Болезни мозга: достижения и проблемы первой четверти XXI века

Под редакцией
Е.И. Гусева, А.Б. Гехт

Москва 2025

ББК 56.1 (5г)
УДК 616.8 (082)
Б 79

Рецензенты

Б. Д. Цыганков, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО ФГБОУ ВО Российского университета медицины МЗ РФ

О. В. Воробьева, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)

«Болезни мозга: достижения и проблемы первой четверти XXI века»
под редакцией Е.И. Гусева, А.Б. Гехт

Монография является коллективным изданием, публикуемым по материалам одноименной научно-практической конференции с международным участием. В книге рассматриваются актуальные вопросы, посвященные диагностике и лечению цереброваскулярной патологии, эпилепсии, нервно-мышечной патологии, различным разделам пограничной психиатрии и связанным со стрессом расстройствам. Обсуждены их причины, механизмы развития и современные направления исследований. Подчеркнуты высокая социальная значимость и рост экономического бремени рассматриваемых нозологий. Авторы – ведущие неврологи, нейробиологи, психиатры, представители фундаментальных наук. Предназначена для врачей, научных сотрудников и студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

©Е.И. Гусев, А.Б. Гехт, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ПРИВЕТСТВИЕ Е.И. ГУСЕВА 9

ЧАСТЬ I
СТАТЬИ

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ МОЗГА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ 13

Н. В. Гуляева (Москва, Россия)

ЦИФРОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: ВОЗМОЖНОСТИ ИСКУСТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА (ИИ) И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЙ ПСИХИАТРИИ 45

А. В. Размахнин, Р. Г. Акжигитов (Москва, Россия)

ГОЛОС КАК БИОМАРКЕР ЗДОРОВЬЯ МОЗГА 65

А. А. Казакова (Москва, Россия)

ТЕРАПИЯ ДЕПРЕССИЙ — ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ 85

Р. Г. Акжигитов, М. С. Зинчук (Москва, Россия)

ТРАЕКТОРИИ СУИЦИДАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ 93

Н. И. Тихонова, А. А. Яковлев, Р. Г. Акжигитов, М. С. Зинчук (Москва, Россия)

ЛИЧНОСТНЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОК С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ, ПРАКТИКУЮЩИХ РИСКОВАННОЕ СЕКСУАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ 103

Е. Л. Исакулян, Г. В. Кустов, Н. И. Тихонова, С. Б. Попова, М. С. Зинчук, А. С. Аведисова (Москва, Россия)

ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИЕЙ ПРИ СТРЕССЕ 119

Д. А. Кирсанова, Т. С. Резникова, В. Д. Солонинкин, Ю. Е. Брызгалова, М. С. Зинчук, Д. В. Журавлёв, М. А. Лебедева (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ 131

М. Д. Чан, А. Н. Ясаманова, Г. Г. Авакян, М. Х. Шурдумова, Н. А. Павлов (Москва, Россия)

ПОСТИНСУЛЬТНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ У ДЕТЕЙ 137

А. А. Кузнецова, А. А. Шехватова, А. В. Левов, В. В. Горев (Москва, Россия)

ПРОГНОЗ И ИСХОДЫ ПЕРВОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО СУДОРОЖНОГО ПРИСТУПА 147

О. А. Тихонова, Ф. К. Ридер (Москва, Россия)

ОТМЕНА ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ: ИСТОРИЯ ВОПРОСА, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ 155

А. М. Турчинец, О. А. Тихонова, И. С. Трифонов, О. О. Кордонская, Ф. К. Ридер (Москва, Россия)

ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ ПРЕПАРАТОВ, ИЗМЕНЯЮЩИХ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА, С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ НАИЛУЧШИХ ДОЛГОСРОЧНЫХ ИСХОДОВ 165

Н. Ш. Арзуманян (Москва, Россия)

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ЭЭГ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: FFT И ВЕЙВЛЕТ-ПРЕОБРАЗОВАНИЕ 171

Е.А. Вахромеева, А. В. Пролетарский, Д. А. Андриков (Москва, Россия)

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ФИБРОМИАЛГИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ С РЕЗУЛЬТАТАМИ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПЛАЦЕБОКОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 181

Д. А. Тумуров, Ю. Е. Брызгалова, С. И. Дедаев, Д. В. Журавлев, Ю. В. Повольнова (Москва, Россия)

ЧАСТЬ II
ТЕЗИСЫ

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ И ИНСУЛЬТ

ГЕНЫ ТРОМБОФИЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ 199

О. П. Сидорова, С. В. Котов, А. Ф. Заведея, О. А. Колодина, Ю. А. Пахомова (Москва, Химки, Россия)

ДИНАМИКА АНТИТРОМБИНА III В ОСТРЕЙШЕМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ 202

А. Н. Ясаманова, С. А. Иконникова, М. Д. Чан, И. Э. Солнышкова, Е. В. Измайлова, М. Х. Шурдумова, Н. А. Павлов (Москва, Россия)

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ПРОТЕИНА С В ОСТРЕЙШЕМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ 204

С. А. Иконникова, М. Д. Чан, И. Э. Солнышкова, Е. В. Измайлова, М. Х. Шурдумова, А. Н. Ясаманова, Н. А. Павлов (Москва, Россия)

МОНИТОРИНГ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА ГОЛОВНОГО МОЗГА 206

Г. Н. Жданов (Тверь, Россия)

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ: УРГЕНТНЫЕ ПОКАЗАНИЯ И ВАРИАНТЫ РЕКОНСТРУКЦИИ ПАТОЛОГИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ 209

И. П. Дуданов, В. В. Ахметов, О. П. Вербицкий, О. В. Рублева, И. В. Стафеева, В. В. Зеленин (Петрозаводск, Санкт-Петербург, Россия)

СИМУЛЬТАННАЯ РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА 212

И. А. Соловьев, Н. С. Гордейчук, А. В. Глебова, О. П. Вербицкий, Д. А. Ситовская, И. П. Дуданов (Петрозаводск, Санкт-Петербург, Россия)

СИНДРОМ ЯРЕМНОГО ОТВЕРСТИЯ (VILLARET SYNDROME), ТРОМБОЗ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ И ФИБРОМЫШЕЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ 215

М. Н. Журавлев, Е. А. Пономарева, М. А. Арабханян, Р. Ф. Бакиева, В. Р. Король (Тюмень, Россия)

РОЛЬ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА 218

М. А. Привалова, М. Г. Соколова, И. А. Божков (Санкт-Петербург, Россия)

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОГНИТИВНОГО СТАТУСА И ПОДДЕРЖАНИЯ РАВНОВЕСИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ДВОЙНЫХ ЗАДАЧ 220

Т. С. Ващилина, А. В. Астапенко, М. А. Апанович, Э. К. Сидорович, И. С. Сикорская (Минск, Беларусь)

КОРРЕКЦИЯ НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРЕНИРОВКИ МЕЛКОЙ МОТОРИКИ КИСТЕЙ В СОЧЕТАНИИ С КОГНИТИВНОЙ НАГРУЗКОЙ 223

А. В. Астапенко, Т. С. Ващилина, М. А. Апанович, Э. К. Сидорович, И. С. Сикорская (Минск, Беларусь)

ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА У ЖЕНЩИНЫ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ 226

Е. С. Чухонцева, Н. Н. Маслова, Т. Г. Морозова, О. В. Халепо (Смоленск, Россия)

РОЛЬ МАКРОСОСУДИСТЫХ И ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ СОСУДИСТОЙ МИЕЛОПАТИИ 228

Г. В. Пономарев, А. В. Амелин, А. А. Скоромец (Санкт-Петербург, Россия)

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СМЕРТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА 229

М.Г. Минина, Е.В. Гнедовская, А.В. Кащеев, А.А. Невредимов (Москва, Россия)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРОТКОЛАТЕНТНЫХ СОМАТОСЕНСОРНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ В ДИАГНОСТИКЕ СМЕРТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА 232

А.А. Невредимов, М.Г. Минина, Е.В. Гнедовская, А.В. Кащеев (Москва, Россия)

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФРГМ И ГНТФ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА 234

М. Г. Соколова, В. А. Шавуров, Е. В. Лопатина, Ю. И. Поляков1, Д. А. Сотникова (Санкт-Петербург, Россия)

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА С АТРОФИЕЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО ДАННЫМ МР-МОРФОМЕТРИИ 236
И. А. Власова, А. Г. Труфанов, И. В. Литвиненко (Санкт-Петербург, Россия)

COVID-19 КАК ВОЗМОЖНЫЙ ТРИГГЕР НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 237
Л. М. Мирзаева, А. С. Лобзина, К. Н. Ахмедова, А. А. Зуев
(Санкт-Петербург, Россия)

ОСТРЫЙ СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА: КЛИНИЧЕСКАЯ СЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ, ПРОГНОЗ..... 239
Б. В. Мартынов, И. В. Литвиненко, М. Ю. Прокудин, О. В. Малышева
(Санкт-Петербург, Россия)

АНАЛИЗ ПРОЯВЛЕНИЙ ТРЕВОГИ, ДЕПРЕССИИ, КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ 241
Ю. М. Дукуева, И. Н. Долгова (Ставрополь. Россия)

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АТАКСИИ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ 243
А. Ш. Латыпов, Е. В. Проскурина, О. П. Сидорова, М. С. Бунак, А. В. Бородин, А. В. Поляков (Москва, Россия)

ОПЫТ ГБУЗ МО МОНИКИ ИМ. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО ПО ВЕДЕНИЮ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ СО СМА 5Q НА НЕИНВАЗИВНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ 246
Е. С. Новикова (Москва, Россия)

ВЕСТИБУЛЯРНАЯ МИГРЕНЬ. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ..... 247
К. Н. Ахмедова, Л. М. Мирзаева, А. С. Лобзина (Санкт-Петербург, Россия)

ОСОБЕННОСТИ МИГРЕНИ У СОТРУДНИКОВ РЕЖИМНОГО ОБЪЕКТА 249
Н. Н. Маслова, Д. С. Климов, Ю. А. Малахова (Смоленск, Россия)

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ЧЕХЛА ДЛЯ КУЛЬТИ, ЭКРАНИРУЮЩЕГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ ФАНТОМНОЙ БОЛИ..... 250
М. А. Халипова, В. Г. Помников, В. Г. Сусляев, О. Н. Зуева
(Санкт-Петербург, Россия)

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ОТЛИЧИЯ ИСТИННОЙ АФАЗИИ ОТ КОНВЕРСИОННЫХ РЕЧЕВЫХ РАССТРОЙСТВ..... 253
М. М. Щербакова, С. В. Котов (Москва, Россия)

ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ЦИТОКИНЫ И НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ ПРИ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТАХ У ДЕТЕЙ . 256
Л. А. Алексеева, Т. В. Бессонова, А. А. Жирков (Санкт-Петербург, Россия)

НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ГНОЙНОМ МЕНИНГИТЕ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У ДЕТЕЙ..... 258
Т. В. Бессонова, Л. А. Алексеева, А. А. Жирков (Санкт-Петербург, Россия)

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ НЕЗРЕЛОСТЬ.
ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГИДРОЦЕФАЛИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ 260
С. А. Зинченко, О. В. Волкодав, С. О. Волкодав, К. А. Самочерных
(Симферополь, Санкт-Петербург, Россия)

ДИНАМИЧЕСКАЯ МОРФОМЕТРИЯ
ПРИ ГИДРОЦЕФАЛИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ 261
О. В. Волкодав, С. А. Зинченко, С. О. Волкодав, К. А. Самочерных
(Симферополь, Санкт-Петербург, Россия)

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЗГА В XXI ВЕКЕ:
ВЫЗОВЫ И ПУТИ РАЗВИТИЯ 263
И. П. Крайнюков, Р. Г. Макиев, А. В. Бобков, Н. Д. Хасиев
(Санкт-Петербург, Россия)

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА И ВЕГЕТАТИВНЫХ
ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ
У РУКОВОДИТЕЛЕЙ И СОТРУДНИКОВ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ 266
О. Ю. Ульянова, Г. Н. Жданов (Тверь, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ ИНТЕГРАЦИИ
И ОБУЧЕНИЕ ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ 267
А. В. Бобков, Р. Г. Макиев, Н. Д. Хасиев, И. П. Крайнюков
(Санкт-Петербург, Россия)

ПРОБЛЕМА МЕДИЦИНСКОГО КОМПЛАЕНСА В НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ..... 270
В. С. Никитин, Н. Н. Маслова, Н. К. Тихонова (Смоленск, Россия)

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ И ДРУЗЬЯ!

Мы рады приветствовать участников конференции с международным участием «Болезни мозга: достижения и проблемы первой четверти XXI века», которая проводится в Москве 7 - 9 октября 2025 года. Данный форум организован ГБУЗ Научно-практическим психоневрологическим центром имени З.П. Соловьева совместно с ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова, кафедрами Неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики и Фундаментальной нейрохирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова и проводится под эгидой Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения Москвы и Всероссийского общества неврологов. Высокий уровень лекторского состава и представленных докладов, а также возможность задать вопросы лекторам как непосредственно в зале, так и в прямом эфире вызывают значительный интерес к конференции со стороны врачебного сообщества. Благодаря этой возможности среди слушателей представлены все регионы Российской Федерации, страны ближнего и дальнего зарубежья. В этом году планируется участие около 3000 русскоговорящих неврологов, психиатров, нейрохирургов, терапевтов и врачей других специальностей. Научная программа конференции уникальна и включает доклады по наиболее актуальным и значимым вопросам, относящимся к сфере болезней мозга.

Последние годы характеризуются ростом распространенности данной группы расстройств. Это обусловлено с одной стороны, увеличением продолжительности жизни населения, а с другой – повышением выявляемости указанных нарушений благодаря современным возможностям лабораторной и инструментальной диагностики. С различными проявлениями болезней мозга сталкиваются миллионы людей во всем мире. К числу наиболее распространенных и социально значимых заболеваний относят когнитивные нарушения, связанные со стрессом расстройства, эпилепсию и пароксизмальные состояния неэпилептического генеза, демиелинизирующие и нервно-мышечные заболевания, различные формы цереброваскулярной патологии и многие другие. Их симптомы могут значительно варьироваться в зависимости от стадии заболевания и индивидуальных особенностей пациента, однако все они приводят к значительному снижению качества жизни больных.

Цель данной монографии — предоставить всесторонний обзор наиболее распространенных болезней мозга, включая их этиологию, патогенез, клинические проявления, методы диагностики и современные подходы к лечению. Составители стремились объединить результаты последних научных исследований с практическими рекомендациями для врачей и специалистов в области здравоохранения. Книга состоит из нескольких разделов, в каждом из которых рассматриваются не только медицинские, но и социальные аспекты заболеваний, а также важность междисциплинарного подхода в их лечении.

Выражаем надежду на то, что эта монография станет полезным инструментом для медицинских работников, студентов и всех тех, кто интересуется вопросами здоровья мозга. Понимание механизмов заболеваний и доступ к современным методам диагностики и лечения — ключ к улучшению качества жизни пациентов и их окружения.

Конференция имеет большое информационное и образовательное значение. В числе ее участников специалисты из разных областей медицины, науки и практики, объединённых общей задачей улучшения понимания механизмов развития и оптимизации подходов к диагностике и лечению обсуждаемого круга расстройств. От имени и по поручению Президиума Правления Всероссийского общества неврологов приглашаю Вас принять участие в работе конференции «Болезни мозга: достижения и проблемы первой четверти XXI века» и желаю, чтобы ее работа была для Вас интересной и плодотворной.

С глубоким уважением,
Председатель Правления
Всероссийского общества неврологов,
Академик РАН, профессор Е.И. Гусев

ЧАСТЬ I
СТАТЬИ

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ МОЗГА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Н. В. Гуляева

ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия
ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

Введение

Открытие инкретинового гормона глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и последующие исследования его свойств привели к пониманию его важного влияния на гликемический контроль и регуляцию массы тела, а также возможности потенциального использования в клинике. В связи с этим были предприняты попытки увеличения периода полураспада короткоживущего в организме активного GLP-1 для повышения его терапевтической эффективности у людей с сахарным диабетом 2 типа (СД2). В результате были разработаны агонисты рецепторов GLP-1R (GLP-1RA) короткого, а позже и пролонгированного действия. Аналоги GLP-1 длительного системного действия (лираглутид, семаглутид и др.) были получены за счет обратимого связывания с альбумином, при этом были определены оптимальные комбинации жирных кислот и линкеров для максимального связывания с альбумином при сохранении активности в отношении рецептора GLP-1R [42]. Показано, что некоторые GLP-1RA проникают в ЦНС, что было подтверждено различными методами, включая нейровизуализационные. Проведенный недавно метаанализ 14 исследований [90] показал, что такие GLP-1RA, как лираглутид, семаглутид и эксенатид проникают через гематоэнцефалический барьер, влияя на мозг на всех уровнях от молекулярного до сетевого.

GLP-1RA, первоначально разработанные для пациентов с СД2 и получившие широкую известность благодаря своей способности быстро снижать массу тела у пациентов с ожирением, в последнее время привлекли большое внимание во всем мире. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что GLP-1RA также оказывают воздействие, выходящее за рамки их гликемического действия. Доклинические исследования с использованием нативного GLP-1 или GLP-1RA предоставляют убедительные доказательства кардиопротекторных эффектов, в то время как данные клинических испытаний показали положительное влияние на артериальную гипертензию и дислипидемию у людей с СД2 [28]. На основании полученных 10–15 лет назад первых данных о нейропротекторном действии GLP-1RA на моделях инсульта, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона у грызунов было высказано предположение о том, что эти

экстрапанкреатические эффекты GLP-1RA могут быть полезны пациентам с СД2 и соответствующими неврологическими коморбидностями [76]. Последующие исследования подтвердили эти предположения. Использование GLP-1RA для лечения некоторых расстройств центральной нервной системы признано перспективным, хотя и остается недостаточно изученным. Многие исследователи разделяют мнение о том, что GLP-1RA могут быть потенциально полезны для пациентов с различными неврологическими заболеваниями, независимо от их глюкозомодулирующего эффекта [32]. На семинаре, проведенном в сентябре 2024 года, Форум Национальных академий по неврологии и расстройствам нервной системы проанализировал текущие результаты и пробелы в исследованиях о механизмах действия GLP-1RA в головном мозге, а также доказательства их клинической эффективности при расстройствах пищевого поведения, нейродегенеративных заболеваниях (НДЗ), расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ, и боли [68]. В данном обзоре рассмотрены основные эффекты GLP-1 и его аналогов, GLP-1RA, в организме с фокусом на мозговые механизмы, опосредованные активацией рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R), которые и формируют фундаментальную основу для применения этих соединений в лечении болезней мозга. К настоящему времени можно считать доказанным, что центральное действие GLP-1 (и GLP-1RA) ассоциировано с модуляцией регионов мозга, контролирующих аппетит путем влияния на высвобождение нейромедиаторов и пептидов, которые регулируют чувство голода и расход энергии. На периферии GLP-1R улучшают гликемический контроль за счет усиления секреции инсулина, снижения высвобождение глюкагона, задержки опорожнения желудка и регуляции гормонального фона кишечника. GLP-1R также снижают уровень триглицеридов и холестерина, липопротеидов низкой плотности, уменьшают воспаление жировой ткани и сводят к минимуму эктопическое отложение жира, способствуя общему улучшению обмена веществ [63].

Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), его рецепторы (GLP-1R) в мозге и другие агонисты этих рецепторов (GLP-1RA): механистический анализ

В последние годы сформулирована новая концепция о физиологической роли пептидов, связывающих кишечник и мозг, постулировано наличие оси «мозг-кишечник». Кишечные пептиды, инкретиновые гормоны человека, такие как анорексигенный GLP-1, хорошо известны своей способностью регулировать потребление пищи и аппетит. GLP-1 и грелин взаимно регулируют инсулиновую систему. Взаимодействие грелина, GLP-1 и инсулина приводит к оптимальному суточному контролю за потреблением пищи, гликемией и метаболизмом. GLP-1 усиливает, а грелин подавляет секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы. Наряду с возможным паракринным действие кишечного GLP-1, предполагается, что влияние GLP-1 на прием пищи контролируется двумя отдельными группами вагусных афферентов, хотя центральные механизмы, обрабатывающие

анорексигенные сигналы блуждающего нерва, изучены не до конца [44]. Тем не менее, нет сомнений в том, что GLP-1 взаимодействует с нейронами блуждающего нерва и аркуатного ядра гипоталамуса, которые являются связующими звеньями между периферическим метаболизмом и мозгом [93]. GLP-1 служит одновременно пептидным гормоном и фактором роста, высвобождается при поступлении питательных веществ и способствует секреции инсулина, стимулируемой уровнем глюкозы. GLP-1 возникает в результате протеолиза молекулы проглюкагона и осуществляет свое действие за счет активации специфических рецепторов GLP-1R. Эти рецепторы, экспрессированные в широком спектре тканей, включая поджелудочную железу, печень, желудочно-кишечный тракт, почки, сердце, эндотелий, мышцы и головной мозг, опосредуют множественные воздействия на организм посредством стимуляции рецепторов GLP-1, способствуя соответствующему улучшению гликемического контроля и оптимизации массы тела, что в конечном итоге и привело к одобрению агонистов рецептора GLP-1RA для лечения СД2 и ожирения [42]. В настоящее время принято считать, что основные функции GLP-1, опосредованные модуляцией GLP-1R, включают в себя регулирование питания, веса, метаболизма глюкозы и липидов, сердечно-сосудистых функций, когнитивных функций, а также стрессовых и эмоциональных реакций. При этом активность GLP-1R независимо модулируется составом кишечной микробиоты и содержанием короткоцепочечных жирных кислот [78].

Недавние исследования представили убедительные доказательства важности GLP-1R в дорсомедиальном гипоталамусе, заднем мозге или боковой перегородке (lateral septum), соответственно, в обеспечении эффекта GLP-1RA против ожирения, что свидетельствует о сложности задействованной нейронной сети мозга [10]. Гипоталамус является главным регулятором энергетического баланса в организме. Нейроны гипоталамуса первого порядка, расположенные в аркуатном ядре, воспринимают системные сигналы, которые отражают запасы энергии в организме. Нейроны аркуатного ядра взаимодействуют с нейронами второго порядка, которые в основном локализованы в паравентрикулярном ядре и латеральном гипоталамусе. Затем сигналы поступают к нейронам третьего и четвертого порядка, которые активируют сложные реакции, направленные на поддержание энергетического гомеостаза всего организма [9]. Применение молекулярной коннектомики позволило выявить чувствительную к GLP-1 нейронную сеть, отвечающую за чувство сытости и ассоциированную с нейронами аркуатного ядра [89]. Одной из ключевых мишеней GLP-1 (и, следовательно, GLP-1RA) является дорсомедиальный гипоталамус; в нем обнаружены GLP-1R, взаимодействие с которыми опосредует когнитивные аспекты насыщения, в то время как другие экспрессирующие GLP-1R нейроны гипоталамуса регулируют различные аспекты пищевого поведения [73]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что GLP-1RA могут быть эффективны при лечении гипоталамического ожирения, а наличие рецепторов GLP-1R в различных областях гипоталамуса и в других

регионах головного мозга объясняет потенциальную эффективность GLP-1RA даже в случаях повреждения гипоталамуса [11].

GLP-1 из энтероэндокринных клеток кишечника и отдельной популяции нейронов в каудальном отделе продолговатого мозга, действует через гуморальные и нервные пути, регулируя чувство насыщения, перистальтику желудка и эндокринную функцию поджелудочной железы [37]. GLP-1 синтезируется также в нейронах, экспрессирующих препроглюкагон в ядре одиночного пути (nucleus tractus solitarii) ствола головного мозга. Поскольку GLP-1 расщепляется дипептидилпептидазой-4 и имеет период полураспада менее 2 минут, вполне вероятно, что GLP-1 кишечника, высвобождаемый после приема пищи, оказывает свое воздействие на мозг главным образом путем взаимодействия с блуждающими афферентными нейронами, расположенными в области ворот кишечника или печени. Проекции нейронов, синтезирующих GLP-1 в ядре одиночного пути, широко распространены в центральной нервной системе и GLP-1 действует как нейромедиатор [39].

В последнее время показано, что GLP-1 синтезируется и в других областях мозга и это играет жизненно важную роль в обеспечении нейропротекции и подавлении нейровоспаления посредством активации GLP-1R. GLP-1R экспрессируются различными популяциями центральных нейронов, однако до сих пор не до конца ясно, какие конкретно популяции опосредуют эффекты агонистов GLP-1R. Недавно было показано, что эффекты GLP-1RA из группы эксендинов, подавляющие аппетит, зависят от нейронов, продуцирующих опиомеланокортин (POMC), и опосредуются активацией аркуатных POMC-нейронов [96]. Центральное ядро миндалевидного тела является важнейшим медиатором гипофагии, вызванной агонистами GLP-1 и GLP-1RA. Сайтспецифичные GLP-1R этого ядра могут определять различные поведенческие и физиологические эффекты GLP-1RA на прием пищи [19].

Взаимодействие GLP-1/GLP-1RA с GLP-1R мозга включает различные молекулярно-клеточные механизмы, которые являются основой для трансляции в клинику, поскольку именно эти механизмы противодействуют многим ключевым звеньям патогенеза болезней мозга. Так, стимуляция рецептора GLP-1R в головном мозге связана с нейротрофическими функциями, которые также могут защитить клетки от избытка глутамата и других токсических воздействий [25]. Известно, что GLP-1 и GLP-1RA эффективны при многих хронических заболеваниях, включая диабет, благодаря антиоксидантным механизмам. Многочисленными исследованиями показана важная роль GLP-1 в защите от окислительного повреждения и активации сигнального пути Nrf2 [70]. GLP-1RA оказывают выраженное защитное действие на функции сосудов, микроглии и нейронов. На животных моделях в ходе визуализационных исследований и клинических испытаний, в том числе направленных на изучение эффективности GLP-1RA для лечения синдромов деменции, показано, что при

инсулинорезистентности и СД2, а также деменции наблюдается энергетическая недостаточность мозга, но гетерогенность изменения энергетического метаболизма в зависимости от синдромов деменции может влиять на эффективность GLP-1RA [95]. Введение GLP-1 и GLP-1RA (в т.ч. эксенатида, генипозида, лираглутида, ликсисенатида и семаглутида) усиливает нейрогенез в зубчатой извилине, гиппокампе, обонятельной луковице и медиальном полосатом теле на животных моделях, при этом модулируя апоптотические пути и повышая выживаемость животных при действии экстремальных факторов [4]. Таким образом, GLP-1 и GLP-1RA оказывают благоприятный эффект на нейрогенез, потенциально имеющий трансляционное значение, поскольку эти соединения могут оказывать положительное влияние при различных психических расстройствах, характеризующихся дефектами нейрогенеза (например, депрессивные расстройства и нейрокогнитивные расстройства).

За счет иммуномодуляторных свойств GLP-1RA играют уникальную роль в снижении сопутствующего риска инсульта у пациентов с СД2. С учетом проникновение различных периферических иммунных клеток в ткани головного мозга, особенно в области, окружающие очаг инфаркта, важно, что GLP-1RA могут не только способствовать поляризации микроглии М2 как прямым, так и косвенным путем, но также модулировать количество и функцию подтипов Т-клеток, включая CD4, CD8 и регуляторные Т-клетки. Это приводит к ингибированию воспалительных реакций и ускорению регенерации нейронов посредством секреции интерлейкина-10, тем самым играя важную роль в подавлении иммунитета и нейропротекции в контексте ишемического инсульта [89].

Наряду с влиянием активации GLP-1R на молекулярно-клеточные процессы, этот рецептор оказался важным фактором модификации ключевых нейронных сетей мозга. В систематический обзор исследований, в которых изучались изменения функциональных связей, опосредованные GLP-1 и GLP-1RA, у взрослых людей [3], были включены первичные или вторичные исследования (n = 8), в которых изучалась роль GLP-1 и GLP-1RA в функциональной коннективности. Показано, что GLP-1 и GLP-1RA модулируют функциональные связи в дорсальной сети покоя, зрительно-пространственной сети, правой лобно-теменной сети и салиентной системы (нейронная сеть определения значимости, определяющая и отбирающая наиболее значимые стимулы). Агонизм GLP-1 также связан со снижением функциональных связей в гипоталамусе, боковой орбитофронтальной коре и миндалевидном теле. Некоторые GLP-1RA (например, эксенатид) усиливают функциональные связи в гипоталамусе, ядре одиночного пути и таламусе. Лираглутид усиливает функциональные связи в гиппокампе здоровых людей, что позволяет предположить, что GLP-1RA могут оказывать различное влияние на функциональные связи мозга. Таким образом, GLP-1R связаны с изменениями функциональных связей, нарушение которых, как известно, лежат в основе феноменологии многих психических расстройств (например, ангедонии).

Болезни ЦНС, в терапии которых потенциально могут быть использованы GLP-1RA

Сахарный диабет является одним из основных факторов риска развития когнитивной дисфункции. Патогенез нарушений мозгового кровообращения, вызванных хронической гипергликемией, сложен и включает дисфункцию митохондрий, нейровоспаление, нарушение нейромедиаторных систем и сосудистые патологии, которые приводят к когнитивным нарушениям, нейродегенерации, потере синаптической пластичности, старению мозга и деменции [26]. В этой связи GLP-1 привлекает внимание как возможное связующее и интегрирующее звено между метаболическими нарушениями и болезнями мозга.

СД2 — это хроническое и распространенное во всем мире заболевание, характеризующееся резистентностью к инсулину, гипергликемией, окислительным стрессом, нейровоспалением и цереброваскулярной дисфункцией, факторами, которые в совокупности способствуют снижению когнитивных способностей. Когнитивные нарушения, связанные с СД2, привлекают все большее внимание и становятся весьма актуальной областью изучения. Примечательно, что СД2 тесно связан с различными нейродегенеративными состояниями, варьирующимися от легких когнитивных нарушений (MCI) до деменции. СД2, по-видимому, имеет общие патофизиологические механизмы с развитием когнитивных расстройств, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона, связанных с резистентностью к инсулину. Тем более удивительно, что хотя связь между диабетом и когнитивной дисфункцией была обнаружена более 100 лет назад и имеет важное клиническое значение, это «осложнение диабета» остается относительно малоизученным [80]. В последние годы появились исследования, которые выявили инсулинорезистентность мозга и нарушение передачи сигналов инсулина в качестве ключевых патогенетических факторов, лежащих в основе когнитивных нарушений при диабете. Противодиабетический препараты, включая инсулин, введенный интраназально, а также GLP-1RA модифицируют процессы, связывающие СД2 с когнитивными нарушениями [16]. Эти препараты оказывают свое действие посредством множества механизмов, таких как уменьшение нейровоспаления и окислительного стресса, стимулирование нейрогенеза и синаптической пластичности, уменьшение накопления амилоидных фрагментов и апоптоза, усиление метаболизма глюкозы в мозге — процессов, непосредственно связанных с ассоциацией между СД2 и снижением когнитивных способностей. Задействуя множественные механизмы, GLP-1RA прямо или косвенно улучшают когнитивные функции и другие аспекты, связанные с функционированием ЦНС, в т.ч. моторные.

На модели стрептозотоцинового диабета у крыс *in vivo* и клетках HT-22 *in vitro* показано, что GLP-1RA лираглутид улучшает когнитивные способности крыс с сахарным диабетом и может оказывать защитное действие за счет сни-

жения окислительного стресса, подавления экспрессии β-секретазы (BACE1) и γ-секретазы, а также уменьшения отложения β-амилоида, запуская сигнальные механизмы, ассоциированные с NF-κB и ERK1/2 [56]. На животных моделях диабета и ожирения GLP-1RA улучшают формирование памяти и предотвращают нарушения синаптической пластичности. При диабете и ожирении ухудшается передача сигналов факторов роста в головном мозге и снижается использование энергии в коре больших полушарий на фоне провоспалительных изменений, а GLP-1RA улучшают рост и восстановление нейронов, уменьшают воспаление и апоптоз, а также окислительный стресс [24]. Наряду с контролем гликемии и снижением инсулинорезистентности GLP-1RA уменьшают и диабетическую нейропатическую боль, подавляя нейровоспаление в спинном мозге. На модели диабетической невропатии, вызванной стрептозотоцином у крыс, показаны нейропротекторные свойства семаглутида за счет уменьшения воспаления и окислительного стресса путем ингибирования активности астроцитов и микроглии [47].

СД2 и инсулинорезистентность рассматриваются как независимый фактор риска развития болезни Альцгеймера (БА). GLP-1RA, первоначально разработанные для контроля гликемии, проявили нейропротекторные свойства во многих предклинических исследованиях. В обзоре [15] проанализированы данные о влиянии GLP-1RA на популяции пациентов с СД2 — как с когнитивными нарушениями, так и без них, а также у лиц с диагнозом БА. В анализ были включены 6 рандомизированных контролируемых исследований, 1 проспективное открытое исследование и 3 обсервационных исследования. GLP-1RA неизменно демонстрировали преимущества по состоянию когнитивной сферы у пациентов с СД2, даже при отсутствии улучшения метаболических показателей. В случаях ранней деменции или БА лечение GLP-1RA защищало метаболизм и сетевые связи в мозге, но существенно не изменяло биомаркеры, ассоциированные с β-амилоидом или тау-белком. Примечательно, что когнитивные улучшения были наиболее заметны у лиц с более высоким индексом массы тела или ожирением. В то время как в некоторых исследованиях сообщалось о функциональных нейровизуализационных изменениях, прямых изменений в установленных биомаркерах БА не наблюдалось. Сделано заключение, о том, что GLP-1A могут улучшить когнитивные показатели и функции мозга, особенно на ранних стадиях нейродегенерации и среди групп высокого риска СД2 [15]. По данным другого анализа [64], опубликованные результаты, как правило, показывают улучшение некоторых мозговых показателей (например, коннективность гиппокампа, метаболизм глюкозы в мозге, активация гиппокампа по данным функциональной магнитно-резонансной томографии), но не смогли продемонстрировать сильную корреляцию с когнитивными показателями. При этом некоторые эпидемиологические исследования показывают, что GLP-1RA могут оказывать защитное действие, задерживая прогрессирование деменции при

лечении пациентов с СД2. Интересно, что клинические исследования у пациентов с нейродегенеративными расстройствами, не страдающих сахарным диабетом, показали нейропротекторный эффект GLP-1RA, не зависимый от уровня глюкозы в крови [24]. У пожилых пациентов с СД2 GLP-1RA продемонстрировали потенциал не только для контроля гликемии, но и для улучшения когнитивных функций и нарушений походки [93].

Анализ механизмов действия GLP-1 и GLP-1RA свидетельствует о том, что эти соединения, активируя GLP-1R, модулируют молекулярные и клеточные изменения, влияют на процессы, определяющие феноменологию нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) и ряда других болезней мозга [5]. В значительной степени эти изменения характерны и для метаболического синдрома, который поражает примерно 25% взрослого населения мира и связан с резистентностью к инсулину, гипертонией, дислипидемией и ожирением — факторами, которые все чаще приводят к когнитивным нарушениям и атрофии головного мозга. Общие патофизиологические механизмы метаболического синдрома и НДЗ включают нейровоспаление, окислительный стресс, инсулинорезистентность головного мозга, дисфункцию гематоэнцефалического барьера, повреждение митохондрий, дисбактериоз кишечной микробиоты и изменения в ренинангиотензиновой системе. У пациентов с метаболическим синдромом вероятность развития деменции в четыре раза выше, при этом в популяции пациентов присутствует повышенный уровень таких провоспалительных маркеров, как С-реактивный белок и интерлейкин IL-6 [20]. Ключевыми молекулярными звеньями являются ассоциированные с астроцитами и микроглией сигналы инсулина, адипокинов и toll-подобных рецепторов. Согласно данным недавно опубликованного исследования, GLP-1RA снижают уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) и индекс массы тела у пациентов с СД2, а также риск развития БА и связанных с ней деменций на 26% [44, 82]. Интересно, что у пациентов с СД2, страдающих БА и связанными с ней деменциями, применение GLP-1RA статистически значимо ассоциировалось со снижением риска развития СД2 [83]. Подтверждено, что пациенты с СД2 имеют более высокий риск развития НДЗ, включая БА, БП, боковой амиотрофический склероз и болезнь Гентингтона, которые у этих пациентов сопровождаются более выраженным двигательным дефицитом и более быстрым прогрессированием заболевания. Это свидетельствует о нарушении регуляции передачи сигналов инсулина при НДЗ [92].

Современные методы лечения НДЗ, включая наиболее распространенные НДЗ БА и БП, остаются преимущественно симптоматическими, поскольку большинство клинически протестированных препаратов не смогли предотвратить или остановить их прогрессирование. Экспериментальные исследования показали, что GLP-1RA оказывают защитное действие, модулируя нейровоспаление, окислительный стресс, функции митохондрий и аутофагию, а также нарушение конформации белков. Поэтому эти соединения вызвали огромный интерес

в качестве новых терапевтических средств против НДЗ [100]. На сегодняшний день клинические испытания показали, что по крайней мере три GLP-1RA — эксенатид, лираглутид и ликсисенатид — могут улучшить двигательный дефицит при использовании в качестве дополнительной терапии у пациентов с БП, а GLP-1RA лираглутид может улучшить когнитивные функции у пациентов с БА. Нейропротекторные эффекты этих и других GLP-1RA, таких как PT320 (эксенатид с замедленным высвобождением) и семаглутид, все еще находятся в стадии изучения [100]. Фундаментом для многочисленных проведенных и проводимых испытаний GLP-1RA для лечения НДЗ является большой массив предклинических и клинических данных, подтверждающих основные мишени этих препаратов, на которые направлены механизмы сигнальной трансдукции при активации GLP-1R: инсулинорезистентность, энергетический гомеостаз мозга, нейрогенез, синаптическое функционирование, нейровоспаление и другие реакции клеток на стресс, патологические белковые агрегаты, протеостаз, цереброваскулярная система и гематоэнцефалический барьер [17].

Несмотря на патофизиологические и клинические различия БА и БП, основанием для применения GLP-1RA при лечении этих заболеваний являются именно общие механизмы их патогенеза и факторы риска, включая СД2 и инсулинорезистентность, аномальное накопление токсичных белков, усиление воспаления, снижение синаптической функции, потеря нейронов, повышенная активация астроцитов, приводящие к когнитивной дисфункции [75]. При этом следует учесть, что старение является важнейшим фактором риска развития этих наиболее распространенных НДЗ. Возможности для лечения возрастных заболеваний ограниченные, в т.ч. из-за множественных патогенетических механизмов, которые обычно приводят к необратимым состояниям с тяжелым неврологическим дефицитом. GLP-1RA оказывают плейотропные эффекты: улучшают нейрогенез, уменьшают апоптоз, защищают нейроны от окислительного стресса и уменьшают нейровоспаление при различных неврологических состояниях, и именно эти благоприятные эффекты могут быть использованы при НДЗ, связанных со старением, главным образом БА и БП. Именно плейотропные свойства GLP-1RA важны при их использовании у пожилых пациентов, для которых важно воздействие на многочисленные патологические механизмы [14].

Всесторонний анализ известных эффектов GLP-1 и GLP-1RA на когнитивные, клеточные и молекулярные изменения при НДЗ в доклинических и клинических исследованиях показал, что как природный GLP-1, так и его аналоги — GLP-1RA (дулаглутид, эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, семаглутид и тирзепатид) улучшают когнитивные и двигательные функции. Кроме того, GLP-1 и GLP-1RA подавляют нейровоспаление и окислительный стресс. Иными словами, GLP-1 и модулируют молекулярные и клеточные изменения, определяющие феноменологию нейродегенеративных заболеваний и других болезней мозга [5]. При БА улучшение способности к обучению и памяти, вызванное приемом GLP-1RA,

коррелировало с уменьшением хронического воспаления, Aβ-бляшек в головном мозге, гиперфосфорилирования тау-белка, защитой митохондрий, оптимизацией энергетического метаболизма. При БП GLP-1RA предотвращали прогрессирование потери нигростриатальных дофаминергических клеток, восстанавливали синтез дофамина, проявили противовоспалительную активность и улучшали двигательные функции [23].

Важно подчеркнуть, что хроническое, как правило, низкоуровневое периферическое воспаление, а также нейровоспаление являются ключевыми звеньями патогенеза НДЗ, таких как БА и БП. При клиническом лечении таких заболеваний необходимо эффективно воздействовать на нейровоспалительные пути. Как отмечалось ранее, риск воспаления и НДЗ связан с СД2 и инсулинорезистентностью, что и позволило предположить, что методы лечения, снижающие патологию СД2, могут быть успешными и при лечении нейровоспалительной и нейродегенеративной патологии. Убедительные данные о том, что препараты, стимулирующие GLP-1R, ассоциированы с противовоспалительными, нейротрофическими и нейропротекторными свойствами в доклинических моделях НДЗ привели к испытаниям этих препаратов в клинике НДЗ. Повторное использование уже одобренных GLP-1RA для лечения НДЗ может быть безопасной, эффективной и экономически выгодной стратегией улучшения состояния пациентов за счет подавления нейровоспаления [43].

Ключевой особенностью БА и БП является ухудшение синаптической передачи в коре и лимбических структурах головного мозга при БА и потеря дофаминергических синапсов в нигростриарной дофаминергической проекции при БП. Ряд исследований продемонстрировали, что GLP-1RA защищают синапсы и синаптическую передачу при НДЗ. В экспериментах на модели БА у животных GLP-1RA эффективно защищали когнитивные способности за счет улучшения синаптической трансмиссии, долговременной потенциации (LTP), предотвращая потерю синапсов и нейронов. В моделях БП возобновлялась выработка дофаминергических нейромедиаторов, и синапсы снова становились функциональными. Эти результаты были подтверждены защитными эффектами эксендина-4 и лираглутида в клинических испытаниях у пациентов с БА и БП [31]. Патологические сосудистые нарушения и изменения во взаимодействии сосудов и элементов нервной системы в рамках нейроваскулярной единицы, характерные для БА и БП, указывают на важность восстановления нормального метаболического взаимодействия нейронов и глии с клетками сосудов. Показано благоприятное влияние GLP-1RA на состояние нейроваскулярной единицы, которое может вносить существенный вклад в нейропротекторные эффекты этих препаратов при НДЗ [65].

Большой пул доклинических исследований, проведенный на трансгенных моделях БА, позволил выявить ряд путей сигнальной трансдукции, нарушенных при БА и благоприятно модифицируемых при активации GLP-1R. Было

обнаружено, что уровни GLP-1 в плазме крови у мышей с признаками БА были снижены и отрицательно коррелировали с уровнем β-амилоида у пациентов с БА. Активация передачи сигналов 5'-АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK) под действием GLP-1RA ослабляла фенотипы, связанные с БА, у трансгенных мышей, что впоследствии снижало опосредованное β-секретазой (BACE1) расщепление белка-предшественника амилоида (APP) и образование β-амилоидных пептидов. Усиление передачи сигналов GLP-1 с помощью GLP-1RA стимулировало и передачу сигналов CaMKK2-AMPK. GLP-1RA также повышали активность AMPK в микроглии, подавляя нейровоспаление и способствуя фагоцитозу β-амилоидных пептидов [99]. Показано, что GLP-1RA семаглутид может улучшать рабочую и пространственную память у трансгенных мышей на модели БА APP/PS1/tau (3xTg) 3xTg-AD, способствовать высвобождению противовоспалительных факторов и ингибировать выработку провоспалительных факторов в коре головного мозга и гиппокампе, а также снижать отложение β-амилоида в области CA1 гиппокампа. Семаглутид дозозависимо ингибирует апоптоз клеток BV2, индуцированный Aβ1–42, и способствует трансформации микроглии из M1 в M2, оказывая тем самым противовоспалительное и нейропротекторное действие [88].

Гиперфосфорилирование тау-белка было признано важным фактором, способствующим нейродегенерации при БА и родственных тауопатиях. Тауопатии проявляются широким спектром симптомов, от слабоумия до снижения когнитивных способностей и двигательных нарушений. Тау-белок претерпевает конформационные изменения и аномальное фосфорилирование, которые приводят к его отделению от микротрубочек, образуя нейрофибриллярные клубки. На модели таупатии у трансгенных мышей P301S было показано, что GLP-1RA семаглутид уменьшает гиперактивность и снижение когнитивных способностей у мышей P301S. При этом препарат подавлял экспрессию активных протеинкиназ, способствующих генерации нейровоспалительных цитокинов и окислительному стрессу, защищал гиппокамп от дегенерации и снижал иммунореактивность тау белка [22]. Таким образом, семаглутид улучшает когнитивную регрессию на модели мышей с тауопатией P301S посредством поляризации микроглии, опосредованной сигнальными путями аутофагия/ACE2/SIRT1/FOXO1. В другом исследовании семаглутид позитивно влиял на когнитивные и молекулярные симптомы БА и восстанавливал уровень окситоцина у мышей APP/PS1 и на моделях органоидов головного мозга человека [98].

Несмотря на обширную фундаментальную базу для применения GLP-1RA при БА, сформированную в результате доклинических и ряда клинических исследований, анализ клинических результатов применения GLP-1RA не всегда позволяет выявить достоверные эффекты на когнитивную сферу. Так, систематический обзор эффективности при БА с точки зрения их воздействия на основную патологию БА и улучшение когнитивных функций, в который были включены 6

статей, которые соответствовали критериям (4 рандомизированных контрольных исследования и 2 исследования по протоколу) [48] свидетельствует о том, что терапия GLP-1RA при БА не изменяла биомаркеры β-амилоида и тау-белка и не улучшала когнитивные способности, но продемонстрировала потенциальные метаболические и нейропротекторные преимущества.

БП является вторым по распространенности НДЗ и характеризуется прогрессирующей потерей дофаминергических и недофаминергических нейронов и наличием телец Леви, которые в основном состоят из аномально агрегированного α-синуклеина. Несмотря на достижения в области симптоматической терапии, такой как дофаминовая заместительная терапия и глубокая стимуляция мозга, до сих пор было найдено методов лечения, модифицирующих заболевание, которые замедляли бы или останавливали нейродегенерацию у пациентов с БП [87]. Наряду с гетерогенностью заболевания и отсутствие надежных биомаркеров, проблемой для разработки специфических средств лечения БП является ее множественные патофизиологические механизмы, многие из которых общие с механизмами развития СД2, включая резистентность мозга к инсулину, нарушения энергетического метаболизма и метаболизма глюкозы, дисфункцию митохондрий, хроническое системное воспаление, нейровоспаление, нарушение функции лизосом и окислительный стресс [33, 49]. Как и при БА, наличие СД2 усугубляет патологические процессы при БП [52]. При этом отмечается критическая роль сигнальных путей GLP-1 в патологии БП и СД2 [13]. Ось кишечник-мозг, то есть двунаправленная система связи между кишечником и мозгом, за последние 20 лет приобрела центральное значение и в исследованиях БП. В последнее время все большее внимание привлекают два механизма, задействованных на оси кишечник-мозг, из-за их роли в патогенезе и прогрессировании БП, а именно нарушение состава микроорганизмов, живущих в кишечнике (кишечный микробиом), и дисфункция энтероэндокринных клеток, сопровождающаяся нарушением сигнализации через GLP-1R [61].

Нейропротекторные механизмы действия GLP-1 и GLP-1RA позволили по-новому взглянуть на потенциальные терапевтические стратегии при БП. GLP-1RA являются перспективными в отношении патофизиологических механизмов, лежащих в основе БП. Эти препараты могут проникать через гематоэнцефалический барьер, снижать резистентность к инсулину, стабилизировать функцию митохондрий и повышать выживаемость и функциональное состояние нейронов. Кроме того, они обладают значительным противовоспалительным и антиоксидантным действием, что имеет решающее значение при НДЗ, таких как БП. Наряду с существенным пулом предклинических данных о влиянии GLP-1RA (в т.ч. эксендина-4) на моделях БП у экспериментальных животных, показывающих снижение потери дофаминергических нейронов и накопления α-синуклеина в мозге, уменьшение митохондриальной дисфункции и экспрессии провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли (TNF)-α

и интерлейкин IL-1β [79}, были получены многообещающие данные клинических исследований применения GLP-1RA при БП [38]. Клинические исследования показывают, что GLP-1RA могут улучшать как двигательные, так и когнитивные симптомы у пациентов с БП, что является потенциальным прорывом в лечении и профилактике БП. Воздействуя как на метаболические, так и на нейродегенеративные пути, GLP-1RA представляют собой мультитаргетный подход к лечению БП, дающий надежду на улучшение результатов лечения пациентов. Последние клинические результаты позволяют надеяться на то, что GLP-1RA замедляют прогрессирование БП и продолжить поиски и усовершенствование препаратов, мишенью которых является GLP-1R [7].

