Ожидается, что к 2050 г. в связи с этими тенденциями число пациентов с деменцией увеличится в три раза. При этом проблема выходит за рамки клинической медицины, затрагивая социальное окружение пациента, так как каждый случай деменции вовлекает в процесс ухода родственников и опекунов. Все это делает проблему поистине масштабной.

Говоря о структуре деменций, эксперт указал, что лидирующее место принадлежит БА; на втором месте находится сосудистая деменция, тогда как лобно-височная деменция, деменция с тельцами Леви и другие этиологические формы встречаются значительно реже. При этом БА представляет собой проблему не только для пациента, но и для всей семьи — основного опекуна, супруга, а также молодых родственников. Все они сталкиваются с эмоциональным стрессом, личными переживаниями и вынуждены адаптироваться к изменениям в профессиональной карьере, семейной и социальной жизни.

Помимо типичных факторов риска деменции, к которым можно отнести в первую очередь возраст и артериальную гипертензию, а также факторов, связанных с употреблением алкоголя, травмами, существует еще один значимый фактор риска — депрессия, особенно если ее первый эпизод развился в возрасте 60—65 лет. Е.С. Курасов указал, что клиническая картина деменции состоит из двух групп нарушений. К первым относятся когнитивные нарушения: нарушение памяти, речи, гнозиса, праксиса, внимания, мышления, регуляторных функций, определяющие традиционное понятие «слабоумия». Базисная терапия, направленная на коррекцию этих нарушений, включает ингибиторы холинэстеразы и мемантин. Ко второй группе относятся некогнитивные нарушения, включающие различные психопатологические феномены: аффективные (тревожные, депрессивные), поведенческие, психотиче-

ские (делириозные и галлюцинаторно-бредовые), а также инсомнические. Ведущую роль в коррекции этих нарушений играет психофармакотерапия. Частота встречаемости некогнитивных нарушений значимо варьирует в зависимости от формы деменции. Например, депрессия чаще развивается при сосудистой деменции, чем при БА. Напротив, нарушения поведения более свойственны для БА.

Поведенческие нарушения являются значимой проблемой, так как они выявляются у 90% пациентов с деменцией, самыми распространенными являются возбуждение и агрессия. При этом не наблюдается связи между выраженностью поведенческих нарушений и когнитивными нарушениями, выявленными по шкалам оценки когнитивных нарушений — MMSE и MoCA. Обращает на себя внимание тот факт, что абсолютное большинство родственников и окружающих лиц сообщают о том, что их собственное психическое состояние коррелирует с выраженностью поведенческих нарушений пациента.

Синдром «заходящего солнца» — это романтизированное название делириозного (делириозно-аментивного) состояния, который является органическим делирием или острой спутанностью сознания. При этом состоянии наблюдается дезориентировка (частичная или полная) в месте и времени, собственной личности, растерянность. Часто имеются неадекватная эмоциональность, наличие нестойких иллюзий и галлюцинаций истинного характера. В большинстве случаев отмечается суточный (ундулирующий) характер течения симптоматики с ухудшением состояния в вечерне-ночные часы, что и стало причиной названия этого состояния.

Главными психопатологическими компонентами синдрома заходящего солнца являются дезориентировка в месте, времени при сохранном ядре личности, инверсия ритма сон—бодрствование, чередующиеся периоды возбуждения и апатии, приступообразная неадекватность поведения и агрессия. Предрасполагающими факторами его развития являются возраст (чем старше, тем выше вероятность и степень выраженности когнитивных нарушений), нарушение функциональной повседневной активности, злоупотребление алкоголем в анамнезе, мужской пол, наличие коморбидной, в первую очередь кардиальной, патологии, а также сенсорная, особенно визуальная, недостаточность.

Е.С. Курасов указал, что predisposing факторы при наличии провоцирующих факторов с высокой долей вероятности приведут к развитию синдрома «заходящего солнца». При этом к провоцирующим факторам относятся острая дыхательная и сердечная недостаточность, анемия (уровень гемоглобина < 100 г/л), постельный режим, отмена лекарственных препаратов, запоры, нарушения водного и электролитного обмена, имплантированные устройства (катетеры, стомы, стенты, стимуляторы и т. д.), сопутствующие инфекции, прием медикаментов (особенно психотропных), ограничение подвижности (частичное или полное), некупированный болевой синдром и задержка мочи.

Делириозный синдром в разновидности синдрома «заходящего солнца» имеет определенные характеристики, которые заключаются в условиях развития, в форме содержания переживаний и в реакции личности на происходящее. В первую очередь это вечерне-ночное время развития, истинный характер галлюцинаций (если они имеются), фрагментарный характер переживаний с отсутствием воспоминаний, а также поведение, соответствующее характеру переживаний.

Шкала оценки спутанности сознания, представленная в национальных клинических рекомендациях, дает возможность решить вопрос о наличии делирия у пациента. На первом этапе оценивается волнообразность симптоматики, на втором — когнитивный статус, на третьем — уровень сознания, на четвертом — дезорганизационность мышления. Синдром «заходящего солнца» необходимо отличать от амнестической спутанности, для которой характерна фиксационная амнезия и неспособность запоминать текущую информацию. Амнезия в этом случае является глобальной, что определяет грубую дезориентировку: пациенты не могут назвать свое имя, возраст, личные данные и место пребывания. Главной отличительной особенностью является отсутствие суточной (циркадной) динамики.

Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого возраста» в отношении психотических нарушений и органического делирия говорят о необходимости назначения в первую очередь базисной терапии. Подчеркивается, что, перед тем как назначить психофармакологические препараты, необходимо оценить адекватность базисной терапии, и, если потребуется, провести ее коррекцию. В терапии синдрома «заходящего солнца» предпочтение стоит отдавать атипичным антипсихотикам. К ним относятся кветиапин, рисперидон и оланзапин. Крайне важной является коррекция метаболических и гемодинамических нарушений, способных провоцировать развитие делирия.