Течение и исход многих неврологических заболеваний в значительной степени зависит от состояния сосудов. Система «сердце–мозг» — это физиологическое взаимодействие между сердечно-сосудистой и нервной системами через вегетативные нервы, гормоны и цитокины. Состояние сердечно-сосудистой системы принципиально важно в патогенезе целого ряда заболеваний мозга, в т.ч. нарушений мозгового кровообращения. Пациенты с диагнозом СД2 имеют повышенный риск сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний. В результате исследований сердечно-сосудистых исходов, было обнаружено, что GLP-1RA снижают частоту серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий [27]. Исследования сердечно-сосудистых исходов выявили преимущества состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД2 при лечении GLP-1RA длительного действия. Предполагается, что благоприятный сердечно-сосудистый профиль GLP-1RA может расширить их терапевтическое применение для лечения сердечно-сосудистых заболеваний даже у людей, не страдающих диабетом [29]. Однако следует учесть, что GLP-1RA могут усиливать симпатическую активность, потенциально повышая частоту сердечных сокращений и кровяное давление, несмотря на их кардиопротекторные свойства [71].

Основанный на доклинических исследованиях систематический обзор нейропротекторных механизмов терапии на основе GLP-1 при ишемическом инсульте [55] показал, что введение препаратов этого ряда до, во время или после экспериментального инсульта у животных с сахарным диабетом и без него модулирует острую воспалительную реакцию, вторичную по отношению к ишемии мозга, уменьшая воспаление, эндотелиальную дисфункцию и эксайтотоксичность, а также снижает окислительный стресс и апоптоз. GLP-1RA значительно уменьшали объем инфаркта при остром введении и достоверно улучшали функциональные показатели. Данные клинических испытаний свидетельствуют о терапевтической эффективности GLP-1RAs. Продемонстрированный в экспериментах на животных потенциальный защитный эффект GLP-1RA при инсульте [26], по крайней мере частично, был подтвержден клиническими результатами исследований LEADER и SUSTAIN-6 у пациентов с СД2 [8]. Таким образом, введение GLP-1RA может быть наиболее перспективным методом лечения пациентов с риском инсульта

или сразу после инсульта, хотя, несомненно, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения влияния GLP-1RA на риск инсульта у пациентов с СД2.

Известно, что хроническая церебральная гипоперфузия является ключевым патогенетическим фактором нейрокогнитивных расстройств. Это состояние может привести к различным патологическим изменениям, включая нейровоспаление, апоптоз нейронов, нарушение гематоэнцефалического барьера, дефицит синаптической пластичности и дисфункцию митохондрий. Рецептор GLP-1R, широко экспрессируемый во многих системах и органах, оказывает нейропротекторное действие, поддерживая внутриклеточный гомеостаз и снижая повреждения нейронов, вызванные окислительным стрессом, воспалительными каскадами, апоптотическими сигналами и ишемическими состояниями [78]. Препараты из группы GLP-1RA, мишенью которых является GLP-1R, ослабляют повреждения, вызванные гипоперфузией, посредством взаимодействия плейотропных путей и сигнальных каскадов, в том числе осуществляющих взаимную регуляцию кишечника и мозга, тем самым открывая новые перспективы для лечения нейрокогнитивных расстройств. Обструктивное апноэ во сне — это распространенное клиническое состояние, связанное с когнитивными нарушениями, которое в основном характеризуется хронической перемежающейся гипоксией. С использованием предклинических моделей этого состояния показано, что *in vitro* GLP-1RA лираглутид усиливает ядерную транслокацию фактора Nrf2, снижая повреждения в клетках и модулирует сигнальный путь MAPK/NF-κB, уменьшая экспрессию воспалительных факторов и белков, а *in vivo* в условиях периодической гипоксии на мышах облегчает когнитивную дисфункцию. Эти данные свидетельствуют о том, что GLP-1RA могут стать многообещающей стратегией профилактики когнитивных нарушений, связанных с обструктивным апноэ [54].

Рассматривая потенциал применения GLP-1RA для лечения НДЗ, следует упомянуть и рассеянный склероз, хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание, вызываемое аутоантителами, которые стимулируют воспаление и разрушение миелиновой оболочки аксонов нейронов, нарушая аксональную проводимость и функцию. GLP-1RA могут модулировать воспалительные реакции, воздействуя на GLP-1R, присутствующие на иммунных клетках, таких как макрофаги, моноциты и лимфоциты. На животных моделях было показано, что GLP-1RA значительно замедляют появление и тяжесть симптомов экспериментальной аутоиммунной энцефалопатии, а также стимулируют миелинизацию нервов и увеличивают массу мозга [40]. В экспериментах с использованием животных моделей повреждения нерва введение GLP-1RA вызывало значительное увеличение скорости регенерации нерва. Таким образом, GLP-1RA перспективны как в качестве профилактического, так и симптоматического средства для лечения рассеянного склероза и могут быть полезны при лечении других аутоиммунных, воспалительных и нейродегенеративных состояний.

GLP-1RA продемонстрировали нейропротекторное действие в доклинических и клинических исследованиях не только НДЗ, поражающих головной мозг (БА, БП), но и глаза (диабетическая ретинопатия и возрастная макулярная дегенерация) [66]. Глаукома — это распространенное нейродегенеративное заболевание глаз, характеризующееся прогрессирующей гибелью ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов, наиболее распространенная причина необратимой слепоты. Глаукома имеет многофакторный генез, который в значительной степени сходен с другими НДЗ, в частности включает воспаление и сосудистую дисфункцию. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что агонисты рецепторов GLP-1RA могут служить перспективными нейропротекторами при глаукоме. На крысиной модели гипертензивной глаукомы был показан нейропротекторный потенциал GLP-1RA семаглутида, действие которого, хотя и не повысило выживаемость ганглиозных клеток, значительно улучшило значение фрактальной размерности астроцитов и их лакунарность [67]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что GLP-1RAs может оказывать нейропротекторное действие, мягкие вазопротекторные и противовоспалительные эффекты, задерживая повышение внутриглазного давления и предотвращая реактивное ремоделирование астроцитов и сосудов при глаукоме. Эти данные подчеркивают потенциал GLP-1RA для нейропротекции сетчатки, но необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить применимость этого подхода при глаукоме.

Эпилепсия является распространенным заболеванием центральной нервной системы. Примерно у трети пациентов наблюдается резистентность к фармакологическим препаратам. В сложном патогенезе эпилепсии решающую роль играет апоптоз нейронов, который могут стимулировать аномально реактивные астроциты, индуцируемые высвобождением цитокинов из активированной микроглии. В исследованиях с использованием ткани гиппокампа, полученной от пациентов с височной эпилепсией, и мышиной модели эпилепсии, вызванной пилокарпином, показано, что снижение экспрессии GLP-1R в микроглии гиппокампа коррелирует с повышенным высвобождением цитокинов и активацией астроцитов. Введение GLP-1RA эксендина-4 восстанавливало гомеостаз микроглии, снижало секрецию цитокинов и ограничивало активацию астроцитов, особенно фенотипа A1, а также уменьшало апоптоз нейронов. Важно, что GLP-1RA значительно уменьшал частоту и продолжительность приступов на модели эпилепсии у мышей. Таким образом, GLP-1R микроглии играет решающую роль в развитии эпилепсии: снижение уровня GLP-1R способствует нейротоксичности, опосредованной микроглией и астроцитами, усугубляя гибель нейронов и судорожную активность [97]. На литий-пилокарпиновой модели эпилепсии показано, что GLP-1RA лираглутид модулирует воспаление, уменьшает окислительный стресс и запускает антиоксидантные пути у крыс с индуцированным эпилептическим статусом, а также улучшает функцию митохондрий как у здоровых грызунов, так и у крыс с эпилептическим статусом.

Лираглутид также оказывал противосудорожное действие [2]. Эти данные могут стать основой для испытания известных GLP-1RA как дополнительного средства при лечении эпилепсии, а также для разработки новых противоэпилептических препаратов класса GLP-1RA, нацеленных на микроглиальный GLP-1R.

Патогенетические механизмы, характерные для СД2 и НДЗ, являются звеньями патогенеза и ряда психических расстройств. Это касается и сигнальных механизмов, опосредованных GLP-1R. Расстройства настроения (например, биполярное расстройство, тяжелое депрессивное расстройство) связаны с аналогичными наблюдаемыми при НДЗ молекулярными механизмами, лежащими в основе изменений в структуре и функциях мозга, а также с целым рядом когнитивных нарушений (памяти, обучения, исполнительных функций). Пациенты с расстройствами настроения часто имеют сопутствующие метаболические нарушения, поэтому стратегии, которые могут эффективно лечить как когнитивный дефицит, так и метаболические нарушения, представляют собой возможный комплексный подход к терапии психических расстройств. В частности, в доклинических исследованиях было продемонстрировано, что GLP-1 и его более стабильные и долговечные аналоги GLP-1RA, оказывающие нейропротекторное и антиапоптотическое действие, модулирующие долговременную потенциацию и синаптическую пластичность, а также способствующие дифференцировке предшественников нейронов, снижают депрессивное поведение [57].

Двунаправленная взаимосвязь между СД2 и депрессией формируется за счет их общих патофизиологических механизмов. Инсулинорезистентность играет важную роль в патофизиологии коморбидных СД2 и депрессии и может быть триггером нарушения регуляции инсулиновой и опосредованной GLP-1 сигнализации (как центральной, так и периферической), нейроэндокринных нарушений (дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и нарушения моноаминергической нейротрансмиссии), хронического воспаления низкой интенсивности, окислительного стресса, нарушения системы «микробиота-кишечник-мозг», снижения уровня нейротрофических факторов в головном мозге и изменения синаптической пластичности. Эти изменения определяют предрасположенность к депрессивным симптомам или усугубляют существующие расстройства настроения. И наоборот, депрессия может увеличить риск развития СД2 из-за нарушения образа жизни, активации иммунной системы и дисбаланса нейромедиаторов [51]. Трициклические антидепрессанты, особенно амитриптилин и нортриптилин, ухудшают метаболический профиль, усиливая инсулинорезистентность, способствуя увеличению веса и вызывая гипергликемию, тем самым повышая риск развития диабета при длительном применении [94]. Это позволяет предположить, что GLP-1RA, могут быть особенно полезны при нарушениях настроения, связанных с ожирением.

Показано, что у пациентов с большим депрессивным расстройством на протяжении всего течения заболевания наблюдаются системные и локализованные

нарушения метаболизма глюкозы, нарушающие различные процессы, такие как усвоение глюкозы, транспорт гликопротеинов, гликолиз, цикл трикарбоновых кислот и окислительное фосфорилирование. Эти нарушения могут быть вызваны такими упомянутыми выше механизмами, как резистентность к инсулину, повреждения, вызванные гипергликемией, окислительный стресс, аномалии астроцитов и дисфункция митохондрий, что приводит к недостаточному энергоснабжению, изменению синаптической пластичности, гибели нейрональных клеток и функциональному и структурному повреждению сетей вознаграждения. Эти механизмы и изменения вносят свой вклад в патогенез депрессивного расстройства и серьезно влияют на прогноз [60].

В работе [74] проведен метаанализ рандомизированных плацебоконтролируемых исследований для оценки психиатрических, когнитивных и качественных результатов лечения GLP-1RA. В метаанализ были включены восемьдесят рандомизированных клинических исследований с участием 107860 пациентов. У пациентов с избыточной массой тела/ожирением и/или сахарным диабетом лечение GLP-1RA не было связано с повышенным риском побочных психических явлений или ухудшением симптомов депрессии по сравнению с плацебо и ассоциировано с улучшением качества жизни, умеренным приемом пищи и эмоциональным пищевым поведением. Эти результаты дают уверенность в психиатрической безопасности GLP-1RA и позволяют предположить, что лечение GLP-1RA способствует как физическому, так и эмоциональному благополучию. В другом систематическом обзоре [62] изучалось влияние GLP-1RA на психические симптомы, при этом исследования классифицировались в зависимости от того, были ли психиатрические результаты первичными или вторичными. Анализ 26 исследований (n = 3020), в 5 из которых психиатрические симптомы оценивались как первичные исходы (например, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ), в 21 исследовании оценивались вторичные исходы при различных состояниях и, кроме того, было выявлено 10 зарегистрированных клинических исследований, показал неоднозначное и, по мнению авторов анализа, неубедительное воздействие GLP-1RA на психические симптомы. Хотя в некоторых исследованиях были получены позитивные результаты, в других сообщалось об отсутствии воздействия GLP-1RA. Учитывая многочисленные различия в протоколах испытаний, необходимы дальнейшие исследования для выяснения их терапевтического потенциала.

В последнее время активно развивается направление исследований, связанное с потенциальным применением GLP-1RA при лечении болезней зависимости, в первую очередь от психоактивных веществ, включая алкогольную зависимость. Растет интерес к использованию GLP-1RA в качестве терапевтических средств для лечения нарушений мотивации и поведения, связанных с вознаграждением. В систематическом обзоре [6] рассмотрены имеющиеся данные о потенциальном влиянии GLP-1RA на систему вознаграждения. GLP-1RA последовательно снижают

потребление энергии и модулируют поведение, связанное с вознаграждением, подавляя активацию нейрокортекса в ответ на более высокие вознаграждения и пищевые сигналы, особенно на высококалорийные продукты, а также снижая потребления калорий и уровня голода. GLP-1RA нормализуют резистентность к инсулину, а также могут модулировать дофаминергическую передачу сигналов и уменьшать ангедонию, а их влияние на вариабельность гликемии и тягу к еде предполагает потенциальное применение при аддиктивных расстройствах. GLP-1R вместе с другими пептидами, регулирующими аппетит, модулируют различные аспекты процессов привыкания. Результаты доклинических, генетических и экспериментальных клинических исследований свидетельствуют о том, что GLP-1RA короткого или длительного действия независимо ослабляют острые побочные эффекты лекарств, вызывающих привыкание, или уменьшают хронические последствия употребления наркотических веществ [77]. Данные о влиянии GLP-1R на различные модели зависимости от химических веществ, включая алкоголь, никотин, психостимуляторы и опиоиды, подтверждают высокий потенциал GLP-1RA. В исследованиях на животных GLP-1RA последовательно снижали потребление лекарств, ослабляли высвобождение дофамина в нервных сетях вознаграждения и уменьшали вероятность рецидива. Клинические и обсервационные исследования предварительно подтверждают эти выводы, особенно среди лиц с сопутствующим ожирением или инсулинорезистентностью [56]. Причины проблем с трансляцией экспериментальных результатов включают ограниченное проникновение через гематоэнцефалический барьер, видовые различия в фармакокинетике и вариабельность реакции на лечение, обусловленную генетическими и метаболическими факторами.

Имеются доклинические и клинические данные, оценивающие влияние GLP-1RA на нейробиологические системы и поведение, характерные для употребления никотина и прекращения его употребления. Применение GLP-1RA уменьшает самостоятельное употребление никотина и стремление к никотину у животных, увеличение веса после прекращения употребления никотина, тягу к нему, абстиненцию и гиперфагию [46]. Эти эффекты связаны с модуляцией областей мозга, связанных с вознаграждением (например, мезолимбической дофаминовой системы), что приводит к отвращению к никотину. GLP-1RA также были эффективны в качестве дополнительной терапии (например, в сочетании с никотинозаместительной терапией).

Большинство работ, связанных с исследованием потенциального применения GLP-1RA для лечения пациентов с зависимостью, проведено на моделях алкогольной зависимости и пациентах с такой зависимостью (от нее страдают примерно 4% населения в мире). Учитывая гетерогенность этого заболевания головного мозга, доступные фармакологические методы лечения эффективны только для небольшой группы людей. Нейрохимические механизмы, регулирующие развитие расстройств, связанных с употреблением алкоголя, сложны, и лишь недавно

было обнаружено, что пептиды, взаимодействующие с кишечником и мозгом, являются их новыми модуляторами. Области мозга, участвующие в способности пептидов, в первую очередь GLP-1, нормализовать опосредованное алкоголем поведение и нейрохимические изменения, ассоциированы с GLP-1R в тех областях, которые важны для получения вознаграждения.

Экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что антагонист GLP-1R увеличивает потребление алкоголя, подтверждают роль эндогенной системы GLP-1 в процессах зависимости [34–36, 41]. GLP-1RA, включая эксенатид/эксендин-4 и лираглутид, были протестированы на моделях алкоголизма на грызунах. GLP-1RA ослабляют острые поведенческие реакции на алкоголь, снижают потребление и самостоятельное внутривенное введение алкоголя и мотивацию к употреблению алкоголя. GLP-1RA модулируют поведение, вызванное употреблением алкоголя, посредством активации рецепторов GLP-1 в областях, связанных с вознаграждением, и в области заднего мозга. GLP-1RA уменьшают симптомы алкогольной абстиненции, предотвращают острое употребление алкоголя, активируя мезолимбическую дофаминовую систему, что, в свою очередь, сглаживает различные формы алкогольного поведения. Доклинические исследования показывают, что активация GLP-1R посредством GLP-1 либо GLP-1RA ослабляет способность алкоголя активировать мезолимбическую дофаминовую систему, а также снижает потребление алкоголя и оперантное самовведение. Кроме того, GLP-1RA препятствуют способности других препаратов, вызывающих привыкание, активировать мезолимбическую дофаминовую систему. Боковая перегородке (lateral septum) — область мозга, в которой наблюдается высокая экспрессия GLP-1R и которая участвует в поведении, связанном с вознаграждением, включая вознаграждение, вызванное алкоголем, и потребление алкоголя. Исследования в моделях на грызунах показали, как именно агонисты GLP-1RA могут снижать потребление алкоголя, воздействуя на рецепторы в этой области мозга. Продемонстрирована потенциально ингибиторная нейромодулирующая роль GLP-1R боковой перегородки в регуляции потребления алкоголя посредством модуляции процессов «дофаминергического вознаграждения», ассоциированных с ГАМК-ергической нейротрансмиссией [21]. В целом, доклинические исследования показали, что GLP-1RA снижают потребление алкоголя, снижают мотивацию к употреблению алкоголя и предотвращают рецидив употребления алкоголя, потенциально снижая вознаграждение, вызванное алкоголем [34].

Исследования на людях подтверждают ряд результатов доклинических исследований и позволили выявить полиморфизмы генов, кодирующих рецептор GLP-1, связанные с алкогольной зависимостью [85]. Доклинические результаты были подтверждены и расширены в ходе исследований на людях, в которых GLP-1RA снижали потребление алкоголя у пациентов с расстройствами, связанными с употреблением алкоголя, которые имеют нормальный вес или коморбидные заболевания, такие как ожирение или СД2. Первоначальные клинические

испытания показали, что эти препараты могут сократить количество приемов алкоголя в определенных группах, особенно у лиц с сопутствующим ожирением [84]. Анализ подгрупп по результатам двух рандомизированных контролируемых исследований и подтверждающие данные четырех обсервационных исследований позволяют предположить, что GLP-1RA могут снизить потребление алкоголя у некоторых категорий пациентов [81]. Клинически значимым является исследование «случай-контроль», которое выявило связь между полиморфизмами в гене рецептора GLP-1 и алкоголизмом [35]. В настоящее время проводится несколько клинических испытаний в Австралии, в ходе которых изучаются потенциальные эффекты GLP-1RA семаглутида [41], связанные со злоупотреблением алкоголем. В совокупности, существующие доклинические и клинические данные свидетельствуют о том, что GLP-1 участвует в патогенезе расстройств, связанных с алкогольной зависимостью, а GLP-1R является перспективной мишенью для разработки соответствующих лекарственных средств [36].

Заключение

Важнейшей причиной неврологических расстройств является снижение чувствительности к инсулину. Нарушение передачи сигналов инсулина непосредственно связано с активацией механизмов, участвующих в прогрессировании нейродегенеративного процесса. Исследования последних лет были сосредоточены на GLP-1RA, направленных на терапевтическую мишень GLP-1R. Эти препараты, многие из которых проникают через гематоэнцефалический барьер, повышают глюкозозависимую секрецию инсулина и оказывают благоприятные эффекты при болезнях мозга, ограничивая нейровоспаление и окислительный стресс, а также аккумуляцию аномальных белков [59].

Стратегии репозиционирования и перепрофилирования лекарств с использованием существующих препаратов для новых терапевтических применений предлагают перспективные подходы к ускорению неврологическиих и психических патологий, связанных с инсулинорезистентностью и нейродегенерацией. Эти стратегии минимизируют время, затраты и риски за счет использования соединений с установленными профилями безопасности. Стратегии борьбы с метаболическими медиаторами нейродегенеративных процессов и когнитивных нарушений были заимствованы из опыта лечения диабета и других инсулинорезистентных состояний. Изменение назначения лекарств от диабета привело к клиническим испытаниям интраназального введения инсулина, за которым последовали сенсибилизаторы к инсулину, включая метформин и агонисты рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами, а затем миметики инкретина, нацеленные в первую очередь на GLP-1R (GLP-1RA) [18]. Выход за рамки традиционного использования GLP-1 и GLP-1RA для лечения СД2, метаболического синдрома и ожирения оказался возможным, поскольку эти соединения влияют на печень, поджелудочную железу, головной мозг,

жировые клетки, сердце и желудочно-кишечный тракт [45]. По сути, агонизм GLP-1R становится многообещающей стратегией для благоприятной модуляции сложной взаимосвязи между метаболическим состоянием и когнитивной и аффективной сферами [12].

Доклинические данные эффективности GLP-1RA представляются достаточно убедительными, данные клинических исследований пока ограничены. Потенциальные нейропротекторные эффекты GLP-1RA путем ингибирования нейровоспаления, уменьшения апоптоза нейронов и, в конечном счете, улучшения когнитивных функций при различных НДЗ не вызывают сомнений. При этом плейотропные, нейротрофические и нейропротекторные свойства GLP-1RA также очевидны: способность усиливать энергетический метаболизм нейронов и оптимизировать синаптическую пластичность позиционирует их как потенциальные средства, модифицирующие заболевания мозга [1, 69].

По-видимому, GLP-1RA могут быть основой перспективных методов трансдиагностической механистически обоснованной терапии и профилактики в различных областях психоневрологической патологии, включая общие когнитивные системы, системы вознаграждения и мотивации. Основные нейрокогнитивные расстройства при НДЗ (БА, БП и др.), расстройства, связанные с употреблением алкоголя и психоактивных веществ, инсульт, черепно-мозговая травма и депрессивные расстройства являются ближайшими терапевтическими целями. Важно, что GLP-1RA оказывают сильное воздействие на коморбидные заболевания, которые по-разному влияют на людей с психическими расстройствами (например, сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными и метаболическими нарушениями) и увеличением веса, связанным с приемом психотропных препаратов [58]. В частности, применение GLP-1RA может разорвать порочный круг «диабет-депрессия» [30]. Используемые в клинике альбиглутид, дулаглутид, эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, орфорглипрон и семаглутид являются моноGLP-1RA, тирзепатид воздействует не только на GLP-1R, но и на глюкозозависимые рецепторы инсулинотропного пептида (GIP), а ретатрутид является тройным агонистом рецепторов GLP-1, GIP и глюкагона. В настоящее время осуществляются широкие исследования эффектов этих препаратов со свойствами GLP-1RA при заболеваниях мозга.

В ожидании результатов более масштабных клинических испытаний, уже используемых в клинике GLP-1RA, продолжающиеся разработки инкретиновых миметиков следующего поколения открывают возможности для улучшения их доступа к мозгу и усиления нейропротекции [86]. Текущие клинические испытания и будущие исследования должны учитывать факторы, зависящие от пола, полиморфизм рецепторов и избирательность областей мозга, чтобы оптимизировать трансляционный потенциал этой стратегии [50] Будущие клинические исследования должны определить, на какие группы пациентов следует ориентироваться в качестве потенциальных кандидатов для получения

симптоматического и/или нейропротекторного эффекта GLP-1RA, выяснить, могут ли комбинации GLP-1RA с другими классами препаратов еще больше повысить их эффективность, и оценить их долгосрочное влияние на течение заболевания и побочные эффекты. Будущие направления включают разработку аналогов препаратов, проникающих в центральную нервную систему, подходы к персонализированной медицине, включающие фармакогеномику, и тщательно спланированные исследования в различных популяциях. За счет плейотропности эффектов GLP-1RA становятся основой новой терапевтической стратегии, которая затрагивает как метаболические, так и психоневрологические аспекты, что принципиально важно для лечения коморбидных заболеваний.

Финансирование: Работа выполнена по гранту АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении», № 0702–1/23.

Литература

1. Abubakar M, Nama L, Ansari MA, Ansari MM, Bhardwaj S, Daksh R, Syamala KLV, Jamadade MS, Chhabra V, Kumar D, Kumar N. GLP-1/GIP Agonist as an Intriguing and Ultimate Remedy for Combating Alzheimer's Disease through its Supporting DPP4 Inhibitors: A Review. Curr Top Med Chem. 2024;24(19):1635–1664. doi: 10.2174/0115680266293416240515075450.
2. Antmen FM, Fedaioglu Z, Acar D, Sayar AK, Yavuz IE, Ada E, Karakose B, Rzayeva L, Demircan S, Kardouh F, Senay S, Kolgazi M, Suyen G, Oz-Arslan D. Exploring Liraglutide in Lithium-Pilocarpine-Induced Temporal Lobe Epilepsy Model in Rats: Impact on Inflammation, Mitochondrial Function, and Behavior. Biomedicines. 2024;12(10):2205. doi: 10.3390/biomedicines12102205.
3. Au HCT, Zheng YJ, Le GH, Wong S, Phan L, Teopiz KM, Kwan ATH, Rhee TG, Rosenblat JD, Ho R, McIntyre RS. A systematic review in effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mono-agonists on functional connectivity: Target engagement and rationale for the development in mental disorders. J Affect Disord. 2025;370:321–327. doi: 10.1016/j.jad.2024.11.019.
4. Au HCT, Zheng YJ, Le GH, Wong S, Teopiz KM, Kwan ATH, Gill H, Badulescu S, Valentino K, Rosenblat JD, Mansur RB, McIntyre RS. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and neurogenesis: a systematic review. Acta Neuropsychiatr. 2025;37: e50. doi: 10.1017/neu.2025.4.
5. Au HCT, Lam PH, Lim PK, McIntyre RS. Role of Glucagon-Like Peptide-1 on Amyloid, Tau, and α-Synuclein: Target Engagement and Rationale for the Development in Neurodegenerative Disorders. Neurosci Biobehav Rev. 2025;173:106159. doi: 10.1016/j.neubiorev.2025.106159.
6. Badulescu S, Tabassum A, Le GH, Wong S, Phan L, Gill H, Llach CD, McIntyre RS, Rosenblat J, Mansur R. Glucagon-like peptide 1 agonist and effects on reward behaviour: A systematic review. Physiol Behav. 2024;283:114622. doi: 10.1016/j.physbeh.2024.114622.:
7. Bloem BR, Macklin EA, Schwarzschild MA. GLP-1 agonists to slow down Parkinson's progression? The quest continues. Med. 2025;6(4):100645. doi:10.1016/j.medj.2025.100645.
8. Bonnet F, Scheen AJ. Impact of glucose-lowering therapies on risk of stroke in type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2017;43(4):299–313. doi: 10.1016/j.diabet.2017.04.004
9. Bombassaro B, Araujo EP, Velloso LA. The hypothalamus as the central regulator of energy balance and its impact on current and future obesity treatments. Arch Endocrinol Metab. 2024;68(Spec Issue): e240082. doi: 10.20945/2359–4292–2024–0082.

10. Cao Y, Tong Q. Hunting for heroes: Brain neurons mediating GLP-1R agonists in obesity treatment. Obes Med. 2024;52:100569. doi: 10.1016/j.obmed.2024.100569.
11. Chartoumpekis DV, Habeos EE, Psilopanagioti A. Evaluating the effectiveness and underlying mechanisms of incretin-based treatments for hypothalamic obesity: A narrative review. Obes Pillars. 2024;10:100104. doi: 10.1016/j.obpill.2024.100104.
12. Chen B, Yu X, Horvath-Diano C, Ortuño MJ, Tschöp MH, Jastreboff AM, Schneeberger M. GLP-1 programs the neurovascular landscape. Cell Metab. 2024;36(10):2173–2189. doi: 10.1016/j.cmet.2024.09.003.
13. Chen J, Dong X, Lin Y, Lv C. The critical role of GLP-1 signaling pathways in the pathology of Parkinson's disease and diabetes. Pathol Res Pract. 2025;270:155985. doi: 10.1016/j.prp.2025.155985.
14. Chen SD, Chuang YC, Lin TK, Yang JL. Alternative role of glucagon-like Peptide-1 receptor agonists in neurodegenerative diseases. Eur J Pharmacol. 2023;938:175439. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.175439.
15. Chuansangeam M, Phadungsaksawasdi P, Park HJ, Yang YH. Exploring the link between GLP-1 receptor agonists and dementia: A comprehensive review. J Alzheimers Dis Rep. 2025;9:25424823251342182. doi: 10.1177/25424823251342182.
16. Cozza A, Chinigò C, Filicetti E, Greco GI, Lappano R, Marinaro C, Muglia L, Soraci L, Corsonello A, Lattanzio F, Volpentesta M. Effects of antidiabetic medications on the relationship between type 2 diabetes mellitus and cognitive impairment. Ageing Res Rev. 2025:102834. doi: 10.1016/j.arr.2025.102834.
17. De Giorgi R, Ghenciulescu A, Yotter C, Taquet M, Koychev I. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for major neurocognitive disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2025: jnnp-2024–335593. doi: 10.1136/jnnp-2024–335593.
18. de la Monte SM. Conquering Insulin Network Dysfunctions in Alzheimer's Disease: Where Are We Today? J Alzheimers Dis. 2024;101(s1): S317-S343. doi: 10.3233/JAD-240069.
19. Duran M, Willis JR, Dalvi N, Fokakis Z, Virkus SA, Hardaway JA. Integration of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Actions Through the Central Amygdala. Endocrinology. 2025;166(3): bqaf019. doi: 10.1210/endocr/bqaf019.
20. Džidić-Krivić A, Fajkić A, Farhat EK, Lekić L, Ejubović A, Vukas SK, Ejubović M, Lepara O, Sher EK. Linking Metabolic Syndrome to Neurodegeneration Mechanisms and Potential Treatments. Mol Neurobiol. 2025. doi: 10.1007/s12035–025–04947-w.
21. Edvardsson CE, Cadeddu D, Ericson M, Adermark L, Jerlhag E. An inhibitory GLP-1 circuit in the lateral septum modulates reward processing

and alcohol intake in rodents. EBioMedicine. 2025;115:105684. doi: 10.1016/j.ebiom.2025.105684.
22. Elbadawy NN, Saad MA, Elfarrash S, Ahmed MAE, Abdelkader NF. The GLP-1 agonist semaglutide ameliorates cognitive regression in P301S tauopathy mice model via autophagy/ACE2/SIRT1/FOXO1-Mediated Microglia Polarization. Eur J Pharmacol. 2025;991:177305. doi: 10.1016/j.ejphar.2025.177305.
23. Ferrari F, Moretti A, Villa RF. Incretin-based drugs as potential therapy for neurodegenerative diseases: current status and perspectives. Pharmacol Ther. 2022;239:108277. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108277
24. Gault VA, Hölscher C. GLP-1 receptor agonists show neuroprotective effects in animal models of diabetes. Peptides. 2018;100:101–107. doi:10.1016/j.peptides.2017.11.017.
25. Greig NH, Mattson MP, Perry T, Chan SL, Giordano T, Sambamurti K, Rogers JT, Ovadia H, Lahiri DK. New therapeutic strategies and drug candidates for neurodegenerative diseases: p53 and TNF-alpha inhibitors, and GLP-1 receptor agonists. Ann N Y Acad Sci. 2004;1035:290–315. doi: 10.1196/annals.1332.018.
26. Grieco M, Giorgi A, Gentile MC, d'Erme M, Morano S, Maras B, Filardi T. Glucagon-Like Peptide-1: A Focus on Neurodegenerative Diseases. Front Neurosci. 2019;13:1112. doi: 10.3389/fnins.2019.01112.
27. Hamed K, Alosaimi MN, Ali BA, Alghamdi A, Alkhashi T, Alkhaldi SS, Altowarqi NA, Alzahrani H, Alshehri AM, Alkhaldi RK, Alqahtani KW, Alharbi NH, Alhulayfi HF, Sharifi SY, Dighriri IM. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists: Exploring Their Impact on Diabetes, Obesity, and Cardiovascular Health Through a Comprehensive Literature Review. Cureus. 2024;16(9): e68390. doi: 10.7759/cureus.68390:
28. Hammad BF, Zafar N, Ullah M, Faisal SJ, Iftikhar F, Waheed H, Muzaffar MW, Ahmed K, Ashraf F, Zahid K, Akhtar M, Mahmmoud Fadelallah Eljack M. Exploring the multifaceted roles of GLP-1 receptor agonists; a comprehensive review. Front Clin Diabetes Healthc. 2025;6:1590530. doi: 10.3389/fcdhc.2025.1590530.
29. Helmstädter J, Keppeler K, Küster L, Münzel T, Daiber A, Steven S. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and their cardiovascular benefits-The role of the GLP-1 receptor. Br J Pharmacol. 2022;179(4):659–676. doi: 10.1111/bph.15462.
30. Himmerich H. Glucagon-like-peptide-1-Rezeptoragonisten: eine neue pharmakologische Behandlungsoption für psychiatrische Erkrankungen? [Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a new pharmacological treatment option for psychiatric illnesses?]. Nervenarzt. 2025;96(3):247–254. German. doi:10.1007/s00115–025–01813-x.

31. Hölscher C. Glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic peptide hormones and novel receptor agonists protect synapses in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Front Synaptic Neurosci. 2022;14:955258. doi: 10.3389/fnsyn.2022.955258.
32. Hunter Guevara LR, Beam WBB, Pasternak JJ. To the Brain and Beyond: Neurological Implications of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. J Neurosurg Anesthesiol. 2024 1;36(4):278–282. doi: 10.1097/ANA.0000000000000985.
33. Jeong SH, Lee PH. Drug Repositioning and Repurposing for Disease-Modifying Effects in Parkinson's Disease. J Mov Disord. 2025;18(2):113–126. doi:10.14802/jmd.25008.
34. Jerlhag E. GLP-1 signaling and alcohol-mediated behaviors; preclinical and clinical evidence. Neuropharmacology. 2018 Jul 1;136(Pt B):343–349. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.01.013.
35. Jerlhag E. Alcohol-mediated behaviours and the gut-brain axis; with focus on glucagon-like peptide-1. Brain Res. 2020;1727:146562. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146562.
36. Jerlhag E. GLP-1 Receptor Agonists: Promising Therapeutic Targets for Alcohol Use Disorder. Endocrinology. 2025;166(4): bqaf028. doi: 10.1210/endocr/bqaf028. PMID: 39980336; PMCID: PMC11879929.
37. Kabahizi A, Wallace B, Lieu L, Chau D, Dong Y, Hwang ES, Williams KW. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) signalling in the brain: From neural circuits and metabolism to therapeutics. Br J Pharmacol. 2022;179(4):600–624. doi: 10.1111/bph.15682.
38. Kalinderi K, Papaliagkas V, Fidani L. GLP-1 Receptor Agonists: A New Treatment in Parkinson's Disease. Int J Mol Sci. 2024;25(7):3812. doi: 10.3390/ijms25073812
39. Katsurada K, Yada T. Neural effects of gut- and brain-derived glucagon-like peptide-1 and its receptor agonist. J Diabetes Investig. 2016;7 Suppl 1(Suppl 1):64–9. doi: 10.1111/jdi.12464.
40. Kaye AD, Sala KR, Abbott BM, Dicke AN, Johnson LD, Wilson PA, Amarasinghe SN, Singh N, Ahmadzadeh S, Kaye AM, Shekoohi S, Varrassi G. The Role of Glucagon-Like Peptide-1 Agonists in the Treatment of Multiple Sclerosis: A Narrative Review. Cureus. 2024;16(8): e67232. doi: 10.7759/cureus.67232.
41. Klausen MK, Knudsen GM, Vilsbøll T, Fink-Jensen A. Effects of GLP-1 Receptor Agonists in Alcohol Use Disorder. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2025;136(3): e70004. doi: 10.1111/bcpt.70004.
42. Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:155. doi:10.3389/fendo.2019.00155.

43. Kopp KO, Glotfelty EJ, Li Y, Greig NH. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment. Pharmacol Res. 2022;186:106550. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106550.
44. Krieger JP. Intestinal glucagon-like peptide-1 effects on food intake: Physiological relevance and emerging mechanisms. Peptides. 2020;131:170342. doi: 10.1016/j.peptides.2020.170342
45. Laurindo LF, Barbalho SM, Guiguer EL, da Silva Soares de Souza M, de Souza GA, Fidalgo TM, Araújo AC, de Souza Gonzaga HF, de Bortoli Teixeira D, de Oliveira Silva Ullmann T, Sloan KP, Sloan LA. GLP-1a: Going beyond Traditional Use. Int J Mol Sci. 2022;23(2):739. doi: 10.3390/ijms23020739.
46. Lee S, Li M, Le GH, Teopiz KM, Vinberg M, Ho R, Au HCT, Wong S, Valentino K, Kwan ATH, Rosenblat JD, McIntyre RS. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) as treatment for nicotine cessation in psychiatric populations: a systematic review. Ann Gen Psychiatry. 2024;23(1):45. doi: 10.1186/s12991–024–00527–9.
47. Lee SO, Kuthati Y, Huang WH, Wong CS. Semaglutide Ameliorates Diabetic Neuropathic Pain by Inhibiting Neuroinflammation in the Spinal Cord. Cells. 2024;13(22):1857. doi: 10.3390/cells13221857.
48. Liang Y, Doré V, Rowe CC, Krishnadas N. Clinical Evidence for GLP-1 Receptor Agonists in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. J Alzheimers Dis Rep. 2024;8(1):777–789. doi: 10.3233/ADR-230181.
49. Liu S, Liu T, Li J, Hong J, Moosavi-Movahedi AA, Wei J. Type 2 Diabetes Mellitus Exacerbates Pathological Processes of Parkinson's Disease: Insights from Signaling Pathways Mediated by Insulin Receptors. Neurosci Bull. 2025;41(4):676–690. doi: 10.1007/s12264–024–01342–8.
50. Lizcano F, Sanabria D, Aviles E. Hormonal modulation, mitochondria and Alzheimer's prevention: the role of GLP-1 agonists and estrogens. Front Mol Biosci. 2025;12:1622186. doi: 10.3389/fmolb.2025.1622186.
51. Luo C, Yu XM, Zeng MQ, Duan CZ, Xu SY, Zhu CY, Zheng ZG, Sun D, Fang J, He DJ. Breaking the diabetes-depression cycle: Exploring shared mechanisms, neuroinflammation, and emerging interventions for metabolic-mood comorbidities. World J Diabetes. 2025;16(7):107406. doi: 10.4239/wjd.v16.i7.107406.
52. Lv D, Feng P, Guan X, Liu Z, Li D, Xue C, Bai B, Hölscher C. Neuroprotective effects of GLP-1 class drugs in Parkinson's disease. Front Neurol. 2024;15:1462240. doi: 10.3389/fneur.2024.1462240. PMID: 39719978; PMCID: PMC11667896.
53. Lv R, Zhao Y, Wang X, He Y, Dong N, Min X, Liu X, Yu Q, Yuan K, Yue H, Yin Q. GLP-1 analogue liraglutide attenuates CIH-induced cognitive deficits by inhibiting oxidative stress, neuroinflammation, and apoptosis via the

Nrf2/HO-1 and MAPK/NF-κB signaling pathways. Int Immunopharmacol. 2024;142(Pt B):113222. doi: 10.1016/j.intimp.2024.113222.
54. Ma LY, Liu SF, Ma ZQ, Guo YG, Li M, Gao Y, Wen YT, Niu Y, Sui HX, Li BS, Li Y, Lv YL, Huang Y, Zhai JJ. Liraglutide improves cognition function in streptozotocin-induced diabetic rats by downregulating β-secretase and γ-secretase and alleviating oxidative stress in HT-22 cells. Endocr J. 2025;72(3):285–294. doi: 10.1507/endocrj.EJ23–0723.
55. Marlet IR, Ölmestig JNE, Vilsbøll T, Rungby J, Kruuse C. Neuroprotective Mechanisms of Glucagon-like Peptide-1-based Therapies in Ischaemic Stroke: A Systematic Review based on Pre-Clinical Studies. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018;122(6):559–569. doi: 10.1111/bcpt.12974.
56. Marquez-Meneses JD, Olaya-Bonilla SA, Barrera-Carreño S, Tibaduiza-Arévalo LC, Forero-Cárdenas S, Carrillo-Vaca L, Rojas-Rodríguez LC, Calderon-Ospina CA, Rodríguez-Quintana J. GLP-1 Analogues in the Neurobiology of Addiction: Translational Insights and Therapeutic Perspectives. Int J Mol Sci. 2025;26(11):5338. doi: 10.3390/ijms26115338.
57. McIntyre RS, Powell AM, Kaidanovich-Beilin O, Soczynska JK, Alsuwaidan M, Woldeyohannes HO, Kim AS, Gallaugher LA. The neuroprotective effects of GLP-1: possible treatments for cognitive deficits in individuals with mood disorders. Behav Brain Res. 2013;237:164–71. doi: 10.1016/j.bbr.2012.09.021.
58. McIntyre RS, Rasgon N, Goldberg J, Wong S, Le GH, Mansur RB, Rosenblat JD, Teopiz KM, Stahl SM. The effect of glucagon-like peptide-1 and glucose dependent insulinotropic polypeptide receptor agonists on neurogenesis, differentiation, and plasticity (Neuro-GDP): potential mechanistically informed therapeutics in the treatment and prevention of mental disorders. CNS Spectr. 2025;30(1): e23. doi: 10.1017/S1092852925000124.
59. Mehan S, Bhalla S, Siddiqui EM, Sharma N, Shandilya A, Khan A. Potential Roles of Glucagon-Like Peptide-1 and Its Analogues in Dementia Targeting Impaired Insulin Secretion and Neurodegeneration. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2022;12:31–59. doi: 10.2147/DNND.S247153.
60. Meng F, Wang J, Wang L, Zou W. Glucose metabolism impairment in major depressive disorder. Brain Res Bull. 2025 Feb;221:111191. doi: 10.1016/j.brainresbull.2025.111191.
61. Menozzi E, Schapira AHV, Borghammer P. The Gut-Brain Axis in Parkinson disease: Emerging Concepts and Therapeutic Implications. Mov Disord Clin Pract. 2025;12(7):904–916. doi: 10.1002/mdc3.70029.
62. Meshkat S, Di Luciano C, Swiderski A, Li G, Aguilar RJ, Dunkley BT, Reichelt AC, Zhang Y, Greenshaw A, Vermetten E, Jetly R, Dash S, Agarwal SM, Swainson J, Bhat V. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Agonists for Psychiatric Symptoms: A Systematic Review. Brain Behav. 2025;15(7): e70661. doi: 10.1002/brb3.70661.

63. Moiz A, Filion KB, Tsoukas MA, Yu OH, Peters TM, Eisenberg MJ. Mechanisms of GLP-1 Receptor Agonist-Induced Weight Loss: A Review of Central and Peripheral Pathways in Appetite and Energy Regulation. Am J Med. 2025;138(6):934–940. doi: 10.1016/j.amjmed.2025.01.021.
64. Monney M, Jornayvaz FR, Gariani K. GLP-1 receptor agonists effect on cognitive function in patients with and without type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2023;49(5):101470. doi: 10.1016/j.diabet.2023.101470.
65. Monti G, Gomes Moreira D, Richner M, Mutsaers HAM, Ferreira N, Jan A. GLP-1 Receptor Agonists in Neurodegeneration: Neurovascular Unit in the Spotlight. Cells. 2022;11(13):2023. doi: 10.3390/cells11132023.
66. Mouhammad ZA, Vohra R, Horwitz A, Thein AS, Rovelt J, Cvenkel B, Williams PA, Azuara-Blanco A, Kolko M. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists -Potential Game Changers in the Treatment of Glaucoma? Front Neurosci. 2022;16:824054. doi: 10.3389/fnins.2022.824054.
67. Mouhammad ZA, Rombaut A, Bermúdez MYG, Vohra R, Tribble JR, Williams PA, Kolko M. Systemic semaglutide provides a mild vasoprotective and antineuroinflammatory effect in a rat model of ocular hypertensive glaucoma. Mol Brain. 2025;18(1):54. doi: 10.1186/s13041–025–01224–8.
68. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Forum on Neuroscience and Nervous System Disorders. Examining Glucagon-Like Peptide-1 Receptor (GLP-1R) Agonists for Central Nervous System Disorders: Proceedings of a Workshop. Norris SMP, Childers E, Pool R, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2025 May 26. PMID: 40029954.
69. Nowell J, Blunt E, Gupta D, Edison P. Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease. Ageing Res Rev. 2023;89:101979. doi: 10.1016/j.arr.2023.101979.
70. Oh YS, Jun HS. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 on Oxidative Stress and Nrf2 Signaling. Int J Mol Sci. 2017;19(1):26. doi: 10.3390/ijms19010026.
71. Ong LT, Sia CH. Interactions between antidiabetes medications and heart-brain axis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2025;32(1):34–43. doi: 10.1097/MED.0000000000000896.
72. Onoharigho RA, Crook M, Jalil M, Godschall EN, Dame EG, Dawer A, Belmont-Rausch DM, Pers TH, Lutas A, Habib N, Güler AD, Krashes MJ, Campbell JN. Molecular connectomics reveals a glucagon-like peptide 1-sensitive neural circuit for satiety. Nat Metab. 2024;6(12):2354–2373. doi: 10.1038/s42255–024–01168–8.
73. Park JS, Kim KS, Choi HJ. Glucagon-Like Peptide-1 and Hypothalamic Regulation of Satiation: Cognitive and Neural Insights from Human and

Animal Studies. Diabetes Metab J. 2025;49(3):333–347. doi: 10.4093/dmj.2025.0106.
74. Pierret ACS, Mizuno Y, Saunders P, Lim E, De Giorgi R, Howes OD, McCutcheon RA, McGowan B, Sen Gupta P, Smith D, Ismail K, Pillinger T. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Mental Health: A Systematic Review and Meta- Analysis. JAMA Psychiatry. 2025;82(7):643–653. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2025.0679.
75. Sasaoka T, Wada T, Tsuneki H. Insulin resistance and cognitive function. Nihon Rinsho. 2014;72(4):633–40. hrs.2025.107770.
76. Seufert J, Gallwitz B. The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: a focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems. Diabetes Obes Metab. 2014;16(8):673–88. doi: 10.1111/dom.12251.
77. Shevchouk OT, Tufvesson-Alm M, Jerlhag E. An Overview of Appetite-Regulatory Peptides in Addiction Processes; From Bench to Bed Side. Front Neurosci. 2021;15:774050. doi: 10.3389/fnins.2021.774050.
78. Si J, Yu K, Hao J, Wang J, Zhang L. The therapeutic effects and mechanisms of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in neurocognitive disorders. Ther Adv Neurol Disord. 2025;18:17562864251332035. doi: 10.1177/17562864251332035
79. Singh NK, Singh A, Varshney M, Agrawal R. A Research Update on Exendin-4 as a Novel Molecule Against Parkinson's Disease. Curr Mol Med. 2023;23(9):889–900. doi: 10.2174/1566524023666230529093314
80. Sjöholm Å, Bennet L, Nilsson PM. Cognitive dysfunction in diabetes — the 'forgotten' diabetes complication: a narrative review. Scand J Prim Health Care. 2025;43(2):448–454. doi: 10.1080/02813432.2025.2455136.
81. Subhani M, Dhanda A, King JA, Warren FC, Creanor S, Davies MJ, Eldeghaidy S, Bawden S, Gowland PA, Bataller R, Greenwood J, Kaar S, Bhala N, Aithal GP. Association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists use and change in alcohol consumption: a systematic review. EClinicalMedicine. 2024;78:102920. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102920.
82. Tang H, Donahoo WT, DeKosky ST, Lee YA, Svensson M, Bian J, Guo J. Glycated hemoglobin and body mass index as mediators of GLP-1RAs and Alzheimer's disease and related dementias in patients with type 2 diabetes. Alzheimers Dement. 2025;21(4): e70161. doi: 10.1002/alz.70161.
83. Tang H, Donahoo WT, DeKosky ST, Lee YA, Kotecha P, Svensson M, Bian J, Guo J. GLP-1RA and SGLT2i Medications for Type 2 Diabetes and Alzheimer Disease and Related Dementias. JAMA Neurol. 2025;82(5):439–449. doi: 10.1001/jamaneurol.2025.0353.
84. Tanguturi Yella SS, Kota Sesha Brahma Sree KS, Mahato SK. The Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in the Treatment of Alcohol Use

Disorder: Current Evidence and Future Directions. J Clin Psychopharmacol. 2025;45(4):372–375. doi: 10.1097/JCP.0000000000002010.
85. Tufvesson-Alm M, Shevchouk OT, Jerlhag E. Insight into the role of the gut-brain axis in alcohol-related responses: Emphasis on GLP-1, amylin, and ghrelin. Front Psychiatry. 2023;13:1092828. doi: 10.3389/fpsyt.2022.1092828.
86. Vear A, Heneka MT, Clemmensen C. Incretin-based therapeutics for the treatment of neurodegenerative diseases. Nat Metab. 2025;7(4):679–696. doi: 10.1038/s42255–025–01263–4.
87. Verma A, Goyal A. Beyond insulin: The Intriguing role of GLP-1 in Parkinson's disease. Eur J Pharmacol. 2024;982:176936. doi:10.1016/j.ejphar.2024.176936
88. Wang ZJ, Han WN, Chai SF, Li Y, Fu CJ, Wang CF, Cai HY, Li XY, Wang X, Hölscher C, Wu MN. Semaglutide promotes the transition of microglia from M1 to M2 type to reduce brain inflammation in APP/PS1/tau mice. Neuroscience. 2024;563:222–234. doi: 10.1016/j.neuroscience.2024.11.022.
89. Webster AN, Becker JJ, Li C, Schwalbe DC, Kerspern D, Karolczak EO, Bundon CB, Sun H, Hao Y, Liu H, Gao F. The immunomodulatory effects of GLP-1 receptor agonists in neurogenerative diseases and ischemic stroke treatment. Front Immunol. 2025;16:1525623. doi: 10.3389/fimmu.2025.1525623.
90. West J, Li M, Wong S, Le GH, Teopiz KM, Valentino K, Dri CE, McIntyre RS.Correction: Are Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists Central Nervous System (CNS) Penetrant: A Narrative Review. Neurol Ther. 2025;14(4):1167–1168. doi: 10.1007/s40120–025–00758–2. Erratum for: Neurol Ther. 2025;14(4):1157–1166. doi: 10.1007/s40120–025–00724-y
91. Yada T, Dezaki K, Iwasaki Y. GLP-1 and ghrelin inversely regulate insulin secretion and action in pancreatic islets, vagal afferents, and hypothalamus for controlling glycemia and feeding. Am J Physiol Cell Physiol. 2025;328(6):C1793-C1807. doi: 10.1152/ajpcell.00168.2025.
92. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. Pathology and Treatments of Alzheimer's Disease Based on Considering Changes in Brain Energy Metabolism Due to Type 2 Diabetes. Molecules. 2024;29(24):5936. doi: 10.3390/molecules29245936.
93. Yang Y, Chen L, Zhang Y, Fu W, Liu D, Jiang T. Research on the effects of GLP-1 receptor agonists in treating cognitive dysfunction and gait disorders in elderly patients with diabetes. Front Pharmacol. 2025;16:1607443. doi: 10.3389/fphar.2025.1607443.
94. Yao J, Zhu CQ, Sun Y, Huang YW, Li QH, Liao HM, Deng XJ, Li WM. Insulin resistance: The role in comorbid type 2 diabetes mellitus and depression. Neurosci Biobehav Rev. 2025;175:106218. doi: 10.1016/j.neubiorev.2025.106218.

95. Yassine HN, Solomon V, Thakral A, Sheikh-Bahaei N, Chui HC, Braskie MN, Schneider LS, Talbot K. Brain energy failure in dementia syndromes: Opportunities and challenges for glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Alzheimers Dement. 2022;18(3):478–497. doi: 10.1002/alz.12474
96. Yoo S, Yoo ES, Kim JI, Sohn JW. Exendin-4(1–32) K-Capric Acid, a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, Suppresses Food Intake via Arcuate Pro-Opiomelanocortin Neurons. Endocrinol Metab (Seoul). 2025;40(3):434–447. doi:10.3803/EnM.2024.2185.
97. Zhang K, Yang Z, Yang Z, Du L, Zhou Y, Fu S, Wang X, Liu D, He X. Targeting microglial GLP1R in epilepsy: A novel approach to modulate neuroinflammation and neuronal apoptosis. Eur J Pharmacol. 2024;981:176903. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176903.
98. Zhang Y, Tang C, He Y, Zhang Y, Li Q, Zhang T, Zhao B, Tong A, Zhong Q, Zhong Z. Semaglutide ameliorates Alzheimer's disease and restores oxytocin in APP/PS1 mice and human brain organoid models. Biomed Pharmacother. 2024;180:117540. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117540.
99. Zhang Y, Chen H, Feng Y, Liu M, Lu Z, Hu B, Chen L, Zhang Y, Liu J, Cai F, Zhao Y, Pan W, Liao X, Pan S, Bestard-Lorigados I, Wu Y, Song W. Activation of AMPK by GLP-1R agonists mitigates Alzheimer-related phenotypes in transgenic mice. Nat Aging. 2025;5(6):1097–1113. doi: 10.1038/s43587–025–00869–3.
100. Zhou ZD, Yi L, Popławska-Domaszewicz K, Chaudhuri KR, Jankovic J, Tan EK. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in neurodegenerative diseases: Promises and challenges. Pharmacol Res. 2025;216:107770. doi: 10.1016/j.phrs.2025.107770.

БРЕЙНМАКС®



СПОСОБСТВУЕТ[3,4]:

- Улучшению когнитивных функций
- Повышению уровня энергии
- Помогает справиться со стрессом

АНТИОКСИДАНТНОЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

для цитопротекции при хронических нарушениях мозгового кровообращения и астении[1–4]

1. ИМП препарата Брейнмакс® капсулы, РУ № ЛП-007854. ИМП препарата Брейнмакс® ампулы, РУ № ЛП-007988. **2.** Только Брейнмакс® содержит в составе этилметилгидроксипиридина сукцинат и мельдоний. Государственный реестр лекарственных средств. Дата доступа 25.09.2024 г. Патент 020800 B1, Евразийское патентное ведомство. **3.** Танашян М.М. и соавт. Перспективы и возможности терапии пациентов с астеническим синдромом после перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19. Терапевтический архив. 2022; 94 (11). DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201981 **4.** Tanashyan M., et al. Prospective randomized, double-blind placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of neuroprotective therapy using functional brain MRI in patients with post-covid chronic fatigue syndrome. Biomed. Pharmacother. 2023 Dec.; 168: 115723. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115723. Epub. 2023 Oct 18. PMID: 37862966.

Информация предназначена для медицинских работников.
Имеются противопоказания, необходимо ознакомиться с инструкцией.

БРЕЙНМАКС

ПРОМОМЕД

ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090, Москва, проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106. Тел.: 8-495-640-25-28
www.promo-med.ru

ЦИФРОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: ВОЗМОЖНОСТИ ИСКУСТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА (ИИ) И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЙ ПСИХИАТРИИ

А. В. Размахнин, Р. Г. Акжигитов

ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

Введение

ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ на протяжении многих лет занимается изучением и лечением пограничных психических расстройств и преподаванием в этой области. В последние годы значительно расширен объем исследовательской работы: активно разрабатываются вопросы суицидологии и самоповреждающего поведения, пароксизмальных состояний эпилептического и неэпилептического генеза, соматоформных проявлений и боли, умеренных когнитивных нарушений и многих других. Заслуженным авторитетом и популярностью пользуется клиническая ординатура, проводимая по неврологии и психиатрии. Выпускники многих московских и российских вузов по достоинству оценили сбалансированные учебные программы, высокий профессионализм преподавателей, их практикоориентированность и гармоничное сочетание ключевых тем обеих специальностей, объединяемых понятием «Болезни мозга». Все вышеперечисленное формирует большие объемы научной и педагогической информации, требования соответствия актуальным запросам теории и практики неврологии и психиатрии. Современные наука и образование оперируют значительными объемами данных, сбор и анализ которых невозможны без применения вычислительной техники и технологий искусственного интеллекта. Их возможности активно внедряются в клиническую практику и образовательный процесс.

Виды цифровых биомаркеров

Современная макро- и микроэкономическая ситуация характеризуется значительным ростом распространенности и бремени связанных со стрессом расстройств во всем мире, что предопределяет актуальность их изучения и разработки эффективных инновационных мер их коррекции и профилактики. Отличительной особенностью болезней мозга в целом является взаимосвязь со стрессовыми событиями и высокая коморбидность с тревожно-депрессивными состояниями, которые сопровождаются вегетативным дисбалансом, стойкими диссомническими и другими нарушениями, являющимися в итоге причиной утраты трудоспособности у разных групп населения независимо от возраста. Психиатрическая диагностика традиционно опирается на субъективные клинические оценки — симптомы со слов пациента и наблюдения врача, что иногда

снижает надежность и воспроизводимость диагнозов (Martin-Key et al., 2022). В отличие от соматической медицины, где имеются объективные лабораторные тесты и инструментальные исследования, в психиатрии зачастую отсутствуют общепринятые биологические маркеры заболеваний. В то же время стремительное развитие цифровых технологий — распространение смартфонов, носимых датчиков, повсеместный интернет — открыло возможность собирать объективные данные о поведении и состоянии пациентов практически в реальном времени за пределами клиники (Иванец и др., 2023). Это породило концепцию «цифровых биомаркеров» — объективно измеряемых физиологических или поведенческих показателей, регистрируемых цифровыми устройствами, и ассоциированных с состоянием здоровья (Menne et al., 2024). В контексте психических (особенно непсихотических) расстройств цифровые биомаркеры рассматриваются как новый инструмент для раннего выявления, мониторинга симптомов и оценки эффективности лечения при депрессиях, тревожных и соматоформных расстройствах, биполярном аффективном расстройстве и других распространенных заболеваниях (Oláh et al., 2025). Их ключевое преимущество — возможность непрерывного сбора данных *in vivo* (в повседневной жизни), что дает более полную картину динамики симптомов по сравнению с эпизодическими визитами к врачу (Nemesure et al., 2021).

Актуальность разработки цифровых индикаторов психического здоровья обусловлена и практическими, и научными факторами. Непсихотические расстройства — прежде всего, депрессивные эпизоды, тревожные (панические атаки, генерализованная тревога, обсессивно–компульсивное расстройство и др.) и соматоформные расстройства — чрезвычайно распространены и существенно снижают качество жизни и работоспособность пациентов (Nickson et al., 2023). Диагностика таких состояний во многом зависит от субъективного мнения врача и откровенности пациента, что создает риск позднего выявления проблемы и недостаточного контроля лечения (Martin-Key et al., 2022). Цифровые биомаркеры призваны повысить объективность и оперативность диагностики, предоставляя количественные показатели изменений в голосе, моторной активности, режиме сна и других параметрах, связанных с настроением и самочувствием пациента. Это особенно важно на фоне низкой обращаемости к квалифицированным психиатрам и высокого бремени депрессий и тревожных расстройств для общества (Газета.Ru, 2023). В данной ситуации цифровой мониторинг может выступать «электронным помощником» врача, позволяя проводить широкомасштабный скрининг без стигматизации — например, мобильное приложение может выявлять людей с вероятной депрессией и рекомендовать им обратиться к специалисту раньше, чем они сделают это самостоятельно (Газета.Ru, 2023).

Ведущие мировые организации подтверждают перспективность такого подхода. Всемирная организация здравоохранения и Национальный институт психического здоровья (NIMH, США) отмечают потенциал цифрового мониторинга

для улучшения выявления и исходов лечения аффективных расстройств (Шпорт и др., 2024). В России также подчеркивается необходимость развития цифровых технологий в психиатрии — от чат-ботов до дистанционных систем наблюдения, при параллельном решении вопросов стандартизации их эффективности и защиты конфиденциальности данных пациентов (Шпорт и др., 2024). Таким образом, в данной области актуален междисциплинарный подход, соединяющий достижения информационных технологий и потребности психиатрии. Быстрый прогресс гаджетов и алгоритмов пока опережает их клиническую апробацию, поэтому сегодня важно не только создавать новые цифровые инструменты, но и доказывать их клиническую ценность, надежность и безопасность в применении.

Настоящий обзор посвящен современным достижениям в области цифровых биомаркеров непсихотических психических расстройств (депрессии, тревожно-невротические и соматоформные расстройства) с акцентом на применение методов искусственного интеллекта (ИИ) и подходов вычислительной психиатрии. Рассмотрены основные категории цифровых биомаркеров — аудио- и видеобиомаркеры, поведенческие и физиологические — а также подходы к их клинической валидации. Обсуждаются примеры успешных моделей машинного обучения, этические и нормативно-правовые аспекты, трудности внедрения и перспективы практического применения этих технологий в психиатрической клинике.

Современные исследования выделяют несколько ключевых типов цифровых данных, из которых могут быть извлечены маркеры психического состояния (Касьянов и др., 2022). К ним относятся: аудиобиомаркеры (характеристики голоса и речи), видеобиомаркеры (особенности мимики и моторики, фиксируемые на видеоизображении), поведенческие маркеры (показатели образа жизни и активности, регистрируемые смартфонами и носимыми устройствами) и физиологические маркеры (объективные параметры вроде частоты сердечных сокращений, вариабельности ритма, качества сна и др.) (Шпорт и др., 2024). Ниже подробно рассмотрены эти категории и примеры их использования при непсихотических расстройствах. Отдельно отмечена роль алгоритмов искусственного интеллекта, которые необходимы для обработки и интерпретации подобного рода данных.

Голос и речь несут богатую информацию о внутреннем состоянии человека, и изменения вокальных характеристик могут отражать психопатологические процессы. При депрессии речь обычно становится более монотонной, тихой, с узким диапазоном частоты основного тона; темп замедляется, появляются удлиненные паузы — проявления психомоторной заторможенности (Cummins et al., 2015). Также у депрессивных пациентов отмечают преобладание слов с негативной эмоциональной окраской и частое использование местоимений первого лица (например, «я»), наряду с менее разнообразным словарным запасом (Cummins et al., 2015). Напротив, при маниакальных состояниях характерна ускоренная, напористая («давленная») речь с повышенной громкостью, отражающая

чрезмерное возбуждение (Cummins et al., 2015). При тревожных расстройствах нередко наблюдается напряженный, дрожащий тембр голоса и повышение его основного тона вследствие активации симпатической нервной системы, хотя данные об акустических маркерах тревоги менее однородны (Cummins et al., 2015). Отмечалось, что повышенная частота основного тона и прерывистость речи могут указывать на паническую атаку или выраженное тревожное возбуждение (Cummins, 2015).

Даже при психотической симптоматике речь дает диагностические зацепки: например, для шизофрении характерна уплощенная интонация (эмоционально монотонный голос) и разорванность, нелогичность высказываний — отражение расстройств мышления. Автоматический анализ текста речи с помощью методов обработки естественного языка (NLP) позволяет количественно выявлять подобные признаки. Нейросетевые модели, обученные на расшифровках интервью, способны обнаруживать у пациентов нарушения связности речи. В одном исследовании алгоритм машинного обучения отличал речь пациентов с шизофренией от здоровых с точностью около 85% (Birnbaum et al., 2022).

Особый интерес представляет применение машинного обучения непосредственно для диагностической классификации по речи. Методы глубокого обучения анализируют совокупность акустических признаков коротких аудиозаписей и могут различать различные состояния. Например, в недавнем крупном исследовании онлайн-сбора речи (более 1100 участников) модель по 5-минутным фрагментам спонтанной речи классифицировала сразу 5 групп состояний — здоровые, продромальные (субпсихотические) нарушения, биполярное расстройство, шизофрения и депрессия — с общей точностью ~76%, а при бинарном разделении «здоровые vs серьёзное расстройство (БАР или шизофрения)» — с точностью ~86% (AUC = 0,91) (Oláh et al., 2025). Эти результаты подтверждают наличие характерных вокальных маркеров для разных нозологий. Более того, метаобзоры подтверждают информативность голосовых параметров: например, в обзоре Cummins и соавт. (2015) сделан вывод, что автоматизированный акустический анализ речи — перспективный метод выявления депрессии и даже суицидальных рисков (Cummins et al., 2015).

В практическом плане уже ведется внедрение подобных подходов. Так, в Первом МГМУ им. Сеченова разработан алгоритм ИИ, анализирующий 10-минутную запись речи (зачитывание текста и ответы на вопросы) для выявления депрессивного расстройства (Алимурадов и др., 2017). Отмечается, что речь пациентов с депрессией действительно более медленная, с монотонной интонацией и частым употреблением негативно окрашенных слов (например, «боль», «смерть») (Алимурадов и др., 2017). По сообщению авторов, созданный алгоритм распознает депрессию с высокой точностью, и планируется его внедрение в виде мобильного приложения для удаленного скрининга (Алимурадов и др., 2017). Хотя окончательный диагноз по-прежнему должен ставить врач, такой инстру-

мент может ценным образом предварительно выявлять скрытую патологию. Важной задачей остается стандартизация условий записи речи — необходим единый протокол с типовыми речевыми заданиями (чтение, спонтанная речь), исключающими разглашение личной информации, чтобы результаты разных исследований были сопоставимы (Алимурадов и др., 2017). В целом аудиобиомаркеры зарекомендовали себя как одни из наиболее информативных цифровых признаков психических расстройств; их дальнейшее изучение и интеграция способны вывести диагностику на новый уровень объективности.

Видеобиомаркеры — это объективные показатели мимики, моторики и других визуально наблюдаемых проявлений, которые можно извлечь из фото- и видеозаписей с помощью методов компьютерного зрения. Например, автоматический анализ лица (face analytics) позволяет количественно оценить выражение эмоций (через распознавание мимики), частоту улыбок, движение бровей и глаз, степень зрительного контакта и т.д. (Birnbaum et al., 2022). Исследования показывают, что при депрессии пациенты значительно реже демонстрируют положительную мимику: меньше улыбаются, лицо более неподвижно или с хмурым выражением, снижены жестикуляция и контакт глаз (Birnbaum et al., 2022). В соответствии с этим, алгоритмы распознавания эмоций фиксируют у депрессивных пациентов преобладание нейтрального или угрюмого выражения лица по сравнению со здоровыми людьми (Birnbaum et al., 2022).

Видеоинтервью с пациентами также дают возможность количественно измерять двигательную активность. При депрессии часто отмечается психомоторная заторможенность — скованная поза, минимальная жестикуляция, замедленные движения, тогда как для мании характерна чрезмерная двигательная активность, суетливость. Интересный пример — эксперимент, где алгоритм компьютерного зрения анализировал походку студентов и сумел с точностью ~85% классифицировать их как имеющих депрессивный или нормальный тип двигательной активности (Шпорт и др., 2024). Такой «цифровой анализ походки» отражает характерные моторные паттерны депрессивного состояния.

Видеобиомаркеры хорошо дополняют аудиобиомаркеры. Одновременный учет выражения лица и голосовых характеристик повышает точность автоматического распознавания психических состояний (Birnbaum et al., 2022). Так, Birnbaum и соавт. (2022) показали, что комбинация признаков мимики и речи позволила различить пациентов с шизофренией и биполярным расстройством (два разных заболевания с рядом схожих проявлений) с AUROC ~0,73, тогда как по отдельности модальности давали более низкую точность (Birnbaum et al., 2022). В другом случае объединение текстовых и аудиопризнаков (нейросетевой анализ транскрибированной речи) обеспечило ~91% точности для диагностики депрессии — заметно больше, чем ~78–82% при анализе только текста или только голоса (Birnbaum et al., 2022). Аналогично, мультимодальная модель, учитывающая одновременно видео и аудио, превзошла одномодальные под-

ходы, достигнув ~79% точности в выявлении депрессии (Birnbaum et al., 2022). Эти примеры подчеркивают, что визуальные маркеры (например, уменьшение частоты улыбок, замедленная жестикуляция, измененные движения глаз) являются важным компонентом цифрового фенотипа пациента. Мультимодальный анализ, объединяющий видео и аудио, существенно обогащает автоматическую оценку психического состояния и позволяет компенсировать ограниченность каждого из источников по отдельности.

Поведенческие биомаркеры извлекаются из данных о повседневной активности и образе жизни пациента, которые регистрируются электронными устройствами — прежде всего, сенсорами смартфона. Практически каждый современный человек оставляет богатый «цифровой след», автоматически фиксируемый телефоном: это и метаданные общения (частота и длительность звонков, количество отправленных сообщений, активность в приложениях и социальных сетях), и геолокационные сведения (маршруты перемещения, пройденное расстояние, радиус «обитания»), и параметры сна (продолжительность, время отхода ко сну и пробуждения, вариабельность режима) и общая физическая активность (число шагов, смена положения — по данным акселерометра) (Birnbaum et al., 2022). Важное преимущество — такие данные собираются пассивно, то есть без дополнительных усилий со стороны пациента, что особенно ценно для длительного мониторинга.

Цифровой поведенческий профиль человека может содержать сигналы изменений настроения. Например, обнаружено, что при депрессии люди склонны меньше пользоваться телефоном в дневное время — фиксируются чрезмерно длительные периоды отсутствия активных действий с устройством. Это можно интерпретировать как признак апатии или нарушение суточного ритма (человек надолго перестает взаимодействовать с гаджетом из-за сниженной энергии или потому что спит днем) (Faurholt-Jepsen et al., 2015a). Напротив, резкое увеличение активности в ночные часы (многочисленные разблокировки телефона глубокой ночью) может указывать на начало маниакальной фазы биполярного расстройства (Faurholt-Jepsen et al., 2015a).

Систематический обзор 33 исследований (Seppälä et al., 2022) подтвердил, что у пациентов с биполярным расстройством объективные показатели активности и социального взаимодействия, регистрируемые через смартфоны, отчетливо коррелируют с фазами заболевания (Faurholt-Jepsen et al., 2015a). Например, во время депрессивных эпизодов у биполярных пациентов снижается мобильность (меньше перемещений по GPS), сужается социальный круг общения (реже звонки, меньше выходов из дома), нарушается сон; напротив, при переходе в манию активность и коммуникация возрастают (Faurholt-Jepsen et al., 2015a). У пациентов с большой депрессией также выявлена связь тяжести симптомов со снижением поведенческой активности: чем тяжелее депрессия, тем меньше

пациент перемещается, тем реже пользуется телефоном и общается (Faurholt-Jepsen et al., 2015a).

На основе таких корреляций исследователи строят модели для автоматической диагностики и прогноза аффективных расстройств. Так, Opoku Asare и соавт. собрали большой массив данных смартфона (заряд батареи, использование разных приложений, частота разблокировок и др.) у 629 добровольцев; лучшая модель машинного обучения выявляла депрессивное состояние с точностью ~92,5% (Nickson et al., 2023). Важно отметить, что наличие депрессии в этом исследовании определялось самооценочной шкалой PHQ-8 без подтверждающего клинического интервью, поэтому столь высокая точность может быть завышена по отношению к реальной диагностике (Nickson et al., 2023). В другом эксперименте (n = 412) анализ характеристик телефонных звонков и SMS сообщений с помощью алгоритма Random Forest позволил выявить биполярную депрессию с точностью ~81% (Faurholt-Jepsen et al., 2015b). Анализ же активности пользователя в различных типах мобильных приложений (социальные сети, игры, почта, навигация и пр.) дал возможность спрогнозировать начало депрессивного эпизода с точностью ~80% (Faurholt-Jepsen et al., 2015a). Любопытно, что информативным может оказаться даже единичный показатель: например, частота смены геолокации (сколько разных мест человек посещает за день) оказалась сильным предиктором приближения депрессии — по этому параметру удавалось предсказать наступление депрессивной фазы с точностью ~86,5% (Faurholt-Jepsen et al., 2015b).

В целом, поведенческие маркеры, агрегирующие данные о режиме дня, социальной активности и мобильности, уже зарекомендовали себя как ценные индикаторы настроения и уровня функционирования. Они перспективны для раннего обнаружения рецидивов: монотонность жизни пациента — уменьшение вариативности перемещений, снижение общения — часто предшествует ухудшению состояния при депрессии (Ahmed et al., 2023). Выявив такие изменения, врач сможет заранее усилить наблюдение или скорректировать терапию.

Возможности медицинского применения цифровых устройств

Носимые устройства (фитнес-браслеты, умные часы) позволяют непрерывно регистрировать физиологические показатели работы организма вне больницы. В число таких показателей входят: частота сердечных сокращений (ЧСС) и вариабельность сердечного ритма (ВСР, HRV), уровень физической активности (по акселерометру), характеристики сна (общая продолжительность, прерываемость, фазы сна), кожногальваническая реакция (электропроводимость кожи как индикатор потоотделения и стресса), температура тела и др. (Byun et al., 2019). Эти параметры отражают реакцию вегетативной нервной системы на психическое состояние. Например, при тревоге происходит активация симпатической системы — учащается пульс, повышается потоотделение, тогда как

для депрессивной руминации характерно снижение вариабельности сердечного ритма (Byun et al., 2019).

Ряд работ подтверждает диагностическую значимость подобных сигналов. Так, по недельным данным актиграфии (непрерывному мониторингу движений и сна) удалось с высокой точностью различить меланхолическую и атипичную депрессию — классификация подтипов депрессивного расстройства достигла AUC ~0,84 (Ahmed et al., 2023). Двухнедельная запись активности и сна с носимого браслета позволила классифицировать пациентов с депрессией (как униполярной, так и биполярной) vs здоровых с точностью ~78% (Byun et al., 2019). Алгоритм, анализирующий еще более длительный период (90-дневный профиль активности), отличал пациентов с биполярным расстройством от здоровых с точностью ~88% (чувствительность 85%, специфичность 91%) (Byun et al., 2019).

В крупнейшем на сегодня исследовании, включавшем > 24000 пациентов с депрессией и ~4100 контрольных участников, предиктивная модель на данных носимых сенсоров (акселерометрия, пульс, сон) достигла AUC ~0,68 для выявления депрессии (Ahmed et al., 2023). Хотя точность умеренная, она статистически значимо превосходила случайное угадывание и была получена исключительно на основе объективных параметров активности и сна. Примечательно, что в той же работе алгоритм смог различать и подтипы депрессии: например, выделять пациентов с атипичной депрессией (характеризующейся повышенным аппетитом и гиперсомнией) с AUC ~0,74 (Ahmed et al., 2023). Анализ показал, что ключевыми предикторами депрессивного состояния явились нарушения сна (проблемы с утренним пробуждением, эпизоды бессонницы, наличие храпа), а также низкая утренняя активность и общая пониженная подвижность днем (Ahmed et al., 2023).

Помимо актиметрических показателей, внимание исследователей привлекают сердечно-сосудистые маркеры. Например, Byun и соавт. (2019) показали, что различные характеристики вариабельности сердечного ритма могут служить индикаторами депрессии. В их работе алгоритм SVM (машинный метод опорных векторов) различал пациентов с депрессией и без по комбинации линейных и нелинейных индексов HRV с точностью ~74%, а байесовская модель — с точностью ~86% (Byun et al., 2019). У депрессивных участников, как правило, наблюдалось снижение общей вариабельности пульса и нарушения баланса симпатической/парасимпатической активности, что согласуется с известными физиологическими коррелятами депрессивного состояния.

Таким образом, физиологические цифровые биомаркеры — данные об активности, сне, ЧСС, ВСР и др.— отражают объективные изменения в состоянии организма при психических расстройствах. Их неоспоримое преимущество заключается в возможности непрерывного сбора вне стен клиники, что открывает путь к более объективной и своевременной диагностике. Даже если по отдельности такие сигналы не обладают абсолютной специфичностью, в совокупности

они формируют характерный паттерн, отличающий пациента с депрессией или тревогой от здорового.

Бурное развитие методов машинного обучения (МО) и искусственного интеллекта в последние годы стало движущей силой исследований цифровых биомаркеров психических расстройств (Васильченко и др., 2023). Алгоритмы МО способны обнаруживать сложные скрытые закономерности в больших массивах разнородных данных — тех самых, которые собираются через смартфоны, носимые датчики, аудио- и видеозаписи. В психиатрии это означает возможность объединять разные модальности — голос, текст речи, видео, сенсорные ряды — и строить достаточно точные модели для диагностики и прогноза состояния пациента (Васильченко и др., 2023). Применяются как классические алгоритмы (регрессия, решающие деревья, случайный лес, метод опорных векторов и пр.), так и современные глубокие нейросети. Например, рекуррентные нейронные сети (RNN) эффективно анализируют временные ряды сигналов (суточная активность, пульс), улавливая аномальные динамические шаблоны (Васильченко и др., 2023). Свёрточные нейросети (CNN) используются для обработки пространственных и временных структур — от изображений лица до спектрограмм голоса (Васильченко и др., 2023).

Ключевой тенденцией является мультимодальный анализ: комбинация разных типов цифровых данных обеспечивает более полную и достоверную картину. Согласно обзорам, алгоритмы машинного обучения на одном типе данных (например, только по голосу, или только по шагам) достигают точности порядка 70–90% при распознавании депрессивных и тревожных расстройств, тогда как использование нескольких модальностей (скажем, голос + текст + показатели активности) повышает точность до 75–95% (Васильченко и др., 2023). Объединение аудио- и видеопризнаков, как отмечалось выше, даёт синергетический эффект. То же касается включения сразу поведенческих и физиологических параметров наряду с анализом речи — подобные мультимодальные модели наиболее приближены к целостному «цифровому портрету» пациента.

Помимо распознавания диагноза, алгоритмы ИИ применяются для прогнозирования течения болезни и ответа на лечение. Разрабатываются модели, способные предсказать, например, приближающееся обострение психоза при шизофрении — по изменению режима сна и общения на смартфоне,— либо спрогнозировать, поможет ли конкретному пациенту с депрессией тот или иной антидепрессант на основе данных о его активности и речи в первые недели терапии (Nemesure et al., 2021). Хотя такие прогностические модели пока находятся на стадии исследований, они демонстрируют возможности персонализированного подхода к лечению с помощью ИИ.

Принципиально важно и то, что автоматический анализ больших данных приближает психиатрию к объективным наукам: появляются инструменты количественной оценки психических симптомов, подобные лабораторным тестам

в соматической медицине (Васильченко и др., 2023). Разумеется, ИИ-модели должны быть тщательно валидированы и проверены на надежность, прежде чем войти в рутинную практику, однако уже сейчас очевидно, что их использование открывает новые горизонты в понимании, выявлении и мониторинге непсихотических расстройств. Направление, исследующее применение математического моделирования и алгоритмов в психиатрии, получило название «вычислительной психиатрии» (Васильченко и др., 2023). Оно объединяет психиатрию, нейронауки, информатику и статистику, и рассматривает психические расстройства с точки зрения дисфункциональных нейронных сетей и когнитивных процессов, которые можно количественно моделировать. Вычислительная психиатрия подразумевает тесное взаимодействие врачей, исследователей данных и инженеров; успех цифровых биомаркеров во многом зависит от такого междисциплинарного сотрудничества и от того, насколько понятно для клиницистов будут работать предлагаемые модели (Васильченко и др., 2023).

Методологические принципы цифровизации в медицине

Для того чтобы цифровые биомаркеры и основанные на них ИИ-модели стали частью клинической практики, необходимо провести их тщательную клиническую валидацию. Под валидацией понимается подтверждение того, что новый маркер действительно отражает целевое клиническое состояние и полезен для диагностики или мониторинга. В контексте психических расстройств валидация цифрового биомаркера обычно включает следующие шаги.

- ***Сравнение с «золотым стандартом»:*** результаты работы алгоритма или значение количественного маркера сопоставляются с общепринятыми клиническими критериями — диагнозом врача (по МКБ/DSM) или баллами клинической рейтинговой шкалы. Например, голосовой индекс депрессии валиден, если у пациентов с депрессией он значимо отличается от нормы и коррелирует с тяжестью по шкале HDRS. Модели машинного обучения оценивают по метрикам чувствительности, специфичности, точности, площади под ROC-кривой (AUC) и др., сравнивая с экспертной оценкой (Martin-Key et al., 2022).
- ***Репрезентативность выборки:*** для надежности необходимо проверять алгоритм на разнообразных группах пациентов. Валидация проводится на независимой выборке, отличной от той, на которой обучалась модель (Martin-Key et al., 2022). Идеально — на пациентах из другого центра или даже другой страны. Успешное воспроизведение результатов на внешней выборке свидетельствует о хорошей обобщающей способности маркера (его переносимости) (Martin-Key et al., 2022).
- ***Продолжительные наблюдения:*** ценность биомаркера повышается, если показано, что он способен предсказывать динамику состояния. Например, повышение определенного цифрового индикатора предше-

ствует клиническому рецидиву. Для этого проводят проспективные исследования: длительно наблюдают группу пациентов с помощью цифровых датчиков параллельно с отслеживанием реальных клинических исходов (обострений, госпитализаций, изменений терапии) (Martin-Key et al., 2022). Если метрика способна предсказать наступление значимого события лучше стандартного наблюдения, ее клиническая полезность существенно возрастает.

- ***Согласование с экспертами:*** на этапе внедрения полезно привлекать независимых врачей для экспертной оценки работы системы. Например, психиатрам можно в обезличенном виде представить данные цифрового мониторинга нескольких пациентов (без указания диагноза) и спросить, кто из них, по мнению врача, депрессивен. Если алгоритм выделяет депрессию, а эксперты — нет, это сигнал о недостаточной интерпретируемости или достоверности вывода модели (Martin-Key et al., 2022). С другой стороны, если врачи соглашаются с оценкой ИИ, доверие к технологии растет.
- ***Регуляторное одобрение:*** финальным этапом является одобрение со стороны регуляторных органов (вроде FDA в США или Минздрава в РФ). Для этого обычно требуются доказательства безопасности и эффективности в масштабных исследованиях. В случае цифровых биомаркеров могут понадобиться рандомизированные контролируемые испытания, демонстрирующие, что использование нового инструмента улучшает какие-либо практически значимые исходы — например, повышает долю своевременно диагностированных случаев или улучшает показатели ремиссии депрессии через год наблюдения. Пока ни один цифровой маркер не включен в официальные клинические рекомендации и не получил одобрения регуляторов, главным образом из-за недостатка таких данных (Консультант Плюс, 2024). Поэтому клиническая валидация — узкое место на пути от экспериментальных алгоритмов к реальному здравоохранению.

Несмотря на высокий потенциал, на пути интеграции цифровых биомаркеров в рутинную психиатрическую практику существует ряд серьёзных ограничений и вызовов. К основным из них относятся методологические, этико-правовые и организационные аспекты (Васильченко и др., 2023):

1. ***Методологические ограничения.*** Многие исследования цифровых маркеров страдают от небольших и однородных выборок, отсутствия независимой проверки и стандартизированных протоколов сбора данных. Часто публикуются впечатляющие результаты точности на обучающей выборке, которые затем не подтверждаются при попытке воспроизведения на новой выборке (Васильченко и др., 2023). Существует риск переобучения моделей на специфике одного набора данных. Требуется

международное сотрудничество и обмен данными, чтобы собирать большие репрезентативные датасеты и проверять алгоритмы в многоцентровых исследованиях (Васильченко, 2023). Постепенно формируются консорциумы (аналогичные проекту ENIGMA в нейровизуализации) для объединения усилий в этой области (Васильченко и др., 2023). Также важно разработать унифицированные стандарты: какие сенсоры и показатели использовать, с какой частотой измерять, как обрабатывать пропуски данных и т.д., чтобы разные исследования могли сравниваться и приводить к согласованным выводам.

2. ***Этические и правовые барьеры.*** Цифровой мониторинг подразумевает сбор очень чувствительной информации о человеке фактически 24/7 — по сути, это форма тотальной цифровой слежки. Возникают серьезные опасения по поводу конфиденциальности данных и риска их утечки или неправомерного использования (Консультант Плюс, 2024). Пациент должен доверять системе и понимать, какие сведения собираются и зачем. Необходимо получение информированного согласия, причём в ряде стран (например, в ЕС по GDPR, в США по HIPAA) законы о защите данных требуют строгого соблюдения правил хранения и обработки личной информации (Консультант Плюс, 2024). Показателен российский пример: недавно внесены изменения в законодательство, согласно которым запись голоса официально признана биометрическим персональным данным, и её сбор и анализ возможны только с письменного согласия гражданина. Медицинские проекты, анализирующие речь, обязаны получать отдельное согласие и обеспечивать специальное хранение аудиозаписей, иначе им грозят санкции вплоть до судебного запрета на использование собранных данных (Консультант Плюс, 2024). Помимо приватности, встает вопрос справедливости и доступности: новые технологии не должны усиливать неравенство в здравоохранении. Не у всех уязвимых групп населения (бедные, пожилые, жители сельских отдаленных районов) есть современные смартфоны или навыки пользования приложениями — если ориентироваться только на цифровой мониторинг, можно нечаянно исключить именно тех, кто наиболее нуждается в помощи (Васильченко и др., 2023). Следовательно, параллельно с техническим прогрессом нужно решать задачи обеспечения равного доступа и повышения цифровой грамотности пациентов.
3. ***Недостаточная готовность системы здравоохранения.*** Врачи и медучреждения зачастую не готовы к внедрению ИИ-инструментов. Отчасти это связано с недоверием: без убедительных доказательств пользы большинство врачей относятся к алгоритмам настороженно (Консультант Плюс, 2024). Нужно больше клинических испытаний высокого уровня, демонстрирующих, что использование цифровых метрик реально улуч-

шает исходы (например, снижает число обострений или госпитализаций) (Martin-Key et al., 2022). Важным фактором является интерпретируемость моделей: «черный ящик» нейросети, выдающий диагноз без пояснений, вызывает у врачей закономерное недоверие (Васильченко и др., 2023). Желательно, чтобы алгоритм не только давал результат, но и объяснял ключевые основания — к примеру: «у пациента вероятна депрессия, потому что скорость речи значительно ниже нормы, физическая активность упала, а субъективные оценки настроения снизились». Понятность и прозрачность решений ИИ — залог того, что врачи примут технологию как помощника, а не как конкурента (Васильченко и др., 2023). Кроме того, требуется обучение персонала работе с новыми данными: умению правильно интерпретировать графики активности, отчеты алгоритмов, использовать эти сведения в клиническом решении. Без соответствующей подготовки специалистов цифровые новации могут остаться невостребованными или использованными некорректно. Наконец, важен вопрос ответственности: кто виноват, если ИИ-система ошиблась и пропустила суицидальный риск — разработчик алгоритма, лечащий врач или медицинская организация? Пока правовые нормы в этой области не определены, что тормозит официальное внедрение.

Несмотря на перечисленные трудности, они не являются непреодолимыми. Уже ведется работа по их преодолению: публикуются этические кодексы применения ИИ в медицине, создаются требования регуляторов к алгоритмам поддержки принятия решений, разрабатываются методы eXplainable AI для объяснимости моделей (Васильченко, 2023). Важным ресурсом станет накопление успешного опыта: по мере появления пилотных проектов в клиниках, показывающих пользу цифровых биомаркеров, доверие к ним будет расти. Можно прогнозировать, что при условии активной научной валидации и продуманного регулирования цифровые биомаркеры со временем займут достойное место в арсенале психиатра (Васильченко и др., 2023).

Цифровые технологии открывают качественно новые возможности для психиатрической помощи — от проактивного мониторинга пациентов до персонализации терапии. Их внедрение способно трансформировать существующую модель оказания помощи при непсихотических расстройствах. Ниже обозначены ключевые перспективы.

1. ***Раннее выявление и проактивный мониторинг.*** Непрерывный дистанционный мониторинг состояния может стать частью рутины ведения пациентов с депрессией и тревожными расстройствами (Team Consulting, 2023). Врач будет получать объективные данные практически в реальном времени — об уровне активности пациента, качестве его сна, характеристиках речи, степени социальной изоляции и др. (Team Consulting, 2023). Это позволит раньше распознавать ухудшение состояния и вовремя

вмешиваться. Например, система может уведомить лечащего врача, что у пациента с биполярным расстройством значительно сократилось время сна и возросла ночная активность смартфона — возможные признаки начинающейся гипомании (Team Consulting, 2023). В ответ врач (или медсестра) свяжется с пациентом, скорректирует лечение; таким образом, эпизод будет «пойман» на ранней стадии, что может предотвратить тяжелый срыв или госпитализацию (Team Consulting, 2023). Первые пилотные данные подтверждают такой подход: дистанционный мониторинг действительно позволял в ряде случаев предсказать маниакальный эпизод за несколько дней до кризиса и вовремя принять профилактические меры (Team Consulting, 2023). Аналогично, при депрессии своевременное выявление срыва (например, снижение активности и нарушения сна) даёт шанс увеличить дозу терапии или привлечь близких к поддержке, не доводя до суицидального состояния. Проактивное управление заболеванием таким образом способно уменьшить число тяжёлых обострений и длительных стационарных лечений, улучшая общий прогноз.

2. ***Персонализация лечения и поддержка пациента.*** Цифровые биомаркеры способствуют переходу к персонализированной терапии. Собирая данные об индивидуальных паттернах пациента, ИИ-модели могут выявлять специфические триггеры и ранние предвестники ухудшения именно у данного человека (Team Consulting, 2023). Это позволяет подбирать вмешательства, адресующие конкретные уязвимости пациента. Например, если для данного пациента обострения депрессии почти всегда следуют за несколькими ночами плохого сна и снижением дневной активности, врач сделает упор на контроль гигиены сна и регулярные упражнения в его реабилитационной программе (Team Consulting, 2023). Носимые датчики дадут возможность отслеживать соблюдение режима — и специальное приложение может мягко напоминать пациенту лечь спать вовремя или выйти на прогулку, выступая своего рода «цифровым коучем» по самоменеджменту (Team Consulting, 2023). Уже существуют прототипы систем, дающих персонализированные рекомендации на основе текущих данных: например, если датчики фиксируют, что пользователь целый день провел малоподвижно и у него снижается настроение, приложение посоветует совершить прогулку или связаться с другом (Team Consulting, 2023). В результате лечение становится более динамичным и адаптивным: врач получает инструмент для постоянной корректировки плана терапии на основе объективной обратной связи, а пациент — более активную роль в контроле своего состояния. Персонализированный подход повышает шансы на достижение ремиссии и снижает риск множества проб и ошибок при подборе лекарств.

3. ***Расширение доступности психиатрической помощи.*** Мобильные приложения и телемедицинские платформы с поддержкой ИИ позволяют охватить пациентов, которые затрудняются часто посещать врача очно — например, жителей отдаленных районов, людей с ограниченной подвижностью или тех, кто опасается стигмы при визите в психдиспансер (Team Consulting, 2023). Цифровой мониторинг может осуществляться повсеместно, где есть смартфон и интернет: пациент находится у себя дома, но его состояние наблюдается удаленно, с периодическими онлайн-консультациями (Team Consulting, 2023). Уже появляются виртуальные клиники и сервисы телепсихиатрии, где значительную часть рутинных задач берут на себя цифровые системы — автоматический сбор жалоб и анамнеза через чат-бота, скрининг когнитивных функций, напоминания о приёме лекарств и др. (Team Consulting, 2023). Это снижает нагрузку на врача, позволяя ему уделять больше внимания сложным случаям. В условиях нехватки психиатров (актуальной для многих стран) такая оптимизация чрезвычайно важна (Team Consulting, 2023). Можно ожидать, что в перспективе часть функций мониторинга возьмут на себя умные ассистенты — те же чат-боты или виртуальные «сиделки», которые будут поддерживать контакт с пациентом между визитами, отслеживать его цифровые биомаркеры и при признаках неблагополучия сигнализировать врачу (Team Consulting, 2023). Разумеется, такие системы должны соблюсти все этические нормы, но их потенциал в расширении охвата помощью огромен (Team Consulting, 2023). В конечном счете, цифровизация поможет приблизить психиатрическую помощь к пациенту, сделать ее более доступной и удобной, а также снизить стигматизацию — ведь часть наблюдений можно проводить незаметно и конфиденциально, без посещения психиатрического учреждения.

Кроме перечисленного, цифровая трансформация стимулирует и развитие самой системы здравоохранения. Появляется запрос на новые компетенции врачей: чтобы успешно пользоваться инструментами ИИ, психиатры должны овладевать навыками работы с данными, понимать основы статистики и принципов МО (Team Consulting, 2023). Крупнейшие организации (ВОЗ, Американская психиатрическая ассоциация) уже отмечают необходимость обучения психиатров цифровой грамотности (Team Consulting, 2023). Внедрение технологий будет способствовать профессиональному росту специалистов и более тесному их взаимодействию с коллегами из смежных областей — IT-специалистами, инженерами, специалистами по данным (Team Consulting, 2023). Это важный шаг к формированию новой культуры психиатрической помощи, сочетающей гуманистический, пациенториентированный подход с возможностями цифровой эпохи (Team Consulting, 2023). Пациент при этом остается в центре внимания как личность, но дополнительно появляется объективный пласт информации

о его состоянии, который можно совместно с ним обсуждать и учитывать при принятии решений (Team Consulting, 2023). По меткому выражению аналитиков, союз врача и умной машины способен расширить горизонты психиатрии, сохранив при этом человечность и внимание к потребностям пациента (Team Consulting, 2023).

Наконец, в долгосрочной перспективе экономический эффект от внедрения цифровых биомаркеров может быть значительным. Если новые инструменты докажут эффективность, система здравоохранения выиграет за счёт снижения затрат на стационарное лечение, неотложную помощь и медицинскую реабилитацию пациентов с хроническими расстройствами (Team Consulting, 2023). Проактивное управление состоянием (раннее выявление и профилактика обострений) уменьшит число тяжёлых кризов, требующих госпитализации (Team Consulting, 2023). Персонализированный подбор терапии повысит долю пациентов, достигающих ремиссии с первого раза, сократив расходы на длительный подбор препаратов наобум (Team Consulting, 2023). Кроме того, объективные цифровые данные ускорят и научные исследования — появится возможность быстрее и точнее оценивать эффективность новых методов лечения, отслеживая изменения цифровых показателей, а не полагаясь только на субъективные опросники (Team Consulting, 2023).

Заключение

Цифровые биомаркеры непсихотических психических расстройств — новое перспективное направление на стыке психиатрии и информационных технологий. Анализ литературы последнего десятилетия показывает, что цифровые маркеры различных типов (речевые, визуальные, поведенческие, физиологические) успешно применялись в пилотных исследованиях для диагностики депрессии, биполярного расстройства, тревожных расстройств и др., достигая в отдельных случаях точности классификации до 80–90% (Team Consulting, 2023). Одновременное использование нескольких модальностей данных и алгоритмов машинного обучения позволяет повысить эффективность по сравнению с анализом одной модальности (Team Consulting, 2023). Вместе с тем, текущее состояние области характеризуется рядом ограничений: многим предлагаемым моделям недостаёт крупномасштабной клинической проверки, отсутствуют стандарты сбора и интерпретации данных, сохраняются нерешённые вопросы конфиденциальности и принятия технологий врачебным сообществом (Team Consulting, 2023). Преодоление этих барьеров — задача на ближайшие годы. Необходимо проводить репрезентативную валидацию цифровых биомаркеров на больших выборках, разрабатывать унифицированные подходы и протоколы, совершенствовать законодательную базу и этические нормы.

Тем не менее, уже сейчас очевидно, что при надлежащей валидации и соблюдении нормативных требований цифровые биомаркеры имеют все шансы занять

достойное место в клинической психиатрии (Team Consulting, 2023). Речь не идёт о замене врача машиной — напротив, такие технологии станут инструментом, расширяющим возможности психиатра. Они предоставят новые объективные «окна» в понимании психического состояния пациента, дополнят традиционные методы сбора анамнеза и наблюдения, позволят принимать решения, опираясь на данные. В конечном счете, интеграция ИИ и цифровых биомаркеров способна вывести специализированную медицинскую помощь при депрессиях, тревожных и соматоформных расстройствах на более высокий уровень, сделав ее проактивной, персонализированной и эффективной, сохранив гуманистический характер психиатрической врачебной практики.