Е.С. Курасов особенно подчеркнул важность того, что не все пациенты одинаково метаболизируют психофармакологические препараты. При их назначении следует учитывать варианты метаболизма у пожилых пациентов, которых можно априори относить к группе медленных или промежуточных метаболизаторов. С этим феноменом связано также развитие лекарственного делирия, который возникает при приеме препаратов в первую очередь с холинолитическим действием. При этом возникают симптомы делирия в сочетании с холинолитическими симптомами: сухость кожи и слизистых, жажда, нечеткость зрения, мидриаз, тахикардия, гипертермия, задержка мочи и стула. Помимо холинолитиков и другие препараты способны вызывать лекарственный делирий, что также следует учитывать.

В конце своего выступления автор отметил, что в портфеле российской фармацевтической компании «Озон Фармацевтика», при поддержке которой состоялся симпозиум, представлены все три препарата для лечения делирия, в частности синдрома «заходящего солнца»: кветиапин, оланзапин и рисперидон. Рисперидон также представлен в виде растворимой формы, позволяющей титровать дозировку.

Компания «Озон Фармацевтика» обладает более чем 22-летним опытом работы на фармацевтическом рынке и производит свыше 500 дженериков. Производственные мощности расположены в России и функционируют в строгом соответствии с требованиями международного стандарта GMP, что гарантирует высокое качество и безопасность выпускаемой продукции и позволяет с уверенностью назначать препараты «Озон Фармацевтика» для терапии неогнитивных нарушений у пациентов с деменцией.

С заключительным докладом на тему «Психоз у пациентов с деменцией: как лечить и избежать ошибок» выступила Н.Н. Петрова. Автор привела основные принципы оказания помощи пациентам с деменцией: ее раннее выявление, повышение качества медицинской помощи, расши-

рение осведомленности о деменции, а также активное развитие научных исследований, включая поиск биомаркеров. Эксперт также обратила внимание на общие цели лечения деменции. Они включают в себя как отсрочку процесса когнитивного снижения, так и уменьшение бремени, вызванного когнитивным снижением, поведенческими и психическими симптомами деменции. «Общий принцип оказания помощи пациентам с неогнитивными нарушениями у пациентов с деменцией — это сочетание и фармакологических, и нефармакологических методов воздействия», отметила Н.Н. Петрова.

Психотические нарушения относятся к числу наиболее тяжелых и разрушительных симптомов деменции и наблюдаются у 30—50% пациентов с деменцией. Данные 2024 г. показывают значительный разброс показателей психоза: от 22,5 до 54,1% при БА, от 55,9 до 73,9% при деменции с тельцами Леви и от 18 до 42% при лобно-височной деменции. Разброс данных связан с разными методологическими подходами к исследованию, разной трактовке понятия психоза. В работах последних лет появляются разные мнения в отношении критериев психоза при деменции.

Зарубежными коллегами психоз как таковой отделяется от явлений ажитации и делирия. К признакам психоза относят преобладание зрительных галлюцинаций, отсутствие сложных бредовых идей и других расстройств мышления у пациентов, возникновение психоза уже на фоне существующей деменции. В классификации Американской психиатрической ассоциации DSM-5 весьма однозначно проводится демаркационная линия между психозами при нейродегенеративных расстройствах и так называемыми первичными психозами, в частности, например, шизофренией. Как дифференциально-диагностический признак обозначается то, что психотические симптомы при нейродегенеративных заболеваниях сводятся к бреду и галлюцинациям, и последние нередко рассматриваются как самостоятельное явление.

Таким образом, под психозом в современной литературе понимается наличие бредовых идей, чаще всего это бредовые идеи преследования, идеи ложного узнавания, иногда их обозначают как ошибочная идентификация. Причем бредовые идеи могут как сочетаться с галлюцинациями, так и существовать независимо. Галлюцинации классифицируются по признаку модальности. Как правило, это зрительные галлюцинации. Возможны досимптомные случаи развития психоза, когда тот является первым клиническим признаком когнитивного расстройства, но в этом случае доклиническая стадия заболевания, например, БА, должна быть подтверждена специфическими биомаркерами.

Характер бреда тоже имеет значение для диагностики психоза у больных деменцией. Бред наблюдается при всех формах деменции, чаще всего параноидный (например, ущерба или ревности) и ложного узнавания. Однако последнее иногда рассматривается как проявление дефицита памяти, а не психоз. При деменции с тельцами Леви и деменции при болезни Паркинсона доминируют зрительные галлюцинации, но бредовые идеи тоже могут быть. Реже всего такие нарушения наблюдаются при лобно-височной деменции. При БА и лобно-височной деменции в структуре нарушений преобладают параноидные идеи.