Литература

1. Low D. M., Bentley K. H., Poole J. H. Automated Assessment of Psychiatric Disorders Using Speech: A Systematic Review. arXiv (Preprint), 2019.
2. Иванец Н. Н. и др. Цифровые технологии в сфере психического здоровья: проблемы и перспективы. Национальное здравоохранение, 2023, том 4, № 2, стр. 5–14.
3. Menne F. et al. The voice of depression: speech features as biomarkers for MDD. BMC Psychiatry, 2024, 24:794.
4. Oláh J. et al. Detecting schizophrenia, bipolar disorder, psychosis vulnerability and MDD from 5 minutes of speech. Translational Psychiatry, 2025, 15:241.
5. Nemesure M. et al. Predictive modeling of depression and anxiety using electronic health records. Scientific Reports, 2021, 11:1980.
6. Nickson D. et al. Prediction and diagnosis of depression using machine learning with EHR data: a systematic review. BMC Med. Inform. Decis. Mak., 2023, 23:271.
7. Martin-Key N. et al. The current state and validity of digital assessment tools for psychiatry. JMIR Mental Health, 2022, 9(3): e28968.
8. Газета.Ru, 13.07.2023. Найден способ диагностировать психические расстройства по голосу.
9. Консультант Плюс, 19.09.2024. Изменения в ГК РФ об охране голоса.
10. Войтович Н. В. и др. Применение искусственного интеллекта для персонализированной диагностики и терапии психических расстройств. Психиатрия, 2025, № 1.
11. Шпорт С. В., Макушкина О. А., Леурда Е. В. Приоритетные зарубежные исследования в области психического здоровья. Социальная и клиническая психиатрия, 2024, том 34, № 1, стр. 45–53.
12. Алимурадов А. К. и др. Разработка алгоритма обработки речевых сигналов для определения информативно значимых параметров пограничных психических расстройств. Информационные технологии, 2017, № 8, стр. 54–60.
13. Васильченко К. Ф., Чумаков Е. М. Современное положение, вызовы и перспективы развития вычислительной психиатрии: нарративный обзор. Современная психиатрия, 2023, том 25, № 4, стр. 15–27.
14. Cummins N. et al. Speech analysis for clinical diagnosis: A meta-review. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, 2015, 19(6):2194–2208.
15. Faurholt-Jepsen M. et al. (2015a). Smartphone data as an electronic biomarker of illness activity in bipolar disorder. Bipolar Disorders, 17(7):715–728.
16. Faurholt-Jepsen M. et al. (2015b). Daily electronic self-monitoring in bipolar

disorder using smartphones (MONARCA I): a randomized controlled trial. Psychological Medicine, 45(13):2691–2704.
17. Birnbaum M. L. et al. Acoustic and Facial Features From Clinical Interviews for Machine Learning–Based Psychiatric Diagnosis. JMIR Mental Health, 2022, 9(1): e24699.
18. Касьянов Е. Д., Ковалёва Ю. В., Мазо Г. Е. Цифровое фенотипирование как новый метод скрининга психических расстройств. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева, 2022, том 56, № 4, стр. 46–55.
19. Ahmed A. T. et al. A narrative review of digital biomarkers in the management of major depressive disorder and treatment-resistant forms. Frontiers in Psychiatry, 2023, 14:1321345.
20. Byun S. et al. Detection of major depressive disorder from linear and nonlinear heart rate variability features during mental task protocol. Computers in Biology and Medicine, 2019, 112:103381.
21. Team Consulting (аналогичное название статьи). Будущее психиатрии с искусственным интеллектом: может ли союз человека и машины перевернуть парадигму? Team Consulting Blog, 2023.

СОСТАВ МОЖЕТ БЫТЬ ОДИНАКОВЫМ

ВСЕ ЗАВИСИТ ОТ ФОРМЫ



Фосфатная форма холина альфосцерата в составе препарата Глиатилин, в отличие от гидратной формы генериков, лучше проникает через ГЭБ[1]



ЛП-003090 ОТ 14.07.2015 ЛП-001540 ОТ 27.02.2012 ЛП-№(006954)-(РГ-RU) ОТ 20.09.2024

ГЛИАТИЛИН — МАКСИМУМ ХОЛИНА В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

www.gliatilin.com

1. Т.Н. Саватеева, П.П. Якуцени, В.В. Афанасьев «Структура-функция-терапевтический эффект» Атмосфера. Нервные болезни №2, 2011, стр 27-36.

С подробной информацией по применению можно ознакомиться в полной версии инструкций по медицинскому применению препарата Глиатилин. Материал предназначен только для медицинских и фармацевтических работников. Информация для медицинских специалистов предоставляется в соответствии с п. 4 ст. 74 ФЗ «Обосновах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента с информацией о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении/реакции или пожаловаться на качество продукции компании, пожалуйста, позвоните по телефону +7 495 933 14 58 (доб. 1) или отправьте сообщение на адрес электронной почты safety-ru@italfarmaco.ru

Держатель регистрационного удостоверения — Италфармако С.п.А, Италия
Претензии по качеству принимает ООО «ИТФ»: 115114, Россия, Москва, ул. Летниковская, д. 10, стр. 4, ком. 56. Тел.: +7 (495) 933-14-58
www.italfarmaco.ru ITF.RU.GLI.12.2024/07 Реклама

ITALFARMACO

ГОЛОС КАК БИОМАРКЕР ЗДОРОВЬЯ МОЗГА

А. А. Казакова

ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

Голос представляет собой уникальный феномен, выступая ключевым инструментом самовыражения и межличностной коммуникации. В связи с этим нарушение голосовой функции — дисфония — оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов, зачастую приводя к профессиональной и социальной дезадаптации [1, 2].

Вопрос голосообразования привлекал внимание с незапамятных времен. Еще Авиценна, выдающийся учёный средневековья, в своем фонетическом трактате описал механизмы возникновения звука и процессы его восприятия органом слуха. В «Каноне врачебной науки» он дал описание некоторых заболеваний голосового аппарата и возможные терапевтические подходы. А первые и наиболее близкие к реальности зарисовки гортани человека были выполнены в XVI веке Леонардо да Винчи.

Фонация является сложным многокомпонентным процессом, требующим координированного взаимодействия ряда анатомических структур и нейрофизиологических механизмов.

Формирование акустических характеристик голоса является результатом слаженной работы всех отделов голосового аппарата (энергетического, генераторного, резонаторного, артикуляционного). Координация деятельности этих отделов обеспечивается сложными механизмами центральной нервной регуляции.

Современное понимание патофизиологии дисфоний выходит за рамки традиционной оториноларингологии, что обусловливает необходимость мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов в области неврологии, физиологии, реабилитологии и психиатрии [3, 4].

Анатомические основы голосообразования

Голосообразование (фонация) представляет собой результат координированного взаимодействия дыхательной, ларингеальной и резонаторно-артикуляционной структур [5].

Ключевым анатомическим субстратом генерации звука является гортань. Ее структурную основу составляют хрящи, соединенные связками, мембранами и суставами, что обеспечивает необходимую подвижность для реализации основных функций: дыхательной, защитной и фонаторной [3, 6]. Мышечный аппарат гортани принято разделять на две группы.

1. Наружные мышцы (грудино-щитовидная, щитоподъязычная, грудиноподъязычная) — ответственные за смещение органа в целом в вертикальной плоскости;

2. Внутренние мышцы — подразделяются на 4 группы и обеспечивают раскрытие голосовой щели, натяжение и аддукцию голосовых складок, и изменение положения надгортанника. Их согласованная работа обеспечивает тонкий контроль фонации [7, 6].

Иннервация гортани, как двигательная, так и чувствительная, осуществляется ветвями блуждающего нерва (X пара черепных нервов), верхним и нижним гортанным нервами [8].

Нарушение голосовой функции (дисфония) может быть следствием патологии на любом уровне этой системы. В клинической практике принято выделять два основных патогенетических механизма дисфонии.

1. Органическая дисфония, возникающая вследствие морфологических изменений в структурах гортани, нарушающих либо аэродинамику голосовой щели (например, при параличе), либо вибрационные свойства голосовых складок (например, при наличии новообразований: узелков, полипов, кист, гранулем и т.д.) [9].
2. Функциональная дисфония, характеризующаяся нарушением голоса при отсутствии видимых органических поражений, что часто связано с дискоординацией работы мышечного аппарата и нейродинамическими расстройствами [10].

Физиологические особенности голосообразования

Процесс голосообразования (фонации) традиционно концептуализируется как три взаимосвязанных физиологических этапа: дыхательный, фонаторный (гортанный) и резонансно-артикуляционный [11, 12].

1. Дыхательный этап. Легкие и дыхательная мускулатура выполняют функцию энергетической системы, генерируя и регулируя подсвязочное давление — поток воздуха, необходимый для инициации и поддержания вибрации голосовых складок [13, 14].
2. Фонаторный этап. На уровне гортани смыкание и последующие колебания голосовых складок под действием воздушной струи преобразуют аэродинамическую энергию в акустическую, генерируя первичный звуковой сигнал — основой тон (примарный тон). Его акустические характеристики (частота, соотносимая с высотой тона, и интенсивность, соотносимая с громкостью) определяются миоэластическими свойствами голосовых складок и координированной активностью внутренних мышц гортани. Внутренние мышцы гортани регулируют длину голосовых складок, напряжение, массу на единицу длины и режим вибрации [15].
3. Резонансно-артикуляционный этап. Примарный тон фильтруется и усиливается в резонаторных полостях «надставной трубы» (глотка, ротовая и носовая полости) [16].

Динамические изменения геометрии этих полостей, осуществляемые мышцами артикуляционного аппарата (язык, мягкое небо, губы, нижняя челюсть) и глотки, формируют уникальные тембральные характеристики (спектральную окраску) голоса, индивидуальные для каждого человека [17].

Таким образом, акустические свойства голоса являются продуктом сложного взаимодействия аэродинамических, миоэластических и резонансных механизмов.

Нейрофизиология голосообразования

Эволюция изучения голосовой функции характеризуется переходом от относительно статичного анатомического описания к комплексной модели динамического нейрофизиологического контроля [18].

Что сегодня известно о нейрофизиологии голосообразования?

Голосообразование и голосоведение зависят от взаимодействия около 100 мышц, иннервируемых черепными и спинномозговыми нервами [19], а также от подкорковых и корковых областей головного мозга [20, 21] и кардиореспираторной системы [22]. Таким образом, нейрофизиологические механизмы голосообразования включают в себя сложные взаимодействия между различными областями головного мозга, которые контролируют дыхание, фонаторные и артикуляционные функции. Это позволяет рассматривать процесс голосообразования как результат многоуровневой интеграции анатомических и нейрофизиологических процессов, контролируемых сложной нейронной сетью, которая включает взаимодействие между центральной и периферической нервной системой, и сенсорными обратными связями.

Центральная нервная система

Префронтальная и фронтальная кора головного мозга принимают участие в планировании и выполнении движений, необходимых для голосообразования. Вентральные и дорсальные участки моторной коры играют ключевую роль в контроле движений, необходимых для голосообразования [23]. Различные участки моторной коры активируются в зависимости от типа фонаторной задачи. Активация вентральной моторной коры связана с произнесением звуков. Дорсальная моторная кора активируется при произнесение фраз [24]. Нейроны, расположенные в моторной коре, направляют сигналы к мышцам гортани и артикуляционным органам. Контроль осуществляется как волевым, так и рефлекторным механизмами.

- Центры Брока и Вернике: центр Брока, расположенный в левой фронтальной коре, отвечает за производство речи, тогда как центр Вернике, расположенный в височной доле, отвечает за понимание речи. Оба центра активно участвуют в процессах, связанных с голосообразованием [25].
- Базальные ядра отвечают за координацию движений и регуляцию тонуса

мышц. Исследования на биологических моделях показали, что повреждение базальных ядер может привести к нарушению голосообразования [26].

- Мозжечок обеспечивает координацию и точность движений, необходимых для артикуляции.

Периферическая нервная система

Блуждающий нерв и его ветви, иннервирующие голосовые складки, играют критическую роль в их двигательной активности и обеспечивают чувствительную иннервацию гортани [27].

Сенсорные обратные связи

Процесс голосообразования требует активации нейронных сетей, которые обеспечивают интеграцию чувствительной информации и моторного контроля, где важную роль играет сенсорные обратные связи.

Обратная связь от чувствительных рецепторов в гортани и ротовой полости позволяет корректировать движение и натяжение голосовых складок в реальном времени, осуществляя «тонкую настройку голоса» — точный контроль над акустическими параметрами голоса в реальном времени (высота, громкость и тембр) [28]. Нейронные сети, ответственные за голосообразование, активируются как во время произнесения звуков, так и во время их восприятия, что подчеркивает важность обратной связи [29]. Активация префронтальной коры и областей, отвечающих за слух, способствует улучшению качества голоса и его интонации, что подтверждается современными методами диагностики [30].

Современные исследования в области нейронауки и технологий позволяют лучше понять корреляцию изменений мозговой активности в преломлении к голосовой функции и нейропластичности. Так, например транскраниальная магнитная стимуляция моторной коры оказывает влияние на качество голоса и его интонацию, что подтверждает ее функцию в процессе голосообразования. По данным функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), при выполнении фонационных задач наблюдается активация как моторной коры и базальных ядер, так и слуховых областей головного мозга, что подтверждает интеграцию различных нейронных сетей в процессе голосообразования [23, 29].

Таким образом, процесс голосообразования представляет собой иерархически организованный процесс, где кора головного мозга инициирует и планирует произвольную фонацию, базальные ядра и мозжечок автоматизируют и калибруют ее, а ствол мозга обеспечивает висцеральную основу в виде ритмичного дыхания. Вся эта система функционирует благодаря постоянной интеграции моторных команд и мультимодальной сенсорной обратной связи, что и делает человеческий голос таким уникальным, гибким и уязвимым к неврологическим нарушениям.

Голос является важным средством передачи эмоций. Нейрофизиологические процессы, связанные с эмоциональной регуляцией (активация лимбической

системы), влияют на тональность голоса и его интонацию. Например, страх или радость могут изменять высоту и громкость голоса. По данным нейровизуализации произнесение эмоционально окрашенных фраз приводит к усилению активности лимбической системы, что указывает на влияние эмоций на акустические характеристики голоса [31, 32]. Восприятие и производство речи также неразрывно связаны с когнитивными процессами. Результаты электроэнцефалографических исследований демонстрируют корреляцию активации гамма-ритмов с процессами голосоведения, что указывает на высокую когнитивную нагрузку при выполнении сложных фонаторных задач [33]. Таким образом, в основе фонации лежит взаимодействие между различными областями мозга, отвечающими за моторное управление, сенсорную обратную связь и когнитивные аспекты речи. Изменения в механизмах нейропластичности могут оказывать влияние на способы обработки звуковой информации, что, в свою очередь, может повлиять на голосовые навыки.

Механизмы нейропластичности

Нейропластичность — способность нервной системы изменять свою структуру и функции в ответ на внутренние и внешние стимулы. В контексте голосовой функции нейропластичность охватывает изменения как на уровне нейронных сетей, так и в областях моторного контроля, что имеет важное значение в междисциплинарной интеграции.

Механизмы нейропластичности могут быть классифицированы на два основных типа: функциональная нейропластичность и структурная нейропластичность.

Функциональная нейропластичность определяется изменениями в нейронных связях и их активности. Например, обучение и практика приводят к усилению синаптической передачи и изменению паттернов активации нейронов, так на фоне регулярных вокальных тренировок наблюдается увеличение активности в моторной коре и областях, ответственных за слуховое восприятие [34].

Структурная нейропластичность включает изменения в количестве и структуре нейронов и синапсов. Регулярные вокальные тренировки способствуют увеличению объема определенных областей мозга: у профессиональных певцов наблюдается МР-картина увеличения объема серого вещества в премоторной коре и центре Брока по сравнению с непрофессиональными исполнителями [35].

Пластичность мозга имеет решающее значение для сохранения здоровья и долголетия человека. Меры, направленные на поддержание адаптационных возможностей центральной нервной системы к изменяющимся условиям среды, могут существенно замедлить возрастную деградацию физического и умственного здоровья. Вышесказанное диктует необходимость изучения механизмов регуляции когнитивного здоровья и долголетия, определения способов управления нейропластичностью. Понимание нейропластичности голоса открывает новые горизонты для разработки эффективных терапевтических методик, направлен-

ных на восстановление и улучшение как голосовых навыков, так и реабилитации пациентов с неврологическими заболеваниями [36].

Учитывая многоуровневую нейрофизиологическую интеграцию процессов голосообразования с деятельностью центральной нервной системы, целесообразно рассмотреть формирование мультидисциплинарных лечебно-диагностических алгоритмов, с целью профилактики «старения мозга» и своевременной, эффективной реабилитации пациентов.

Диагностика

Звучание голоса можно оценить с помощью акустического анализа. Выделяют субъективные и объективные методы диагностики.

Здоровый голос обладает определенными субъективными характеристиками. Он приятный на слух, соответствует полу и возрасту говорящего, достаточно громкий с соблюдением баланса резонаторов, темп речи не нарушает основные характеристики голоса. Характер звучания голоса может быть оценен с помощью субъективных фонаторных шкал (Yanagihara, GRABS и т.д.). Также к субъективным методам оценки голосовой функции относится определение времени максимальной фонации гласных звуков.

Физические характеристики голоса, такие как сила (интенсивность/громкость звука, дБ — определяется амплитудой колебаний голосовых складок) и высота (определяется частотой колебаний голосовых складок в секунду, Гц) могут быть зафиксированы и оценены объективными методами диагностики, к которым относится компьютерный акустический анализ голоса. При проведении данного вида исследования учитываются мультипараметрические показатели, среди которых наибольшую диагностическую ценность несут такие показатели как частота основного тона (F0), частотная нестабильность (jitter), амплитудная нестабильность (shimmer), показатель отношения шума к сигналу (NHR).

С целью оценки анатомо-физиологического состояния голосового аппарата всем пациентам проводится комплексное оториноларингологическое обследование с применением эндоскопическим методов диагностики, включая эндовидеоларингостробоскопию гортани.

Необходимо оценить общий соматический статус пациента, анамнез жизни и заболевания, обращая особое внимание на перенесенные травмы и хирургические вмешательства на органах шеи, средостенья и центральной нервной системы. Необходимо исключить неврологическую патологию, нарушение психоэмоционального статуса. Патология височнонижнечелюстного сустава, цервикальная миалгия, миотонический синдром могут указывать на наличие гиперфункции гортанной мускулатуры. В ходе фониатрического обследования пациента целесообразно исключить гастроэнтерологическую патологию, включая ларингофарингеальный или гастроэзофагеальный рефлюкс; эндокринные нарушения [37].

Голосоречевая функция человека – сложный и многосоставной акт, включающий слаженную работу различных органов и систем. Нарушение взаимодействия и синхронизации работы структур, участвующих в фонации, способно привести к изменению качества голоса, что дает возможность рассматривать голос в качестве ценного биологического маркера большого количества заболеваний.

Функциональные голосовые нарушения

Функциональные дисфонии (ФД), относящиеся к голосовым нарушениям при отсутствии органических изменений в гортани, имеют полиэтиологическую природу и занимают около 40% в структуре дисфоний [37].

В основе функциональных нарушений голосовой функции лежат изменение тонуса наружных и внутренних мышц гортани, а также регионарных мышц, участвующих в голосообразовании, фонационном дыхании и резонансе.

Наиболее распространенными жалобами при ФД являются охриплость/осиплость, снижение толерантности к голосовым нагрузкам, сужение вокального диапазона, подкашливание, ощущение напряжения/ дискомфорта в мышцах шеи и гортани при фонации, может возникать диплофония.

ФД при длительном аберрантном использовании голоса может привести к развитию вторичных органических форм дисфонии, которые, хотя и являются истинными органическими изменениями, должны рассматриваться как результат предшествующего функционального расстройства [38].

Данные нарушения оказывают неблагоприятное влияние на социальные и профессиональные аспекты жизни человека.

Предполагается, что психоэмоциональные факторы играют важную роль в этиопатогенезе развития данных нарушений голосовой функции [39].

Исследования демонстрируют, что определенные черты личности, включая высокий невротизм, тревожность, депрессию и алекситимию, коррелируют с ФД, могут способствовать ее развитию и более длительному сохранению симптомов. Симптомы депрессии, неспецифической и общей тревоги, и специфической тревоги по поводу здоровья чаще выявляются у пациентов с функциональными голосовыми нарушениями, чем в контрольной группе [39, 40].

Повышенное психоэмоциональное напряжение (стресс, тревога, беспокойство) может способствовать развитию гипертонуса мышц передней поверхности шеи. Активация вегетативной нервной системы приводит к повышению тонуса внутренних мышц гортани, которые имеют как симпатическую, так и парасимпатическую иннервацию [40].

Принимая во внимание данные наблюдения, при формировании лечебно-диагностического алгоритма у пациентов со стойкими функциональными нарушениями голосовой функции, целесообразно оценивать психоэмоциональный статус. Поскольку ранний скрининг и коррекция психолого-психиатрической патологии

имеет значение не только в повышении эффективности коррекции функциональной дисфонии, но и позволит улучшить качество жизни пациентов [38].

Голос как маркер стрессовой перегрузки

Способность говорить неразрывно связана с социальной коммуникацией, как в межличностном, так и в профессиональном аспектах. При этом на голосообразование оказывают влияние многие факторы, в том числе физическая, когнитивная и/или эмоциональная нагрузки, что подтверждается многими исследованиями [4].

Стресс — совокупность неспецифических адаптационных реакций организма в ответ на воздействие различных неблагоприятных факторов (физических или психологических). В современных реалиях стресс стал частью повседневной жизни человека. Ускорение жизненных ритмов, возрастание информационной нагрузки подвергает современного человека значительным психоэмоциональным перегрузкам. Хронический стресс является значимым фактором риска развития различных стрессассоциированных заболеваний, включая неврологические и психиатрические расстройства, онкологическую патологию, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и т.д. [41]. Продолжительная стрессовая перегрузка может привести к нарушению адаптивных процессов, что, в свою очередь, может вызвать существенные изменения в нервной ткани.

Одним из ключевых механизмов, лежащих в основе этих изменений, является повышение уровня кортизола, который может привести к гибели глиальных клеток, уменьшению количества синаптических контактов и изменениям в структуре дендритов. Эти морфологические изменения могут иметь существенное влияние на функцию нервной системы и способствовать развитию различных заболеваний [42].

Благодаря нейропластичности, нервная система имеет способность к восстановлению и адаптации. Это означает, что некоторые повреждения, вызванные стрессом, могут быть компенсированы или даже обратимы [36].

Однако ряд факторов (нарушение психоэмоционального статуса, в том числе непсихотические психические расстройства, нарушение циркадных ритмов и др.) способны пагубно влиять на адаптивные механизмы центральной нервной системы, оказывая отрицательное влияние на здоровье мозга и на сохранность когнитивных функции человека. Последнее обусловливает необходимость уделять особое внимание профилактике и лечению стрессассоциированных заболеваний. Изменение акустических характеристик голоса может стать одним из объективных критериев для оценки стрессовой перегрузки.

L. P. Ferreira и соавт. (2012), проведя опрос среди студентов колледжа, отметили, что повышенное психоэмоциональное напряжение коррелирует со снижением толерантности к голосовым нагрузкам [43]. T. Özseven и соавт. (2018) продемонстрировали влияние повышенной тревожности на акустиче-

ские параметры голоса [44]. Результаты, полученные A. Besser и соавт. (2020), согласуются с представлением о том, что стресс оказывает негативное влияние на качество голоса [45].

A. Kunin и соавт. (2020) выдвинули гипотезу, что нарушение голоса в условиях стресса у соматически здоровых людей может коррелировать с синдромом «сухости во рту» и сосудистой дисрегуляцией. Для проверки гипотезы пациенты прошли комплексное обследование [46], по результатам которого было выявлено, что стрессассоциированная дисфония может считаться явным биомаркером неоптимальных состояний здоровья, поскольку она достоверно коррелирует с ксеростомией, нарушением микроциркуляции и циркадных ритмов, а также с пониженным ИМТ < 20 кг/м^2. Соответствующие каскадные патологии включают также синдром Сикки, сердечно-сосудистые и гормональные изменения, респираторные, эндокринные и аутоиммунные расстройства, нарушения мозгового кровообращения и онкологические заболевания. При этом, авторы отмечают, что у пациентов целевой группы корреляция данных изменений с острой/хронической патологией ЛОР-органов не наблюдалась. Представленные данные свидетельствует о том, что заболевания ЛОР-органов в исследуемой популяции не являются основным этиологическим фактором, приводящим к формированию ФД в условиях стресса [41].

Ксеростомия может возникать при различных заболевания/состояниях — под воздействием острого и хронического стресса, при расстройствах пищевого поведения, метаболических синдромах, аутоиммунной патологии, постлучевых изменений в тканях и др. Гипосаливация рассматривается в качестве предрасполагающего фактора развития хронической боли/жжения в полости рта, кариеса, нарушения вкусовой чувствительности, галитоза, нарушения пищеварения [46]. Для пациентов с ксеростомией характерно изменение акустических параметров голоса в виде сужения диапазона по высоте и снижение громкости [47]. Пациенты с синдромом Шегрена демонстрируют значительное повышение суммарного балла по индексу голосовых нарушений-10 (Voice Handicap Index-10, VHI-10 индекс нарушения голоса) [48]. Данные изменения могут быть объяснены нарушением биомеханических свойств голосовых складок [49–51]. На фоне дегидратации голосовых складок повышается вязкость слизистого секрета, снижается амплитуда слизистой волны (сила/интенсивность голоса), отмечается сокращение закрытой фазы во время фонации в отсутствии органических изменений голосовых складок. Дегидратация поверхностного слоя голосовых складок может приводить к уменьшению толщины оболочки голосовых складок, что также способствует снижению амплитуды слизистой волны [52].

С целью определения характерных стрессассоциированных изменений голосовой функции M. Van Puyvelde и соавт. (2018) провели оценку фонационного дыхания, фонации и изменения резонанса под влиянием различных типов нагрузки: физической, когнитивной и эмоциональной. Отмечено, что

при физической нагрузке происходит конкурентная борьба за вентиляцию (дыхание), необходимую как для голосообразования, так и для удовлетворения метаболических потребностей тренируемых мышц. Вегетативная нервная система, кардиореспираторные процессы оказывают влияние как на голосовую функцию (синхронная работа всех отделов голосового аппарата), так и на регуляцию ответной стрессопосредованной реакции. Рассматривается роль передней поясной извилины и блуждающего нерва в изменении дыхательных паттернов в преломлении к звучанию голоса как нейровисцеральной модуляции в качестве наиболее чувствительного параметра реакции на стресс. Учащение и нерегулярность частоты дыхательных движений (ЧДД) коррелирует с повышенным психоэмоциональным напряжением и эмоциональной лабильностью. Определяется изменение «рисунка речи»: укорочение периода фонации между вдохами, забор воздуха в неподходящий момент речи, неподходящие дыхательные паузы, изменение артикуляции. Тогда как уменьшение ЧДД более характерно для когнитивной нагрузки [53].

Выявлено стрессопосредованное повышение тонуса перстне-щитовидной мышцы, что приводит к изменению частоты вибрации голосовых складок. Данные изменения можно зафиксировать с помощью акустического анализа голоса, оценив частоту основного тона (F0), частотную вариабельность (jitter — дрожание) и вариабельность по амплитуде (shimmer — мерцание). Стрессопосредованное повышение показателей jitter и shimmer является результатом либо гипертонуса или асимметрии напряжения перстне-щитовидной мышцы и/или изменения подскладкового давления [53].

Изменение объемов «надставных» полостей влияет на резонаторные способности. В клинической практике для их оценки, как правило, определяют наличие первых трех областей резонаторного усиления (форманты) [54]. Поскольку наличие формант дает представление о слаженном функционировании мышц голосового тракта, то они могут представлять диагностический интерес в качестве гипотетического «вокального зеркала» оценки равновесия между возбуждением и нисходящей регуляцией.

D. M. Low и соавт. (2020) провели систематический обзор, проанализировав 127 исследований анализа голосов с целью определения различий акустических характеристик у пациентов с психиатрическими заболеваниями и здоровыми добровольцами. Благодаря открытым наборам исследовательских данных было проведено масштабное исследований в области депрессивного, посттравматического стрессового и биполярного расстройств. Авторы отмечают, что создание программ машинного обучения на основе акустических изменений голоса и речи может дать многообещающие результаты в улучшении диагностики и коррекции психиатрической патологии в общей популяции [55].

Учитывая многомерность голосовой функции, выявление стойких функциональных дисфоний может быть рассмотрено в качестве скрининга стрессинду-

цированных нарушений адаптации с целью выявления пациентов из групп риска по развитию стрессассоциированных заболеваний, а также оценить наличие взаимосвязи функциональных дисфоний с когнитивными нарушениями.

Меры, направленные на поддержание адаптационных возможностей центральной нервной системы, могут оказать существенное экономически оправданное влияние на эффективную целевую профилактику стрессассоциированных нарушений в обратимой фазе, что также поможет замедлить деградацию физического и умственного здоровья человека.

Биомаркеры голоса и искусственный интеллект

Голос как комплексный акустический феномен обладает значительным диагностическим потенциалом. Изменения его параметров коррелируют с различными патологическими состояниями, включая неврологические и психиатрические заболевания, что давно изучается в рамках акустической фонетики.

Ограниченная способность человеческого слуха к восприятию всего спектра значимых частот делает необходимым привлечение технологий искусственного интеллекта для создания автоматизированных систем анализа. Целью разработки таких программ является внедрение эффективного скринингового инструмента, позволяющего, в том числе дистанционно, идентифицировать пациентов из групп риска на ранних стадиях [56].

В настоящее время методы акустического анализа находят применение в таких областях медицины, как оториноларингология, неврология (например, для диагностики болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера) и психиатрия. Несмотря на это, в психиатрической практике по-прежнему доминируют субъективные диагностические методы, что обусловлено отсутствием надежных и валидированных инструментов объективной оценки, пригодных для широкого внедрения в клиническую практику.

Ряд исследований демонстрирует многообещающие результаты в области автоматизированной оценки тяжести депрессивной симптоматики на основе анализа акустических параметров голоса. Параллельно развивается направление, посвященное использованию речевых биомаркеров для решения задач дифференциальной диагностики психиатрических расстройств. Кроме того, акустический анализ рассматривается как потенциальный объективный инструмент для мониторинга динамики состояния пациентов и оценки эффективности проводимой терапии [57, 58].

Проведен сравнительный анализ акустических параметров речи у 44 пациентов с диагностированным большим депрессивным расстройством (БДР) и здоровых лиц контрольной группы. Статистический анализ выявил достоверные различия между группами по ряду ключевых признаков. Так, показатели высоты основного тона (F0) и интенсивности звука продемонстрировали высокую значимость ($p < 0{,}001$) с величиной эффекта в диапазоне $\eta^2 = 0{,}183–0{,}300$. Кроме того, переменные,

характеризующие темпоральные особенности речи, ее лексическое разнообразие и эмоциональную окраску (настроение) также показали статистически значимые отличия с умеренной и высокой величиной эффекта ($\eta^2 = 0{,}062–0{,}143$, $p < 0{,}02$).

На основе выявленных различий была разработана модель машинного обучения (метод опорных векторов, SVM), использующая 10 наиболее значимых акустических признаков. Модель продемонстрировала высокую диагностическую эффективность: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,93 для задачи разделения контрольной группы и всей выборки пациентов и 0,99 для валидации на тестовой выборке ($p = 0{,}01$).

Полученные данные свидетельствуют о значимой корреляции между объективными акустическими биомаркерами и результатами клинической диагностики БДР. Таким образом, анализ голоса представляет собой перспективное направление для разработки объективных инструментов, способных повысить точность диагностики и мониторинга терапевтического ответа при депрессивных расстройствах [59].

Большинство исследований сосредоточены на сравнении акустических характеристик голоса пациентов с большим депрессивным расстройством и здоровыми добровольцами. Альтернативой может быть определение акустических характеристик голоса у пациентов с симптомами депрессии в доклинической стадии, что позволит найти ранние и чувствительные маркеры у лиц с риском развития депрессии.

A. König и соавт. (2022) провели обследование 118 здоровых добровольцев (средний возраст 23,5 ± 3,7 года, 77% женщин) и попросили их рассказать о позитивных и негативных событиях в их жизни. После чего проводилась оценка уровня симптомов депрессии с помощью самоопросника и оценка результатов акустического анализа голоса. Затем проведен сравнительный анализ различия акустических характеристик голоса, находящихся ниже или выше порогового значения клинически значимых симптомов депрессии. Поскольку депрессия коррелирует с когнитивными нарушениями или дефицитом внимания, проведено сопоставление баллов, полученных по самоопроснику депрессии с результатами в тесте Trail Making. Большинство речевых характеристик существенно не различались между обеими группами. Однако люди с баллом выше порогового значения по депрессии говорили больше, чем пациенты с баллом ниже порогового значения. Более высокий средний балл по депрессии коррелировал с повышенным временным промежутком прохождения теста Trail Making. Чувствительность метода составила 93% [60].

Активно развивающееся направление цифровой медицины связано с созданием обширных голосовых баз данных для обучения алгоритмов искусственного интеллекта (ИИ) с целью скрининга и диагностики широкого спектра заболеваний. Такие технологии обладают значительным потенциалом для повышения

доступности медицинской помощи, особенно в отдаленных регионах с дефицитом узких специалистов, а также для интеграции в телемедицинские платформы.

Команда «Voice as a Biomarker» инициированы масштабные исследования в пяти ключевых направлениях [61].

1. ***Органические дисфонии*** (рак гортани, паралич голосовых связок). Разработка алгоритмов для раннего выявления патологий, сопровождающихся охриплостью длительностью более двух недель, позволит сократить время до обращения к специалисту (в настоящее время в среднем 16 недель). Отдельная задача — дифференциальная диагностика спастической дисфонии для исключения необоснованных исследований [61].
2. ***Неврологические и нейродегенеративные заболевания*** (болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), инсульт, БАС). Изменения голоса часто являются одними из первых продромальных симптомов, при БП — возникая за десятилетия до моторных проявлений. Международные проекты (например, «Голос Паркинсона», n = 17000) демонстрируют возможность удаленного скрининга (точность на ранних стадиях ~ 65%) [61].
3. ***Психиатрические расстройства*** (депрессия, шизофрения, биполярное расстройство). Разрабатываются решения для мониторинга аффективного статуса, например, приложение для обнаружения маниакальных (ускорение речи, повышение громкости) и депрессивных эпизодов (замедление, снижение интенсивности) при биполярном расстройстве (проект PRIORI). Для кататонии при шизофрении характерны специфические акустические изменения (монотонность), детекция которых возможна с чувствительностью около 65% [61].
4. ***Респираторные заболевания*** (пневмония, ХОБЛ). Анализ паттернов дыхания и фонации для неинвазивной оценки состояния респираторного тракта [61].
5. ***Нарушения развития у детей*** (расстройства аутистического спектра (РАС), задержка речевого развития). Исследования подтверждают, что акустические характеристики плача младенцев в группе риска по РАС статистически значимо отличаются от нормы уже с 6-месячного возраста. Разработка инструментов скрининга (например, ChatterBaby) направлена на максимально раннее выявление нарушений, что позволяет инициировать своевременную диагностику и вмешательство [61].

Потенциал анализа голоса как неинвазивного биомаркера распространяется и на соматические заболевания, в частности, на сахарный диабет 2 типа (СД2). Исследователями из Klick Labs был разработан алгоритм искусственного интеллекта, продемонстрировавший высокую эффективность в неинвазивной диагностике СД2: точность выявления достигла 89% для женщин и 86% для мужчин на основе анализа коротких голосовых записей [62]. В качестве ключе-

вых диагностически значимых акустических параметров выступили изменения высоты основного тона (F0), а также показатели кратковременной частотной (jitter) и амплитудной (shimmer) вариабельности.

Точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе изменений голоса при СД2, требуют дальнейшего изучения.

Среди ведущих гипотез рассматриваются следующие.

Диабетическая невропатия, приводящая к снижению иннервации и тонуса дыхательной и ларингеальной мускулатуры, что нарушает фонационный контроль.

Изменение реологических свойств тканей вследствие задержки жидкости, которая может влиять на биомеханические свойства голосовых складок, в частности, в пространстве Рейнке, и тем самым изменять их вибрационные характеристики.

Интересно, что исследование выявило гендерноспецифичные акустические паттерны. У женщин развитие СД2 в большей степени коррелировало со снижением высоты основного тона и уменьшением jitter, в то время как у мужчин более прогностичными оказались снижение интенсивности звука (громкости) и уменьшение shimmer [61].

Таким образом, акустический анализ голоса представляет собой многообещающий источник объективных цифровых биомаркеров. Несмотря на текущие ограничения в точности (порядка 65% для некоторых нозологий), данное направление открывает возможности для создания неинвазивных инструментов превентивной медицины, телемедицины и персонализированного наблюдения за пациентами, в т.ч. с целью контроля прогрессирования заболеваний.

Заключение

Физиология голосообразования тесно связана с состоянием здоровья мозга, что позволяет рассматривать изменение акустических характеристик голоса в качестве ценного биомаркера «здоровья мозга». Голос, как комплексный акустический феномен, обладает значительным диагностическим потенциалом. Изменения его параметров коррелируют с различными патологическими состояниями, включая неврологические и психиатрические заболевания.

Голосовые биомаркеры могут включать как объективные параметры (частота, амплитуда, тембр), так и субъективные аспекты (интонация, эмоциональная окраска). Это многообразие позволяет рассматривать голос для диагностики и мониторинга различных неврологических и психоэмоциональных нарушений (монотонность и снижение громкости голоса могут указывать на развитие болезни Паркинсона, в то время как изменения в артикуляции могут сигнализировать о деменции или ОНМК).

Перспективным направлением является внедрение объективных методов диагностики на основе искусственного интеллекта. Автоматизированный анализ голосовых записей с помощью алгоритмов машинного обучения открывает

возможности для идентификации цифровых акустических биомаркеров, в т.ч. ассоциированных с функциональной дисфонией и лежащими в ее основе психоэмоциональными нарушениями. Разработка подобных инструментов может повысить эффективность диагностики, позволив проводить скрининг пациентов из групп риска по развитию стрессассоциированных дисфоний и осуществлять динамический мониторинг эффективности проводимых терапевтических и реабилитационных мероприятий.

Учитывая многоуровневую нейрофизиологическую интеграцию процессов голосообразования с деятельностью центральной нервной системы, целесообразно рассмотреть формирование мультидисциплинарных лечебно-диагностических алгоритмов с целью профилактики «старения мозга» и своевременной, эффективной реабилитации пациентов.

Литература

1. Hogikyan N. D., Sethuraman G. Validation of an instrument to measure voice-related quality of life (V-RQOL). Journal of Voice. 1999; 13(4), 557–569;
2. Cohen S. M., Dupont W. D., Courey M. S. Quality-of-life impact of non-neoplastic voice disorders: a meta-analysis. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. 2006; 115(2), 128–134.
3. Roy N., Barkmeier-Kraemer J., Eadie T., Sivasankar M. P., Mehta D., Paul D., Hillman, R. Evidence-based clinical voice assessment: a systematic review. American Journal of Speech-Language Pathology. 2013; 22(2), 212–226.
4. Dietrich, M., Verdolini Abbott, K. Vocal function in introverts and extraverts during a psychological stress reactivity protocol. Journal of Speech, Language, and Hearing Research. 2012; 55(3), 973–987.
5. Titze I. R., Hunter E. J. Physics of human voice. In J. Katz, P. Mathieson, & A. C. Muntz (Eds.). The Oxford Handbook of Voice Studies. 2015; pp. 23–48. Oxford University Press.
6. Василенко Ю. С. Голос. Фониатрические аспекты. Москва: Дипак, 2013.— 394 с.; ISBN978–5–98580–063–0.
7. Sanders, I., Mu, L. A three-dimensional atlas of human tongue muscles. Anatomical Record. 2013; 296(7), 1102–1114.
8. Ludlow C. L. Central nervous system control of voice and swallowing. Journal of Clinical Neurology. 2011; 7 (1), 1–7.
9. Stachler R. J., Francis D. O., Schwartz S. R., Damask C. C., Digoy G. P. et al. Clinical Practice Guideline: Hoarseness (Dysphonia) (Update). Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 2018; 158(1_suppl), S1–S42.
10. Van Houtte E., Van Lierde K., D'Haeseleer E., Claeys S. The prevalence of laryngeal pathology in a treatment-seeking population with dysphonia. The Laryngoscope. 2010; 120(2), 306–312.
11. Titze, I. R. The Myoelastic Aerodynamic Theory of Phonation. Journal of Voice. 2006; 20(2), 101–109.https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2006.02.002;
12. Hirano M. Morphological structure of the vocal cord as a vibrator and its variations. Folia Phoniatrica et Logopaedica. 1974; 26(2), 89–94. https://doi.org/10.1159/000263771)
13. Hixon T. J., Hoit J. D. Evaluation and Management of Speech Breathing Disorders: Principles and Methods. 2018. Plural Publishing;
14. Zraick R. I., Lively M. A., Montague J. C. The effect of task on determination of habitual loudness. Journal of Voice. 2006; 20(2), 121–129.https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2005.01.007).
15. Hunter E. J., Titze I. R. Refinements in modeling the passive properties of laryngeal soft tissue. Journal of Applied Physiology. 2007; 103(1), 206–219. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00940.2006

16. Story B. H. The vocal tract in your pocket calculator. Journal of Singing. 2009; 65(5), 549–558.
17. Bele I. V. The speaker's formant. Journal of Voice. 2006; 20(4), 555–578. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2005.07.001.
18. Simonyan K., Horwitz B. Laryngeal motor cortex and control of speech in humans. The Neuroscientist. 2011; 17(2), 197–208.
19. Duffy J. R. Motor speech disorders: Substrates, differential diagnosis, and management. St. Louis, MO: Mosby. 2000
20. Jürgens U., Colombo A. M., Roberts D. W., Jenkinson J. R.T. Neural basis of vocalization. In Handbook of clinical neurophysiology. 2002; Vol. 3, pp. 399–415. Amsterdam: Elsevier.
21. Carlson N. R. Physiology of behavior (11th ed.). Boston, MA: Pearson Education. 2016
22. Câmara P. R., Griessenauer C. J. Integration of cardiorespiratory and vocal function: A review. Journal of Voice. 2015, 29(5), 631–638. doi: 10.1016/j.jvoice.2014.11.005
23. Murray I. R., Scherer K. R. Neural Mechanisms of Emotion in Voice: A Review // Frontiers in Psychology. 2020; 11: 123.
24. Belyk M., Brown S. The role of the motor cortex in speech production: A review of the literature // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2016; 68: 170–178.
25. Saur D., Pape M. The Role of Broca's Area in Speech Production: Insights from Neuroimaging Studies // Brain and Language. 2019; 197: 104694.
26. Haber S. N., Calzavara R. The Basal Ganglia. Neuroscience. 2019; 10(3): 223–236.
27. Takahashi K. et al. The role of the recurrent laryngeal nerve in voice production. Journal of Voice. 2022; Vol. 36, № 3. P. 436.e1–436.e9. DOI: 10.1016/j.jvoice.2020.06.019
28. Kawahara H. et al. Sensory feedback in voice control: Implications for speech therapy // Speech Communication. 2023; Vol. 146. P. 1–11. DOI: 10.1016/j.specom.2022.11.001.
29. Dronkers N. F. et al. The neural basis of vocalization: Insights from neuroimaging // Cerebral Cortex. 2020; Vol. 30, № 5. P. 2909–2919. DOI: 10.1093/cercor/bhz280
30. Simonyan K. The Neural Control of Voice: Insights from Neuroimaging Studies // Current Opinion in Neurobiology. 2019; 58: 124–132.
31. Kreiman J., Gerratt B. R. Neural Correlates of Voice Quality: Evidence from fMRI Studies. Neuroscience Letters. 2021; 748: 13566.
32. Kleber B., Scherer K. Neural correlates of vocal emotion recognition // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2016; 68: 175–186.
33. Bishop D. V.M., McDonald D.G. EEG and the Speech Production System:

Insights from the Brain. Journal of Speech, Language, and Hearing Research. 2021; 64(2): 456–467.
34. Liu H., Zhang Y. The role of neuroplasticity in voice training and rehabilitation. Frontiers in Psychology. 2020; 11: 1234.
35. Dijkstra K., van der Molen M. Neuroplasticity in voice rehabilitation: A review. Journal of Voice. 2019; 33(4): 530–536.
36. Бюллетень науки и практики [Bulletin of Science and Practice]. 2021; 7(6). DOI: 10.33619/2414–2948/67.
37. Cheda N. N., Meyers A. D. Functional Voice Disorder. Drugs & Diseases. Medscape. Jan 25, 2023. URL: https://reference.medscape.com/article/866712-overview (дата обращения: 27.08.2025)
38. Koufman J, Blalock P. D. Classification and Approach to Patients with Functional Voice Disorders. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1982;91(5):653–658.
39. Willinger U., Völkl-Kernstock S., Aschauer H. N. Marked depression and anxiety in patients with functional dysphonia. Psychiatry Res. 2005; 30:135–141.
40. Helou L.B, Wang W., Ashmore R. C., et al. Intrinsic laryngeal muscle activity in response to autonomic nervous system activation. Laryngoscope. 2013;123(11):2756–2765.
41. Kunin A., Sargheini N, Golubnitschaja O. et al. Voice perturbations under the stress overload in young individuals: phenotyping and suboptimal health as predictors for cascading pathologies. EPMA J. 2020;12(1):1–11. doi: 10.1007/s13167–020–00229–8.
42. Гомазков О. А. Кортексин: молекулярные механизмы и мишени нейропротективной активности. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015;115(8):99–104.
43. Ferreira L. P., Guerra J. R., Loiola C. M., Ghirardi A. C. Relationship between vocal symptoms in college students and their possible causes. Int Arch Otorhinolaryngol. 2012;16(3):306–312. doi: 10.7162/S1809–97772012000300002.
44. Özseven T., Dügenci M., Doruk A., Kahraman H. I. Voice traces of anxiety: acoustic parameters affected by anxiety disorder. Arch Acoust. 2018;43(3):625–636. doi: 10.24425/aoa.2018.125156.
45. Besser A., Lotem S., Zeigler-Hill V. Psychological stress and vocal symptoms among university professors in Israel: implications of the shift to online synchronous teaching during the COVID-19 pandemic. J Voice. 2020;34(5):751–758. doi: 10.1016/j.jvoice.2020.05.028.
46. Kunin A., Polivka J. Jr, Moiseeva N., Golubnitschaja O. "Dry mouth" and "Flammer" syndromes-neglected risks in adolescents and new concepts by predictive, preventive and personalised approach. EPMA J. EPMA. 2018 Aug 2;9(3):307–317. doi: 10.1007/s13167–018–0145–7
47. Roh J. L., Kim H. S., Kim A. Y. The effect of acute xerostomia on vocal function.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;132(5):542–546. doi: 10.1001/archotol.132.5.542.
48. Kim S. Y., Lee J., Choi Y. S., Kim J. W., Kwok S. K., Park Y. H., Sun D. I., Park S. H. Do I sound dry? Comparative voice analysis of primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2018;36(3):130–136.
49. Sivasankar M., Leydon C. The role of hydration in vocal fold physiology. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;18(3):171–175. doi: 10.1097/MOO.0b013e3283393784.
50. Witt R. E., Taylor L. N., Regner M. F., Jiang J. J. Effects of surface dehydration on mucosal wave amplitude and frequency in excised canine larynges. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;145(1):108–113. doi: 10.1177/0194599810390893.
51. Wu L., Zhang Z. A computational study of vocal fold dehydration during phonation. IEEE Trans Biomed Eng. 2017;64(12):2938–2948. doi: 10.1109/TBME.2017.2691399.
52. Lechien J. R., Schindler A., Robotti C., Lejeune L., Finck C. Laryngopharyngeal reflux disease in singers: Pathophysiology, clinical findings and perspectives of a new patient reported outcome instrument. Laryngoscope. 2019;129(3S): S39-S43.
53. Van Puyvelde M., Neyt X., McGlone F., Pattyn N. Voice Stress Analysis: A New Framework for Voice and Effort in Human Performance. Front Psychol. 2018; 9:1994. doi: 10.3389/fpsyg.2018.01994.
54. Boersma P., Weenink D. Doing Phonetics by Computer, version 5.3.56. 2013. Available at: http://www.praat.org/
55. Low D. M., Bentley K. H., Ghosh S. S. Automated assessment of psychiatric disorders using speech: A systematic review. Laryngoscope. 2020;130(1): E1-E9. doi: 10.1002/lary.28254.
56. Hegde S., Shetty S., Rai S., Dodderi T. A Survey on Machine Learning Approaches for Automatic Detection of Voice Disorders. J Voice. 2019;33(6): 947.e11–947.e33. doi: 10.1016/j.jvoice.2018.07.014.
57. Tokuno S. Pathophysiological Voice Analysis for Diagnosis and Monitoring of Depression Chapter. First Online: 24 October 2017. pp 83–95. Understanding Depression.
58. Espinola C. W., Gomes J. C. et al. Detection of major depressive disorder using vocal acoustic analysis and machine learning — an exploratory study. Research on Biomedical. 2021; Volume 37, pages 53–64.
59. Menne F., Dörr F., Schräder J., Johannes Tröger J. et al. The voice of depression: speech features as biomarkers for major depressive disorder. BMC PsychiatryAims and scopeSubmit manuscript. Published: 12 November 2024; Volume 24, article number 794.
60. König A., Tröger J., Mallick E. et al. Detecting subtle signs of depression with automated speech analysis in a non-clinical sample. BMC PsychiatryAims and

scopeSubmit manuscript. 2022; Volume 22, article number 830. Published: 27 December 2022.
61. The 'Voice as a Biomarker' consortium. The voice as a biomarker. Nature Medicine. 2022. Vol. 28. P. 1663–1664. DOI: 10.1038/s41591–022–01811–5.
62. Han J. C. et al. Acoustic Analysis and Prediction of Type 2 Diabetes Mellitus Using Smartphone-Recorded Voice Segments. Mayo Clinic Proceedings: Digital Health. 2023; Vol. 1, № 4. P. 562–571. DOI: 10.1016/j.mcpdig.2023.08.005

ТЕРАПИЯ ДЕПРЕССИЙ — ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Р. Г. Акжигитов, М. С. Зинчук

ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

Депрессия — это психическое расстройство, которое может затрагивать людей всех возрастов и социальных групп. Она проявляется в виде постоянного чувства грусти, безнадежности, потери интереса к жизни, снижением интеллектуальной и двигательной активности, существенно ухудшающими качество жизни пациентов. Депрессиям обычно сопутствуют диссомнические нарушения, снижение аппетита и веса, умеренные когнитивные нарушения и другие симптомы. Наиболее грозными и тяжелыми осложнениями депрессий являются самоповреждающее поведение и суицид, развивающиеся преимущественно среди лиц трудоспособного возраста, что подчеркивает высокий уровень социальной значимости данной проблемы и ее выраженное экономическое бремя.