При БА психоз может возникать на стадии легких когнитивных нарушений и даже на доклинической стадии. Могут иметься как параноидные расстройства в виде идеи преследования, ущерба или ревности, так и идеи ложного

- Доступная терапия
для каждого
- Широкий ассортимент
для терапии основных
нозологий²
- Доказанная
биоэквивалентность



Гарантированное
качество,
подтверждённое
стандартом GMP

С нами легко

Информация предназначена для специалистов здравоохранения

1. Рейтинг Forbes лидеров
индустрии по итогам 2025 года
2. Более 550 РУ, внутренние
данные компании

ПАО **Озон Фармацевтика** 445351,
РФ, Самарская область. г. Жигулевск
ул. Гидростроителей, дом 6
+7 (84862) 2-90-00, <https://ozonpharm.ru>

Реклама



ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

ОНЛАЙН ТЕЛЕВИДЕНИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ,
ВКЛЮЧАЯ СИСТЕМУ НМО

ПРЯМОЕ ОБЩЕНИЕ С ЛЕКТОРАМИ
В РЕЖИМЕ ON- И OFF-LINE

БОЛЕЕ 1200 ПРЯМЫХ ЭФИРОВ В ГОД ПО РАЗЛИЧНЫМ
НАПРАВЛЕНИЯМ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ПРАКТИКИ

10-ЧАСОВОЙ РЕЖИМ ВЕЩАНИЯ 5 ДНЕЙ В НЕДЕЛЮ

РЕГИСТРИРУЙТЕСЬ НА САЙТЕ WWW.1MED.TV И ПОЛУЧИТЕ ДОСТУП
К БОГАТОЙ ВИДЕОБИБЛИОТЕКЕ КАНАЛА!

1MED TV

Реклама



ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

☎ 8 800 100 17 86 ✉ INFO@1MED.TV

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

узнавания, заключающиеся в неспособности узнать свой дом, вере в то, что в доме кто-то живет (синдром фантомной границы). К идее ложного узнавания относятся также представления о том, что близкие человека — самозванцы или что они меняют внешность (синдромы Капгра и Фреголи), вера в то, что персонажи на телевидении реальные, неспособность узнать себя в зеркале. Зрительные галлюцинации наблюдаются чаще, чем слуховые, также характерна значительная ассоциация бреда и галлюцинаций. До 20% пациентов имеют галлюцинации без сопровождающего их бреда. Вариант сочетанной патологии, галлюцинаций и бреда, имеет худший прогноз. Симптомы Курта Шнайдера, на которых основывается диагноз шизофрении в МКБ-10, встречаются редко, но, тем не менее, тоже могут наблюдаться при БА.

Отдельно в своем выступлении автор обратила внимание на трехлетнее лонгитудинальное исследование, которое проводилось в 9 клиниках Австралии с включением 445 пациентов с БА. Результаты исследования показали, что бред и галлюцинации при БА как по отдельности, так и в сочетании, связаны с неблагоприятными клиническими исходами. И бред, и галлюцинации, были связаны с большей тяжестью деменции, ухудшением когнитивных функций, более высоким уровнем других нейропсихиатрических симптомов и большей нагрузкой на лиц, осуществляющих уход. Наличие обоих симптомов было связано с худшими исходами, чем наличие только одного из этих симптомов. Бред сам по себе и бред в сочетании с галлюцинациями являлись частой причиной госпитализации в психиатрическую клинику, что является фактором риска смертности для больных деменцией, в частности, из-за внутригоспитальных инфекций.

Говоря о механизмах развития психоза при деменции, следует учитывать, что они многофакторны и включают нейробиологические, экологические, социальные и психологические факторы. Большинство исследований говорит о том, что в его основе, независимо от этиологии деменции, лежит дисрегуляция кортикального и лимбического пути, включающего серотонинергическую, ГАМК, глутаматергическую и дофаминергическую сигнализацию, что обуславливает общие принципы оказания помощи таким больным — применение антипсихотиков.

Н.Н. Петрова обратила внимание на работы, которые изучают механизмы развития психозов при БА. Сегодня при БА рассматривается роль генетических факторов, причем считается, что могут вовлекаться как гены, связанные с риском развития и шизофрении, и риском развития БА. Повышенный риск психоза при БА связан с накоплением тау-белка.

Говоря о лечении, Н.Н. Петрова акцентировала внимание на общих принципах терапии некогнитивных симптомов при деменции, к которым относится обязательное применение немедикаментозных методов, направленных на улучшение повседневной активности и уменьшение выраженности психических и поведенческих нарушений. К ним относятся изменение условий среды, психосоциальные корректирующие вмешательства, которые, к сожалению, не всегда могут помочь и не всегда доступны. К основным принципам относится оптимизация базисной терапии (применение антихолинэстеразных средств и мемантина), которая заключается в коррекции дозировки, смены или комбинировании препаратов.

Один из опросов психиатров в Великобритании показал, что больше 93% из 202 специалистов считают наличие психоза показанием для назначения антипсихотиков. В рамках дискуссии о возможности назначения антипсихотиков пациентам с деменцией психиатры говорили о том, что это практически неизбежно. Однако есть работы, в которых обозначают четкие показания к применению этих препаратов у больных с деменцией: значительный риск причинения вреда пациентом себе или окружающим, стойкая, рецидивирующая или тяжелая ажитация, которая причиняет страдания пациенту или препятствует оказанию медицинской помощи.

Н.Н. Петрова особое внимание обратила на то, что антипсихотики следует использовать только после исключения соматических причин психоза у пациента с деменцией, его связи с приемом лекарственных препаратов, а также при неэффективности максимальных доз препаратов базисной терапии и немедикаментозных мероприятий. Терапию антипсихотиками необходимо вести по принципу щадящей терапии: начинать с низкой дозы препаратов и повышать ее медленно. При этом необходимо регулярно осуществлять мониторинг терапевтического ответа и нежелательных явлений. При отсутствии терапевтического ответа на протяжении двух недель решать вопрос о целесообразности продолжения терапии.

Согласно рекомендациям Американской психиатрической ассоциации по принципам антипсихотической терапии при деменции титрация доз должна проходить до минимальных эффективных, следует снижать дозу и отменять препарат, если выраженного ответа нет более 4 нед, при хорошем отклике в течение 4 мес надо постепенно снижать дозировку и прекращать антипсихотическую терапию. Следует рассматривать атипичные антипсихотики как препараты выбора для таких пациентов. Рекомендуется воздержаться от применения антипсихотиков в пролонгированных формах.