В проекте политической декларации IV заседания Генеральной Ассамблеи высокого уровня по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними, а также укреплению психического здоровья и благополучия (ее проведение запланировано на 25 сентября 2025 года, поэтому, вероятно, к моменту публикации данной статьи она станет свершившимся фактом), подчеркивается, что психические расстройства, включая тревогу, депрессию, психозы и самоповреждения, затрагивают около 1 миллиарда человек во всем мире, являются основной причиной инвалидности и часто сочетаются с другими неврологическими заболеваниями (включая болезнь Альцгеймера и другие формы деменции), употреблением психоактивных веществ и другими неинфекционными состояниями (ВОЗ, 2025).

К причинам возникновения депрессий традиционно относят следующие факторы.

- Генетические — предрасположенность к депрессии может передаваться по наследству.
- Биохимические — дисбаланс нейромедиаторов в мозге может влиять на настроение.
- Психологические — низкая самооценка, хронический стресс или травматические события могут способствовать развитию депрессии.
- Социальные — изоляция, проблемы в отношениях или финансовые трудности также могут быть триггерами.

Не случайно в числе рекомендаций по профилактике и даже лечению депрессий, наряду с медицинскими, значительное место занимают общегигиенические правила и меры социальной поддержки. К ним относятся.

1. Психотерапия. Различные виды терапии, такие как когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), могут помочь людям изменить негативные мысли и поведение.
2. Медикаментозное лечение. Антидепрессанты могут быть эффективны для многих людей. Важно, чтобы назначение и контроль проводил квалифицированный специалист.
3. Изменения в образе жизни:

– регулярные физические нагрузки могут улучшить общее состояние и настроение;

– здоровое питание может оказать положительное влияние на психическое здоровье;

– установление режима сна и активное участие в социальных мероприятиях могут помочь снизить симптомы.

4. Поддержка со стороны близких: общение с друзьями и семьей может стать важной частью процесса выздоровления.
5. Практики осознанности и медитация: эти методы могут помочь уменьшить уровень стресса и улучшить общее состояние.
6. Группы поддержки: общение с людьми, которые сталкиваются с подобными проблемами, может быть очень полезным.

Большого уважения и внимания заслуживает получившая развитие в Великобритании практика социальных назначений (social prescription), когда врач общей практики может «выписать» пациенту в качестве терапии бесплатный билет на футбол или в школу танцев (Brandling J. et al., 2009).

По данным Simon и соавт. (2024) примерно 9% взрослых американцев ежегодно испытывают тяжелую депрессию, при этом распространенность депрессии в течение всей жизни составляет примерно 17% у мужчин и 30% у женщин. Диагностика депрессий обязательно должна включать в себя структурированную оценку тяжести, риска самоповреждения, подозрения на биполярное расстройство, психотические симптомы, употребление психоактивных веществ и сопутствующее тревожное расстройство. Авторами был проведен сетевой метаанализ рандомизированных клинических исследований, изучавших различные стратегии лечения. Так, когнитивная терапия, поведенческая активация, терапия, направленная на решение проблем, межличностная терапия, краткая психодинамическая терапия и психотерапия, основанная на осознанности, имели по меньшей мере средний эффект в улучшении симптомов по сравнению с обычным лечением без психотерапии. Применение монотерапии антидепрессантами оказывало незначительное или среднее влияние на улучшение симптомов по сравнению с плацебо. Психотерапия в сочетании с приемом антидепрессантов может быть предпочтительнее, особенно при более тяжелой или хронической депрессии — отмечалось большее улучшение симптомов при комбинированном лечении, чем при применении только психотерапии или только медикаментозного лечения.

Совместные программы лечения, включающие систематическое наблюдение и оценку результатов, повышают эффективность лечения. Эффективное лечение депрессии должно включать в себя специфические формы психотерапии и более 20 антидепрессантов. Тщательный мониторинг значительно повышает вероятность успеха лечения.

Примерно на таком же уровне регистрируется и заболеваемость депрессией в Российской Федерации. Причем любопытным является факт изучения данной проблемы социологами, журналистами и иными представителями общественности, с которыми люди делятся своими жалобами охотнее, чем с врачами. Так, согласно опубликованному на сайте «РИА Новости» исследованию Агентства стратегических инициатив (2023) порядка 15 миллионов человек в России находятся в состоянии глубокой депрессии, что составляет практически 10% от всего населения. Среди основных причин респонденты называли длительную болезнь, смерть близкого, одиночество, насилие в семье и крупный кредит. В рассчитанном на длительный период исследовании приняли участие около 40 тысяч человек. И хотя этим данным нельзя доверять с научной точки зрения, они являются весьма красноречивыми и подчеркивают остроту и актуальность проблемы, необходимость поиска действенных способов ее решения.

Вышеописанные причины приводят к хронификации депрессивных состояний, позднему обращению к врачу, формированию терапевтической резистентности. Сложность диагностики и лечения депрессии заключается прежде всего в том, что симптоматика развивается исподволь и большинство пациентов не воспринимают ее как болезненную — стараются игнорировать или превозмочь возникшие симптомы по принципу «надо взять себя в руки». Вторым важным препятствием на пути получения квалифицированной помощи является сохраняющиеся высокими как уровни стигматизации в обществе, так и самостигматизации, когда пациенты стыдятся признаться даже себе самим в том, что испытывают психологический дискомфорт и нуждаются в консультации психотерапевта или психиатра. Нередкой является практика назначения антидепрессантов терапевтами и неврологами после кратковременной консультации без углубленного анализа клинической картины и систематического продолжительного наблюдения за пациентом. Еще более предосудительным, но тоже распространенным явлением остается самолечение антидепрессантами «по совету» или «по примеру» знакомых. А между тем, даже своевременно начатая терапия в адекватных дозировках не всегда является гарантией успеха. По данным М. В. Иванова и Г. Э. Мазо (2007) около 30% пациентов с большой депрессией не поддаются лечению антидепрессантом первого выбора, назначенным в адекватной дозе на период, достаточный для получения лечебного эффекта, а лимит эффективности монотерапии антидепрессантами как традиционными, так и современными, в том числе СИОЗС, ограничен и не превышает 60–70%.

Для преодоления терапевтической резистентности в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ применяются стратегии аугментации. Аугментация терапии депрессий — это подход, при котором к основному лечению депрессии добавляются дополнительные методы или препараты для улучшения эффективности терапии. Это может быть следующее.

1. Добавление к первичному антидепрессанту второго, который усилит терапевтический эффект.
2. Использование нормотимиков, которые могут быть добавлены при наличии признаков резидуальных органических проявлений.
3. Применение атипичных антипсихотиков, имеющих депрессию в списке показаний.
4. Комбинирование медикаментозного лечения с психотерапией. Следует отметить, что психотерапевтическая работа желательна во всех случаях, однако при терапевтической резистентности ее объём должен быть существенно увеличен.
5. Применение транскраниальной магнитной или электростимуляции. Данный метод получил широкий импульс к применению в последние годы (Aust S. et al., 2022).
6. Регулярные физические упражнения, особенно под руководством инструктора ЛФК или фитнес-тренера также желательны в качестве дополнительного метода лечения депрессий.
7. Светотерапия, которая особенно эффективна при сезонной депрессии.
8. Техники релаксации, медитация и другие методы самопомощи, которые знакомы пациенту и у него имеется опыт их положительного применения могут быть полезны в качестве аугментации.

Важно помнить, что выбор метода аугментации непременно должен проводиться квалифицированным специалистом с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Nunez и соавт. (2024) провели исследование, целью которого являлось сравнение эффективности аугментирующих препаратов у взрослых пациентов с депрессией, устойчивой к лечению. Авторы провели систематический обзор и сетевой метаанализ, чтобы объединить прямые и косвенные сравнения возможностей аугментации. Для этого были проанализированы рандомизированные контролируемые исследования, в которых сравнивали один активный препарат с другим или с плацебо после курса лечения продолжительностью до 24 недель. Были включены девятнадцать препаратов: стимуляторы, атипичные нейролептики, гормоны щитовидной железы, антидепрессанты и стабилизаторы настроения. В общей сложности изучены 65 исследований (n = 12415) с 19 аугментирующими препаратами. Результаты, полученные в ходе исследования по сравнению с плацебо, были значимыми для лиотиронина, нортриптилина, арипипразола, брекспипразола, кветиапина, лития, модафинила, оланзапина,

карипразина и лиздексамфетамина. Показатели ремиссии по сравнению с плацебо были значимыми для следующих препаратов: гормон щитовидной железы (Т4), арипипразол, брекспипразол, рисперидон, кветиапин и оланзапин. По сравнению с плацебо, зипразидон, миртазапин и карипразин имели статистически значимо более высокие показатели прекращения приема препарата. В целом, 24% исследований были оценены как имеющие низкий риск предвзятости (RoB), 63% — умеренный риск и 13% — высокий риск.

Добавление подобных средств и/или методов оказывает противорезистентный эффект как за счет дополнительного влияния на серотониновые рецепторы, так и за счет их тропности к иным нейрональным структурам (дофаминовой, ГАМК-ергической, нейропептидной и др.). Последнее относится в первую очередь к атипичным нейролептикам. Необходимо отметить, что практика применения антипсихотиков всегда опережала теорию и нормативные документы. Практические врачи-психиатры при терапии так называемых эндогенных депрессий всегда назначали нейролептики, в том числе типичные, что, разумеется, являлось назначением оффлейбл. На современном этапе развития медицины, когда следование принятым стандартам и рекомендациям стало практически обязательным, появление антипсихотиков новых поколений, имеющих среди официальных показаний депрессию, стало прорывным шагом в повышении качества оказываемой медицинской помощи.

Одним из таких препаратов является карипразин — атипичный нейролептик, использовавшийся ранее для лечения шизофрении и биполярного расстройства. В этом году Министерством здравоохранения РФ также были зарегистрированы показания для его применения в качестве аугментационной терапии при депрессии, особенно в случаях, когда стандартная терапия антидепрессантами не дает желаемого эффекта.

Карипразин действует как частичный агонист дофаминовых D2- и D3-рецепторов, а также серотониновых 5-HT1A-рецепторов. При этом одним из ключевых отличий данного антипсихотического препарата заключается в большем сродстве к D3-дофаминовым рецепторам, нежели чем к D2-дофаминовым рецепторам, в 10 раз. Именно это его свойство может позитивно влиять на расстройства аффективного спектра, т.е. способствовать улучшению настроения и снижению интенсивности дополнительных симптомов депрессии (например, утрата интересов). Исследования показывают, что карипразин может быть эффективен в качестве дополнения к антидепрессантам у пациентов с резистентной депрессией. Карипразин может применяться у пациентов, которые не реагируют на стандартные методы лечения или испытывают значительные побочные эффекты от других атипичных антипсихотиков. В соответствии с Государственным реестром лекарственных средства рекомендованная дозировка препарата в терапии большого депрессивного расстройства (БДР) составляет 1,5–3 мг/сутки.

Стоит отметить, что за последние годы был опубликован ряд исследований, которые подтверждают вышеуказанные тезисы. Так систематический обзор Citrome и соавт. (2019) рассматривает в качестве критерия ответа на лечение снижение на ≥ 50% от исходного уровня по общему баллу шкалы депрессии Монтгомери — Асберг (Montgomery — Asberg Depression Rating Scale, MADRS) (Montgomery et al., 1979) в конечной точке исследования. Частота ответа на лечение составила 46,3% для карипразина против 35,9% для плацебо, а число пациентов, которых необходимо лечить (NNT) составило 10 (95%; ДИ: 7–21). Соответствующие показатели ремиссии (определяемые как общий балл MADRS ≤ 10 в конечной точке) составили 30,2% для карипразина против 20,9% для плацебо, NNT составило 11 (95%; ДИ: 8–22). Частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений составила 6,7% для карипразина против 4,8% для плацебо, а число пациентов, которым может быть причинен вред (NNH) составило 51 (статистически не значимо) (Citrome, 2019). В другой систематический обзор и метаанализ Xie и соавт. (2024) суммарно включены 3066 пациентов с БДР из пяти рандомизированных контролируемых исследований. По шкале Монтгомери — Асберг для оценки депрессии группа, получавшая карипразин, показала лучшие результаты по сравнению с контрольной группой (стандартизированная средняя разница = –0,12; 95% ДИ: –0,19 — –0,04; p = 0,002). Кроме того, карипразин улучшил частоту ответа на лечение по шкале MADRS (отношение рисков = 1,19; 95% ДИ: 1,08–1,31; p = 0,0004). В этом же году был опубликован другой метаанализ Gill и соавт. (2024), где получены схожие результаты: выявлен умеренный антидепрессивный эффект карипразина у лиц с БРД в качестве стратегии аугментации по шкале депрессии Монтгомери — Асберг (стандартизированная средняя разница = –1,79; 95% ДИ: –2,89 — –0,69). Отношения рисков для ответа на терапию с аугментацией карипразином и наступления медикаментозной ремиссии составили, соответственно, 1,21 (95% ДИ: 1,05–1,39; p = 0,008) и 0,99 (95% ДИ: 0,84–1,17; p = 0,91), что демонстрирует статистическую значимость аугментации терапии БДР карипразином для наступления ответа на лечение. Разница же в полученных результатах по оценке шкалы Монтгомери — Асберг (стандартизированная средняя разница –0,12 vs –1,79) обусловлена разными методиками стандартизации и подбора исследований.

Следует помнить, что как и все атипичные нейролептики, карипразин может вызывать побочные эффекты, включая увеличение веса, седативный эффект и экстрапирамидные симптомы. Важно внимательно следить за состоянием пациента и корректировать лечение при необходимости. Учитывая профиль побочных эффектов карипразина, особое внимание следует уделять мониторингу экстрапирамидных симптомов и акатизии, особенно в начале терапии. В исследованиях, где внимание уделялось частоте встречаемости побочных эффектов при приеме различных дозировок препарата отмечено, что пациенты, получавшие карипразин в дозе 3,0 мг/день по сравнению с 1,5 мг/день, чаще испытывали

нежелательные явления и прекращали участие в исследованиях из-за побочных эффектов. Например, акатизия при приеме карипразина в дозе 3,0 мг/сутки (NNH 13, 95% ДИ: 8–38) встречалась статистически чаще, чем при приеме 1,5 мг/сутки (NNH 18, 95% ДИ: 11–49) (Citrome, 2019). Тем не менее, аугментация терапии депрессии карипразином может быть перспективным вариантом для многих пациентов. Решение о его применении должно приниматься врачом на основе тщательной оценки состояния больного и его истории болезни.

Проблема депрессий, особенно их осложненных и терапевтически резистентных форм, несмотря на значительный прогресс в создании новых и совершенствовании имевшихся ранее терапевтических схем, сохраняет высокую актуальность. Для ее решения необходим комплексный и полипрофессиональный подход с применением как медикаментозных, так и нелекарственных методов, направленных на сбережение психического здоровья пациентов. Значительный опыт лечения депрессивных расстройств накоплен в ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ. Каждый пациент Центра проходит подробное обследование, после чего, в зависимости от показаний, ему назначается персонифицированная терапия, включающая наряду с психофармакотерапией широкий комплекс психотерапевтических, физиотерапевтических, рефлексотерапевтических и иных методик, включая биологическую обратную связь, лечебную физкультуру, транскраниальную магнитную или электростимуляцию, элементы виртуальной реальности. Сочетание разносторонних медикаментозных, в том числе с применением схем аугментации и нелекарственных вмешательств, обеспечивает масштабную вовлеченность пациентов в лечебный процесс, формирует в них позитивные установки на восстановление психического и физического здоровья. Благодаря этому удается достигать выраженного улучшения в состоянии пациентов, добиваться полного восстановления трудоспособности у работающих лиц. Специалисты Центра ведут широкую научную и образовательную деятельность, охотно делятся своими наработками на регулярно проводимых школах и конференциях.

Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании «Гедеон Рихтер».

Литература

1. Государственный реестр лекарственных средств [Internet]. Rosminzdrav.ru. 2025 [cited 2025 Jul 29]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru
2. Иванов М, Мазо Г. Полифармакотерапевтический подход к лечению резистентных депрессивных состояний: усовершенствованная медицинская технология. Психиатрия и психофармакотерапия. СПб.: НИПНИ им В. М. Бехтерева, 2007. 30 с
3. Касьянов Е. Аугментация карипразином как новая стратегия лечения рекуррентного депрессивного расстройства. Grdoc.ru. 2025 [cited 2025 Jul 29]. Available from: https://grdoc.ru/material/augmentatsiya-kariprazinom-kak-novaya-strategiya-lecheniya-rekurrentnogo-depressivnogo-rasstroystva/
4. Клинические рекомендации. Депрессивный эпизод, Рекуррентное депрессивное расстройство. 2021.— Текст: электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт.— URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/301_3 (дата обращения: 29.07.2025)
5. РИА Новости. Около 15 миллионов россиян находятся в депрессии, показало исследование [Internet]. РИА Новости. 2023 [cited 2025 Jul 29]. Available from: https://ria.ru/20230905/depressiya-1894414168.html
6. Aust S, Brakemeier E, Spies J et al. Efficacy of Augmentation of Cognitive Behavioral Therapy With Transcranial Direct Current Stimulation for Depression. JAMA Psychiatry. 2022 Jun 1;79(6):528.
7. Brandling J, House W. Social prescribing in general practice: adding meaning to medicine. British Journal of General Practice. 2009 Jun 1;59(563):454–6
8. Citrome L. Cariprazine for bipolar depression: What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? International Journal of Clinical Practice. 2019 Aug 19;73(10).
9. Gill H, Chen-Li DCJ, Haikazian S et al. Adjunctive cariprazine for major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. CNS Spectrums. 2024 Apr 1;29(4):233–42.
10. Montgomery SA, Åsberg M. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. British Journal of Psychiatry. 1979 Apr;134(4):382–9.
11. Nuñez N, Joseph B, Pahwa M et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. Journal of Affective Disorders. 2022 Apr;302:385–400.
12. Simon G, Moise N, Mohr D. Management of Depression in Adults. JAMA. 2024 Jun 10;332(2).
13. Xie M, Qiu Y, Wang M et al. Adjunctive cariprazine as a novel effective strategy for treating major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. Journal of Psychiatric Research. 2024 Feb 8;172:71–80.
14. Zero draft: Political declaration of the fourth high-level meeting of the General Assembly on the prevention and control of noncommunicable diseases and the promotion of mental health and well-being. Who.int. 2025. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/zero-draft — political-declaration-of-the-fourth-high-level-meeting-of-the-general-assembly-on-the-prevention-and-control-of-noncommunicable-diseases-and-the-promotion-of-mental-health-and-well-being



Возвращая жизни смысл

Гедеон Рихтер
Здоровье - наша миссия

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru. Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва: г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-15-55, e-mail: centr@g-richter.ru, www.gedeonrichter.com/ru/ru. Реклама.

РЕАГИЛА®
КАРИПРАЗИН

Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с общей характеристикой лекарственного препарата Реагила® РУ: № ЛП-№(001510)-(РГ-RU) от 09.04.2025. С общей характеристикой можно ознакомиться на сайте https://portal.eaeunion.org/

ТРАЕКТОРИИ СУИЦИДАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Н. И. Тихонова[1], А. А. Яковлев[1, 2], Р. Г. Акжигитов[1], М. С. Зинчук[1]

[1] — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

[2] — ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Введение

Суицидальное поведение представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной психиатрии и общественного здравоохранения, как в Российской Федерации, так и во всем мире. Известно, что в формировании суицидального поведения играют роль множество разноуровневых параметров. Понимание их вклада в процесс суицидогенеза позволит расширить возможности исследователей и клиницистов в профилактике суицидального поведения. По данным Ferrari и соавт. (2014) до 80% смертей в результате самоубийства совершили лица, страдающие психическим расстройствам или расстройством, связанным с употреблением психоактивных веществ. Метаанализ Favril и соавт. (2022) продемонстрировал, что именно клинические факторы вносят наибольший вклад в совершение суицидальной попытки с летальным исходом. Наличие любого психического расстройства имело наиболее сильное влияние на данный исход с отношением шансов (ОШ) 13,1 (95% ДИ 9,9–17,4). Однако следует отметить, что риск совершения суицидальной попытки существенно варьирует в зависимости от конкретного расстройства, тяжести психопатологической симптоматики и наличия коморбидных состояний, потенцирующих суицидальный риск.

Отдельные группы диагнозов представляют больший интерес с точки зрения оценки этих рисков. Наибольший вклад, по мнению большинства исследователей (Madsen et al., 2020; Olfson et al., 2016; Bostwick et al., 2000), вносят депрессивные расстройства, на которые приходится более 50% всех случаев суицида (Cho et al., 2016). Метаанализ, охватывающий 20 исследований, показал, что большое депрессивное расстройство (БДР) ассоциировано с 7,64-кратным увеличением риска суицида по сравнению с общей популяцией (Moitra et al., 2021). Исследование русскоязычных пациентов, госпитализированных по поводу БДР, выявило, что 17,8% на момент госпитализации имели высокий суицидальный риск. В этом же исследовании было установлено, что факторами, независимо ассоциированными с высоким суицидальным риском при БДР, являются более молодой возраст, большая тяжесть депрессии, более высокая ситуативная тревожность и несуицидальное самоповреждающее поведение (Zinchuk et al., 2024).

Не только униполярное, но и биполярное аффективное расстройство (БАР) характеризуется высоким суицидальным риском: ключевой фактор сниженной продолжительности жизни у лиц с БАР — это смерть в результате суицидальной попытки. Показатели уровня завершенных суицидов в этой группе пациентов в 10–30 раз превышает общепопуляционные (Dome et al., 2019). При этом на долю лиц с БАР приходится от 3 до 14% всех суицидов (Schaffer et al., 2015).

Было выявлено, что лица, страдающие расстройствами тревожного спектра, также находятся в группе повышенного суицидального риска. Установлено, что диагноз любого тревожного расстройства изолированно повышает риск совершения суицидальной попытки (OR = 2,47; 95% ДИ 1,96–3,10) (Kanwar et al., 2013). На уровне отдельных диагностических категорий, повышенный риск наблюдался в группах с посттравматическим стрессовым расстройством (OR = 2,07, 95% ДИ 1,49–2,88), паническим расстройством (OR = 1,96, 95% ДИ 1,38–2,79) и социальной тревожностью (OR = 1,67, 95% ДИ 1,25–2,23) (Bentley et al., 2016).

К группе повышенного риска совершения суицидальной, в том числе с летальным исходом, попытки относятся пациенты с пограничным расстройством личности (ПРЛ). Лиц с ПРЛ отличает так называемый феномен «носительства» суицидальных мыслей, то есть состояние, когда суицидальные мысли персистируют большую часть жизни (Paris, 2006). По разным данным, от 3 до 10% лиц с ПРЛ умирают в результате совершения попытки суицида (Paris, 2019). При этом, несмотря на то, что распространенность суицидального поведения у лиц с ПРЛ выше общепопуляционной, риск неблагоприятных исходов падает с течением времени наблюдения (Paris, 2019).

Лица с расстройствами пищевого поведения имеют высокий риск преждевременной смерти не только в связи с алиментарными нарушениями, но и в связи повышенным риском совершения попытки суицида. В исследовании Kustov и соавт. (2023) у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами и суицидальными мыслями расстройства пищевого поведения в анамнезе встречаются в 34,2% случаев и ассоциированы с большей распространенностью суицидальных попыток в анамнезе (52,1% против 35,4%) (Kustov et al., 2023).

Расстройства, связанные со злоупотреблением алкоголем и психоактивными веществами, несут высокий суицидальный риск. В исследованиях были выявлены следующие закономерности: злоупотребление алкоголем увеличивает риск совершения попытки самоубийства более чем в 3 раза (ОШ = 3,13; 95% ДИ 2,45, 3,81); и летальной суицидальной попытки более, чем в 2 раза (ОШ = 2,59; 95% ДИ 1,95, 3,23) (Darvishi et al., 2015). Датское исследование суицидальности у лиц, употребляющих психоактивные вещества, определило стандартизированный коэффициент смертности в результате суицида 7,13 (95% ДИ 5,81–8,44) без сопутствующей психиатрической патологии и 13,48 (95% ДИ 9,75–17,22) при наличии психиатрической коморбидности, что также существенно превышает популяционные показатели (Hesse et al., 2020).

Помимо прямых клинических характеристик самого случая, существуют и опосредованные клинические переменные, ассоциированные с повышенным риском суицидального поведения. Метаанализ Chung и соавт. (2017) показал, что первые 3 месяца после выписки из психиатрического стационара представляют собой период критического риска совершения суицидальной попытки и риск в 100 раз превышает популяционные показатели (Chung et al., 2017).

Значительное влияние на формирование суицидального поведения помимо клинических факторов, оказывают социодемографические переменные. По данным крупного американского популяционного анализа определена существенная диспропорция между мужчинами и женщинами в отношении суицидального риска. Смерть в результате суицидальной попытки среди мужчин встречается существенно чаще, чем у женщин — 22,9 на 100000 населения по сравнению с 5,9 на 100000 соответственно. Гендерные различия наиболее выражены в старших возрастных группах: у мужчин старше 75 лет суицидальный риск достигает максимальных значений — 43,9 на 100000 населения, у женщин же «пик» приходится на возрастной период 45–64 года и составляет 8,6 на 100000 (CDC, 2024).

Данные ВОЗ за 2021 год подтверждают эту тенденцию и распределены следующим образом: мужчины — 12,3 на 100000 населения, женщины — 5,6 на 100000 населения (WHO, 2021). При этом известно, что женщины примерно в 1,5–3 раза чаще совершают попытки суицида, однако мужчины используют более летальные методы, что объясняет более высокую смертность в результате совершения суицидальной попытки (CDC, 2024).

Семейный статус также оказывает влияние на суицидальный риск. Крупное норвежское популяционное исследование показало, что по сравнению с состоящими в браке, риск совершения суицидальной попытки выглядит следующим образом: у разведенных — в 3,66 раза выше (95% ДИ 3,44–3,90), у находящихся в процессе развода — в 6,06 раза выше (95% ДИ 5,79–7,00), у никогда не состоявших в браке — в 3,38 раза выше, у овдовевших — в 2,58 раза выше. При этом установлено, что наиболее опасным является период первых 30 дней после развода, когда риск возрастает в 12,76 раза (Næss et al., 2021).

Профессиональная занятость наряду с другими социодемографическими параметрами является потенциально модифицируемым фактором формирования суицидального поведения. Отсутствие трудовой занятости ассоциировано с риском совершения попытки самоубийства (ОШ = 1,54; 95% ДИ 1,26–1,89), в том числе смерти в результате суицидальной попытки (ОШ 1,87; 95% ДИ 1,40–2,50). Данный фактор больше влияет на показатели суицидальности среди мужчин, чем среди женщин (Amiri, 2021).

Другие социодемографические параметры также вносят вклад в формировании суицидального поведения. В соответствии с результатами исследование Favril и соавт. (2022) социальная изоляция и низкий социально-экономический статус значительно увеличивают суицидальный риск. Социальная изоляция ассоци-

ирована с 4-кратным увеличением риска (95% ДИ 2,1–7,7), низкий социально-экономический статус — с 2,8-кратным увеличением риска (95% ДИ 1,8–4,2), низкий уровень образования — с 2,7-кратным увеличением риска (95% ДИ 2,1–3,5). Проживание в одиночестве увеличивает суицидальный риск в 2,3 раза (Favril et al., 2022).

Анализ современного состояния проблемы говорит о том, что лица с непсихотическими психическими расстройствами вне зависимости от конкретного диагноза находятся в группе повышенного риска совершения суицидальной попытки. Ряд социодемографических параметров повышают данный риск, как в популяции, так и среди лиц с психическими расстройствами. Пациенты с непсихотическими психическими расстройствами, особенно с суицидальной идеацией, имеют очень высокий риск совершения суицидальной попытки в первый год после выписки из стационара, однако социодемографические характеристики, ассоциированные с повышенным суицидальным риском, в данной популяции остаются недостаточно исследованными.

Таким образом, целью нашего исследования стало изучение влияния социодемографических переменных у лиц с непсихотическими психическими расстройствами и суицидальной идеацией на траектории риска совершения суицидальной попытки в первый год после прохождения стационарного психиатрического лечения.

Материалы и методы

Набор пациентов проходил на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ). ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ является крупнейшим центром (более 170000 обращений в год) в г. Москве, оказывающим помощь лицам с непсихотическими психическими расстройствами. Помощь в ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ оказывается на бюджетной основе, что, в свою очередь, способствует формированию разнородной выборки пациентов, в том числе тех, кто по финансовым причинам не мог бы в ином случае получить доступ к плановой специализированной психиатрической помощи.

На базе ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ был проведен сплошной набор стационарных пациентов с непсихотическими психическими расстройствами и суицидальными мыслями. Дизайн исследования был разработан с учетом этических принципов медицинских исследований на людях, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA, 2024) и одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ.

Критериями исключения было наличие когнитивных нарушений (баллы по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination (Folstein et al., 1975)) < 24), недостаточная лингво-культуральная компетентность и отказ дать письменное ин-

формированное согласие на участие в исследовании. Пациенты были осмотрены психиатром, которым был установлен диагноз в соответствии с критериями МКБ-10 (международная классификация болезней десятого пересмотра). Все пациенты заполняли регистрационную карту, включающую в себя основные социодемографические и биографические параметры, разработанную для нужд данного исследования, а также набор опросников, необходимых для оценки их клинического и психологического профиля.

Все пациенты получали терапию в соответствии со стандартными протоколами, основанными на клинических рекомендациях, и были выписаны из стационара без суицидальности. Следующий визит проводился спустя 12 месяцев (± 1 неделя) после выписки. На данном визите пациентам проводилось интервью, направленное на сбор данных о текущем социодемографическом и клиническом статусе, а также информации о суицидальном поведении за прошедшие после выписки из стационара 12 месяцев.

Результаты и обсуждение

За период 12 месяцев после выписки умерло 9 человек, из них 3 в результате суицидальной попытки. Оба этапа исследования прошли 476 пациентов (419 женщин (88%) и 57 мужчин (11%)). Средний возраст участников составил 27,9 лет (стандартное отклонение 11,0), диапазон 18–77 лет. По диагнозам пациенты были распределены следующим образом: органическое расстройство (F06/07): 47 человек (9,87%), шизотипическое расстройство (F21): 62 человека (13,03%), биполярное аффективное расстройство (F31): 87 человек (18,28%), депрессивное расстройство (F32/33): 115 человек (24,16%), невротические, связанные со стрессом расстройства (F40): 52 человека (10,92%), обсессивно-компульсивное расстройство (F42): 5 человек (1,05%), расстройство пищевого поведения (F50): 1 человек (0,21%) и личностное расстройство (F60): 68 человек (14,29%). Два и более диагнозов имели 39 человек (8,19%).

За катамнестический период в 12 месяцев из 476 пациентов 52 человека (10,9%) совершили попытку суицида. Среди них 50 женщин (96,3%) и двое мужчин (3,7%) (средний возраст составил 21,5 лет, стандартное отклонение 4,3). Нами был проведен анализ социодемографических факторов, ассоциированных с совершением суицидальной попытки (СП) после проведенного стационарного лечения. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнение социодемографических характеристики пациентов совершивших и не совершивших суицидальную попытку

Параметр	Совершившие СП (n = 54)	Без СП (n = 389)	p-value
Пол*			
Женский	52 (96,3%)	367 (86,9%)	< 0,001
Мужской	2 (3,7%)	55 (13,1%)	
Возраст**	21,5 (4,3)	28,7 (11,3)	< 0,001
Уровень образования*			
Неполное школьное	2 (3,7%)	20 (4,7%)	< 0,001
Школьное	12 (22,2%)	52 (12,3%)	
Среднее профессиональное	10 (18,5%)	61 (14,5%)	
Неоконченное высшее	25 (46,3%)	122 (28,9%)	
Высшее образование	5 (9,3%)	167 (29,6%)	
Профессия*			
Специалист	14 (25,9%)	188 (44,5%)	< 0,001
Технический персонал	3 (5,6%)	56 (13,3%)	
Студент	22 (40,7%)	104 (24,6%)	
Нет профессии	15 (27,8%)	74 (17,4%)	
Статус трудоустройства*			
Трудоустроенные	19 (35,2%)	208 (44,5%)	< 0,001
Не работают	33 (61,1%)	180 (13,3%)	
На пенсии	2 (3,7%)	34 (24,6%)	

* — Хи-квадрат Пирсона, ** — U-критерий Манна — Уитни

Полученные результаты свидетельствуют об относительно высокой частоте совершения суицидальных попыток пациентами с суицидальной идеацией, прошедшими стандартное стационарное лечение. Каждый 10-й выписанный пациент совершил суицидальную попытку, некоторые из которых имели летальный исход.

Другие же параметры, такие как женский пол, молодой возраст, отсутствие профессии, отсутствие трудоустройства, низкие академические достижения также совпадают с данными исследований, проведенных на других российских и иностранных выборках. Так, метаанализ Forte и соавт. (2019) не выявил существенной диспропорции по полу среди тех, кто совершал суицидальную попытку после прохождения лечения в стационаре психиатрического профиля (50,2% женщин [32,9–67,5]). Однако, ссылаясь на частоту совершения суицидальных попыток в общей популяции, можно обратить внимание, что женщины в принципе совершают попытки в 1,5–3 раза чаще (CDC, 2024). Различия с популяционными данными частично могут быть объяснены особенностями выборки (только пациенты с психическими расстройствами непсихотического уровня, тогда как

в исследованиях, попавших в метаанализ Forte и соавт. включались и психотические психические расстройства), а также различиями в частоте обращаемости за медицинской помощью в РФ между мужчинами и женщинами (пропорция в настоящем исследовании была смещена в пользу женщин уже на 1-м визите) (Kislitsina et al., 2023). Влияние возраста на риск совершения суицидальной попытки после выписки недостаточно исследованы, однако в исследовании лиц с депрессией, совершивших суицидальную попытку, были выявлены схожие паттерны — более молодой возрасте был ассоциирован с риском совершения попытки суицида (Peng et al., 2024). Также это согласуется и с популяционными данными, где наибольшая доля лиц, совершивших суицидальную попытку, приходится на возрастной период 18–25 лет, и существенно снижается с возрастом (Piscopo, 2017).

Отсутствие профессии и трудоустройства были ассоциированы с совершением суицидальной попытки в ряде популяционных исследований. По данным метаанализа Milner и соавт. (2013), люди, владеющие профессией с большей профессиональной квалификацией, имели меньший риск совершения суицидальной попытки. В отношении трудоустройства ряд исследований подтверждает связь между совершением попытки суицида и отсутствием постоянного места работы, а также на усиление этой связи, в случае, когда статус безработного сохраняется длительно (Milner et al., 2014; Amiri, 2021; Milner et al., 2013; Messias et al., 2024). Отечественные исследователи также демонстрируют эту взаимосвязь — до 49% лиц, совершивших суицидальную попытку в РФ в период с 2002 по 2007 год, не были трудоустроены (Piscopo, 2017; Gulin et al., 2008).

В нашем исследовании были выявлены более низкие академические достижения в группе тех, кто совершал суицидальную попытку. Схожие данные представлены и другими исследователями. Более того, было установлено, что данный фактор независимо влияет на вероятность совершения суицидальной попытки как среди лиц с психическими расстройствами, так и без них (Piscopo, 2017; Rosoff et al., 2020).

Заключение

Пациенты с непсихотическими психическими расстройствами находятся в группе повышенного риска совершения суицидальной попытки. Лица с психическими расстройствами непсихотического уровня, завершившие стационарное лечение и выписанные без признаков суицидальности, совершили попытку суицида более чем в 10% случаев, что позволяет говорить о высокой частоте данного явления в этой выборке. Таким образом, разработка и внедрение специализированных программ превенции суицидального поведения в структуры оказания стационарной помощи лицам с психическими расстройствами является оправданно необходимой мерой и будет способствовать снижению частоты совершения суицидальных попыток в группах повышенного риска.

Литература

1. Amiri S. Unemployment and suicide mortality, suicide attempts, and suicide ideation: A meta-analysis. International Journal of Mental Health. 2021 Jan 22;51(4):1–25.
2. Bentley K, Franklin J, Ribeiro J et al. Anxiety and its disorders as risk factors for suicidal thoughts and behaviors: A meta-analytic review. Clinical Psychology Review. 2016 Feb;43:30–46.
3. Bostwick J, Pankratz V. Affective Disorders and Suicide Risk: A Reexamination. American Journal of Psychiatry. 2000 Dec;157(12):1925–32.
4. Cho S, Na K, Cho S et al. Geographical and temporal variations in the prevalence of mental disorders in suicide: Systematic review and meta-analysis. Journal of Affective Disorders. 2016 Jan;190:704–13
5. Chung D, Ryan C, Hadzi-Pavlovic D et al. Suicide Rates After Discharge From Psychiatric Facilities. JAMA Psychiatry [Internet]. 2017 Jul 1;74(7):694–702. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.1044.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS) [Internet]. Atlanta, GA: National Centers for Injury Prevention and Control; 2024 [cited 2025 Jul 08]. Available from: https://www.cdc.gov/injury/wisqars/index.html
7. Darvishi N, Farhadi M, Haghtalab T et al. Alcohol-Related Risk of Suicidal Ideation, Suicide Attempt, and Completed Suicide: A Meta-Analysis. Voracek M, editor. PLOS ONE. 2015 May 20;10(5): e0126870.
8. Dome P, Rihmer Z, Gonda X. Suicide risk in bipolar disorder: A brief review. Medicina. 2019 Jul 24;55(8):403.
9. Favril L, Yu R, Uyar A et al. Risk factors for suicide in adults: systematic review and meta-analysis of psychological autopsy studies. Evidence-Based Mental Health [Internet]. 2022 Nov 1;25(4):148–55. Available from: https://ebmh.bmj.com/content/25/4/148
10. Ferrari A, Norman R, Freedman G et al. The Burden Attributable to Mental and Substance Use Disorders as Risk Factors for Suicide: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Baune BT, editor. PLoS ONE. 2014 Apr 2;9(4): e91936.
11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189–198. doi:10.1016/0022–3956(75)90026–6
12. Gulin K, Morev M. Analysis of the factors and causes of suicide attempts. Problems of territory development. 2008;42:69–71.
13. Hesse M, Thylstrup B, Seid A et al. Suicide among people treated for drug use disorders: a Danish national record-linkage study. BMC Public Health. 2020 Jan 31;20(1).

14. Kanwar A, Malik S, Prokop L et al. The association between anxiety disorders and suicidal behaviors: a systematic review and meta-analysis. Depression and Anxiety. 2013 Feb; 30(10):917–29.
15. Kislitsina O, Chubarova T. Factors influencing Russians' applications for medical assistance: gender aspect. Ženŝina v rossijskom obŝestve. 2023 Jun 21;(2):94–108.
16. Kustov G, Zinchuk M, Popova S et al. Factors associated with lifetime history of eating disorder in non-psychotic patients with suicidal ideation. Consortium Psychiatricum. 2023 Jul 4;4(2):53–63.
17. Madsen T, Erlangsen A, Hjorthøj C et al. High suicide rates during psychiatric inpatient stay and shortly after discharge. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2020 Aug 27. 142(5):355–365.
18. Messias E, Azasu E, Nayeem N et al. Suicide deaths by occupation skill level and educational attainment in the United States. Journal of Occupational Health. 2024 Dec 27;67(1).
19. Milner A, Spittal M, Pirkis J et al. Suicide by occupation: Systematic review and meta-analysis. British Journal of Psychiatry [Internet]. 2013 Dec;203(6):409–16.
20. Milner A, Page A, LaMontagne A. Cause and effect in studies on unemployment, mental health and suicide: a meta-analytic and conceptual review. Psychological Medicine. 2013 Jul 9;44(5):909–17.
21. Milner A, Page A, LaMontagne A. Long-Term Unemployment and Suicide: A Systematic Review and Meta-Analysis. Baradaran HR, editor. PLoS ONE. 2013 Jan 16;8(1): e51333.
22. Moitra M, Santomauro D, Degenhardt L et al. Estimating the risk of suicide associated with mental disorders: A systematic review and meta-regression analysis. Journal of Psychiatric Research. 2021 May;137:242–9.
23. Næss E, Mehlum L, Qin P. Marital status and suicide risk: Temporal effect of marital breakdown and contextual difference by socioeconomic status. SSM — Population Health. 2021 Sep;15:100853.
24. Olfson M, Wall M, Wang S et al. Short-term Suicide Risk After Psychiatric Hospital Discharge. JAMA Psychiatry. 2016 Nov 1;73(11):1119.
25. Paris J. Half in Love With Death. Routledge eBooks. Informa. 2017.
26. Paris J. Suicidality in Borderline Personality Disorder. Medicina. 2019 May 28;55(6):223.
27. Peng B, Wang R, Zuo W et al. Distinct correlation network of clinical characteristics in suicide attempters having adolescent major depressive disorder with non-suicidal self-injury. Translational Psychiatry [Internet]. 2024 Mar 5;14(1).
28. Piscopo K. Suicidality and Death by Suicide Among Middle-Aged Adults in the United States. 2017 Sep 27. In: The CBHSQ Report. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2013–.

29. Rosoff D, Kaminsky Z, McIntosh A et al. Educational attainment reduces the risk of suicide attempt among individuals with and without psychiatric disorders independent of cognition: a bidirectional and multivariable Mendelian randomization study with more than 815,000 participants. Translational Psychiatry [Internet]. 2020 Nov 9;10(1):1–15.
30. Schaffer A, Isometsä E, Tondo L et al. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. The Australian and New Zealand journal of psychiatry. 2015 Sep 1 [cited 2020 Mar 5];49(9):785–802.
31. World Health Organization. Suicide worldwide in 2019: Global Health Estimates [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2025 Jul 8]. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/9789240026643]
32. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants [Internet]. Helsinki: WMA; 2024 [cited 2025 Jul 14]. Available from: https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki
33. Zinchuk M, Kustov G, Beghi M et al. Suicide risk in patients with a current depressive episode during the COVID-19 pandemic. Frontiers in psychiatry. 2024 Apr 19;15.

ЛИЧНОСТНЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОК С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ, ПРАКТИКУЮЩИХ РИСКОВАННОЕ СЕКСУАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Е. Л. Исакулян[1], Г. В. Кустов[1], Н. И. Тихонова[1], С. Б. Попова[1], М. С. Зинчук[1], А. С. Аведисова[1, 2]

[1] — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

[2] — ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского МЗ РФ, Москва, Россия

Введение

Рискованное сексуальное поведение (РСП) является комплексом поведенческих паттернов, вследствие которых значительно повышается риск заражения инфекциями, передающимися половым путём (ИППП), а также вероятность нежелательной беременности (Chawla et al., 2019). При этом, наиболее опасной формой РСП является незащищенный контакт с малознакомым партнером. Данное поведение представляет собой значимую проблему для общественного здравоохранения. Актуальность данной темы в России определяется стабильно высокой распространенностью ИППП. Так, инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в 11 регионах РФ регистрируется более чем у 1% беременных женщин (порог генерализации по классификации ВОЗ) (Ладная и др., 2022), что требует разработки разноуровневых профилактических программ.

Лица с психическими расстройствами относятся к группе высокого риска РСП. Пациентов с многими непсихотическими психическими расстройствами (аффективными, тревожными, личностными) отличают импульсивность, эмоциональная дисрегуляция и склонность к аутоагрессивным поступкам, что объясняет высокую распространенность РСП в данной популяции. Многочисленные отличия лиц с непсихотическими психическими расстройствами от общей популяции требуют разработки для них специализированных программ превенции заражения ИППП. При этом не все пациенты с психическими расстройствами практикуют РСП, что делает актуальным проведение исследований факторов, ассоциированных с РСП для формирования «портрета» человека из группы высокого риска. Результаты данных исследований внесут вклад в более рациональное распределение ресурсов системы здравоохранения.

Проведенными исследованиями было установлено, что риск заражения ВИЧ (в т.ч. в ходе РСП) значительно выше у лиц с тяжелыми психическими расстройствами (биполярное аффективное расстройство, большая депрессия и др.), при этом заражение ассоциировано с такими факторами, как мужской пол, более низкий уровень образования, частые госпитализации, низкая социальная поддержка, воспринимаемая внутренняя стигматизация и коморбидное

употребление психоактивных веществ (Gebeyehu, 2021; Meade, 2006). Было установлено, что 65% таких пациентов сексуально активны, при этом 73% сообщают о незащищенных половых контактах, 45% — о многочисленных партнерах, а 21% — об оказании сексуальных услуг за вознаграждение (Meade, 2006). Лица с множественными психическими расстройствами (т.е. имеющие более 2 диагнозов) чаще практикуют рискованное, в том числе сексуальное, поведение. Обращается внимание на то, что у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами высок не только риск первоначального заражения ИППП, но и риск их передачи другим партнерам (Hampton, 2013). Несомненно, существование двунаправленной связи (потенциал каждого из них увеличивать риск развития другого) между РСП и химическими аддиктивными расстройствами (употреблением ПАВ и алкоголя). Так, у лиц, живущих с ВИЧ, имеющих раннюю стадию сифилиса и практикующих РСП, чаще диагностируются расстройства, связанные с употреблением ПАВ, аффективные расстройства, стрессовые расстройства, расстройства личности и органические психические расстройства (Чумаков, 2016).