При выборе антипсихотика следует учитывать результаты доказательных исследований. Н.Н. Петрова акцентировала внимание на препарате арипипразол, который, по-видимому, обеспечивает наилучший баланс между эффективностью и безопасностью у пациентов с психозом при БА. В свою очередь, пимавансерин показал многообещающие результаты при психозе, связанном с болезнью Паркинсона.

Обращаясь к национальным клиническим рекомендациям следует упомянуть, что кветиапин или рисперидон можно считать наиболее изученными антипсихотиками у пациентов с БА, что позволяет обоснованно применять их у таких пациентов, начиная терапию с минимальных доз с постепенной титрацией до эффективных. В рекомендациях, разработанных Национальным центром психического здоровья, приводятся методики применения кветиапина, респиридона и тиаприда у пациентов с деменцией. Петрова Н.Н. подчеркнула необходимость постепенного отказа от антипсихотической терапии при стабилизации состояния пациента.

В заключении своего выступления Н.Н. Петрова еще раз обратила внимание на широкий ассортимент антипсихотических препаратов, которые представляет компания «Озон Фармацевтика» на российском рынке и которые могут при необходимости применяться у пациентов с деменцией.

Роль Доменико Мистичелли (1675—1717) в открытии перекреста пирамид

© Сергей Анатольевич Кутя, Татьяна Аркадьевна Фоминых

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

Резюме

В 2025 г. исполнилось 350 лет со дня рождения итальянского врача Доменико Мистичелли (1675—1717), которому приписывают честь открытия перекреста пирамид. Анализ перевода фрагментов его труда «Trattato dell'apoplessia» (1709, Рим) позволил заключить, что Мистичелли описал волокна, расположенные крест-накрест в области продолговатого мозга и напоминающие женскую косу. Даже если расценивать данное описание как «перекрест пирамид» (в современном понимании этого образования) лишь условно, именно этого итальянского врача следует помнить за то, что он первым обратил внимание на продолговатый мозг как место перекрещивания нисходящих двигательных волокон. Приведены немногочисленные дошедшие до нашего времени сведения об его биографии.

Ключевые слова: история медицины, история анатомии, Доменико Мистичелли, перекрест пирамид.

Информация об авторах:

Кутя С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1145-4644>; e-mail: sergei_kutya@mail.ru

Фоминых Т.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6572-2387>; e-mail: tanusha.ark@gmail.com

Автор, ответственный за переписку: Кутя С.А. — e-mail: sergei_kutya@mail.ru

Как цитировать:

Кутя С.А., Фоминых Т.А. Роль Доменико Мистичелли (1675—1717) в открытии перекреста пирамид. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(4):162–164. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126041162>

The role of Domenico Mistichelli (1675—1717) in the discovery of the pyramidal decussation

© S.A. Kutia, T.A. Fominykh

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

Abstract

In 2025, the 350th anniversary of the birth of the Italian doctor Domenico Mistichelli (1675—1717), who is credited with the discovery of the pyramidal decussation, was celebrated. Analysis of translated excerpts from his work «Trattato dell'apoplessia» (1709, Rome) reveals that Mistichelli described crosswise fibers in the medulla oblongata, resembling a braid. While his description may only partially align with the modern understanding of the pyramidal decussation, Mistichelli should be recognized as the first to identify the medulla oblongata as the site where descending motor fibers intersect. There is little information about his biography that has come down to our time.

Keywords: history of medicine, history of medicine anatomy, Domenico Mistichelli, pyramidal decussation.

Information about the authors:

Kutia S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1145-4644>; e-mail: sergei_kutya@mail.ru

Fominykh T.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6572-2387>; e-mail: tanusha.ark@gmail.com

Corresponding author: Kutia S.A. — e-mail: sergei_kutya@mail.ru

To cite this article:

Kutia SA, Fominykh TA. The role of Domenico Mistichelli (1675—1717) in the discovery of the pyramidal decussation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(4):162–164. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126041162>

В 2025 г. исполнилось 350 лет со дня рождения итальянского врача Доменико Мистичелли (1675—1717), которому приписывают честь открытия перекреста пирамид [1—7].

Утверждение о том, что паралич одной стороны тела развивается при поражении мозга на противоположной стороне, встречается еще в трудах Гиппократов [2, 5—7]. Оно основывалось на клинических наблюдениях. Анатомическое обоснование данного феномена в научной литературе появилось только в 1709 г., когда итальянский врач Доменико Мистичелли опубликовал свой трактат об апоплексии (рис. 1).

На странице 13 этого труда было написано следующее [8]: «Что наиболее поразительно, так это переплетение мембранных волокон, покрывающих его [продолговатый мозг]. В течение 8—10 дней часть продолговатого и спинного мозга, покрытых оболочками, выдерживали в уксусе. После того как оболочки были разрезаны острым концом немаленького ножа, сначала тщательно отделяли переплетенные волокна (которые вдоль спинного мозга идут в виде сетчатого тяжа), а затем — наружные слои волокон, составлявшие эти оболочки. Добравшись до внутренней, последней оболочки, после ее рассечения наблюдали, что поверхность ствола мозга по своей структуре напоминает женскую косу, поскольку многие пучки идут косо относительно поперечных и продольных направлений, и, продолжая это переплетение, каждый ряд снова накладыва-

ется сверху и снизу, пока упомянутые волокна не выходят из косы поперечно, образуя спинномозговые нервы, расположенные по бокам».