Среди непсихотических психических расстройств, помимо аффективных и тревожных расстройств, особого внимания заслуживает связь РСП с расстройствами личности, особенно пограничным (ПРЛ) и антисоциальным (АРЛ). Для подростков и взрослых с ПРЛ характерны импульсивность, эмоциональная дисрегуляция и склонность к самоповреждающему поведению, что часто проявляется в форме хаотичной половой жизни и ассоциировано с РСП (Sansone et al., 2011; Bégin1 et al., 2022; Rickards, Laaser, 1999; Kalichman, Rompa, 2001; Jardin et al., 2017). Кроме того, сексуальная компульсивность как способ борьбы с негативной аффективностью, связанной с ПРЛ, лежит в основе РСП (Reid et al., 2011). Взрослые с ПРЛ чаще вступают в незащищенные контакты с малознакомыми партнерами (Sansone, Wiederman, 2009) и имеют большее количество сексуальных партнеров (Bouchard et al., 2009; Sansone et al., 2011a, b). У взрослых людей с ПРЛ злоупотребление ПАВ связано с большим количеством сексуальных партнеров (Chen et al., 2007; Harned et al., 2011). Подростки с ПРЛ также демонстрируют повышенный риск ИППП и большее число небезопасных сексуальных контактов (Chanen et al., 2007; Thompson et al., 2017; Lavan, Johnson, 2002). Девочки-подростки с ранними симптомами ПРЛ имели более высокий риск развития РСП (Choukas-Bradley et al., 2020). Важную роль в формировании РСП у таких пациентов играет травматический опыт (особенно сексуализированное насилие) и небезопасные стили привязанности (Ciocca et al., 2023). Кроме того, такая особая форма зависимости, как компульсивное сексуальное поведение, часто наблюдается у параноидных, нарциссических, антисоциальных, избегающих, обсессивно–компульсивных личностей, хотя и с разной распространенностью (Raymond et al., 2003). В целом, ассоциация между экстернализационной симптоматикой и РСП является повторяющейся находкой (Sunderland et al., 2020).

Многими авторами РСП относится к непрямым формам самоповреждающего поведения (наряду с рискованным вождением), однако исследования, посвященные изучению соотношения РСП с прямыми видами самоповреждающего поведения (в том числе суицидального), остаются единичными. Например, в исследовании Sohel и соавт. (2022) были выявлены факторы, связанные с РСП и суицидальностью у мигрантов: наличие суицидальные мыслей, незащищенные половые контакты, употребление алкоголя и ПАВ во время сексуальной активности, а также ограниченный доступ к медицинским учреждениям (Sohel et al., 2022). В группах подростков выявлено, что суицидальные мысли чаще возникали у тех, кто имел несколько сексуальных партнеров, раньше начинал половую жизнь, был сексуально активен или смотрел порнографию; было установлено, что и подростки мужского и женского пола с РСП подвержены более высокому риску появления суицидальных мыслей (Maurya et al., 2023). Кроме того, подростки и молодые взрослые, непостоянно использовавшие презерватив, почти в два раза чаще совершали суицидальные попытки, а у тех, кто имел в анамнезе ИППП, число суицидов увеличивалось в два раза. Имеется и двунаправленная связь — суицидальное поведение было определено как значительный маркер РСП, что, возможно, отражает эмоциональное расстройство или пассивную форму самоповреждения среди подростков, склонных к суициду (Houck et al., 2008). В исследовании группы с высокой распространенностью РСП — мужчин, практикующих секс с мужчинами — показано, что 10,6% сообщали о суицидальных мыслях в течение последнего года. РСП наравне с депрессией, тревогой, чувством одиночества и импульсивностью было связано с риском развития суицидальных мыслей. Раннее начало половой жизни (до 13 лет) было связано с РСП, а также употреблением психоактивных веществ, виктимизацией (сексуализированное насилие, кражи, нападения, домашнее насилие) и суицидальными мыслями/попытками среди гетеро- и негетеросексуальных студентов, не использовавших презервативы во время последнего сексуального контакта (Lowry et al., 2017).

Исследования, проведенные в данной области, выявили существенное влияние культуральных факторов, например паттерны, характерные только для некоторых стран. До настоящего времени тема РСП у российских пациентов с непсихотическими психическими расстройствами исследована недостаточно, а вопрос соотношения РСП и суицидальности в данной популяции остается практически неисследованным.

Цель

Целью настоящего исследования явилось получение данных об особенностях личностного профиля пациенток с непсихотическими психическими расстройствами (НППР) и суицидальной идеацией, систематически практикующими незащищенные контакты с малознакомыми партнерами.

Пациенты и методы

Для реализации поставленной цели на базе ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ было проведено исследование в дизайне случай-контроль (пропорция 1: 3). Кейсы и контроли были выбраны из базы ранее проведенного кросс-секционного исследования, посвящённого изучению суицидального поведения у пациентов с НППР. В оригинальное исследование набор участников осуществлялся последовательным образом, то есть были обследованы все обратившиеся за психиатрической помощью пациенты в возрасте 18 лет и старше на предмет наличия у них суицидальных мыслей. Все пациентки в рамках протокола исследования заполнили опросник личностных расстройств для DSM-5 (короткая модифицированная версия) (PID-5-BF+M), ответили на вопросы клинического интервью о самоповреждающем поведении (Self-Injurious thoughts and behaviors — SITBI) и регистрационную карту, включающую социодемографический и биографические разделы. Общими критериями включения в оригинальное исследование были: возраст 18 лет и старше, наличие НППР и суицидальная идеация. Критериями включения в группу «Случай» было сообщение пациентками в ходе полуструктурированного интервью об опыте добровольного вступления в сексуальный контакт без использования барьерной контрацепции с малознакомыми партнерами. В группу контролей вошли пациентки с НППР и суицидальной идеацией, сообщившие об отсутствии у них опыта незащищенных контактов с малознакомыми партнерами. Критериями невключения являлись тяжелые соматические и неврологические заболевания, шизофрения, шизоаффективное расстройство, когнитивный дефицит, а также недостаточные языковые навыки, которые затруднили бы понимание текста информированного согласия, вопросов интервьюера и пунктов самоопросников. Пациентам проводилось психиатрическое интервью, разработанное непосредственно для целей исследования, направленное на выявление социодемографических, биографических, клинических и психологических параметров, ассоциированных с суицидальностью. Диагноз психического расстройства устанавливался психиатром на основании клинического интервью в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) (WHO, 1992). Данные пациентов были внесены в анонимизированном виде в защищенную электронную таблицу. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ. Все пациенты предоставили письменное согласие на участие в исследовании до проведения любых процедур, предусмотренных протоколом исследования. Согласие, предоставленное пациентами для участия в исследовании, содержало пункт о возможности в дальнейшем использования этих данных для других исследований в анонимизированном виде.

Данное исследование явилось первым в своей области. Для получения данных об особенностях личностного профиля пациентов с РСП нами были выбраны

наиболее типичные случаи, то есть те, где РСП являлось повторяющимся видом поведения. Нами не было найдено в специальной литературе данных о точке отсечения (количества эпизодов незащищенных контактов с малознакомыми партнерами, которое позволяло считать данное поведение систематическим), поэтому на основании клинического опыта и предварительного интервью с фокус-группой пациенток был выбран показатель «5 и более сексуальных контактов с малознакомыми партнерами без использования презерватива». В группу сравнения вошли пациенты без опыта РСП. С нашей точки зрения данный подход, при очевидных методологических ограничениях, позволяет уверенно отсечь лиц с единичными случаями РСП, являющихся результатом не столько особенностей личностного профиля, сколько ситуационных влияний. Статистические расчёты проведены в программе jamovi v2.3.17.0 с использованием критериев Фишера, Манна — Уитни, и проведением поправки на множественные сравнения по методу Бенджамини — Хохберга.

Инструменты

Интервью о суицидальных мыслях и поведении (The Self-Injurious Thoughts and Behaviors Interview, SITBI). SITBI представляет собой инструмент, позволяющий оценить наличие, частоту и характеристики суицидальных мыслей, планов, жестов, попыток, а также несуицидального самоповреждения (НССП) (Nock et al., 2007). Данный инструмент продемонстрировал хорошие психометрические свойства и адаптирован на многих языках (Fischer et al., 2014; Zinchuk et al., 2022). SITBI широко используется в различных исследованиях, в т.ч. проведенных в РФ (Евсеев и др., 2022; Zinchuk et al., 2022, 2023, 2024; Kustov et al., 2023).

Шкала реактивной и личностной тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI). STAI представляет собой инструмент, который позволяет оценить уровни реактивной и личностной тревожности. Шкала разработана Ч. Д. Спилбергером и адаптирована в РФ Ю. Л. Ханиным (Spielberger et al., 1983). Шкала была переведена на множество языков, прошла валидацию в различных странах и на различных выборках, ее факторная структура является хорошо изученной и включает в себя 2 фактора (реактивная и личностная тревога) (Stojanović et al., 2020; Oei et al., 1990). Каждая субшкала включает 20 пунктов, для ситуативной тревожности коэффициент альфа Кронбаха составляет –0,89, для личностной тревожности –0,86 (Vergynov et al., 2019)

Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI). BDI представляет собой инструмент для самодиагностики, позволяющий оценить наличие и степень выраженности депрессии. Шкала впервые была опубликована 1961 г. и состоит из 21 пункта, каждый из которых описывает типичные симптомы депрессии (Beck et al., 1961). Опросник переведен на несколько языков и получил распространение по всему миру, а также продемонстрировал хорошие психометрические свойства (Beck et al., 1961, 1988). Каждый пункт оценивается по 4-балльной шкале

Ликерта. Коэффициент альфа Кронбаха для русской версии BDI составил 0,86 (Tarabrina, 2001).

Краткий опросник личностных расстройств для DSM-5 (Personality Inventory for DSM-5 — Brief Form, PID-5-BF+ Modified). Опросник *PID-5-BF+M* представляет собой краткую версию личностного опросника PID-5, предложенного DSM-5 в рамках альтернативной модели расстройств личности. Опросник включает в себя 36 вопросов, которые оцениваются по 4-балльной шкале Ликерта. Вопросы позволяют получить информацию о выраженности патологических черт, включенных в многомерные модели расстройств личности в DSM-5 (First et al., 2015). Опросник переведен на многие языки и активно используется в клинической работе (Krueger et al., 2012; Fossati et al., 2013). Данный опросник был адаптирован на русскоязычной клинической выборке и продемонстрировал хорошую внутреннюю согласованность и 5-факторную структуру (Кустов и др., 2022; Zinchuk et al., 2023). Русская версия модифицированного PID-5-BF была валидирована Зинчуком и соавт. и имеет хорошую внутреннюю согласованность с коэффициентом McDonald›s omega ≥ 0,80 (Zinchuk et al., 2023; Markon et al., 2013; Kustov et al., 2022).

Результаты и обсуждение

В основную группу вошло 72 пациентки с НППР и суицидальными мыслями, сообщившие о РСП (5 и более эпизодов), контрольную группу составили 216 пациенток с НППР и суицидальными мыслями того же возраста (30,0 (24,00–38,00) лет) без опыта РСП. Из демографических характеристик с РСП ассоциирован более низкий уровень образования (пациентки чаще имели неоконченное высшее образование по сравнению с пациентами без РСП) (30,6% vs 18,1%, p = 0,021).

С РСП были ассоциированы ряд клинических параметров. Так, расстройства личности чаще встречались в группе практиковавших РСП (n = 32, 44,4% vs n = 36, 16,7%, p < 0,001). Пациенты с РСП чаще имели более 1 диагноза (n = 11, 15,3% vs n = 13, 6,0%, p = 0,024), более высокие баллы по субшкале личностной тревоги Спилбергера (STAI-t) (67,00 vs 64,00, p = 0,041). Значимых отличий по тяжести депрессии между исследуемыми группами выявлено не было (таб. 1).

Таблица 1. Сравнение группы с РСП и контрольной группы

Возраст (годы)**	Среднее (25–74 перцентиль)/n (%)			p-значение
	Всего (n = 288)	(+) (n = 72)	(–) (n = 216)	
	30,00 (24,00–38,00)	30,00 (24,0–38,00)	30,00 (24,00–38,25)	p = 0,965
Уровень образования*				
Неоконченное среднее	6 (2,1%)	2 (2,8%)	4 (1,9%)	p = 0,021#
Среднее	29 (10,1%)	11 (15,3%)	18 (8,3%)	
Среднее специальное	47 (16,3%)	6 (8,3%)	41 (19,0%)	
Неоконченное высшее	61 (21,2%)	22 (30,6%)	39 (18,1%)	
Высшее	145 (50,3%)	31 (43,1%)	114 (52,8%)	
Трудовая занятость*				
Работающие	131 (45,5%)	32 (44,4%)	99 (45,8%)	p = 0,991
Учащиеся	40 (13,9%)	10 (13,9%)	30 (13,9%)	
Пенсионеры	14 (4,9%)	3 (4,2%)	11 (5,1%)	
Безработные	103 (35,8%)	27 (35,5%)	76 (35,2%)	
Семейное положение*				
Одинокие	133 (46,2%)	28 (38,9%)	105(48,6%)	P = 0,312
В зарегистрированном браке	110 (38,2%)	30 (41,7%)	80 (37,0%)	
Другой тип отношений	45 (15,6%)	14 (19,4%)	31 (14,4%)	
Наличие детей*	89 (30,9%)	27 (37,5%)	62 (28,7%)	p = 0,186
Возраст первого обращения к психиатру**	25,00 (19,00–32,00)	25,00 (15,00–30,00)	25,00 (19,00–32,00)	p = 0,824
Диагнозы*				
Органические расстройства (F06/07)	10 (3,5%)	1 (1,4%)	9 (4,2%)	p = 0,460
Шизотипическое расстройство (F21)	18 (6,3%)	4 (5,6%)	14 (6,5%)	p = 1
Биполярные расстройства (F31)	67 (23,3%)	18 (25,0%)	49 (22,7%)	p = 0,748
Депрессивные расстройства (F32/33)	95 (33,0)	17 (23,6%)	78 (36,1%)	p = 0,060
Тревожные расстройства (F40/41)	43 (14,9%)	7 (9,7%)	36 (16,7%)	p = 0,183
Обсессивно-компульсивное расстройство (F42)	3 (1,0%)	1 (1,4%)	2 (0,9%)	p = 1
Расстройства пищевого поведения (F50)	6 (2,1%)	2 (2,8%)	4 (1,9%)	p = 0,642
Расстройства личности (F60)	68 (23,6%)	32 (44,4%)	36 (16,7%)	p < 0,001#
Множественные психические расстройства	24 (8,3%)	11 (15,3%)	13 (6,0%)	p = 0,024

BDI**	30,00 (23,00–38,00)	30,50 (27,00–39,00)	30,00 (23,00–38,00)	p = 0,286
STAI-s**	64,00 (55,75–70,00)	65,00 (57,00–71,75)	63,00 (55,00–69,00)	p = 0,568
STAI-t**	64,50 (58,0–70,0)	67,00 (60,00–72,00)	64,00 (57,25–70,00)	p = 0,041
Возраст первого сексуального контакта (в годах) **	17,00 (16,00–19,00)	16,00 (15,00–17,25)	18,00 (16,00–19,00)	p < 0,001#
Общее число сексуальных партнеров	7,00 (3,00–17,25)	28,50 (16,50–50,00)	5,00 (3,00–10,00)	p < 0,001#

* — точный критерий Фишера; ** — U-критерий Манна — Уитни;# — статистически значимо после поправки Беньямини — Хохберга; NSSI — несуицидальное самоповреждающее поведение; BDI — шкала депрессии Бека; STAI-S — шкала личностной тревожности Спилбергера — Ханина (ситуативная тревожность), STAI-T — шкала личностной тревожности Спилбергера — Ханина (личностная тревожность)

Крайне важным представляется выявленная ассоциация между РСП с суицидальными попытками (таб. 2). Оба поведенческих феномена (суицидальная активность и РСП) вероятно имеют общие подлежащие факторы, например импульсивность и/или трудности эмоциональной регуляции.

Таблица 2. Параметры суицидального и несуицидального самоповреждающего поведения

	Среднее (25–74 перцентиль)/n (%)			p-значение
	Всего (n = 288)	(+) (n = 72)	(–) (n = 216)	
Возраст начала суицидальных мыслей (лет)**	15,00 (13,00–20,00)	14,00 (12,00–18,25)	15,00 (13,00–20,00)	p = 0,051
Суицидальные попытки в течение жизни*	121 (42,0%)	41 (56,9%)	80 (37,0%)	p = 0,003
Несуицидальные самоповреждения в течение жизни*	181 (62,8%)	46 (63,9%)	135 (62,5%)	p = 0,888

* — точный критерий Фишера; ** — U-критерий Манна — Уитни; NSSI — несуицидальное самоповреждающее поведение;# — статистически значимо после поправки Беньямини — Хохберга

Нами выявлен статистический тренд, состоящий в том, что пациентки с РСП имеют тенденцию развивать суицидальные идеации в более раннем возрасте. Возможно, различия между группами достигнут степени статистической значимости при увеличении выборки. Обращает на себя внимание, что между исследуемыми группами не было разницы по доле лиц, практикующих несуицидальное самоповреждающее поведение (НССП). Обращает на себя внимание высокая распространенность НССП в обеих группах (63,9% vs 62,5%). Эти показатели

существенно превышают как популяционные данные, так и данные по популяции пациентов с депрессией. В исследовании Zinchuk и соавт. (2024), проведенном на выборке российских пациентов, обратившихся за стационарной психиатрической помощью по поводу большого депрессивного расстройства, было установлено, что распространенность НССП составляет 14,1%. При этом среди лиц с высоким суицидальным риском распространенность НССП составила уже 44,6%. Наши данные подтверждают высокую распространенность НССП среди пациентов с суицидальными мыслями, а превышающие предыдущие данные показатели могут быть объяснены меньшим по сравнению с исследованием Zinchuk и соавт. (2024) средним возрастом участниц и ограничением выборки женским полом (оба параметра ранее обнаруживали связь с большей вероятностью НССП). В то же время некоторые из ранее проведенных исследований демонстрировали связь между НССП и различными видами РСП, что требует дальнейшего изучения связи между различными практиками эмоционального регулирования (НССП, РСП) у пациенток с непсихотическими психическими расстройствами (Houck et al., 2008). Пациентов с РСП также отличал ряд параметров, связанных с сексуальным поведением, таких как более ранний возраст первого сексуального опыта (16 лет vs 18 лет, $p < 0,001$), общее число сексуальных партнеров (28,5 vs 5, $p < 0,001$) (таб. 1). Выявленные особенности пациентов с РСП совпадают с данными предшествующих исследований. В исследовании Lowry и соавт. (2017) было также установлено, что лица с более ранним началом сексуальной жизни имеют более высокий риск РСП. В исследовании Meade и соавт. (2006) было установлено, что мужчины сообщили о более высоком среднем количестве сексуальных партнеров (2,6, SD = 3,1) за последние 90 дней по сравнению с женщинами (1,6, SD = 1,6, $p < 0,001$). Данные наблюдения согласуются с тенденциями, наблюдаемыми в России и других регионах. Например, в исследовании Е. Чумакова (2016), показано, что РСП, включая наличие множественных партнеров, широко распространено среди подростков и молодых людей, особенно в группах высокого риска (например, среди потребителей инъекционных наркотиков, маргинализированных групп). Во всем мире аналогичные тенденции наблюдаются в странах с высоким уровнем РСП среди подростков, таких как США и некоторые районы Африки к югу от Сахары.

В настоящем исследовании были выявлены существенные отличия в личностном профиле пациенток с РСП. В данной группе в 4 из 6 доменов (Негативная Аффективность ($p = 0,024$), Антагонизм, Дизингибиция, Психотизм (все $p < 0,001$)) пациентки с РСП имели значимо более высокие показатели (таб. 3). Данная констелляция ранее была выявлена у пациентов кластера В, в особенности ПРЛ (Fowler et al., 2018; Calvo et al., 2016). Это подтверждает связи РСП в нашей выборке с другими параметрами, характерными для ПРЛ (промискуитет, суицидальные попытки, трудности завершения обучения в ВУЗе, высокая психиатрическая

коморбидность), а также с более высокой частотой установки категориального диагноза расстройства личности.

Таблица 3. Баллы по краткому опроснику личностных расстройств для DSM-5 (PID-5-BF+M)

	Среднее (25–74 перцентиль)/n (%)			p-значение
	Всего (n = 288)	(+) (n = 72)	(–) (n = 216)	
Негативная аффективность	3,67 (2,67–4,67)	4,17 (2,92–5,00)	3,67 (2,67–4,67)	p = 0,024
Отстранённость	2,33 (1,33–3,33)	2,33 (1,33–3,33)	2,33 (1,33–3,33)	p = 0,941
Антагонизм	2,17 (1,00–3,33)	3,00 (1,67–4,00)	2,00 (1,00–3,00)	p < 0,001#
Расторможенность	3,00 (2,00–4,00)	3,67 (2,92–4,67)	3,00 (1,67–3,67)	p < 0,001#
Ананкастия	2,33 (1,33–3,33)	2,67 (1,33–3,42)	2,33 (1,33–3,33)	p = 0,647
Психотизм	2,00 (1,00–3,00)	2,67 (1,67–3,67)	2,00 (1,00–3,00)	p < 0,001#

* — U-критерий Манна — Уитни;# - статистически значимо после поправки Беньямини — Хохберга

Полученные в настоящем исследовании результаты убедительно свидетельствуют о том, что пациенток, практикующих РСП в виде повторяющихся незащищенных сексуальных контактов с малознакомыми партнерами, отличает дисгармоничный личностный профиль, который может вносить вклад и в другие неблагоприятные исходы в данной группе (суицидальные попытки, сниженные академические достижения, другие виды РСП). Все это делает актуальным учет показателей личностного профиля при разработке программ превенции инфицирования ИППП среди пациенток с НППР.

Ограничения исследования. Дизайн исследования (случай-контроль на основе ранее собранных данных) не позволяет установить причинно-следственные связи между РСП и рядом выявленных факторов. Требуются дальнейшие проспективные исследования для изучения взаимосвязи этих явлений. Особенности выборки (лица женского пола с суицидальной идеацией и НППР) снижает возможность экстраполяции результатов на другие группы (мужчин, пациентов без суицидальных мыслей, лиц с психотическими расстройствами). Кроме того, выбранные критерии (наличие ≥ 5 незащищённых контактов) могут не охватывать все паттерны РСП, при этом в зоне риска инфицирования ИППП находятся пациенты даже в случае единичного неиспользования барьерной контрацепции с малознакомым партнером. Некоторые ассоциации, не достигшие уровня статистической значимости (пограничные значения), возможно, будут значимы при увеличении числа участников.

Выводы

Повторяющиеся незащищенные сексуальные контакты с малознакомыми партнерами у пациенток с НППР и суицидальной идеацией ассоциированы как с категориальным диагнозом расстройства личности, так и с большей выраженность черт, входящих в патологические личностные домены: Негативная Аффективность, Антагонизм, Дизингибиция и Психотизм. Пациентки с НППР и суицидальной идеацией, практикующие РСП, представляют собой группу риска перехода от суицидальной идеации к совершению попыток. Выявленные особенности должны быть учтены при разработке программ превенции инфицирования ИППП и стратегий предотвращения суицидов среди пациенток с НППР.

Литература

1. Вергунов Е., Николаева Е., Боброва Ю. К вопросу о психометрической надежности некоторых психологических методик. Теоретическая и экспериментальная психология (2019) 12:61–8.
2. Евсеев В., Пешковская А., Бохан Н. и соавт. Скрининговое исследование несуицидальных форм самоповреждающего поведения у лиц призывного возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2021;121(8):54–60.
3. Кустов Г., Зинчук М., Пашнин Е. и соавт. Изучение психометрических характеристик русскоязычной версии опросника PID-5-BF. Психология. 2022 Sep 30;19(3):521–42.
4. Ладная Н., Покровский В., Соколова С. и соавт. Распространение инфекции, вызываемой вирусом иммунного дефицита человека, на территориях Российской Федерации в 2021 г. Эпидемиология и инфекционные болезни Актуальные вопросы. 2022 17 октября; 3_2022:12–8.
5. Тарабрина Н. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб: Питер. (2001) 2:272.
6. Чумаков Е. Психические расстройства и личностные особенности у ВИЧ-инфицированных больных с ранним сифилисом: диссертация кандидата Медицинских наук, ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им.В.М.Бехтерева МЗ РФ, 2016
7. Beck A, Steer R, Carbin M. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. Clinical Psychology Review. 1988 Jan;8(1):77–100.
8. Beck A, Ward C, Mendelson M, et al. An Inventory for Measuring Depression. Archives of General Psychiatry [Internet]. 1961 Jun 1;4(6):561–71.
9. Bégin M, Ensink K, Bellavance K et al. Risky Sexual Behavior Profiles in Youth: Associations With Borderline Personality Features. Frontiers in Psychology [Internet]. 2022 Jan 1;12
10. Bouchard S, Godbout N, Sabourin S. Sexual Attitudes and Activities in Women with Borderline Personality Disorder Involved in Romantic Relationships. Journal of Sex & Marital Therapy. 2009 Mar;35(2):106–21.
11. Calvo N, Valero S, Sáez-Francàs N et al. Borderline Personality Disorder and Personality Inventory for DSM-5 (PID-5): Dimensional personality assessment with DSM-5. Comprehensive Psychiatry. 2016 Oct;70:105–11.
12. Chen, E., Brown M., Lo T. et al. Sexually transmitted disease rates and high-risk sexual behaviors in borderline personality disorder versus borderline personality disorder with substance use disorder. J. Nervous Ment. Dis. 195, 125–129 (2007).

13. Choukas-Bradley S, Nesi J, Widman L et al. The Appearance-Related Social Media Consciousness Scale: Development and validation with adolescents. Body Image. 2020 Jun;33:164–74
14. Ciocca G, Di Stefano R, Collazzoni A et al. Sexual Dysfunctions and Problematic Sexuality in Personality Disorders and Pathological Personality Traits: A Systematic Review. Current Psychiatry Reports. 2023 Feb 4;25(3):93–103.
15. Gebeyehu D, Mulatie M. Risky sexual behavior and its associated factors among patients with severe mental disorder in University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, 2018. BMC Psychiatry. 2021 Jan 21;21(1).
16. Fischer G, Ameis N, Parzer P et al. The German version of the self-injurious thoughts and behaviors interview (SITBI-G): a tool to assess non-suicidal self-injury and suicidal behavior disorder. BMC Psychiatry. 2014 Sep 18;14(1).
17. First M, Reed G, Hyman S et al. The development of the ICD-11 Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines for Mental and Behavioural Disorders. World Psychiatry [Internet]. 2015 Feb;14(1):82–90.
18. Fossati A, Krueger R, Markon K et al. Reliability and Validity of the Personality Inventory for DSM-5 (PID-5). Assessment. 2013 Sep 24;20(6):689–708.
19. Fowler J, Madan A, Allen J et al. Differentiating bipolar disorder from borderline personality disorder: Diagnostic accuracy of the difficulty in emotion regulation scale and personality inventory for DSM-5. Journal of Affective Disorders. 2019 Feb;245:856–60.
20. Hampton M, Chafetz L, Portillo C. Differences in substance-related risk behavior between dual and triple diagnosed severely mentally ill adults. Mental Health and Substance Use. 2012 Feb;5(1):52–63
21. Harned M, Pantalone D, Ward-Ciesielski E et al. The Prevalence and Correlates of Sexual Risk Behaviors and Sexually Transmitted Infections in Outpatients With Borderline Personality Disorder. The Journal of Nervous and Mental Disease. 2011 Nov;199(11):832–8.
22. Houck C, Hadley W, Lescano C, et al. Project SHIELD Study Group. Suicide Attempt and Sexual Risk Behavior: Relationship among Adolescents. Archives of Suicide Research. 2008 Jan 21;12(1):39–49.
23. Krueger R, Derringer J, Markon K, et al. Personality Inventory for DSM-5. PsycTESTS Dataset. 2012.
24. Kustov G, Zinchuk M, Popova S, et al. Factors associated with lifetime history of eating disorder in non-psychotic patients with suicidal ideation. Consort Psychiatr. 2023 Jul 10;4(2):53–63.
25. Lowry R, Dunville R, Robin L et al. Early Sexual Debut and Associated Risk Behaviors Among Sexual Minority Youth. American Journal of Preventive Medicine [Internet]. 2017 Mar 52(3):379–84
26. Maurya C, Muhammad T, Thakkar S. Examining the relationship between

risky sexual behavior and suicidal thoughts among unmarried adolescents in India. Scientific Reports. 2023 May 12;13
27. Markon K, Quilty L, Bagby R et al. The Development and Psychometric Properties of an Informant-Report Form of the Personality Inventory for DSM-5 (PID-5). Assessment. 2013 Apr 23;20(3):370–83.
28. Meade C, Sikkema K. Psychiatric and Psychosocial Correlates of Sexual Risk Behavior among Adults with Severe Mental Illness. Community Mental Health Journal. 2006 Dec 2;43(2):153–69.
29. Nock M, Holmberg E, Photos V et al. Self-Injurious Thoughts and Behaviors Interview: Development, reliability, and validity in an adolescent sample. Psychological Assessment. 2007;19(3):309–17
30. Oei T, Evans L, Crook G. Utility and validity of the STAI with anxiety disorder patients. British Journal of Clinical Psychology. 1990 Nov;29(4):429–32.
31. Raymond N, Coleman E, Miner M. Psychiatric comorbidity and compulsive/impulsive traits in compulsive sexual behavior. Compr Psychiatry. 2003;44(5):370–380.
32. Reid R., Garos, S., Carpenter B. (2011). Reliability, validity, and psychometric development of the Hypersexual Behavior Inventory in an outpatient sample of men. Sex. Addict. Compuls. 18, 30–51.
33. Sansone R, Sansone L. Sexual behavior in borderline personality: a review. Innov Clin Neurosci. 2011 Feb;8(2):14–8.
34. Sansone R, Wiederman M. Borderline personality symptomatology, casual sexual relationships, and promiscuity. Psychiatry (Edgmont). 2009 Mar;6(3):36–40.
35. Schweizer V, Mowen T. Discrimination and Risky Sexual Behavior, Substance Use, and Suicidality among Transgender Individuals. Deviant Behavior. 2020 Oct 29;43(3):1–15
36. Sohel S, Sifullah M, Hossain B et al. Exploring risky health behaviors and vulnerability to sexually transmitted diseases among transnational undocumented labor migrants from Bangladesh: a qualitative study. BMC public health. 2024 May 8;24(1).
37. Stojanović N, Ranđelović P, Nikolić G et al. Reliability and validity of the Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory (STAI) in Serbian university student and psychiatric non-psychotic outpatient populations. Acta Facultatis Medicae Naissensis. 2020;37(2):149–59.
38. Spielberger C. Manual for the State-Trait-Anxiety Inventory: STAI (form Y). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983
39. Sunderland M, Forbes M, Mewton L et al. The structure of psychopathology and association with poor sleep, self-harm, suicidality, risky sexual behavior, and low self-esteem in a population sample of adolescents. Development and Psychopathology. 2020 May 29;33(4):1208–19.
40. Zinchuk M, Avedisova A, Beghi E et al. Risk factors for attempted suicide

in non-psychotic patients with suicidal ideation. Riv Psichiatr. 2024 May-Jun;59(3):109–119.
41. Zinchuk M, Beghi M, Beghi E et al. Non-Suicidal Self-Injury in Russian Patients with Suicidal Ideation. Arch Suicide Res. 2022 Apr-Jun;26(2):776–800.
42. Zinchuk M, Kustov G, Beghi M, et al. Factors Associated with Non-Binary Gender Identity in Psychiatric Inpatients with Suicidal Ideation Assigned Female at Birth: A Case-Control Study. Arch Sex Behav. 2022 Oct;51(7):3601–3612.
43. Zinchuk M, Kustov G, Popova S, Mishin I et al. Functions of nonsuicidal self-injurious behavior in Russian patients with suicidal ideation. Frontiers in public health. 2023 Nov 7;11.
44. Zinchuk M, Kustov G, Bach B et al. Evaluation of a 36-item measure of ICD-11 and DSM-5 personality disorder trait domains and facets in Russian inpatients. Psychological Assessment. 2023 Mar 16.
45. Zinchuk M, Kustov G, Beghi M et al. Suicide risk in patients with a current depressive episode during the COVID-19 pandemic. Frontiers in psychiatry. 2024 Apr 19;15.

БРЕЙНМАКС®



СПОСОБСТВУЕТ[3,4]:

- Улучшению когнитивных функций
- Повышению уровня энергии
- Помогает справиться со стрессом

АНТИОКСИДАНТНОЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

для цитопротекции при хронических нарушениях мозгового кровообращения и астении[1–4]

1. ИМП препарата Брейнмакс® капсулы, РУ № ЛП-007854. ИМП препарата Брейнмакс® ампулы, РУ № ЛП-007988. **2.** Только Брейнмакс® содержит в составе этилметилгидроксипиридина сукцинат и мельдоний. Государственный реестр лекарственных средств. Дата доступа 25.09.2024 г. Патент 020800 B1, Евразийское патентное ведомство. **3.** Танашян М.М. и соавт. Перспективы и возможности терапии пациентов с астеническим синдромом после перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19. Терапевтический архив. 2022; 94 (11). DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201981 **4.** Tanashyan M., et al. Prospective randomized, double-blind placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of neuroprotective therapy using functional brain MRI in patients with post-covid chronic fatigue syndrome. Biomed. Pharmacother. 2023 Dec.; 168: 115723. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115723. Epub. 2023 Oct 18. PMID: 37862966.

Информация предназначена для медицинских работников.
Имеются противопоказания, необходимо ознакомиться с инструкцией.

БРЕЙНМАКС

ПРОМОМЕД

ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090, Москва, проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106. Тел.: 8-495-640-25-28
www.promo-med.ru

ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИЕЙ ПРИ СТРЕССЕ

Д. А. Кирсанова[1], Т. С. Резникова[1], В. Д. Солонинкин[1], Ю. Е. Брызгалова[1], М. С. Зинчук[1], Д. В. Журавлёв[1], М. А. Лебедева[1, 2]

[1] — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

[2] — ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия

Введение

Депрессия остаётся одной из крупнейших медико-социальных проблем современности: по оценке Всемирной организации здравоохранения ею страдают 280 миллионов человек, что соответствует 5% взрослого населения планеты (WHO, 2019). Прогностическое значение расстройства выходит далеко за пределы психического здоровья. Большой депрессивный эпизод увеличивает 10-летний риск сердечно-сосудистой смертности. Даже субклинические формы увеличивают вероятность летального исхода от сердечно-сосудистых причин (Barger et al., 2022). У пациентов с депрессией общая смертность от всех причин, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, вдвое выше, чем у лиц без депрессии. Пациенты с депрессией имеют в 2,8 раза большую вероятность смерти через 12 месяцев после первичного инфаркта миокарда, чем пациенты без депрессии (Khawaja et al., 2009).

Ключевым патофизиологическим механизмом, связывающим депрессию с неблагоприятными соматическими исходами, считается дисбаланс автономной регуляции. Крупный метаанализ 43 работ (2359 пациентов с депрессией и 3547 здоровых испытуемых) продемонстрировал значимое снижение всех базовых показателей вариабельности сердечного ритма, отражающих (в скобках указаны значения Hedges g): общую (SDNN −0,87), парасимпатическую (RMSSD −0,51: HF −0,51) и преимущественно симпатическую (LF −0,34) активность (Wu et al., 2023). Другой метанализ 21 исследования (2250/1982) подтвердил снижение парасимпатических параметров (HF −0,318; RMSSD −0,462) и рост индекса LF/HF (0,195), отражающего преобладание симпатических влияний на сердечный ритм (Koch et al., 2019). Суммарно это указывает на устойчивое снижение парасимпатического и относительное усиление симпатического тонуса, что формирует предпосылки для развития аритмий и ишемического поражения головного мозга.

Хронический стресс также негативно влияет на здоровье мозга и может усугублять описанные нарушения автономной регуляции. Ретроспективный анализ базы из 1362548 пациентов показал, что хронический стресс повышает риск развития когнитивных расстройств, которые также сопровождаются автономной

дисфункцией, в частности — болезни Альцгеймера в 2,45 раза и умеренного когнитивного расстройства в 1,87 раза (Wallensten et al., 2023). Выраженный стресс выявляется у 68,7% пациентов с хроническими соматическими заболеваниями (Santosa et al., 2021).

На уровне нейросетевых механизмов центральная автономная сеть — инсулярная кора, поясная извилина, амигдала, гипоталамус и стволовые структуры — координирует баланс влияния симпатического и парасимпатического отделов (Lamotte et al., 2021). Под действием стресса активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, повышается кортизол, усиливается симпатическая активность и снижается барорефлекторная чувствительность (Goldstein et al., 2021).

Таким образом, депрессия и хронический стресс формируют единый патофизиологический континуум, опосредованный дисфункцией автономной регуляции: снижение модуляции сердечного ритма и чувствительности барорефлекса и относительное преобладание симпатической активности одновременно повышают сердечно-сосудистый и нейродегенеративный риск. Уточнение роли конкретных стрессоров в патогенезе болезней мозга, их длительности и влияния на реактивность центральной автономной сети открывает возможности для таргетной профилактики, направленной на восстановление вегетативного баланса и снижение смертности.

Целью нашей работы было проверить гипотезу о более выраженной сердечно-сосудистой автономной дисфункции у пациентов с депрессией, перенесших за последний год эпизодические или регулярные психотравмирующие стрессовые события.

Методы

Дизайн исследования

Работа выполнена в дизайне одномоментного обсервационного исследования. В основную группу включались пациенты в возрасте от 18 до 45 лет, госпитализированные в ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ, с установленным диагнозом психического расстройства непсихотического уровня, набравшие 20 и более баллов по шкале депрессии Бека (что соответствует уровню от умеренной до тяжелой депрессии) и отметившие в специально разработанном опроснике для скрининга стрессовых событий жизни наличие стрессовой ситуации. Эта же группа разделялась на подгруппы пациентов с эпизодическим и с регулярным стрессом. В качестве группы сравнения и контрольной группы в исследование были включены сопоставимые по полу и возрасту (± 1 год) пациенты с диагнозом непсихотического психического расстройства (НППР), набравшие 20 и более баллов по шкале депрессии Бека, но без стрессовых событий за последние 12 месяцев, также проходившие лечение в нашем центре, а также здоровые испытуемые. Все пациенты проходили осмотры невролога и психиатра, исследование

вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы и подписывали добровольное информированное согласие.

Не включались в исследование пациенты с хроническими соматическими или неврологическими заболеваниями с проявлениями вегетативной недостаточности (например, с сахарным диабетом, последствиями инсульта, демиелинизирующими или онкологическими заболеваниями), с психотическими психическими расстройствами, с эпизодами злоупотребления алкоголя или наркотическими веществами в анамнезе, а также принимающие лекарственные средства с известным вегетотропным эффектом (например, бета-адреноблокаторы или трициклические антидепрессанты).

Оценка вегетативной нервной системы

Оценку автономной регуляции сердечно-сосудистой системы проводили в специально оборудованном кабинете ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ в интервале между 10 и 13 часами. Участников просили воздержаться от курения, употребления алкоголя и кофе, депривации сна, занятий спортом накануне и непосредственно за 2 часа перед исследованием. Все участники не менее 15 минут находились в горизонтальном положении для обеспечения стабилизации параметром гемодинамики перед началом исследования.

На пациенте размещались: три электрода на передней поверхности грудной клетки для регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) и реопневмограммы; пальцевая манжета с фотоплетизмографическим датчиком на проксимальной фаланге II или III пальца левой кисти с целью неинвазивного непрерывного измерения артериального давления (АД) на каждый сердечный удар методом разгруженной артерии Пеназа; плечевая манжета на правой руке для измерения АД с плечевой артерии аускультативным методом по Короткову; назальные канюли для регистрации частоты дыхания ультразвуковым методом (спироартериокардиоритмограф). Исследование включало в себя синхронную регистрацию ЭКГ, АД и частоты дыхания в покое лёжа в течение 5 минут и во время проведения ментального арифметического стресс-теста в течение 5 минут.

Арифметический стресс-тест заключался в последовательном вычитании испытуемым в уме одно- или двузначного числа из трёхзначного числа и озвучивании промежуточного результата по команде исследователя. Пары чисел менялись раз в минуту после оценки исследователем результата вычисления (исследователь сообщал испытуемому о верном ответе или ошибке).

Программное обеспечение аппаратного комплекса в автоматическом режиме определяло R зубцы ЭКГ и выполняло построение динамического ряда кардиоинтервалов. Значения АД на каждый сердечный удар определялись с привязкой к R-зубцам. Перед анализом вариабельности сердечного ритма и систолического артериального давления проводилось детрендирование рядов путём вычитания среднего, а также коррекция артефактов (программное обеспечение Kubios).

Для оценки состояния вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы мы использовали следующие параметры:

1. Параметры вариабельности сердечного ритма (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

1.1. Во временной области:

1.1.1. стандартное отклонение нормальных RR-интервалов (SD-RRI, отражает общую вегетативную активность);

1.1.2. коэффициент вариации RR-интервалов (CV-RRI, отражает общую вегетативную активность).

1.2. В частотной области с помощью авторегрессионного анализа и степенью регрессии 16:

1.2.1. спектральная плотность мощности вариабельности сердечного ритма в низкочастотном диапазоне 0,04–0,14 Гц (LF-RRI, отражает смешанную, преимущественно симпатическую активность);

1.2.2. спектральная плотность мощности вариабельности сердечного ритма в высокочастотном диапазоне 0,15–0,5 Гц (HF-RRI, отражает смешанную, преимущественно парасимпатическую активность);

1.2.3. вегетативный баланс (LF/HF-RRI, отражает преобладание симпатической активности);

1.2.4. общую спектральную плотность мощности вариабельности сердечного ритма в диапазоне 0,04–0,5 Гц (TP-RRI = LF-RRI + HF-RRI, отражает общую вегетативную активность).

1.3 Стресс-индекс (квадратный корень из индекса Баевского) (Баевский и др., 2001; https://www.kubios.com/blog/hrv-analysis-methods/).

2. Вариабельность систолического артериального давления в частотной области с помощью быстрого преобразования Фурье с окном Хэмминга — спектральная плотность мощности в низкочастотном диапазоне 0,04–0,14 Гц (LF-BPsys, отражает симпатическую активность) (Parati et al., 1995).

3. Чувствительность артериального барорефлекса (BRS) определялась с помощью метода последовательностей. Синхронные однонаправленные изменения систолического АД $\geq$ 1 мм рт. ст. и RR-интервалов $\geq$ 4 мс на каждый сердечный удар на протяжении не менее трёх сердечных ударов считались за одну последовательность. Далее, по наклону линейной регрессии всех (как восходящих, так и нисходящих) последовательностей рассчитывалась взаимосвязь изменений RR-интервалов и систолического АД, которая отражает чувствительность артериального барорефлекса и выражается в мс/ мм рт. ст.

Статистический анализ

Для статистического анализа мы использовали IBM SPSS Statistics версии 23. Данные представлены в виде медианы с указанием нижнего и верхнего квартиля

(Q1; Q3). Для качественного сравнения независимых выборок мы применяли критерий Хи-квадрат Пирсона. Для количественного сравнения более двух независимых выборок мы применяли критерий Краскела — Уоллиса, для попарного сравнения — метод Данна с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 56 пациентов с НППР, перенесшие значимые стрессовые события за последние 12 месяцев (основная группа, возраст 26 [21; 34] лет, 40 женщин, 16 мужчин), 37 пациентов с НППР без недавних стрессовых событий (группа сравнения, возраст 26 [21; 33] лет, 30 женщин, 7 мужчин) и 26 здоровых испытуемых (возраст 28 [25; 35] лет, 18 женщин, 8 мужчин).

При сравнении вегетативных параметров трёх групп были выявлены различия в следующих параметрах: ЧСС, стресс-индекс, HF-RRI и LF/HF-RRI в покое, а также ЧСС и LF-RRI при проведении стресс-теста (таб. 1). Остальные параметры не различались между группами. Попарное сравнение параметров показало, что частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое была выше в обеих группах пациентов. Пациенты из группы сравнения имели повышенные значения стресс-индекса, в то время как пациенты из основной группы имели низкие значения HF-RRI, отражающего парасимпатическую регуляцию. При проведении стресс-теста пациенты из группы сравнения имели наиболее высокие значения ЧСС и наиболее низкие значения LF-RRI. Кроме того, пациенты основной группы имели тенденцию к повышению LF/HF-RRI в покое, который отражает уровень вегетативного баланса.

Таблица 1. Вегетативные параметры участников исследования в покое и при проведении ментального стресс-теста (представлены только параметры, различавшиеся при сравнении трёх групп)

Вегетативные параметры	Группы участников исследования			Уровень статистической значимости*			
	Пациенты, перенесшие стрессовые события (n = 56)	Пациенты без стрессовых событий (группа сравнения) (n = 37)	Здоровый контроль (n = 26)	Стресс/ сравнение	Сравнение/ контроль	Стресс/ контроль	Между тремя группами
Покой							
ЧСС, уд/мин	75,7 (66; 85,2)	76,7 (69,3; 87,9)	65,3 (59,3; 72,7)	0,693	< **0,001**	**0,005**	0,001
Стресс-индекс	13,6 (9,18; 19,5)	14,7 (10,1; 19,6)	10,5 (8,13; 14,6)	1,000	**0,049**	0,087	0,039
HF-RRI, мс^2	285 (92; 896)	343 (125; 681)	567 (253; 1787)	1,000	0,079	**0,035**	0,030
LF/HF-RRI	1,31 (0,64; 2,01)	0,64 (0,38; 1,99)	0,85 (0,41; 1,14)	0,074	1,000	0,069	0,022

Стресс-тест							
ЧСС, уд/мин	80,8 (72,8; 95,7)	84,5 (76,6; 96,2)	75,4 (68,5; 86,5)	0,771	**0,024**	0,193	0,029
LF-RRI, мс^2	318 (140; 504)	212 (135; 295)	464 (285; 584)	0,141	**0,003**	0,213	0,004

Примечания: ЧСС — частота сердечных сокращений, стресс-индекс — квадратный корень из индекса Баевского, HF-RRI — спектральная плотность мощности вариабельности сердечного ритма в высокочастотном диапазоне, LF-RRI — спектральная плотность мощности вариабельности сердечного ритма в низкочастотном диапазоне, LF/HF-RRI — показатель, отражающий соотношение между низкочастотным (LF) и высокочастотным (HF) компонентами вариабельности сердечного ритма. Данные представлены в виде медианы (Q1; Q3). * — сравнение трёх групп проводилось по методу Краскела — Уоллиса (последний столбец). Попарное сравнение проводилось с помощью теста Данна с поправкой Бонферрони. Жирным выделены значимые различия при попарных сравнениях ($p < 0,05$)

Затем мы провели анализ вегетативных параметров у подгрупп пациентов с эпизодическими и регулярными стрессовыми событиями в анамнезе (таб. 2).

Таблица 2. Вегетативные параметры пациентов с различными видами воздействия стресса и здорового контроля в покое и при проведении ментального стресс-теста (представлены только параметры, различавшиеся при сравнении трёх групп)

Вегетативные параметры	Группы участников исследования			Уровень статистической значимости*			
	Эпизодический стресс (n = 37)	Регулярный стресс (n = 19)	Здоровый контроль (n = 26)	Эпизодический/ регулярный	Эпизодический/ контроль	Регулярный/ контроль	Между тремя группами
Покой							
ЧСС, уд/мин	75,3 (66,4; 81,8)	77,1 (65,6; 90,2)	65,3 (59,3; 72,7)	1,000	**0,030**	**0,014**	0,007
SD-RRI, мс	32,1 (19,9; 45,1)	25,6 (15; 34)	36,3 (25,5; 49,5)	0,519	0,331	**0,027**	0,031
Стресс-индекс	11,8 (9,04; 17,4)	15,9 (10,3; 22,5)	10,5 (8,13; 14,6)	0,492	0,459	**0,036**	0,042
TP-RRI, мс^2	892 (338; 1692)	632 (267; 919)	1113 (570; 1814)	0,438	0,438	**0,033**	0,038
HF-RRI, мс^2	285 (91; 933)	259 (72; 477)	567 (253;1787)	0,841	0,091	**0,017**	0,014
LF/HF-RRI	1,17 (0,61; 2,08)	1,37 (1,04; 2,01)	0,85 (0,41; 1,14)	1,000	0,130	0,052	0,037
Стресс-тест							
LF-BPsys, мм рт. ст.^{2}	4,53 (2,94; 7,75)	2,86 (1,36; 6,23)	5,98 (3,75; 11,36)	0,141	0,626	**0,010**	0,014

Примечания: ЧСС — частота сердечных сокращений, SD-RRI — стандартное отклонение RR-интервалов, стресс-индекс — квадратный корень из индекса Баевского, TP-RRI — спектральная плотность мощности общей вариабельности сердечного ритма, HF-RRI — спектральная плотность мощности вариабельности сердечного ритма в высокочастотном диапазоне, LF-BPsys — спектральная плотность мощности вариабельности систолического артериального давления в низкочастотном диапазоне, LF/HF-RRI — показатель, отражающий соотношение между низкочастотным (LF) и высокочастотным (HF) компонентами вариабельности сердечного ритма. Данные представлены в виде медианы (Q1; Q3). * — сравнение трёх групп проводилось по методу Краскела — Уоллиса (последний столбец). Попарное сравнение проводилось с помощью теста Данна с поправкой Бонферрони. Жирным выделены значимые различия при попарных сравнениях ($p < 0,05$)

Обе группы имели более высокую ЧСС в покое по сравнению с контролем, но только пациенты с регулярными стрессовыми событиями имели значимое снижение SD-RRI, TP-RRI, HF-RRI, стресс-индекса в покое (рис. 1) и LF-BPsys при проведении стресс-теста (рис. 2), а также демонстрировали тенденцию к повышению LF/HF-RRI в покое.