И далее в главе VIII (по всей видимости, в это издание закралась типографская ошибка, так как в нем содержится две главы VIII и отсутствует глава IX), озаглавленной «Объясняется, почему при поражении одной стороны головы наступают параличи противоположных конечностей» автор сообщает следующее [8]: «Чтобы объяснить это, надо помнить следующее, что мы наблюдали вновь: продолговатый мозг снаружи переплетен волокнами, которые, пересекаясь и накладываясь друг на друга, напоминают косу; поэтому многие нервы, отходящие с одной стороны, имеют корни с противоположной. Например, те, которые расходятся к правой руке, вследствие такого переплетения легко могут иметь корни в левых волокнах мозговых оболочек; то же самое касается и левых, происходящих из правых, и так можно рассуждать о многих, если не обо всех других нервах, которые берут непосредственное начало в спинном мозге. Отсюда, при этом предположении, ясно, что если в правой части мозговых оболочек, или в полушарии мозга, или в продолжении продолговатого мозга из-за сгустков жидкости, судорог, удушающих спазмов или иного дефекта будет затруднен путь животной жидкости по этим мелким промежуткам, то сразу же произойдет так, что левая рука или нога или другая левая часть, которой соответствуют эти нерв-

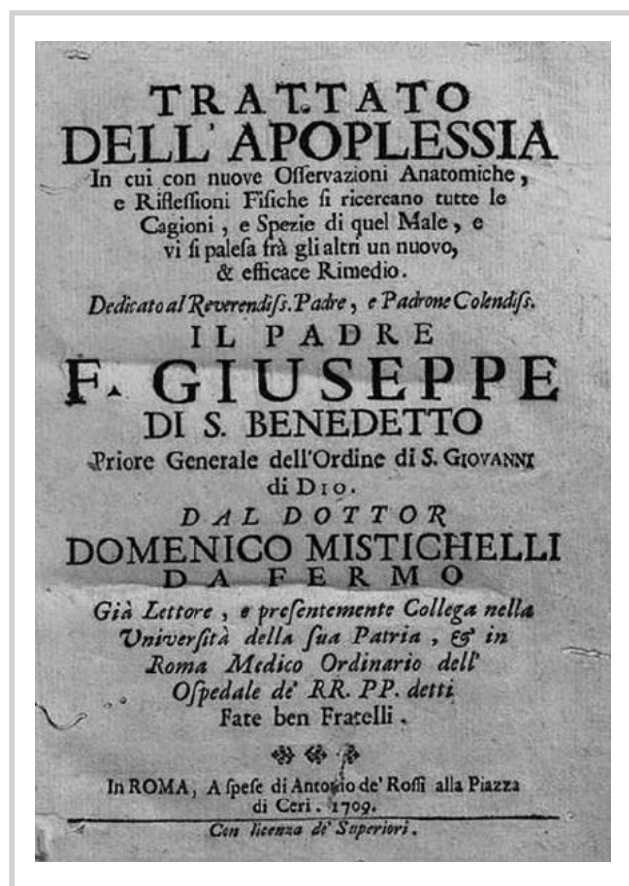


Рис. 1. Титульная страница сочинения Д. Мистичелли «Трактат об апоплексии» (1709 г.) [8].

Fig. 1. Title page of D. Mistichelli's work «Treatise on apoplexy» (1709) [8].

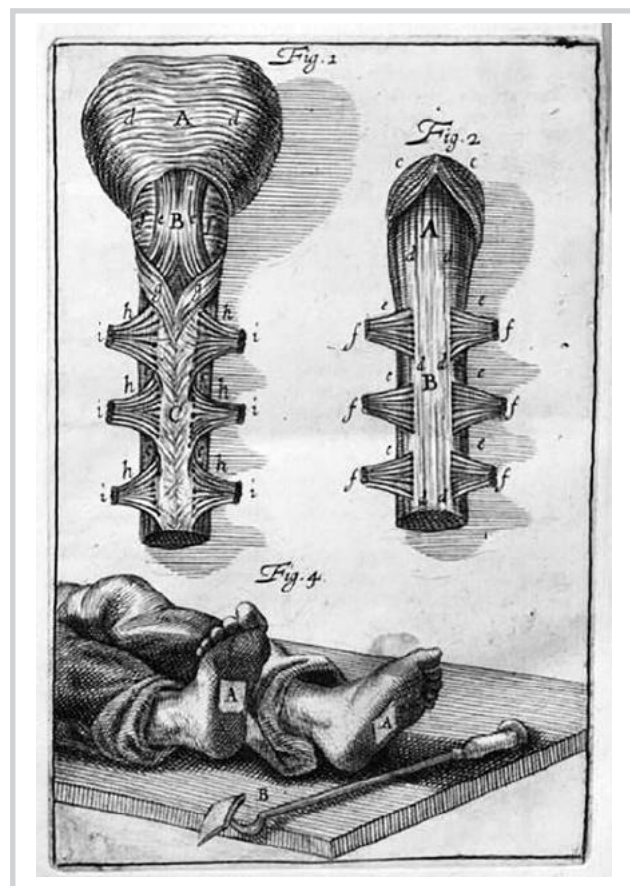


Рис. 2. Иллюстрация из сочинения Д. Мистичелли «Трактат об апоплексии» (1709 г.) [8].

Fig. 2. Illustration from D. Mistichelli's work «Treatise on apoplexy» (1709) [8].

ные волокна, окажется либо в судорогах, либо оглушенной, либо совсем лишенной чувств и движения, поскольку нервы этих частей не получают необходимого притока духов со стороны, которая повреждена».

Свои пояснения автор сопровождал иллюстрацией (рис. 2), на которой, как часто утверждается в литературе, ([Косые волокна, которые, накладываясь друг на друга и переплетаясь с другими, затем образуют вместе нечто вроде косы из волос]) был показан перекрест пирамид.

Был показан способ лечения апоплексии, предложенный Мистичелли, а именно прижигание стопы каленым железом. А также здесь автор подметил и отобразил феномен развернутой кнаружи стопы на стороне паралича (симптом ротированной кнаружи стопы). Данный признак центрального паралича оказался впервые увиденным и зафиксирован задолго до его формального описания советским невропатологом Николаем Кирилловичем Боголеповым в 1950 г.

Анализ представленных фрагментов сочинения Мистичелли позволяет заключить, что автор описал волокна, расположенные крест-накрест в области продолговатого мозга и напоминающие женскую косу. Даже если расценивать данное описание как «перекрест пирамид» (в современном понимании этого образования) лишь условно, именно этого итальянского врача следует помнить за то, что он первым обратил внимание на продолговатый мозг как место перекрещивания нисходящих двигательных волокон.

Биография Мистичелли

Доменико Мистичелли родился 10 января 1675 г. в г. Фермо (регион Марке). После получения в 1697 г. докторской степени по философии и медицине в университете родного города преподавал в нем на протяжении 2 лет, после чего перебрался в Рим, где практиковал в госпитале Святой Марии Утешения и ряде других лечебных заведений. Наряду с этим Мистичелли имел право на частные лекции по медицине и теоретической хирургии, а также на публичные лекции по анатомии. На пике своей карьеры он был личным врачом кардинала Никколо Аччайоли — декана Священной коллегии кардиналов. Помимо врачевания, Мистичелли прославился на литературно-театральном поприще, за что был принят в академию «Аркадия» — сообщество ученых, поэтов и любителей искусства, основанное в Риме в 1690 г. и существующее поныне. В 1711 г. он принял решение вернуться в родные края, занимаясь врачебной деятельностью в Мачерате, Фермо и Анконе, где и скончался 22 сентября 1717 г. в возрасте 42 лет. В честь Мистичелли названы улицы в городе его рождения Фермо, а также в близлежащей коммуне Мореско [7, 9].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. De Mota Gomez M. Neuroanniversaires 2025: A Journey Through Neurological Milestones. *Rev Bras Neurol.* 2025;61(1):33-41. <https://doi.org/10.46979/rbn.v61i1.68007>
2. Mora C, Velasquez C, Martino J. The neural pathway midline crossing theory: a historical analysis of Santiago Ramón y Cajal's contribution on cerebral localization and on contralateral forebrain organization. *Neurosurg Focus.* 2019;47(3):E10. <https://doi.org/10.3171/2019.6.FOCUS19341>
3. Pearce JMS. The development of spinal cord anatomy. *Eur Neurol.* 2008;59(6):286-291. <https://doi.org/10.1159/000121417>
4. Naderi S, Ture U, Pait TG. History of spinal cord localization. *Neurosurg Focus.* 2004;16(1):E15. <https://doi.org/10.3171/foc.2004.16.1.16>
5. Rezende-Cunha F, De Oliveira-Souza R. The pyramidal syndrome and the pyramidal tract: a brief historical note. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(5):836-837. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2011000600021>
6. Simon F. On the origin of the term decussatio pyramidum. *J Hist Neurosci.* 2018;27(1):101-105. <https://doi.org/10.1080/0964704X.2017.1285512>
7. Van Gijn J, Sandrone S. Domenico Mistichelli (1675—1717). *J Neurol.* 2025;272(1):99. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12727-0>
8. Mistichelli D. *Trattato dell'apoplessia*. Roma: Antonio de Rossi, 1709.
9. Crescimbeni GM. *Notizie istoriche degli Arcadi morti*. T.2. Roma: De Rossi, 1720.

Поступила 07.12.2025

Received 07.12.2025

Принята к печати 13.12.2025

Accepted 13.12.2025

Более 25 лет
клинического
опыта в России⁹



Длительный контроль спастичности и боли¹⁻³

Достижение целей лечения и реабилитации^{4,5}

Снижение риска смерти от всех причин у пациентов с постинсультной спастичностью^{6#}

**Диспорт®
одобрен
для лечения:**

- фокальной спастичности у взрослых и детей*
- цервикальной дистонии**, блефароспазма и гемифациального спазма**8



Teach&Touch
Диспорт® тренинги



stop**spastic**

Сайт для пациентов,
нуждающихся в ботулинотерапии



I-GSC

ПРОГРАММА НАПРАВЛЕННОЙ САМОРЕАБИЛИТАЦИИ

Gracies JM et al. Efficacy and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2015;14:992–1001. 2. Jean-Michel Gracies et al. 'Effects of repeated abobotulinumtoxinA injections in ULS'. *Muscle Nerve* 2018; 57(2): 245–254. 3. Gracies JM et al. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic limb rigidity in neurovascular patients. *Stroke* 2016; 47: 2253–2258. 4. Gracies JM et al. How often should we inject botulinum toxin A in patients with botulinum toxin toxicity? Results from a prospective, long-term observational study // *Journal of neurology* – 2019 – Т. 266 – №. 12 – С. 3038–3046. 5. Хатыкова С.Е. и др. Влияние комплексного лечения спастичности верхних конечностей, включающего повторные инъекции ботулинексина А и физиотерапии, на функциональные результаты у пациентов, в реальной клинической практике: результаты международного проспективного, наблюдательного исследования спастичности верхней конечности ULS-III в российской подгруппе пациентов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2021; 121(11):39–48. 6. Freedhorff K et al. Treating limb rigidity with abobotulinumtoxinA in patients with stroke. *Stroke* 2016; 47: 2253–2258. 7. Gracies JM et al. Abobotulinumtoxin A Treatment and Rehabilitation Therapy. *Journal of Rehabilitation Medicine*. – 2022. – Т. 54. – С. jrm00303. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Диспорт® 125 ЕД. РУ № ЛП-008155, 300 ЕД. РУ № ЛП-001486, 500 ЕД. РУ № П1 N1015210. 9. Орлова О.Р. И др. Сравнение единичных, разовых инъекций препаратов ботулинического токсина А в реальной клинической практике. *ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ* 2021; 121(1):132–141.