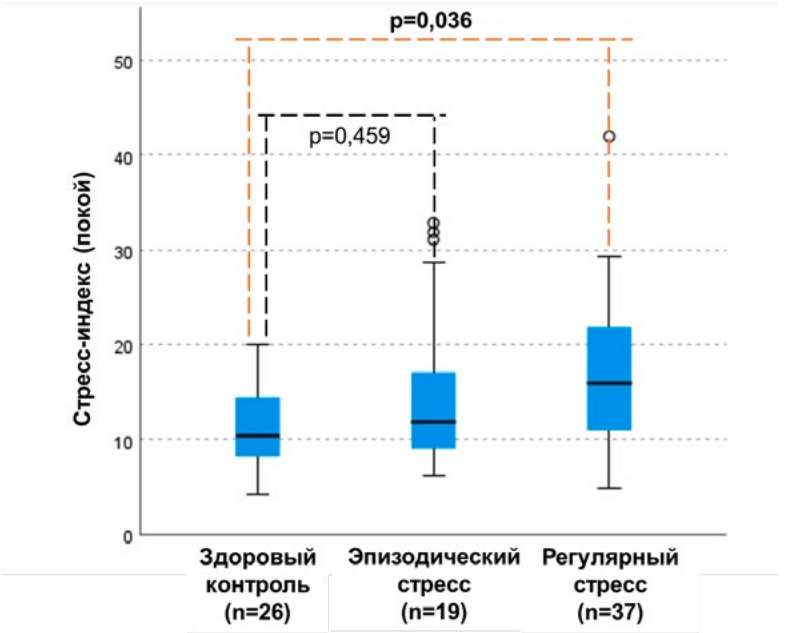


Рис. 1. Стресс-индекс в покое у пациентов с различными видами воздействия стресса и здорового контроля. Попарное сравнение проводилось с помощью теста Данна с поправкой Бонферрони

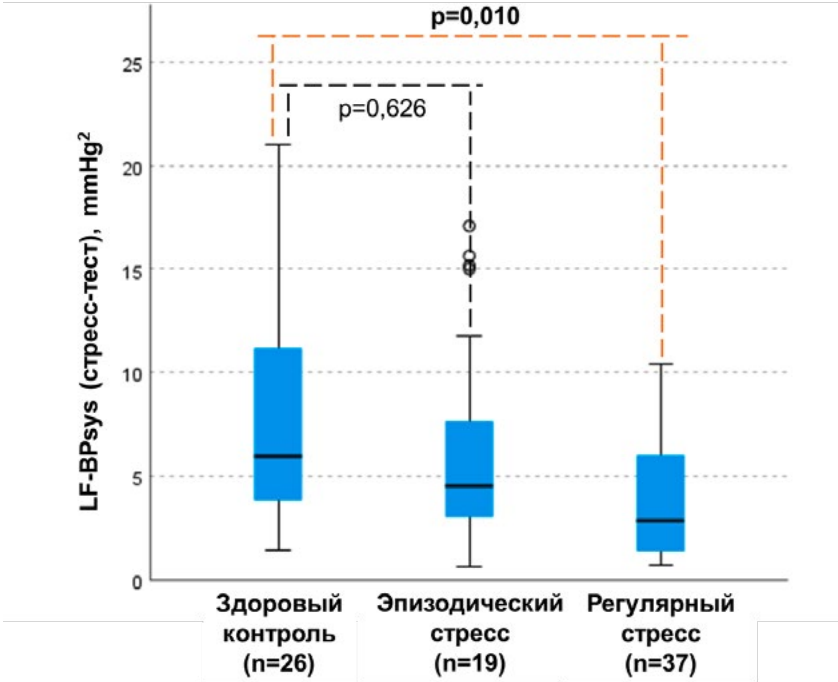


Рис. 2. Спектральная плотность мощности вариабельности систолического артериального давления в низкочастотном диапазоне (LF-BPsys) при проведении ментального стресс-теста у пациентов с различными видами воздействия стресса и здорового контроля. Попарное сравнение проводилось с помощью теста Данна с поправкой Бонферрони

Обсуждение

Мы обнаружили, что уже в покое обе группы пациентов (основная и группа сравнения) характеризуются существенно более высокой ЧСС по сравнению с контролем. Этот факт указывает на стойкую активацию симпатического отдела или недостаточность парасимпатического влияния на сердечный ритм, что согласуется с метааналитическими данными о снижении парасимпатической активности у пациентов с депрессией (Koch et al., 2019).

В то же время попарный анализ автономных параметров выявил, что пациенты из группы сравнения демонстрировали более высокий стресс-индекс в покое и более высокую ЧСС при выполнении стресс-теста по сравнению с контролем, а в основной группе было выявлено более выраженное снижение показателя парасимпатической регуляции (HF-RRI) и наблюдалась тенденция

к преобладанию симпатических влияний на сердечный ритм (LF/HF-RRI), что говорит о сопоставимом значимом негативном влиянии депрессии на состояние автономной регуляции сердечно-сосудистой системы у лиц как перенесших, так и не перенесших значимые стрессовые события за последний год. Отсутствие явных различий в параметрах автономной регуляции между исследуемыми группами, вероятно, может быть обусловлено разнородностью основной группы: в неё были включены пациенты как с эпизодическими, так и с регулярными стрессовыми событиями за последний год.

Действительно, наиболее интересные различия были выявлены при анализе подгрупп пациентов с эпизодическими и регулярными стрессовыми событиями в анамнезе. Несмотря на то, что обе подгруппы пациентов демонстрировали увеличение ЧСС в покое по сравнению с контролем, выраженность автономных нарушений была различной. У лиц, переживавших регулярные стрессовые события, наблюдались наибольшие проявления вегетативной дисфункции: в покое были снижены параметры, отражающие общую (SD-RRI, TP-RRI) и парасимпатическую (HF-RRI) автономную активность, при этом отмечался существенный рост стресс-индекса, а при проведении арифметического стресс-теста — выраженное снижение вариабельности систолического артериального давления (LF-BPsys), чего не наблюдалось у пациентов с эпизодическим стрессом. Эта реакция может свидетельствовать о «ригидности» или об истощении функциональных резервов автономной нервной системы, что проявляется снижением способности к адаптивному ответу на нагрузку и ограниченной вариативностью вазомоторных реакций.

Такие изменения хорошо коррелируют с концепцией аллостатической нагрузки, согласно которой хронический стресс и повторяющиеся стрессоры приводят к последовательному истощению и дисфункции регуляторных систем организма (McEwen, 2017). При хроническом психосоциальном воздействии наблюдается не только постоянная активация симпатической и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, но и истощение парасимпатического компонента, что снижает возможность формирования адекватного ответа на вновь возникающий стресс. Зафиксированное у пациентов с регулярными стрессовыми событиями максимальное повышение стресс-индекса и наибольшее снижение параметров парасимпатической регуляции подтверждает данное предположение и совпадает с современными экспериментальными данными (Lamotte et al., 2021).

Влияние повторяющихся стрессовых эпизодов на функциональное состояние автономной нервной системы у пациентов с депрессией имеет не только патофизиологическое, но и прогностическое значение. Как показано в ряде крупных клинических исследований, хроническое снижение парасимпатической активности и вариабельности сердечного ритма ассоциировано с ростом риска сердечно-сосудистых событий, аритмий и общей смертности (Krittanawong et al., 2023). В целом, обнаруженные нами различия вегетативных параметров

между исследуемыми группами подтверждают важную роль частоты и характера стрессовых событий в формировании автономной дисфункции при депрессии. Наличие регулярных стрессоров приводит к более выраженному снижению вариабельности сердечного ритма и адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы, что должно учитываться при разработке профилактических и лечебных стратегий в данной популяции пациентов. Также эти результаты подчёркивают необходимость глубокого анализа стрессовых воздействий в анамнезе при оценке рисков сердечно-сосудистых и когнитивных осложнений у лиц с депрессивными расстройствами.

Заключение

Изменения вегетативных параметров, отражающие напряжение регуляторных систем организма, выявлены у пациентов с депрессией, как перенесших, так и не перенесших стрессовые события за последние 12 месяцев. Наиболее выраженная вегетативная дисфункция в виде снижения общего уровня модуляции сердечного ритма, повышения стресс-индекса и сниженной вариабельности систолического артериального давления при проведении стресс-теста характерна для пациентов, подверженных регулярному стрессу.

Работа выполнена поддержке АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» (проект № 0602–3/23).

Литература

1. World Health Organization. Depression. 2019. Available at: https://www.who.int/health-topics/depression.
2. Koch C, Wilhelm M, Salzmann S, Rief W, Euteneuer F. A meta-analysis of heart rate variability in major depression. Psychol Med. 2019 Sep;49(12):1948–1957.
3. Barger SD, Struve GC. Association of Depression With 10-Year and Lifetime Cardiovascular Disease Risk Among US Adults, National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2018. Prev Chronic Dis. 2022 May 26;19:210418.
4. Khawaja IS, Westermeyer JJ, Gajwani P, Feinstein RE. Depression and Coronary Artery Disease. Psychiatry (Edgmont). 2009 Jan;6(1):38–51.
5. Wu Q, Miao X, Cao Y, Chi A, Xiao T. Heart rate variability status at rest in adult depressed patients: a systematic review and meta-analysis. Front Public Health. 2023 Dec 19;11:1243213.Goldstein D. Stress and the "extended" autonomic system. Auton Neurosci. 2021 Dec:236:102889.
6. Wallensten J, Ljunggren G, NagerA, et al. Stress, depression, and risk of dementia — a cohort study in the total population between 18 and 65 years old in Region Stockholm. Alzheimers Res Ther. 2023 Oct 2;15(1):161.
7. Santosa A, Rosengren A, Ramasundarahettige C, et al. Psychosocial Risk Factors and Cardiovascular Disease and Death in a Population-Based Cohort From 21 Low-, Middle-, and High-Income Countries. JAMA Network Open. 2021;4(12).
8. Lamotte G, Shouman K, Benarroch E. Stress and central autonomic network. Auton Neurosci. 2021 Nov:235:102870.
9. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J. 1996;17(3):354–381.
10. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation: a critical appraisal. Hypertension. 1995;25(6):1276–1286.
11. McEwen B. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. Chronic Stress (Thousand Oaks). 2017 Apr 10;1:2470547017692328.
12. Krittanawong C, Maitra N, Qadeer Y, at al. Association of Depression and Cardiovascular Disease. Am J Med. 2023 Sep;136(9):881–895.
13. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001;3:108–127.

МЕКСИДОЛ®.

ГРАНИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ



Оригинальный мультимодальный нейроцитопротектор

ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ В ОБЛАСТИ ТЕРАПИИ:

- 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)-(РГ-RU) от 08.02.2023. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол ФОРТЕ таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг ЛП №(000066)-(РГ-RU) от 24.02.2025. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл ЛП №(000107)-(РГ-RU) от 12.12.2023
2. 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
3. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян 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 MEMO). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7–16. https://doi.org/10.17116/jnevro202112111117
4. Завраденко Н.Н., Суворинова 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/jnevro2022122041 75

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.
ООО «Векторфарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов, д. 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50

ВЕКТОРФАРМ

ГЕМОСТАЗ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

М. Д. Чан[1], А. Н. Ясаманова[1], Г. Г. Авакян[1], М. Х. Шурдумова[1, 2], Н. А. Павлов[1, 3]

[1] — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

[2] — ГБУЗ Городская клиническая больница № 31 им. акад. Г. М. Савельевой ДЗМ, Москва, Россия

[3] — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

Введение

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) избирательно ингибируют определенные факторы свертывания, обладают предсказуемым дозозависимым эффектом и назначаются с целью длительной профилактики повторного ишемического события [1]. Это позволяет изучить возможности их эффективности и безопасности при вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта (КЭИ). Однако в доступной научной литературе встречается немного исследовательских работ, посвященных вторичной профилактической терапии тромбообразования ПОАК у пациентов, перенесших КЭИ, и влиянию ПОАК на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз [2, 3].

Цель исследования

Изучение влияния ривароксабана и апиксабана на функцию тромбоцитов и фактор Виллебранда (ФФВ) в раннем восстановительном периоде КЭИ.

Материалы и методы

Проведено проспективное наблюдательное исследование на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ИНН РНИМУ им. Н. И. Пирогова на клинических базах ГКБ № 31 им. академика Г. М. Савельевой ДЗМ и ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ в 2024 г. Протоколы исследования были одобрены локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (№ 238 от 18.03.2024 года).

Всего обследовано 50 пациентов: 20 — в раннем восстановительном периоде КЭИ, которые после выписки из стационара в течение 3 месяцев получали ПОАК: ривароксабан — 10 пациентов (50,0%) — 8 пациентов — в суточной дозе 20 мг, 2 пациента — в дозе 15 мг, апиксабан — 10 пациентов (50,0%) в суточной дозе 10 мг. Средний возраст составил 72,2 ± 7,8 года, мужчин — 8 (40,0%), женщин — 12 (60,0%). Контрольную группу составили 30 пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (ХНМК), среди них 15 человек —

принимающие ПОАК (средний возраст– 73,9 ± 6,9 года, мужчин — 40,0%, женщин — 60,0%; 12 пациентов находились на ривароксабане в суточной дозе 15–20 мг и 3 человека принимали апиксабан в суточной дозе 10 мг, антиагрегантную терапии не принимали), 15 человек — принимающие ПОАК (средний возраст– 73,9 ± 6,9 года, мужчин — 40,0%, женщин — 60,0%; 12 пациентов находились на ривароксабане в суточной дозе 15–20 мг и 3 человека принимали апиксабан в суточной дозе 10 мг, антиагрегантную терапии не принимали), 15 человек — не принимающие ПОАК, средний возраст — 69,0 ± 9,2 года, мужчин — 46,7%, женщин — 53,3%; получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 125 мг в сутки).

Критерии включения пациентов с КЭИ: возраст от 55 до 85 лет, подтвержденный диагноз ИИ кардиоэмболического подтипа.

Критерии включения пациентов с ХНМК: возраст от 55 до 85 лет, со 2-й стадией ХНМК, без перенесённого ИИ.

Критерии исключения: перенесенный геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние в анамнезе и по данным нейровизуализации, наличие злокачественных новообразований, наличие снижения скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м^2, отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам проведена оценка сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на анализаторе АЛАТ-2 («Биола», Россия). Определяли спонтанную агрегацию тромбоцитов (САТ) и индуцированную агрегацию тромбоцитов на аденозиндифосфат (АДФ), ристомицин, арахидоновую кислоту, коллаген и эпинефрин при помощи реагентов «Ренам» (Россия). Также проводился анализ активности фактора Виллебранда (ФФВ), расчет которой осуществлялся в исследуемой плазме с помощью программы AGGR WB (Биола, Россия).

Результаты исследования

В целях сопоставительного сравнения влияния прямых оральных антикоагулянтов на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз (таб. 1) вначале были исследованы между собой две группы. Это — пациенты с ХНМК, получавшие ПОАК (n = 15), и пациенты с ХНМК, не принимающие антикоагулянты (n = 15), которые были сопоставимы по полу и возрасту (p = 0,464 и 0,129, соответственно).

У подавляющего числа пациентов с ХНМК и фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне терапии ПОАК регистрировалась нормальная или сниженная агрегация тромбоцитов на АДФ (93,3%), арахидоновую кислоту (73,3%), коллаген (80,0%) и эпинефрин (80,0%).

Однако в единичном случае сохранялись повышенные значения на АДФ у 6,7% пациентов (81,0%), а также в 26,7% случаях — на арахидоновую кислоту (68,0% [61,0; 76,3]), в 20,0% — на коллаген (61,0% [60,5; 67,0]); в 20,0% — на эпинефрин (73,1% [69,2; 74,1]). На фоне терапии ПОАК высокая ристомицининдуцированная агрегация тромбоцитов регистрировалась чаще, а именно у 33,3% пациентов (69,9% [66,4; 74,0]) и в 20,0% случаев выявлялся повышенный ФФВ (127,5% [123,5; 128,4]).

Таблица 1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у исследуемых групп

Показатели	ХНМК с ФП на терапии ПОАК (n = 15)		ХНМК без ФП без терапии ПОАК (n = 15)		На 3-м месяце КЭИ с ФП на фоне ПОАК (n = 20)		p
САТ%							
⇑	20,0%	1,9 [1,6; 3,2]	26,7%	2,5 [1,7; 2,9]	20,0%	2,2 [1,8; 2,7]	0,858
N	80,0%	0,6 [0,4; 1,1]	73,3%	0,3 [0,1; 1,1]	80,0%	0,7 [0,4; 1,0]	
АДФ%							
⇑	6,7%	81,0	26,7%	60,9 [60,4; 64,0]	10,0%	61,0	0,252
N	40,0%	55,1 [53,2; 55,8]	46,6%	54,0 [53,0; 57,0]	45,0%	56,4 [52,8; 58,2]	
⇓	53,3%	42,6 [33,5; 47,1]	26,7%	40,9 [37,1; 47,5]	45,0%	43,2 [40,8; 48,6]	
Ристомицин%							
⇑	33,3%	69,9 [66,4; 74,0]	46,7%	73,9 [71,0; 74,2]	50,0%	70,3 [66,7; 74,6]	0,361
N	40,0%	54,6 [50,1; 60,0]	33,3%	57,0 [56,3; 58,5]	40,0%	58,2 [54,6; 59,2]	
⇓	26,7%	41,0 [36,3; 47,7]	20,0%	38,0 [30,0; 40,0]	10,0%	47,3	
АК%							
⇑	26,7%	68,0 [61,0; 76,3]	26,7%	67,9 [61,8; 74,3]	10,0%	63,0	0,146
N	73,3%	52,0 [42,3; 58,2]	73,3%	46,0 [9,2; 58,3]	90,0%	43,2 [35,7; 51,6]	
Коллаген%							
⇑	20,0%	61,0 [60,5; 67,0]	13,3%	64,1	5,0%	66,5	0,595
N	26,7%	59,4 [57,5; 60,0]	26,7%	57,1 [52,6; 59,5]	15,0%	56,4 [55,1; 56,7]	
⇓	53,3%	34,0 [21,0; 41,0]	60,0%	32,0 [19,4; 38,7]	80,0%	38,5 [34,0; 43,5]	
Эпинефрин%							
⇑	20,0%	73,1 [69,2; 74,1]	20,0%	67,0 [63,0; 70,5]	15,0%	61,2 [60,2; 63,2]	0,236
N	46,7%	57,1 [53,4; 58,5]	20,0%	55,0 [53,1; 56,4]	50,0%	56,4 [51,8; 57,6]	
⇓	33,3%	35,1 [31,2; 44,8]	60,0%	27,4 [20,6; 33,4]	35,0%	36,5 [18,0; 38,5]	
ФФВ%							
⇑	20,0%	127,5 [123,5; 128,4]	13,3%	133,5	20,0%	132,6 [127,2; 165,7]	0,312
N	53,3%	92,0 [87,6; 103,6]	66,7%	83,4 [82,2; 105,9]	65,0%	99,0 [93,8; 103,1]	
⇓	26,7%	66,1 [60,3; 68,3]	20,0%	66,2 [63,9; 78,0]	15,0%	79,2 [71,3; 79,8]	

Примечания: АК — арахидоновая кислота, ФФВ — фактор Виллебранда, ⇑ — высокое значение, N — нормальное значение, ⇓ — низкое значение.

Среди пациентов, имеющих ХНМК без приема ПОАК в 73,3% случаев также наблюдалась нормальная или пониженная агрегационная активность тромбоцитов на АДФ, коллаген, арахидоновую кислоту и эпинефрин. Примерно у одной четвертой пациентов определялись повышенные показатели на эти индукторы, а именно: на АДФ — у 26,7% (60,9% [60,4; 64,0]); на коллаген — у 13,3% (64,1%); на арахидоновую кислоту — в 26,7% (67,9% [61,8; 74,3]) и на эпинефрин у 20,0% (67,0% [63,0; 70,5]). Однако высокая агрегация тромбоцитов на ристомицин выявлялась у 46,7% пациентов (73,9% [71,0; 74,2]); в 13,3% случаев выявлялась высокая активность ФФВ (133,5%).

Таким образом, как у пациентов ХНМК с ФП, находящиеся на терапии ПОАК, так и у пациентов ХНМК без терапии ПОАК, в 2/3 случаях регистрировались нормальные параметры тромбоцитарного звена гемостаза и интегрального маркёра дисфункции эндотелия. Статистически значимых различий выявлено не было.

В этих исследуемых группах с одинаковой частотой определялись повышенные значения параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

В данной исследовательской работе не анализировалось влияние суточной дозы ривароксабана (20 мг или 15 мг) на показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в связи с небольшим объёмом выборки группы.

У пациентов с КЭИ назначение ПОАК осуществлялось при отсутствии патологии, предрасполагающей к кровотечениям (язвы и эрозии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта). Длительность приёма препаратов составила 3 месяца. Несмотря на терапию ривароксабаном (или апиксабаном), у двух пациентов был диагностирован тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Угрожающих жизни кровотечений и гематом зарегистрировано не было; нарушений функции печени также не зафиксировано. Терапию ривароксабаном (или апиксабаном) не комбинировали с препаратами АСК.

Как видно из таблицы на фоне приёма ПОАК у 80,0% пациентов с КЭИ регистрировалась нормальные значения САТ (0,7% [0,4; 1,0]). У 20,0% пациентов на фоне ПОАК сохранялись ее высокие значения (2,2% [1,8; 2,7]), однако частота встречаемости была ниже, чем у пациентов с ХНМК.

На 3-м месяце после острого ишемического события у 85–95% пациентов на фоне лечения ПОАК выявлялась нормальная, либо сниженная агрегация тромбоцитов: нормальные значения на АДФ наблюдались у 45,0% пациентов (56,4% [52,8; 58,2]) и низкие — в 45,0% (43,2% [40,8; 48,6]), на арахидоновую кислоту — у 90,0% (43,2% [35,7; 51,6]), на коллаген — нормальные показатели у 15,0% (56,4% [55,1; 56,7]) и пониженные у 80,0% (38,5% [34,0; 43,5]); на эпинефрин — нормальные значения в 50,0% (56,4% [51,8; 57,6]) и низкие в 35,0% случаев (36,5% [18,0; 38,5]).

Однако в единичных случаях определялись высокие значения агрегационной способности тромбоцитов на эти индукторы. Так, высокая агрегация тромбоцитов на арахидоновую кислоту и АДФ была установлена у 10,0% пациентов (63,0% и 61,0%, соответственно), на коллаген — в 1 случае (66,5%), на эпинефрин — в 15,0% (61,2% [60,2; 63,2]). У половины пациентов ристомицининдуцированная агрегация тромбоцитов сохранялась на высоких значениях (70,3% [66,7; 74,6]), что наблюдалось чаще, чем в группе пациентов с ХНМК и принимающих ПОАК (33,3% случаев).

На 3-м месяце приёма ПОАК у 20,0% пациентов, перенесших КЭИ, регистрировались высокие показатели ФФВ (132,6% [127,2; 165,7]), что было выше, чем у пациентов с ХНМК и принимающих ПОАК (20,0% случаев; 127,5% [123,5; 128,4]) и у пациентов с ХНМК и не принимающих ПОАК (13,3% случаев).

Выводы

Высокая агрегационная активность тромбоцитов на ристомицин и высокие показатели активности ФФВ могут свидетельствовать о сохранении

протромботического состояния крови. Поэтому своевременная диагностика протромботического состояния крови и назначение оптимальной противотромботической терапии с необходимостью контроля за показателями системы гемостаза, в том числе и сосудисто-тромбоцитарного его компонента, может способствовать профилактике повторного ишемического события. Необходимость назначения дезагрегационной терапии требует лабораторного подтверждения.

Литература

1. Benavente L, Calleja S, de la Vega V, García J, Lahoz CH. Oral anticoagulation in elderly patients as secondary prevention of cardioembolic strokes. Int Arch Med. 2010 Jun 5;3:8. DOI: 10.1186/1755–7682–3–8.
2. Hernandez-Juarez J, Espejo-Godinez HG, Mancilla-Padilla R, Hernandez-Lopez JR, Moreno JAA, Majluf-Cruz K, Moreno-Hernández M, Isordia-Salas I, Majluf-Cruz A. Effects of Rivaroxaban on Platelet Aggregation. J Cardiovasc Pharmacol. 2020 Feb;75(2):180–184. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000770.
3. Nakazaki M, Oka S, Magota H, Kiyose R, Onodera R, Ukai R, Kataoka-Sasaki Y, Sasaki M, Honmou O. Pharmacological Difference Between Platelet Aggregations in Cardioembolic Stroke Patients with Direct Oral Anticoagulants: A Pilot Study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2022 Jul;31(7):106520. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106520.

ПОСТИНСУЛЬТНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ У ДЕТЕЙ

А. А. Кузнецова, А. А. Шехватова, А. В. Левов, В. В. Горев

ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Москва, Россия

Введение

Несмотря на редкую встречаемость, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) у детей может привести к ухудшению качества жизни, нарушению психического и моторного развития и, в последующем, к стойкой инвалидизации [1, 2]. По данным Центра по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков на базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» за 2016–2019 гг. распространённость цереброваскулярных заболеваний составила 5,86–6,69 на 100000 детского населения [3], что почти в 1000 раз реже, чем во взрослой популяции [4]. В педиатрической популяции этиология, клиническая картина, тип инсульта значимо отличается от таковых среди взрослых пациентов. Например, в детском возрасте доля геморрагических инсультов составляет почти половину [3, 5], что влияет на показатели смертности у детей. Развитие клинической симптоматики может быть как острым, так и подострым, или иметь нетипичные симптомы. Именно для детского возраста характерен высокий процент развития эпилептических приступов — до 50% детей развивают фокальные эпилептические приступы в самом дебюте ОНМК [6], а в неонатальном периоде (до 1 месяца жизни) эпилептические приступы в качестве первого симптома могут возникнуть у 88% детей [7]. Одной из актуальных проблем восстановительного периода инсульта является возникновение неспровоцированных эпилептических приступов, что может значимо ограничивать реабилитационный потенциал. После 2010 г. Международной лигой по борьбе с эпилепсией введен термин «острый симптоматический эпилептический приступ», который возникает в результате ответа на острое повреждение мозговой ткани и развивается в течение первых 7 суток от ОНМК [8]. С 8 дня и далее первый неспровоцированный приступ можно считать дебютом постинсультной эпилепсии, так как вследствие структурного повреждения ткани головного мозга риск рецидива эпилептических приступов составляет более 60% [9]. По данным разных исследователей, риск развития ПИЭ у детей после ОНМК варьируется от 5,4% до 41,2% [10], а кумулятивный риск развития ПИЭ в течение 10 лет составляет 33% [11].

Факторы риска развития постинсультной эпилепсии у детей

Для взрослой популяции существует несколько шкал предикторов развития ПИЭ, тогда как для детской популяции разработка шкал затруднительна. Редкая встречаемость ОНМК у детей, собственный опыт специалистов в диагностике и лечении, различный профиль стационаров, где проводятся исследования,

сильно влияет на формирование групп и проведение исследовательской работы. Большинство исследований в педиатрии являются ретроспективными, что также может искажать результаты.

Впервые A. Strzelczyk и соавт. в 2010 г. предложили шкалу PoSERS, которая была основана на исследовании 264 участников старше 18 лет с артериальным ишемическим инсультом (АИИ) и геморрагическим инсультом (ГИ). На основании тяжести, типа и локализации ОНМК разработано несколько критериев, где наибольший вес имеет супратенториальная локализация и внутричерепное кровоизлияние с вовлечением коры головного мозга. Данная шкала демонстрирует чувствительность 70% и специфичность 99,6% [12].

Шкала PoSERS имеет несколько ограничений: небольшое количество пациентов с ПИЭ (17 участников), отличающееся от современного (2010 г.) определение ПИЭ, совместная группа с включением АИИ и ГИ, несмотря на больший вклад ГИ в патогенез формирования глиального рубца, наличия гемосидерина, что может увеличивать процент развития ПИЭ. Позже M. Galovic и соавт. (2018) на основании данных 1200 пациентов, проходивших лечение в Швейцарии, разработали шкалу SeLECT для пациентов с АИИ, которая включает в себя 5 признаков, где основное значение отведено тяжести инсульта и наличию ОСЭП. С помощью этой шкалы можно выявлять группы риска по развитию ПИЭ, что может дать начало исследованиям по профилактическому применению противоэпилептических препаратов [13]. Для взрослых пациентов с геморрагическим инсультом разными исследователями представлены шкалы CAVE [14] и LANE [15], в каждой из которых отмечен возраст младше 65 лет и наличие ОСЭП как фактора риска, а также шкала CAVS, где включено хирургическое вмешательство [16].

Поиск факторов риска у детей ограничен малым количеством пациентов в условиях одного стационара, различными этиологическими факторами, возрастными категориями, оснащенностью и профилем отделений, что приводит к большому разбросу данных исследований. Большинство авторов выделяют следующие значимые предикторы развития ПИЭ: младший возраст (однако границы его размыты [10, 17–21]), структурные изменения коры головного мозга и наличие эпилептических приступов в период от 24 часов до 2 недель [10, 11, 17–24], но большинство публикаций освещают только проблематику АИИ у детей. Систематизация и поиск значимых факторов риска при ГИ у детей труднее вследствие большого количества факторов, которые могут быть независимыми причинами развития ПИЭ, например, артериовенозные мальформации церебральных сосудов [25], кавернозные мальформации [26], повышение внутричерепного давления и развитие отёка головного мозга [27].

Течение постинсультной эпилепсии у детей

Последние десятилетия большое внимание уделяется качеству жизни пациентов всех возрастов. Появляются современные противоэпилептические

препараты, направленные не только на устранение эпилептических приступов, но и на уменьшение побочных эффектов, разрабатываются новые подходы к терапии. Несмотря на все усилия исследователей, около одной трети пациентов с различными формами эпилепсии остаются устойчивыми к терапии [9]. По данным различных исследований с разным профилем стационара и особенностями выборки до половины пациентов детского возраста после ОНМК развивают неспровоцированные эпилептические приступы [10]. Данные по терапии постинсультной эпилепсии ограничены малыми группами, разными сроками катамнеза, принятыми протоколами лечения, возрастным диапазоном применяемых препаратов. Вследствие особенностей раннего детского возраста, а в частности незрелости ГАМК-ергической системы, дебют эпилепсии возможен в виде драматического нарастания частоты эпилептических приступов и трудностей в достижении контроля [28]. Эпилептическая энцефалопатия — грозное осложнение рефрактерных форм эпилепсии преимущественно детского возраста, в результате которой возможно разрушение психических функций с неблагоприятным исходом. Сами по себе структурные изменения головного мозга по последним данным исследований являются самостоятельным предиктором возникновения резистентности к проводимой терапии [29]. При появлении пациента с течением «активной» эпилепсии со структурными изменениями с учётом развивающегося головного мозга следует проводить предхирургическое обследование как можно раньше. Накопленные данные по хирургическому лечению структурной эпилепсии у детей демонстрируют хорошую эффективность раннего вмешательства по контролю над приступами, а также встречается всё больше гипотез о предотвращения когнитивных нарушений у детей [30, 31, 32]. В зависимости от этиологии эпилепсии, выявленного неврологического дефицита, семиологии эпилептических приступов и энцефалографической картины, структурных изменений по данным нейровизуализации и соответствии всех выше указанных критериев, на консилиумах обсуждается выбор хирургического вмешательства. Одной из распространённых операций среди пациентов с постинсультной эпилепсией с однополушарной локализацией кистозно-глиозных изменений является функциональная периинсулярная гемисферотомия (ФПГ) [33]. Принятие решение по дальнейшей тактике терапии — хирургической или консервативной — часто является как предметом дискуссий, так и страхов. Особенностью энцефалографической картины пациентов детского возраста является быстрое формирование паттерна гипсаритмии с инфантильными спазмами без каких-либо латерализационных и локализационных знаков. У детей после формирования доминантного полушария (возраст старше 2–3 лет) оперативное лечение вблизи предполагаемых речевых зон становятся рискованными и затруднительным, так как операции с пробуждением у таких пациентов невозможны.

Хирургическое лечение постинсультной эпилепсии на базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

Материалы и методы

В период с 2020 по 2023 гг. в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» было проведено хирургическое вмешательство у 14 детей с ПИЭ. У всех пациентов отмечался гемипарез, нарушение речевого и моторного развития, все пациенты перенесли ОНМК однополушарной локализации, преимущественно в М1-сегменте средней мозговой артерии. Предоперационное обследование включало длительный (от 1 до 3 суток) ЭЭГ-видеомониторинг по системе 10–20 с регистрацией эпилептических приступов, магнитно-резонансную томографию головного мозга с напряжённостью магнитного поля 1,5 Тл, а также проведение консилиума, в состав которого входили нейрохирурги, эпилептологи, нейрофизиологи и радиологи.

Распределение по полу было одинаковым. Три пациента (21,4%) перенесли ГИ, у 10 детей (71,4%) диагностирован АИИ, а один пациент (7,1%) изначально перенес геморрагический инсульт (ГИ) вследствие разрыва гигантской аневризмы М1-сегмента средней мозговой артерии, что впоследствии привело к развитию АИИ на фоне вазоспазма во время эндоваскулярной операции [34].

Медиана времени между острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и дебютом эпилепсии составила 5,6 месяца (Q1 — Q3: 4–19,8 месяца). Медиана возраста на момент начала эпилептических приступов составила 10 месяцев (Q1 — Q3: 6,25–35,5 месяца). Медиана возраста пациентов во время оперативного вмешательства составила 27 месяцев (Q1 — Q3: 12,3–104 месяца). Медиана времени ожидания хирургического лечения эпилепсии составила 14,5 месяца (Q1 — Q3: 6–66 месяцев). Один из пациентов не соответствовал классическим критериям фармакорезистентности. Среднее количество противоэпилептических препаратов, применяемых в период «активной» эпилепсии, составило 4. У 4 пациентов (28,6%) в анамнезе была зафиксирована неэффективность гормональной терапии. Всем пациентам была проведена функциональная периинсулярная гемисферотомия (ФПГ), при этом преобладающая локализация операции была левосторонней — у 10 пациентов (71,4%).

Результаты

В раннем послеоперационном периоде эпилептические приступы отмечены у 1 пациента (7,1%), которые в течение 2 суток прекратились. У трёх (21,4%) пациентов отмечались инфекционные осложнения, которые регрессировали на фоне стандартной антибактериальной терапии. Летального исхода не было ни одного пациента. У всех пациентов отмечалось транзиторное усугубление

гемипарeза, что потребовало начала реабилитационных мероприятий во время стационарного лечения.

У 2 пациентов (14,3%) развилась гидроцефалия в позднем восстановительном периоде, после дообследования установлена шунтирующая система.

Катамнез составил от 12 до 48 месяцев. Engel 1 класс отмечается у всех 14 пациентов. У всех пациентов родители отмечают улучшение когнитивных навыков в послеоперационном периоде. Три пациента (21,4%) не имеют интеллектуальных нарушений в отдалённом восстановительном периоде. У 13 пациентов (92,9%) через 6–12 месяцев после операции полностью отменена противоэпилептическая терапия, один пациент продолжает получать 2 противоэпилептических препарата вследствие сохранения интериктальной активности по данным ЭЭГ.

Выводы

В нашей выборке пациентов с постинсультной эпилепсией эффективность хирургического лечения составляет 100%, однако катамнез у части пациентов составляет всего 12 месяцев. Пациенты с ПИЭ вследствие обширных структурных изменений (в зоне кровоснабжения М1-сегмента СМА) являются наиболее успешными кандидатами на хирургическое лечение эпилепсии с учётом персистирующего гемипареза, но, несмотря на это, медиана сроков ожидания хирургического лечения составила чуть больше 1 года (14,5 месяцев). Значимой особенностью данного исследования является раннее рассмотрение вариантов хирургического лечения эпилепсии, в том числе у пациентов с левополушарной локализацией структурных изменений до формирования речевых зон.

Литература

1. Yock-Corrales A., Varela-Bulgarelli F., Barboza C., Gutier- rez-Mata A., Mackay M.T., Babl F. Presentation of acute child- hood stroke in a tertiary pediatric emergency department. Pedi- atr. Emerg. Care. 2018; 34(8): 552–7. https://doi.org/10.1097/ PEC.0000000000000918
2. deVeber G.A., Kirton A., Booth F.A., Yager J.Y., Wirrell E.C., Wood E., et al. Epidemiology and outcomes of arterial ischemic stroke in children: The Canadian pediatric ischemic stroke registry. Pediatr. Neurol. 2017; 69: 58–70. https://doi.org/10.1016/j.pediatr-. neurol.2017.01.016
3. Щедеркина И.О. Инсульт и цереброваскулярная патология у детей и подростков. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.
4. Заболеваемость всего населения России в 2020 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. Часть 1. М.; 2021.
5. Broderick J., Talbot G.T., Prenger E., Leach A., Brott T. Stroke in children within a major metropolitan area: the surprising importance of intracerebral hemor- rhage. J. Child Neurol. 1993. N8 (3). P. 250.
6. Mackay MT, Yock-Corrales A, Churilov L, Monagle P, Donnan GA, Babl FE. Differentiating Childhood Stroke From Mimics in the Emergency Department. Stroke. 2016 Oct;47(10):2476–81. doi: 10.1161/ STROKEAHA.116.014179. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27601378; PMCID: PMC5049943.
7. Baldovsky MD, Okada PJ. Pediatric stroke in the emergency department. JACEP Open. 2020; 1: 1578–1586. https://doi.org/10.1002/emp2.12275
8. Beghi E., Carpio A., Forsgren L., Hesdorffer D.C., Malmgren K., Sander J.W., et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. Epilepsia. 2010; 51(4): 671–5. https://doi. org/10.1111/j.1528–1167.2009.02285.x
9. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. М.; 2022. 44.
10. Кузнецова А.А., Щедеркина И.О., Синкин М.В., Горев В.В. Эпилептические приступы и эпилепсия у детей, перенёсших острое нарушение мозгового кровообращения. Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2023; 4(1): 29–42. https://doi. org/10.46563/2686–8997–2023–4–1–29–42 https://elibrary.ru/xaxojw
11. Fox C.K., Glass H.C., Sidney S., Lowenstein D.H., Fullerton H.J. Acute seizures predict epilepsy after childhood stroke. Ann. Neu- 80. rol. 2013; 74(2): 249–56. https://doi.org/10.1002/ana.23916
12. Strzelczyk A, Haag A, Raupach H, Herrendorf G, Hamer HM, Rose-

now F. Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. J Neurol. 2010 Aug;257(8):1322–6. doi: 10.1007/s00415–010–5520–9. Epub 2010 Mar 23. PMID: 20309571.

13. Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, Felbecker A, Siebel P, Conrad J, Evers S, Winklehner M, von Oertzen TJ, Haring HP, Serafini A, Gregoraci G, Valente M, Janes F, Gigli GL, Keezer MR, Duncan JS, Sander JW, Koepp MJ, Tettenborn B. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. Lancet Neurol. 2018 Feb;17(2):143–152. doi: 10.1016/S1474–4422(17)30404–0. PubMed PMID: 29413315.
14. Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, Putaala J, Sipi T, Mustanoja S, Sairanen T, Curtze S, Satopää J, Roivainen R, Kaste M, Cordonnier C, Tatlisumak T, Meretoja A. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. Stroke. 2014 Jul;45(7):1971–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004686. Epub 2014 May 29. PMID: 24876089.
15. Wang Y, Li Z, Zhang X, Chen Z, Li D, Chen W, Gu J, Sun D, Rong T, Kwan P. Development and validation of a clinical score to predict late seizures after intracerebral hemorrhage in Chinese. Epilepsy Res. 2021 May;172:106600. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106600. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33721707.
16. Kwon SY, Obeidat AZ, Sekar P, Moomaw CJ, Osborne J, Testai FD, Koch S, Lowe MR, Demel S, Coleman ER, Flaherty M, Woo D. Risk factors for seizures after intracerebral hemorrhage: Ethnic/Racial Variations of Intracerebral Hemorrhage (ERICH) Study. Clin Neurol Neurosurg. 2020 May;192:105731. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105731. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32062309; PMCID: PMC7183434.
17. Marchi A, Pennaroli D, Lagarde S, McGonigal A, Bonini F, Carron R, Lépine A, Villeneuve N, Trebuchon A, Pizzo F, Scavarda D, Bartolomei F. Epileptogenicity and surgical outcome in post stroke drug resistant epilepsy in children and adults. Epilepsy Res. 2019 Sep;155:106155. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.106155. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31252221.
18. Fox CK, Mackay MT, Dowling MM, Pergami P, Titomanlio L, Deveber G; SIPS Investigators. Prolonged or recurrent acute seizures after pediatric arterial ischemic stroke are associated with increasing epilepsy risk. Dev Med Child Neurol. 2017 Jan;59(1):38–44. doi: 10.1111/dmcn.13198. Epub 2016 Jul 16. PMID: 27422813; PMCID: PMC7007772.
19. Fox CK, Jordan LC, Beslow LA, Armstrong J, Mackay MT, deVeber G. Children with post-stroke epilepsy have poorer outcomes one year after stroke. Int J Stroke. 2018 Oct;13(8):820–823. doi: 10.1177/1747493018784434. Epub 2018 Jun 29. Erratum in: Int J Stroke. 2018 Oct;13(8):881. PMID: 29956597; PMCID: PMC7006892.

20. López-Espejo M, Hernández-Chávez M, Huete I. Clinical and radiological risk factors for poststroke epilepsy in childhood. Epilepsy Behav. 2018 Nov;88:113–116. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.08.012. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30253308.
21. Кузнецова А.А., Щедеркина И.О., Левов А.В., Соловьев В.Б., Лившиц М.И., Кессель А.Е., Петрякина Е.Е. Эпилепсия и пароксизмальные состояния у детей и подростков с нарушением мозгового кровообращения. Московская медицина 2020; декабрь: 84–85
22. Myint PK, Staufenberg EF, Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. Postgrad Med J. 2006 Sep;82(971):568–72. doi: 10.1136/pgmj.2005.041426. PMID: 16954451; PMCID: PMC2585721.
23. Polat İ, Yiş U, Ayanoğlu M, Okur D, Edem P, Paketçi C, Bayram E, Hız Kurul S. Risk Factors of Post-Stroke Epilepsy in Children; Experience from a Tertiary Center and a Brief Review of the Literature. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021 Jan;30(1):105438. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105438. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33197802.
24. Hsu CJ, Weng WC, Peng SS, Lee WT. Early-onset seizures are correlated with late-onset seizures in children with arterial ischemic stroke. Stroke. 2014 Apr;45(4):1161–3. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004015. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24595587.
25. Prablek M, LoPresti MA, Du R, Lam S. Arteriovenous Malformations-Associated Epilepsy in Pediatrics. Childs Nerv Syst. 2021 Jul;37(7):2261–2268. doi: 10.1007/s00381–021–05170–3. Epub 2021 Apr 25. PMID: 33895871.
26. Narita M, Miyairi Y, Motobayashi M, Chiba A, Inaba Y. Incidence of Cerebral Cavernous Malformation-Related Epilepsy in Children: A Single Center Survey. Cureus. 2023 Apr 26;15(4): e38178. doi: 10.7759/cureus.38178. PMID: 37252508; PMCID: PMC10220326.
27. Beslow LA, Abend NS, Gindville MC, Bastian RA, Licht DJ, Smith SE, Hillis AE, Ichord RN, Jordan LC. Pediatric intracerebral hemorrhage: acute symptomatic seizures and epilepsy. JAMA Neurol. 2013 Apr;70(4):448–54. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.1033. PMID: 23392319; PMCID: PMC3640376.
28. Auvin S. Pathophysiology of Seizures in the Developing Brain. Pellock's Pediatric Epilepsy 2017; 3–20. doi 10.1891/9781617052439.0001
29. Sone D. Making the Invisible Visible: Advanced Neuroimaging Techniques in Focal Epilepsy. Front Neurosci. 2021 Jul 27;15:699176. doi: 10.3389/fnins.2021.699176. PMID: 34385902; PMCID: PMC8353251.
30. Braun, K. P. J., & Cross, J. H. (2018). Pediatric epilepsy surgery: the earlier the better. Expert Review of Neurotherapeutics, 18(4), 261–263. https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1455503

31. Cross JH, Reilly C, Gutierrez Delicado E, Smith ML, Malmgren K. Epilepsy surgery for children and adolescents: evidence-based but underused. Lancet Child Adolesc Health. 2022 Jul;6(7):484–494. doi: 10.1016/S2352–4642(22)00098–0. Epub 2022 May 12. PMID: 35568054.
32. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, Guerrini R, Mathern GW; International League against Epilepsy, Subcommission for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. Epilepsia. 2006 Jun;47(6):952–9. doi: 10.1111/j.1528–1167.2006.00569.x. PMID: 16822241.
33. Козлова А.Б., Воробьев А.Н., Гриненко О.А., Буклина С.Б., Нагорская И.А., Меликян А.Г., Архипова Н.А., Сорокин В.С., Леменева Н.В., Савин И.А., Пронин И.Н., Кушель Ю.В. Гемисферэктомия в лечении симптоматической эпилепсии у детей. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2016;80(3):1324.
Kozlova AB, Vorob'ev AN, Grinenko OA, Buklina SB, Nagorskaia IA, Melikian AG, Arkhipova NA, Sorokin VS, Lemeneva NV, Savin IA, Pronin IN, Kushel' Iu V. Hemispherectomy in the treatment of pediatric symptomatic epilepsy of children. Burdenko's Journal of Neurosurgery. 2016;80(3):1324. (In Russ., In Engl.) https://doi.org/10.17116/neiro201680313–24
34. Кузнецова А.А., Щедеркина И.О., Лившиц М.И. и др. Геморрагический инсульт и постинсультная эпилепсия у детей. Индивидуальный подход при выборе тактики ведения на примере клинического наблюдения // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2021. № 1. С. 22–34.

ПРОГНОЗ И ИСХОДЫ ПЕРВОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО СУДОРОЖНОГО ПРИСТУПА

О. А. Тихонова, Ф. К. Ридер

ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

Изучение прогноза и исходов первого приступа представляет собой актуальное направление исследований и имеет важное клиническое значение для определения стратегии ведения пациентов. За последние десятилетия определение эпилепсии претерпело изменения, и в ряде случаев диагноз эпилепсии может быть поставлен после единичного неспровоцированного приступа (НСП) с высоким риском возникновения второго приступа — более 60% (Fisher R. S. et al., 2014; Catania C. et al., 2025). Этот сдвиг подчеркивает важность ранней и точной прогностической оценки для своевременного принятия решений о лечении и снижения заболеваемости и смертности (Neligan A. et al., 2023; Krumholz A. et al., 2015). Следует также подчеркнуть, что социальные и клинические последствия впервые возникших приступов ухудшаются из-за высокой частоты рецидивов (от 21% до 50% в течение двух лет), а также из-за повышенного риска смертности, особенно при острых симптоматических приступах — ОСП (Berg A. T. et al., 2008; Lindsten H. et al., 2000).

Прогноз и предикторы повторного рецидива приступов

Были проведены исследования на небольших когортах, показавшие значительное увеличение риска рецидива приступов у взрослых пациентов с факторами риска, такими как повреждение головного мозга вследствие черепно-мозговой травмы, инсульта или инфекций центральной нервной системы (ЦНС). Так, по данным A. M. Haltiner и соавт. (1997) в когорте из 63 пациентов с черепно-мозговой травмой средней и тяжёлой степени, у которых развился поздний посттравматический судорожный приступ (более чем через 7 дней после травмы), риск повторного НСП составил 47% через один месяц, 69% — через шесть месяцев, 82% — через год и около 86% — через два года.