* 2 года и старше, ** у взрослых

При моделировании отдаленных исходов реабилитации пациентов с постинсультной спастичностью было показано, что длительное применение инъекций абобутулоксина (Диспорт®) в комбинации с физической реабилитацией может приводить к снижению риска смерти от всех причин

на 9%, увеличению продолжительности жизни на 13% и увеличению продолжительности жизни с улучшенным качеством на 59% по сравнению с пациентами, которые занимались бы только физической реабилитацией без ботулинотерапии⁶

ООО «Ипсен», 109147, г. Москва, внутригородская территория (внутригородское муниципальное образование) города федерального значения муниципальный округ Таганский, Таганская ул., д. 17-23, этаж 2, помещение 1, комнаты 16, 18, 18А, 18Б, 18В, 19-27, 30-36, 36А, 38, 39А, 39Б, 39В+7 495 258-54-00, факс +7 495 258-54-01,
сайт <https://www.ipсен.com/russia>

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Полная информация о препарате содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Диоспрот® РУ № ЛП-008165, ЛП-001468, П N011520/01 Компания не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описанных в ИМП.

Информация предоставляется медицинским работникам в соответствии с п.4 п.1 и п.2 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и на основании информации, полученной от препаратной компании «Исфарма» в рамках инструкции по применению. Электронная почта: medical.Information.russia.CIS@psen.com Телефон: +7 800 700-40-25 (бесплатный номер телефона по всей Российской Федерации).

В случае обращения на почтовый адрес medical.Information.russia.CIS@ipssen.com и по телефону +7 800 700-40-25 Ваши данные будут обработаны компанией Ipsen Pharma SAS (Адрес: 65i quai Georges Gorse, 92100 Boulogne Billancourt, France), ООО «Ипсен» и аффилированным лицам группы компаний Ipsen (если это будет необходимо для ответа), а также по поручению компании Ipsen Pharma SAS специалистами контактного центра ProPharma Group MIS Ltd. (Адрес: Oliver, Aske, Richmond, North Yorkshire DL10 5HX UK). Если Вы

не согласны, чтобы ваши персональные данные обрабатывались компанией ProPharma Group MIS Ltd. просьба обращаться по телефону: +7(495) 258 54 00.

Контакты для сообщений о нежелательных явлениях/реакциях и/или особых ситуациях: Электронная почта: pharmacovigilance.russia@ipsen.com
Телефон: +7 495 258-54-00

Контакты для сообщений о претензиях по качеству продуктов:
Электронная почта: qualitycomplaints.russia.cis@ipsen.com
Телефон: +7 495 258-54-00



Более подробную информацию
о препарате Диспорт® Вы сможете узнать
из Инструкции по медицинскому приме-
нению лекарственного препарата Диспорт®
РУ № ЛП-008155, ЛП-001486, П N011520/01



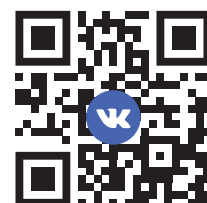


ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИА СФЕРА

 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

**Рецензия на книгу под редакцией проф. С.Н. Мосолова
«Введение в психиатрию. Учебник для последипломного образования»
М.: Издательский дом «Городец»; 2026; 1040 с.**

**Review of S.N. Mosolov's book «Introduction to psychiatry.
Textbook for postgraduate education»
M.: Gorodets Publishing House; 2026; 1040 pp.**

Вышел в свет новый учебник для последипломного образования в психиатрии проф. Мосолова С.Н. с коллективом авторов кафедры психиатрии РМАНПО «Введение в психиатрию». Издание приурочено к 90-летию старейшей в России кафедры психиатрии последипломного профессионального образования ЦИУВ/РМАНПО и посвящено светлой памяти последнего заведующего кафедрой академика РАН Александра Сергеевича Тиганова.

Монография совмещает классическую психопатологию и феноменологическую диагностику с упрощенной формализованной диагностикой на основе современных операциональных критериев и психометрических шкал. Фактически это новый учебник по психиатрической пропедевтике, в котором подробно излагаются основы психиатрической семиотики, включая дефиниции и клиническое описание основных психопатологических симптомов и синдромов. Пропедевтика и общая психопатология, безусловно, являются фундаментом формирования клинического мышления врача-психиатра, которое служит залогом успеха его последующей клинической и терапевтической практики.

Учебник состоит из 6 больших разделов (глав), которые включают основные положения общей психопатологии и теоретические вопросы клинической психиатрии, описание психопатологических симптомов и синдромов, диагностику психических расстройств, методику проведения осмотра пациента с психическим расстройством, а также этико-деонтологические аспекты психиатрии.

Список использованной и рекомендованной для дополнительного изучения литературы состоит из 303 источников, в приложении приведены краткие операциональные критерии психических расстройств в соответствии с МКБ-10, структурированное диагностическое интервью (Краткий международный нейропсихиатрический опросник), другие валидированные психометрические шкалы и опросники, а также формы информированных согласий. Завершается книга удобным терминологическим указателем.

Основное внимание авторы уделяют практическим аспектам клинической диагностики психических расстройств: феноменологической квалификации симптомов и синдромов, типичным вариантам синдромакинеза, последовательным этапам диагностического процесса, особенностям психиатрического интервью, в том числе грамотному проведению беседы с пациентом и корректно сформулированным вопросам для выявления той или иной

психической патологии. Для удобства восприятия и усвоения информации текст обеих глав, посвященных семиотике психических нарушений, насыщен наглядным иллюстративным материалом и короткими клиническими примерами в виде характерных для того или иного симптома речевых цитат и ответов пациентов на вопросы врача или описания специфических поведенческих реакций. Более того, в отношении каждой группы симптомов, отражающей общую модальность психической патологии, специально для начинающих психиатров введена рубрика «Помощь врачу», в которой даны инструкции для выявления тех или иных симптомов: в частности, какие задавать вопросы (приведен список уместных и корректно сформулированных вопросов), на что обращать внимание в поведении и реакциях пациента во время интервью, какие тесты желательно провести и нужен ли дополнительный опрос родственников и медицинского персонала.

В книге затронуты также некоторые дискуссионные теоретические, философские и этические вопросы клинической психиатрии, в том числе обновленная биопсихосоциальная парадигма психических болезней; различные подходы к систематике и классификации психических расстройств, включая интегративную диагностическую модель К. Ясперса, основанную на феноменологическом разграничении психопатологического процесса и развития личности; мультисистемный анализ динамики синдромов и течения заболевания; нарушения общей коннективности и взаимодействия нейросетей; новые концепции «точной психиатрии» и иерархической таксономии психопатологических нарушений, включая позитивную, негативную и когнитивную дименсии.

Кроме того, для врачей общей практики и других специалистов, сталкивающихся в своей деятельности с пациентами, у которых подозревается психическое расстройство, предложен формализованный диагностический алгоритм, позволяющий с помощью ряда простых опросников, краткого структурированного нейропсихиатрического интервью и операциональных критериев МКБ-10 установить предварительный диагноз.

Отдельная глава посвящена этико-деонтологическим проблемам, возникающим в психиатрической практике. Хотя наши врачи, опираясь на гуманистические традиции отечественной психиатрии и фундаментальные принципы защиты прав и свобод человека, в своей практике,

безусловно, руководствуются чувством сострадания, доброжелательности и милосердия, необходимо также четко представлять себе и соблюдать общепринятые стандарты, юридические нормы и правила психиатрической этики, разработанные международным профессиональным сообществом, которые подробно изложены в этой главе. Кроме того, рассмотрены новые этические вызовы, появившиеся в последнее время в связи с внедрением современных технологий (цифровизация, трекинг здоровья, телемедицина, нейротехнологии), а также в связи с осмыслением опыта пандемии COVID-19 и необходимостью проведения онлайн-консультаций.

Учебник является качественным и полезным ресурсом для подготовки кадров высшей квалификации по специальности 31.08.20 «Психиатрия». Он сочетает фундаментальные знания с практическими рекомендациями и предназначен прежде всего для обучения ординаторов, аспирантов и врачей других специальностей, получающих первичную

специализацию по психиатрии, но может быть использован в качестве справочника и источника необходимой информации в процессе решения конкретных профессиональных задач клиницистами в практической психиатрии. Кроме этого, он представляет интерес для неврологов, клинических психологов и фармакологов, а также для научных сотрудников, преподавателей и медицинских работников, сталкивающихся в своей практике с психическими расстройствами.

Психиатрия — сложная, но притягательная для молодых специалистов область медицины. Представляется, что выбранный авторами формат изложения материала поможет начинающему врачу не только быстрее систематизировать свои знания психиатрии и приобрести профессиональные навыки общения с психически больным человеком, но и увидеть за психопатологическими симптомами его личность, нуждающуюся в квалифицированной помощи и поддержке.

Краснов Валерий Николаевич,

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии

*ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель отдела
клинических нейронаук в психиатрии МНИИП ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии
им. В.П. Сербского» Минздрава России*

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 их 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.

Ноотропный препарат

ПРОСПЕКТА®

УЛУЧШАЕТ ИНТЕГРАТИВНУЮ
АКТИВНОСТЬ МОЗГА¹



ПОМОГАЕТ ПРИ:

- астенических состояниях, проявляющихся повышенной утомляемостью и слабостью¹
- когнитивных нарушениях различного генеза и степени выраженности¹



РУ ЛП-№ (001963) - (РГ-RU)



1
ТАБЛЕТКА



2 РАЗА
В СУТКИ



1 – 6
МЕСЯЦЕВ¹



реклама

1. На основании ОХЛП и ЛВ препарата Проспекта®, РУ № ЛП-№ (001963) - (РГ-RU).

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», 127473, Россия, г. Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9, +7 (495) 681 93 00

информация для специалистов здравоохранения

КОРТЕКСИН®

SMART

ПЕПТИД ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ МОЗГА



- 9 эффективных точек взаимодействия с молекулярными партнерами мозга
- Универсальное действие на ключевые звенья патогенеза церебральных патологий
- Длительное сохранение эффекта и его потенцирование при повторных курсах
- Высокий профиль безопасности, подтвержденный многолетней клинической практикой

1. Степаничев М.Ю., Гуляева Н.В., соавт. Влияние препарата Кортесин на свободнорадикальное окисление и воспалительные процессы у крыс с нормальным и ускоренным старением. Нейрохимия, 2018, том 35, № 2, с. 187–198. 2. Яковлев А.А., Гуляева Н.В. Молекулярные партнеры Кортесина в мозге. Нейрохимия, 2017, №1, с. 91-96. 3. Отчет по лиганд-рецепторному взаимодействию Кортесина на модели радиолигандного связывания, панель Eurofins Pharma Discovery Services. ООО «ГЕРОФАРМ», 2019 4. Федин А.И., соавт. Дозозависимое действие кортексина при хронической ишемии мозга (результаты многоцентрового, рандомизированного, контролируемого исследования). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2018, №9, с.35-42. 5. Белова Л.А., Машин В.В., соавт. Эффективность Кортесина в остром и восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2016, №10, с.38-42. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КОРТЕКСИН® <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Реклама