Как показали исследования D. C. Hesdorffer и соавт. (2009), риск повторного НСП в течение 10 лет составил 71,5% (95% ДИ: 59,7–81,9%) у пациентов, перенесших инсульт, 46,6% (95% ДИ: 30,4–66,3%) — у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) и 63,5% (95% ДИ: 21,2–98,6%) — у лиц с инфекцией ЦНС. В этой популяции у 65% пациентов в течение 10 лет развился последующий НСП. В частности, благодаря данным этого исследования были получены доказательства, подтверждающие риск, лежащий в основе новых диагностических критериев эпилепсии 2014 года.

Согласно определению, предложенному R. S. Fisher и соавт. (2014), клинический диагноз эпилепсии может быть установлен уже после одного НСП у лиц, у которых

оценка риска повторного приступа превышает 60%. Однако в ряде исследований, проведённых на выборках пациентов с более, чем одним приступом, риск повторного приступа составлял около 60% через 2 года (Marson A. et al., 2005) и 85% через 10 лет (Lawn N. et al., 2015), что выше показателя рецидива, указанного в новом определении. Таким образом, высокий риск рецидива, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе подтверждает твердую обоснованность принятых критериев, однако недостаточность данных о специфических факторах риска и их взаимодействии, что ограничивает точность прогнозирования.

Для оценки клинической применимости критериев диагностики эпилепсии — наличия одного неспровоцированного приступа при вероятности рецидива, сопоставимой с риском после двух приступов в течение 10 лет — рабочая группа PRO-LONG (Beretta S. et al., 2017) провела ретроспективное исследование с минимальным сроком наблюдения 10 лет. В результате исследования было выявлено, что вероятность возникновения второго приступа составила 34,2% через 1 год после постановки диагноза, 42,1% — через 2 года, 66,5% — через 5 лет, 83,6% — через 10 лет и 89,1% — через 15 лет. У 17 пациентов (11,2%) рецидивов приступов не было до конца периода наблюдения (медианная продолжительность периода наблюдения — 16 лет).

По данным недавно опубликованного метаанализа A. Neligan и соавт. (2023), риск рецидива НСП у взрослых в течение первых 6 месяцев оценивается в 25% (95% ДИ: 19–30%, $I^2 = 88\%$), через 1 год — 35% (95% ДИ: 31–38%, $I^2 = 64\%$), через 2 года — 41% (95% ДИ: 37–44%, $I^2 = 58\%$) (достоверность доказательств — умеренная). У детей риск рецидива был несколько выше и в течение первых 6 месяцев составляет 30% (95% ДИ: 23–37%, $I^2 = 95\%$), через 1 год — 38% (95% ДИ: 31–44%, $I^2 = 90\%$), через 2 года — 45% (95% ДИ: 36–54%, $I^2 = 95\%$). За пределами этих временных рамок оценить риск рецидива не представлялось возможным, так как большинство включенных в обзор исследований были краткосрочными и у детей более неоднородными, чем у взрослых. Достоверность доказательств была сочтена умеренной. Авторам, несмотря на умеренную достоверность доказательств, в основном связанную с клинической и методологической неоднородностью, удалось представить сводные оценки вероятного риска повторения приступов через шесть месяцев, один год и два года как для детей, так и для взрослых: 27% (95% ДИ: 24–31%) через шесть месяцев, 36% (95% ДИ: 33–40%) — через год и 43% (95% ДИ: 37–44%) — через два года. Тем не менее, в своем выводе они подчеркнули, что им не удалось получить достаточной информации о риске рецидивов в долгосрочной перспективе, особенно через 10 лет после возникновения НСП.

Острые симптоматические приступы (ОСП) встречаются с частотой, сопоставимой с неспровоцированными приступами. Несмотря на различия в этиологии и прогнозе, в ряде исследований ОСП и НСП не выделялись отдельно и были включены в категорию «эпилепсия» (Placencia et al., 1992; Luhdorf et al., 1986). Известно, что риск повторного ОСП в течение жизни составляет от 3 до 10%

(Beghi E. et al., 2010). Этиология ОСП достаточно хорошо описана и находится в тесной временной связи с провоцирующим фактором.

Как показывают долгосрочные наблюдения, у пациентов, перенесших вирусный энцефалит, 20-летний риск развития НСП составляет 22% при наличии ОСП и около 10% при отсутствии ОСП. При бактериальном менингите аналогичные показатели составляют 13% и 2,4% соответственно. У пациентов с асептическим менингитом 20-летний риск неспровоцированных приступов (2,1%) соответствует популяционному уровню (Annegers J. F. et al., 1988).

При отсутствии достоверных предикторов повторных приступов, лечащий врач не располагает достаточными данными для того, чтобы на момент первого приступа определить пациентов, у которых вероятность последующих эпизодов будет сопоставима с общим риском рецидива после двух НСП. Взрослым с первым неспровоцированным приступом следует разъяснить, что риск рецидива наиболее высок в первые 2 года после приступа.

Известно, что риск рецидива выше у пациентов с первым ночным приступом по сравнению с теми, у кого приступ возник в состоянии бодрствования (Bora I. et al., 1995). Считается правомерным установить диагноз эпилепсии и начать лечение после единственного НСП, возникшего более чем через месяц после ОНМК (Fisher R. S. et al., 2014). Поиск достоверных предикторов постоянно ведется и их список пополняется.

По данным S. Beretta и соавт. (2017), фокальные приступы и наличие неврологического дефицита были единственными значимыми предикторами для установки диагноза «эпилепсии» после первого приступа, в то время как результаты нейровизуализации, межприступные изменения по ЭЭГ, а также другие известные прогностические факторы не показали статистической значимости при отдельном анализе. Достоверной разницы по полу, возрасту на момент постановки диагноза, этиологии, первой регистрации ЭЭГ и нейровизуализации не отмечалось. Проспективные исследования показали, что спайк-волновые разряды на ЭЭГ ассоциированы с 50% риском рецидива в течение 18 месяцев после первого НСП (Chen T. et al., 2016). По данным C. E. Crocker и соавт. (2017) фокальные приступы, по сравнению с генерализованными, с большей вероятностью указывают на структурную этиологию, даже при внешне нормальной нейровизуализации, и связаны с повышенным риском рецидива. Согласно клиническим рекомендациям, утверждённым приказом Минздрава РФ (https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/741_6), после первого приступа рекомендуется проведение КТ/МРТ головного мозга и ЭЭГ с целью дифференциальной диагностики, выявления структурных изменений и установления этиологического фактора приступа.

Таким образом, на сегодняшний день определен ряд клинически значимых факторов повышенного риска повторного приступа после впервые развившегося НСП: структурные поражения мозга, эпилептиформная активность на ЭЭГ, изменения по данным нейровизуализации и ночной первый приступ.

Влияние раннего начала терапии на повторный рецидив приступов и исходы

Несмотря на многочисленные исследования, по-прежнему нет единого мнения относительно частоты рецидивов после впервые развившегося приступа, оптимальных сроков начала терапии противосудорожными препаратами и долгосрочных исходов (Beghi E. et al., 1993; Berg A. T. et al., 2008; Assarzadegan F. et al., 2015). У взрослых с первым НСП немедленная терапия противосудорожными препаратами по сравнению с отсутствием лечения снижает абсолютный риск рецидива на 35% (95% ДИ: 23–46%) в течение первых 2 лет (Krumholz A. et al., 2015), но может ухудшить качество жизни (Jacoby A. et al., 2007).

Согласно Кокрейновскому метаанализу (Leone M. A. et al., 2021), существуют противоречивые данные относительно преимуществ немедленного начала терапии по сравнению с отсроченным. Было определено, что вероятность рецидива приступов через 1 год и 5 лет была ниже в первой группе пациентов, однако немедленная терапия после первого приступа сопряжена с более высоким риском нежелательных явлений и нет данных о ее влиянии на снижение смертности от эпилепсии и долгосрочный прогноз.

Таким образов, решение о назначении противосудорожной терапии после первого приступа требует взвешенной оценки риска повторного НСП и развития эпилепсии с потенциальными побочными эффектами терапии, с учетом коморбидных состояний и предпочтений пациента, и в большинстве случаев ПЭП после первого НСП не назначаются.

Исходы первого приступа

Исследования смертности после ОСП и первого НСП немногочисленны. Известно, что пациенты с первым приступом подвержены повышенному риску смерти, на который значимо влияют возраст, тип приступа и его этиология, а в случае возникновения эпилептического статуса — его продолжительность (Hauser W. A., Beghi E. et al., 2008). Стандартизированный коэффициент смертности (SMR) варьирует от 2,5 до 4,1, с более высокими показателями смертности у молодых пациентов и пациентов с ОСП, что сопоставимо с показателями смертности взрослых пациентов с установленной эпилепсией (SMR = 2,05) (Mohanraj R. et al., 2006). В обсервационном исследовании G. S. Bell и соавт. (2016) у пациентов с однократным НСП коэффициент смертности составил 2,65 (95% ДИ: 2,23–3,15). Среди пациентов с однократным НСП, отсутствием приступов после первого года наблюдения и наблюдавшихся более двух лет SMR составил 1,86 (95% ДИ: 1,40–2,46).

В исследовании D. C. Hesdorffer и соавт. (2009) оценивалась смертность у пациентов с ОСП и НСП, с учетом этиологии: инсульт, ЧМТ и инфекции ЦНС. Первый ОСП был связан со значительно более высоким риском 30-дневной

смертности по сравнению с НСП (21,4% [95% ДИ: 16,9–26,9%] против 3,4% [95% ДИ: 1,4–7,9%], p < 0,001), что в 6,9 раз выше риска смерти в течение 30 дней по сравнению с пациентами с НСП. Среди пациентов с НСП, перенесших инсульт, 30-дневная смертность составила 5,0%. Среди выживших в течение 30 дней 10-летняя смертность была сопоставима между группами (ОР 1,0; 95% ДИ: 0,7–1,5), но варьировала по этиологии: 71,6% — при инсульте, 28,1% — при ЧМТ и 0% — при инфекциях ЦНС.

Предварительные результаты собственных наблюдений

В настоящее время на базе ГБУЗ НПЦ им. Соловьева совместно с ГБУ ССиНМП им. А. С. Пучкова при поддержке Департамента здравоохранения г. Москвы проводится ретроспективное когортное исследование последовательных случаев вызовов бригады СМП в связи с развитием судорожных приступов и иных пароксизмальных состояний за 2019 год (с 01.01.2019 по 31.12.2019). В настоящее время проанализированы 2259 пациентов в связи с развившимися первыми ОСП и НСП, потребовавшими вызова бригады СМП в связи с развитием генерализованных судорожных приступов. Доля мужчин была достоверно выше во всех группах, при этом мужчины были моложе (p < 0,001). Этиология первых приступов оставалась неизвестной более чем в половине случаев. После предварительной оценки обработанных данных, вероятность развития эпилепсии после первого НСП в течение первого года составила 2,4%, при этом у большинства пациентов с НСП в анамнезе были опухоли головного мозга. Вероятность развития эпилепсии после ОСП в течение первого года составила 5,7%, также была выявлена тенденция к большему риску развития эпилепсии после ОСП в молодом возрасте. Коэффициент летальности в течение года и 3 лет после ОСП был выше в сравнении с НСП. По предварительной оценке предикторов смерти (после НСП и ОСП), в течение года и 3 лет было наличие ОНМК в анамнезе и старший возраст, однако при коррекции на возраст ОНМК в анамнезе достоверно не был значимым. У лиц мужского пола с данными о злоупотреблении алкоголем в анамнезе были выявлены высокие показатели 3-летней смертности.

Литература

1. Айвазян С. О. и др. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Москва. Министерство здравоохранения Российской федерации, 2022., https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/741_6
2. Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. Neurology. 1988 Sep;38(9):1407–10
3. Assarzadegan F, Tabesh H, Hesami O, Derakhshanfar H, Beladi Moghadam N, Shoghli A, Beale AD, Hosseini-Zijoud SM. The Role of Antiepileptic Treatment in the Recurrence Rate of Seizures After First Attack: A Randomized Clinical Trial. Iran J Child Neurol. 2015 Spring;9(2):46–52.
4. Beghi E, Ciccone A. Recurrence after a first unprovoked seizure. Is it still a controversial issue? First Seizure Trial Group (first). Seizure. 1993 Mar;2(1):5–10.
5. Beretta S, Carone D, Zanchi C, Bianchi E, Pirovano M, Trentini C, Padovano G, Colombo M, Cereda D, Scanziani S, Giussani G, Gasparini S, Bogliun G, Ferrarese C, Beghi E; PRO-LONG Study Group. Long-term applicability of the new ILAE definition of epilepsy. Results from the PRO-LONG study. Epilepsia. 2017 Sep;58(9):1518–1523.
6. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, Tomson T, Hauser WA. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. Epilepsia. 2010 Apr;51(4):671–5.
7. Bell GS, Neligan A, Giavasi C, Keezer MR, Novy J, Peacock JL, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW. Outcome of seizures in the general population after 25 years: a prospective follow-up, observational cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Aug;87(8):843–50.
8. Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. Epilepsia. 2008;49 Suppl 1:13–8.
9. Bora I, Seçkin B, Zarifoglu M, Turan F, Sadikoglu S, Ogul E. Risk of recurrence after first unprovoked tonic-clonic seizure in adults. J Neurol. 1995 Feb;242(3):157–63.
10. Catania C., Bernasconi-Xhepa S. & Seeck M. First-time unprovoked seizures in adults: when and how to treat. 2025 Clin Epileptol 38, 29–36.
11. Chen T, Si Y, Chen D, et al. The value of 24-h video-EEG in evaluating recurrence risk following a first unprovoked seizure: a prospective study. Seizure 2016; 40:46–51
12. Crocker CE, Pohlmann-Eden B, Schmidt MH. Role of neuroimaging in first seizure diagnosis. Seizure. 2017 Jul;49:74–78.
13. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014 Apr;55(4):475–82.

14. Haltiner AM, Temkin NR, Dikmen SS. Risk of seizure recurrence after the first late posttraumatic seizure. Arch Phys Med Rehabil. 1997 Aug;78(8):835–40.
15. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. Epilepsia. 2009 May;50(5):1102–8.
16. Jacoby A, Gamble C, Doughty J, Marson A, Chadwick D; Medical Research Council MESS Study Group. Quality of life outcomes of immediate or delayed treatment of early epilepsy and single seizures. Neurology. 2007 Apr 10;68(15):1188–96.
17. Kanner AM. To Treat or Not to Treat…Is it Still the Question? Epilepsy Currents. 2007;7(6):154–156.
18. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA, Liferidge AT, Martello JP, Kanner AM, Shinnar S, Hopp JL, French JA. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2015 Apr 21;84(16):1705–13.
19. Leone MA, Giussani G, Nevitt SJ, Marson AG, Beghi E. Immediate antiepileptic drug treatment, versus placebo, deferred, or no treatment for first unprovoked seizure. Cochrane Database Syst Rev. 2021 May 4;5(5): CD007144.
20. Lindsten H, Nyström L, Forsgren L. Mortality risk in an adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure: a population-based study. Epilepsia. 2000 Nov;41(11):1469–73.
21. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Hauser WA. Status epilepticus without an underlying cause and risk of death: a population-based study. Arch Neurol. 2008 Feb;65(2):221–4.
22. Lühdorf K, Jensen LK, Plesner AM. Epilepsy in the elderly: incidence, social function, and disability. Epilepsia. 1986 Mar-Apr;27(2):135–41.
23. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D; Medical Research Council MESS Study Group. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. Lancet. 2005 Jun 11–17;365(9476):2007–13.
24. Mohanraj R, Norrie J, Stephen LJ, Kelly K, Hitiris N, Brodie MJ. Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a retrospective comparative study. Lancet Neurol. 2006 Jun;5(6):481–7.
25. Neligan A, Adan G, Nevitt SJ, Pullen A, Sander JW, Bonnett L, Marson AG. Prognosis of adults and children following a first unprovoked seizure. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jan 23;1(1): CD013847.
26. Placencia M, Shorvon SD, Paredes V, Bimos C, Sander JW, Suarez J, Cascante SM. Epileptic seizures in an Andean region of Ecuador. Incidence and prevalence and regional variation. Brain. 1992 Jun;115 (Pt 3):771–82.

ОТМЕНА ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ: ИСТОРИЯ ВОПРОСА, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

А. М. Турчинец[1], О. А. Тихонова[1], И. С. Трифонов[1, 5, 6], О. О. Кордонская[1, 2, 3, 4], Ф. К. Ридер[1]

[1] — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

[2] — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

[3] — ГБУЗ НИИ Скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия

[4] — ФГБУ Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России, Москва, Россия

[5] — ФГБОУ ВО Российский университет медицины МЗ РФ, Москва, Россия

[6] — ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. М. Буянова ДЗМ, Москва, Россия

Введение

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных хронических неврологических заболеваний в мире (WHO Epilepsy Fact Sheet). По данным группы Global Burden of Disease (GBD, глобальное бремя болезней), эпилепсия является седьмым неврологическим заболеванием по общему бремени, выраженному в годах жизни, скорректированных на нетрудоспособность (disability-adjusted life years, DALYs) (GBD Epilepsy Collaborators, 2025). Около 60–70% пациентов достигают контроля над приступами с помощью приема противоэпилептических препаратов (ПЭП) (Chen Z. et al., 2018), однако речь идет о многолетней, нередко пожизненной, медикаментозной терапии. Необходимость многолетнего регулярного приема ПЭП, а также развивающиеся в ряде случаев побочные эффекты являются важными факторами бремени эпилепсии. В то же время хирургическое лечение в ряде случаев позволяет полностью убрать эпилептогенный очаг и достичь свободы от приступов (Wiebe S., Jetté N., 2012), однако в случае достижения успеха перед неврологом-эпилептологом встает вопрос о возможной отмене ПЭП. Этот вопрос критически важен для качества жизни пациента, а также снижает экономические затраты системы здравоохранения (De Bellis M. et al., 2025; Ioannou P. et al., 2022). Решение об отмене ПЭП у пациентов, достигших ремиссии в результате успешного оперативного лечения, и сроках этой отмены остается предметом дискуссий.

Отмена ПЭП после успешного хирургического лечения эпилепсии

Отмена ПЭП после успешной хирургии — это особая клиническая ситуация (Schmidt D., 2012). Пациенты достигают ремиссии благодаря удалению или модификации эпилептогенного очага, что теоретически устраняет первопричину болезни. Однако решение об отмене осложняется неопределённостью относитель-

но полноты резекции, возможной поддерживающей ролью ПЭП в сохранении ремиссии, а также отсутствием достаточного количества высококачественных проспективных исследований.

Частота рецидива приступов при отмене ПЭП после хирургического лечения у взрослых составляет, по данным различных исследований, от 12% до 32% (Gloss D. et al., 2021; Hoppe C. et al., 2023; Tellez-Zenteno J.F. et al., 2012). Этот широкий диапазон обусловлен различиями в критериях отбора пациентов, протоколах отмены терапии и конечных точках последующего наблюдения. При сравнении с пациентами, продолжавшими приём ПЭП после операции, различия в частоте рецидивов в большинстве случаев не были статистически значимыми (7–45% в группах, продолжавших терапию), что позволяет предположить, что ключевым фактором долгосрочной ремиссии являются успешность и полнота хирургического вмешательства, а не приём ПЭП (van der Meer P. B. et al., 2025; Galovic M. et al., 2024; Petrik S. et al., 2021). Тем не менее, в ряде случаев и врач, и сам пациент не настроены на отмену препаратов из-за страха возвращения приступов. Поэтому ведется поиск предикторов, позволяющих обосновать и ввести в клиническую практику индивидуальный подход к отмене ПЭП.

Историческая эволюция подходов

С конца XX века подходы к отмене ПЭП после хирургии претерпели значительные изменения: ранние исследования (Schmidt et al., 2004; Schiller et al., 2000) показали, что задержка отмены более чем на 1–2 года не влияет на долговременные исходы. В 2000–2010-е годы акцент смещается на индивидуализацию сроков, учёт типа операции и исходов, развитие предиктивных моделей (Harroud A. et al., 2014). Современный этап характеризуется интеграцией данных нейровизуализации, видео-ЭЭГ и интракраниальной ЭЭГ, а также созданием валидированных инструментов прогнозирования, таких как модель WAMS (Ferreira-Atuesta C. et al., 2023).

Клинические предикторы исходов отмены

Исследования последних лет выделяют ряд факторов, влияющих на исход отмены.

1. Послеоперационные фокальные приступы, даже без нарушения сознания, значительно повышают риск рецидива (Ferreira-Atuesta C. et al., 2023).
2. Неполная резекция и послеоперационные эпилептиформные изменения на ЭЭГ ассоциированы с худшим прогнозом (Chen H. et al., 2016; Jha R. et al., 2024).
3. Меньшая длительность эпилепсии до операции ассоциируется с большей вероятностью успеха (Ilyas-Feldmann M. et al., 2025).

4. Количество ПЭП на момент операции — пациенты на монотерапии чаще успешно прекращают приём, чем получавшие два и более препаратов (Wang Y. et al., 2021; Terman S. W. et al., 2023).
5. Возраст также является предиктором успеха отмены терапии: у более молодых пациентов результаты значительно лучше. В частности, возраст старше 30 лет на момент операции ассоциирован с повышенным риском рецидива (HR 1,4; 95% ДИ 1,1–1,8) (Bjellvi J. et al., 2020). Этот возрастной порог может отражать различия в пластичности мозга, патофизиологии приступов или продолжительности эпилепсии до хирургического вмешательства.

Инструментальные методы

Применение длительного видео-ЭЭГ-мониторинга и пред- и интраоперационной интракраниальной ЭЭГ позволяют лучше оценить эпилептогенные зоны и оптимизировать сроки отмены послеоперационно (Dhaenens-Meyer L.K.L. et al., 2023). Современная нейровизуализация (высокопольная МРТ, постпроцессинговый анализ изображений) и интраоперационные методы навигации улучшают контроль полноты резекции и снижают риск сохранения эпилептогенной ткани (Ryvlin P. et al., 2014; Albalawi M. et al., 2021).

Гетерогенность подходов

Отсутствие унифицированных международных протоколов приводит к значительным различиям между центрами: в некоторых случаях отмену начинают уже через 6 месяцев ремиссии, в других — ждут 2 года и более. Опросы специалистов (Terman et al., 2023; Rubboli et al., 2017) показывают, что ключевыми факторами остаются индивидуальная оценка риска и предпочтения пациента.

Предиктивные модели

WAMS (Withdrawal of Antiseizure Medication After Surgery) — на сегодняшний день наиболее валидированная модель: учитывает 4 предиктора (наличие фокальных приступов без нарушения сознания после операции, наличие билатеральных тонико-клонических приступов до операции, срок от момента операции до отмены ПЭП, количество ПЭП на момент вмешательства); имеет хорошую прогностическую точность и доступна в виде онлайн-калькулятора (Ferreira-Atuesta C. et al., 2023).

Хирургия эпилепсии у детей

В детской практике возможно более раннее прекращение терапии в отдельных случаях: при полной резекции и отсутствии любых послеоперационных приступов отмена ПЭП через 6–12 месяцев может быть вполне оправданной (Boshuisen K. et al., 2014, 2012). Важен строгий отбор с обязательным ЭЭГ-контролем, при этом

дети с доброкачественными формами эпилепсии, а также с некоторыми видами опухолей, такими как Long-term epilepsy-associated tumors (LEATs), имеют наилучшие исходы (Vysakha K. V. et al., 2024; de Matos M. M.F. et al., 2023).

Социально-экономические и пациенториентированные факторы

Отмена ПЭП снижает риск когнитивных побочных эффектов, улучшает настроение и качество жизни, уменьшает затраты на лечение (как прямые, так и связанные с побочными эффектами препаратов и коморбидностями), повышает социальную адаптацию (Galovic M. et al., 2024; Parker J. J. et al., 2022). Показано, что отмена ПЭП после хирургического лечения увеличивает удовлетворенность пациентов результатами операции (Josephson C. B. и др., 2021).

Перспективы будущих исследований

Нейрофизиологические биомаркеры и носимые технологии

Одной из проблем при принятии решения об отмене ПЭП является неполный учет приступов пациентом, то есть наличие неполной ремиссии (в то время как больной настаивает на длительном отсутствии приступов), что приводит к принятию неверного решения об отмене ПЭП. Носимые устройства, способные к непрерывному мониторингу биоэлектрической активности мозга и автоматической детекции приступов, обеспечивают доступ к объективным данным о частоте и тяжести приступов и могут способствовать решению этой проблемы. Современные устройства, одобренные FDA, такие как Empatica Embrace, могут с высокой точностью отслеживать судорожные приступы, а новые разработки имеют потенциал к выявлению и других типов приступов (Regalia G. et al., 2019). Будущие разработки в области носимых технологий могут включать использование нескольких физиологических параметров, включая вариабельность сердечного ритма, кожную проводимость и паттерны движений, для создания комплексных профилей риска (Baumgartner C. et al., 2025). Интеграция этих технологий с алгоритмами машинного обучения позволит персонализировать прогнозирование приступов и оптимизировать время отмены (Gadwal A. et al., 2025; Rai P. et al., 2024).

Геномика и персонализированная медицина

Достижения в геномике открывают новые возможности для персонализации решений об отмене ПЭП (Sidhu R. K. et al., 2025). Генетические факторы влияют как на прогноз эпилепсии, так и на ответ на терапию, что предполагает возможность повышения точности прогнозирования исхода отмены с учетом геномных данных (Smolarz B. et al., 2021). Генетические маркеры, ассоциированные с лекарственной резистентностью, могут указывать на необходимость продолжения терапии даже после длительных периодов без приступов (Guin D. et al., 2023). Интеграция генетических данных с клиническими прогностическими моделями является областью исследований, которая может существенно повысить точность

прогнозов, однако клиническая применимость и экономическая эффективность рутинного генетического тестирования пока не доказаны (Zhang L. et al., 2018).

Нейровизуализационные биомаркеры

Новые методы нейровизуализации предлагают перспективные биомаркеры для прогнозирования течения эпилепсии и исходов отмены ПЭП (Albalawi M. et al., 2021). Продвинутые МРТ-последовательности могут выявлять тонкие структурные аномалии, невидимые при стандартной визуализации, что позволяет идентифицировать пациентов с более высоким риском рецидива (Mito R. et al., 2025). Функциональные методы, включая функциональную МРТ в состоянии покоя и коннектомику, позволяют выявлять аномалии сетевых взаимодействий, которые сохраняются несмотря на отсутствие приступов, и прогнозировать исход отмены (Tan G. et al., 2021).

Искусственный интеллект и машинное обучение

Применение ИИ к принятию решений об отмене ПЭП находится на ранней стадии, но демонстрирует значительный потенциал (Curti D. G. et al., 2025). Алгоритмы машинного обучения могут интегрировать клинические данные, ЭЭГ, нейровизуализационные и генетические данные для построения комплексных прогностических моделей. Глубокое обучение способно выявлять сложные паттерны, недоступные традиционной статистике, что повышает точность и индивидуализацию прогнозов. Методы обработки естественного языка могут извлекать релевантную информацию из клинических записей и данных, сообщаемых пациентом, обогащая модели прогнозирования, как это сделано при других патологиях (Rai P. et al., 2024).

Заключение

Вопрос отмены ПЭП у пациентов после успешного хирургического лечения эпилепсии активно разрабатывается, и за последние десятилетия пройден путь от первых наблюдательных исследований до сложных прогностических моделей и внедрения цифровых технологий. Современные данные подтверждают необходимость индивидуализированного подхода, учитывающего клинические факторы, качество жизни и предпочтения пациента, при этом частота рецидивов приступов сопоставима с таковой у пациентов, продолжающих приём медикаментов. Несмотря на прогресс, остаются пробелы в доказательной базе, особенно для пациентов после хирургического лечения и взрослых с неструктурной этиологией эпилепсии. Интеграция цифровых биомаркеров, ИИ и методов персонализированной медицины имеет огромный потенциал, однако требует дополнительных исследований и валидации в клинической практике. Приоритетом будущих исследований должно стать создание более точных инструментов прогнозирования, проведение качественных рандомизированных исследований и разработка

систем поддержки принятия решений, которые помогут достичь оптимального баланса между контролем над приступами и качеством жизни.

Поддержано грантом АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» № 0509–10/25.

Литература

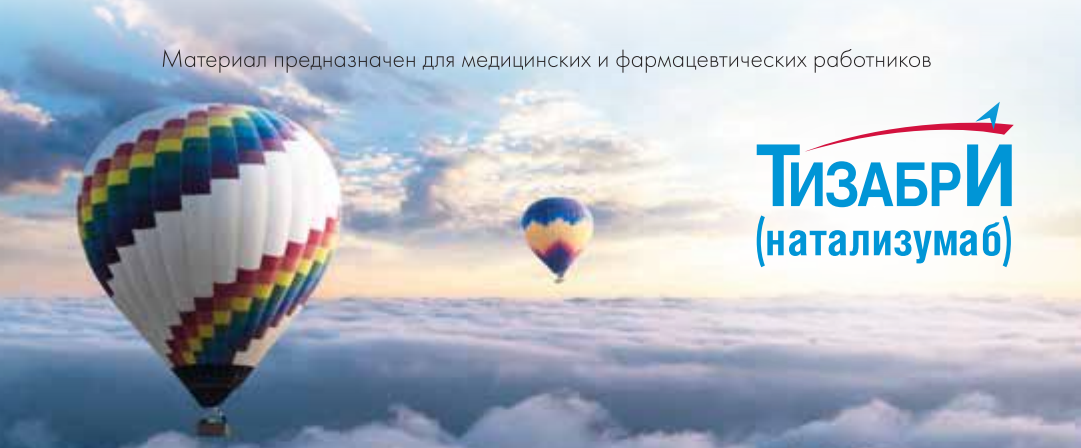
1. De Bellis M., d'Orsi G., Rubino E. M. et al. Adverse effects of antiseizure medications: a review of the impact of pharmacogenetics and drugs interactions in clinical practice. Frontiers in Pharmacology.— 2025.— T. 16.— C. 1584566.
2. Jha R., Chua M. M. J., Liu D. D. et al. Beyond seizure freedom: Reduction in anti-seizure medication after epilepsy surgery. Epilepsy Research.— 2024.— T. 208.— C. 107473.
3. Wang Y., Xia L., Li R. et al. Comparison of Long-Term Outcomes of Monotherapy and Polytherapy in Seizure-Free Patients With Epilepsy Following Antiseizure Medication Withdrawal. Frontiers in Neurology.— 2021.— T. 12.— C. 669703.
4. Schmidt D. Time to withdraw AEDs after successful epilepsy surgery. Lancet Neurology.— 2012.— T. 11.— № 9.— C. 745–746.
5. Vysakha K. V., Jain K., Nandana J. et al. Do we have to continue antiseizure medications post surgery in long-term epilepsy associated tumors (LEATs)? Clinical Neurology and Neurosurgery.— 2024.— T. 244.— C. 108433.
6. van der Meer P. B., Kerkhof M., Dirven L. et al. Long-Term Follow-Up Results of Antiseizure Medication Withdrawal in Grade 2 and 3 Glioma Patients. Neurology.— 2025.— T. 104.— № 10.— C. e213590.
7. Chen H., Modur P. N., Barot N. et al. Predictors of Postoperative Seizure Recurrence: A Longitudinal Study of Temporal and Extratemporal Resections. Epilepsy Research and Treatment.— 2016.— T. 2016.— C. 7982494.
8. Ioannou P., Foster D. L., Sander J. W. et al. The burden of epilepsy and unmet need in people with focal seizures. Brain and Behavior.— 2022.— T. 12.— № 9.— C. e2589.
9. WHO Epilepsy Fact Sheet.
10. Ryvlin P., Cross J. H., Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. The Lancet Neurology.— 2014.— Vol. 13.— № 11.— P. 1114–1126.
11. Chen Z., Brodie M. J., Liew D., Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study JAMA. Neurology.— 2018.— Vol. 75.— № 3.— P. 279.
12. Parker J. J., Zhang Y., Fatemi P. и et al. Antiseizure medication use and medical resource utilization after resective epilepsy surgery in children in the United States: A contemporary nationwide cross-sectional cohort analysis. Epilepsia.— 2022.— T. 63.— № 4.— C. 824–835.
13. Gloss D., Pargeon K., Pack A. et al. Antiseizure Medication Withdrawal in Seizure-Free Patients: Practice Advisory Update Summary: Report of the

AAN Guideline Subcommittee. Neurology.— 2021.— T. 97.— № 23.— C. 1072–1081.
14. Rai P., Knight A., Hiillos M. et al. Automated analysis and detection of epileptic seizures in video recordings using artificial intelligence. Frontiers in Neuroinformatics.— 2024.— T. 18.— C. 1324981.
15. Hoppe C., Beeres K., Witt J.-A. et al. Clinical adult outcome 11–30 years after pediatric epilepsy surgery: Complications and other surgical adverse events, seizure control, and cure of epilepsy. Epilepsia.— 2023.— T. 64.— № 2.— C. 335–347.
16. Petrik S., San Antonio-Arce V., Steinhoff B. J. et al. Epilepsy surgery: Late seizure recurrence after initial complete seizure freedom. Epilepsia.— 2021.— T. 62.— № 5.— C. 1092–1104.
17. Galovic M., Ferreira-Atuesta C., Jehi L. E. et al. Exit Strategy: Balancing the Risks and Rewards of Antiseizure Medication Withdrawal. Epilepsy Currents.— 2024.— T. 24.— № 3.— C. 150–155.
18. Terman S. W., Slinger G., Koek A. et al. Frequency of and factors associated with antiseizure medication discontinuation discussions and decisions in patients with epilepsy: A multicenter retrospective chart review. Epilepsia Open.— 2023.— T. 8.— № 2.— C. 371–385.
19. Tan G., Li X., Niu R. et al. Functional connectivity of the thalamocortical circuit in patients with seizure relapse after antiseizure medication withdrawal. Epilepsia.— 2021.— T. 62.— № 10.— C. 2463–2473.
20. GBD Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet. Public Health.— 2025.— T. 10.— № 3.— C. e203-e227.
21. Guin D., Hasija Y., Kukreti R. Assessment of clinically actionable pharmacogenetic markers to stratify anti-seizure medications. The Pharmacogenomics Journal.— 2023.— T. 23.— № 6.— C. 149–160.
22. Regalia G., Onorati F., Lai M. et al. Multimodal wrist-worn devices for seizure detection and advancing research: Focus on the Empatica wristbands. Epilepsy Research.— 2019.— T. 153.— C. 79–82.
23. Ilyas-Feldmann M., Graf L., Doerrfuss J. I. et al. Non-discontinuation of antiseizure medication in seizure-free patients with epilepsy: Reasons and predictors among neurologists and patients. Epilepsia.— 2025.
24. Zhang L., Jiang X.-Y., Zhou D. et al. Postoperative seizure outcome and timing interval to start antiepileptic drug withdrawal: A retrospective observational study of non-neoplastic drug resistant epilepsy / Scientific Reports.— 2018.— T. 8.— № 1.— C. 13782.
25. Josephson C. B., Engbers J. D.T., Sajobi T. T. et al. Predicting postoperative epilepsy surgery satisfaction in adults using the 19-item Epilepsy Surgery

Satisfaction Questionnaire and machine learning. Epilepsia.— 2021.— T. 62.— № 9.— C. 2103–2112.
26. Ferreira-Atuesta C., de Tisi J., McEvoy A.W. et al. Predictive models for starting antiseizure medication withdrawal following epilepsy surgery in adults. Brain: A Journal of Neurology.— 2023.— T. 146.— № 6.— C. 2389–2398.
27. Harroud A., Weil A. G., Bouthillier A., Nguyen D. K. Prognostic tests and antiepileptic drug withdrawal after epilepsy surgery. The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques.— 2014.— T. 41.— № 4.— C. 409–412.
28. de Matos M. M.F., Batista L. A., Thomé U. et al. Reduction in anti-seizure medications use in pediatric patients with pharmacoresistant epilepsy submitted to surgical treatment. Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery.— 2023.— T. 39.— № 5.— C. 1193–1200.
29. Bjellvi J., Edelvik Tranberg A., Rydenhag B., Malmgren K. Risk Factors for Seizure Worsening After Epilepsy Surgery in Children and Adults: A Population-Based Register Study. Neurosurgery.— 2020.— T. 87.— № 4.— C. 704–711.
30. Baumgartner C., Baumgartner J., Lang C. et al. Seizure Detection Devices / Journal of Clinical Medicine.— 2025.— T. 14.— № 3.— C. 863.
31. Curti D. G., Bellini A., Cursi M. et al. Seizure freedom and therapy discontinuation in patients with idiopathic generalized epilepsy: retrospective cohort study from a tertiary epilepsy outpatient service. Journal of Neurology.— 2025.— T. 272.— № 3.— C. 218.
32. Sidhu R. K. Neurogenetic biomarkers in epilepsy: A comprehensive narrative review of progression and therapeutic approaches / R. K. Sidhu, K. Maparu, K. R. Aran // Mutation Research. Reviews in Mutation Research.— 2025.— T. 796.— C. 108556.
33. Smolarz B. et al. Pharmacogenetics of Drug-Resistant Epilepsy (Review of Literature). International Journal of Molecular Sciences.— 2021.— T. 22.— № 21.— C. 11696.
34. Tellez-Zenteno J.F. et al. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful surgery: who and when? Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape.— 2012.— T. 14.— № 4.— C. 363–370.
35. Gadwal A., Cerdas M. G., Khan A. et al. The Role of Artificial Intelligence in the Diagnosis and Management of Non-convulsive Seizures: A Narrative Review. Cureus.— 2025.— T. 17.— № 2.— C. e79409.
36. Albalawi M., Babtain F., Baeesa S. et al. The role of brain magnetic resonance imaging on the timing of antiepileptic drugs withdrawal following mesial temporal lobe epilepsy surgery./ Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia).— 2021.— T. 26.— № 3.— C. 270–276.

37. Boshuisen K., Schmidt D., Uiterwaal C. S.P.M. et al. Time to relapse after epilepsy surgery in children: AED withdrawal policies are a contributing factor. Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape.— 2014.— T. 16.— № 3.— C. 305–311.
38. Boshuisen K., Arzimanoglou A., Cross J. H. et al. Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. The Lancet. Neurology.— 2012.— № 9.— C. 784–791.
39. Mito R., Cole J. H., Genc S. et al. Towards precision MRI biomarkers in epilepsy with normative modelling. Brain: A Journal of Neurology.— 2025.— T. 148.— № 7.— C. 2247–2261.
40. Dhaenens-Meyer L.K.L., Schriewer E., Weber Y. G., Wolking S. Video-EEG-monitoring to guide antiseizure medication withdrawal. Neurological Research and Practice.— 2023.— T. 5.— № 1.— C. 20.
41. Wiebe, S. Epilepsy surgery utilization: who, when, where, and why? / S. Wiebe, N. Jetté // Current Opinion in Neurology.— 2012.— T. 25.— № 2.— C. 187–193.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников



ТИЗАБРИ (натализумаб)

ТИЗАБРИ — ЭТО УСТОЙЧИВЫЙ КОНТРОЛЬ НАД ЗАБОЛЕВАНИЕМ[1]

1 мес. значимое уменьшение количества Gd+ очагов*[2]

49% вероятность уменьшения инвалидизации при раннем начале терапии[3]

91% снижение СЧО на протяжении 15 лет[1]

92% снижение количества Gd+ очагов уже в 1й год терапии[4]

*Подавление образования Gd+ очагов было зафиксировано через месяц после первой инфузии в сравнении с плацебо[2]

СЧО – среднегодовая частота обострений; МРТ – магнитно-резонансная томография; Gd+ очаги – очаги, накапливающие контрастное вещество (Гадолиний); EDSS (Expanded Disability Status Scale) – расширенная шкала оценки степени инвалидизации

1. Trojano M. et al. TYSABRI Observational Program: Long-term Safety and Effectiveness in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis over 15 Years EPO-658. Presented at EAN 2023.
2. Miller DH et al. A Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2003;348:15-23.
3. Spelman T. et al., In Treatment-Naive Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS), Initiating Natalizumab Earlier Is Associated with Greater Disability Improvement Than Delaying Treatment: Real-World Results from the TYSABRI® Observational Program (TOP) Presented at AAN; April 22–28, 2017; Boston, MA. P350.
4. Polman CH, O'Connor PW, Havrdoova E, et al.; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trail of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2006; 354(9): p.899-910

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТИЗАБРИ РУ ЕАЭС ЛП-№(007827)-(РГ-RU)

СР-516634 май 2025

Johnson&Johnson

Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии:
ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.
Тел. (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58.

ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ ПРЕПАРАТОВ, ИЗМЕНЯЮЩИХ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА, С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ НАИЛУЧШИХ ДОЛГОСРОЧНЫХ ИСХОДОВ

Н. Ш. Арзуманян

ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. М. Буянова ДЗМ, Москва, Россия
ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

Эволюция взглядов на патогенез РС и значение для выбора ПИТРС

Исходно считалось, что РС является двухэтапным заболеванием с изначально преобладающей воспалительной фазой, которая на более поздних этапах заболевания переходит в невоспалительную нейродегенеративную фазу (Lublin F. D., Reingold S. C., 1996; Gail L. Widener, 2024; Chi-Yan Lee et al., 2024; Bose G., Freedman M. S., 2020).

Согласно последним данным, подтвержденным в том числе и патоморфологическими исследованиями головного мозга, воспаление может присутствовать в течение всей продолжительности заболевания (Giovannoni G. et al., 2022; Cagol A. et al., 2024). С учетом этих данных, можно предположить, что воспалительный процесс в ЦНС присутствует на всех стадиях заболевания, но с течением времени его клинические проявления могут трансформироваться — воспаление остается, но становится «тлеющим» (Giovannoni G. et al., 2022; Iaffaldano P. et al., 2024).

Логично рассматривать РС как континуум воспалительных и нейродегенеративных процессов, где воспаление (в том числе «тлеющее») может присутствовать на всех стадиях болезни, а не только в дебюте (Cagol A. et al., 2024; Scalfari A. et al., 2024).

Прогрессирование инвалидизации также не является «монолитным» критерием и у разных пациентов и на разных стадиях заболевания может проявляться разными доменами или даже складываться из нескольких из них: PIRA (независимое от обострений), RAW (связанное с обострениями), SAW (характеризующее «тлеющее» воспаление) и прогрессирование, обусловленное возрастом (Scalfari A. et al., 2024).

Вывод — сложно спрогнозировать в дебюте по какому пути будет развиваться заболевание. Но одно можно сказать уверенно: раннее и эффективное подавление воспаления — ключ к снижению долгосрочного накопления инвалидизации (Scalfari A. et al., 2024; Iaffaldano P. et al., 2024).

Принципы выбора ПИТРС с учетом долгосрочного прогноза

Большинству пациентов требуется более одного ПИТРС для длительного контроля заболевания. Выбор ПИТРС должен основываться на эффективности и профиле безопасности препарата, потенциальных инфекционных рисках

(включая возможную необходимость вакцинации) и других индивидуальных особенностях пациента: сопутствующих заболеваниях и планировании семьи, и, главное, учитывать потенциальную будущую потребность в смене терапии в случае неэффективности или непереносимости (Freedman MS et al., 2020; Pardo G., Jones D. E., 2017).

Высокоэффективные ПИТРС (ВэПИТРС) — натализумаб, моноклональные антитела к CD20, кладрибин, алемтузумаб, S1P-модуляторы — рекомендуются для пациентов с высокой активностью (агрессивным течением) заболевания, резистентностью к терапии или у пациентов с неблагоприятным прогнозом (Chi-Yan Lee et al., 2024; Клинические рекомендации по РС, 2025).

Для старта терапии у пациентов без признаков агрессивного РС подойдут умеренно эффективные ПИТРС (ИФН, ГА, терифлуномид, ДМФ) (Клинические рекомендации по РС, 2025).

Выбор ПИТРС с учетом времени наступления эффекта и критериев оценки эффективности

При выборе ПИТРС необходимо учитывать активность заболевания, так как время наступления ожидаемого эффекта от терапии различно (Freedman M. S. et al., 2020; Клинические рекомендации по РС, 2025).

Оценка ответа на терапию по данным Клинических рекомендаций по РС должна происходить только в период «Лечебного года», начало которого наступает через 3 месяца от старта терапии для всех ИФН, терифлуномида, ДМФ, натализумаба и финголимода, через 6 месяцев для ГА 40 мкг, озанимода и офатумумаба, через 9 месяцев для ГА 20 мкг и дивозилимаба, через 12 месяцев для сипонимода и окрелизумаба, и через 18 месяцев для кладрибина и алемтузумаба (Chen et al., 2023).

Оценка эффективности назначенного ПИТРС должна проводиться постоянно, начиная с 1-го лечебного года. При неадекватном ответе на ПИТРС, которые принято относить к 1-й линии терапии, рекомендована смена терапии сразу на ВэПИТРС (Клинические рекомендации по РС, 2025).

Смена терапии внутри ПИТРС 1-й линии возможна только при непереносимости (Клинические рекомендации по РС, 2025).

Последовательная терапия и минимизация отмывочных периодов

Нужно учитывать, что при переключении между ПИТРС, для большинства из них требуется отмывочный период или восстановление уровня лимфоцитов (Zhong M. et al., 2022; Al Malik Y. M. et al., 2022; Schweitzer F. et al., 2021).

Отмывочный период терифлуномида требует процедуры ускоренной элиминации (Al Malik Y. M. et al., 2022).

Время восстановления лимфоцитов зависит от типа ПИТРС (например, после терапии иммунодеплеции может составлять до 12–18 месяцев) (Pardo G.,

Jones D. E., 2017; Клинические рекомендации по РС, 2025; Zhong M. et al., 2022; Al Malik Y. M. et al., 2022; Schweitzer F. et al., 2021).

Риск тяжелой лимфопении возрастает при последовательном применении ПИТРС с механизмом действия, снижающем лимфоциты, например ДМФ и кладрибина (Reitano P. et al., 2025).

Минимизация отмывочного периода снижает риск возврата активности заболевания (Freedman M. S. et al., 2020; Zhong M. et al., 2022; Al Malik Y. M. et al., 2022).

Не требуют отмывочных периодов ИФН и ГА, относительно короткий отмывочный период у натализумаба из-за отсутствия влияния на число лимфоцитов (Al Malik Y. M. et al., 2022; Schweitzer F. et al., 2021; Plavina T. et al., 2017).

Инфекционные риски, скрининг и вакцинация при выборе ПИТРС

1. Инфекционный скрининг требуется перед началом любой терапии ПИТРС. Но перед препаратами, которые вызывают стойкую лимфопению, инфекционные риски должны быть стратифицированы наиболее тщательно. Обязателен скрининг перед большинством ВэПИТРС на хронические инфекции, такие как HBV/HCV, ВИЧ, туберкулез, особенно для анти-CD20, кладрибина, алемтузумаба (Cauchi M. et al., 2022; Dantas L. A. et al., 2021; Biolato M. et al., 2021).

   Для большинства ВэПИТРС, кроме натализумаба, обязательна серология и вакцинация от VZV (ветряная оспа) при отсутствии иммунитета (Cauchi M. et al., 2022). Также, натализумаб считается наиболее безопасной опцией наряду с ИФН и ГА в отношении риска туберкулеза (Dantas L. A. et al., 2021)
2. Вакцинация живыми вакцинами (корь, краснуха, VZV) проводится за 4–6 недель до начала иммуносупрессивной терапии или не ранее 4–6 недель после нее, либо после восстановления до нормы числа лимфоцитов (Cauchi M. et al., 2022; Otero-Romero S. et al., 2023). Инактивированные вакцины предпочтительны, но их эффективность может быть снижена на фоне анти-CD20 и других иммуносупрессоров (Cauchi M. et al., 2022; Otero-Romero S. et al., 2023). ВПЧ (у женщин) — рекомендованный скрининг и вакцинация (Cauchi M. et al., 2022).
3. Профилактика и мониторинг.

- Профилактика герпесвирусных инфекций (особенно при кладрибине, алемтузумабе, S1P-модуляторах) (Cauchi M et al., 2022).
- Профилактика листериоза (алемтузумаб) — диета, антибиотикопрофилактика (Cauchi M. et al., 2022).
- Мониторинг уровня лимфоцитов, печеночных ферментов и регулярный скрининг на инфекции — обязательны при смене ПИТРС и на фоне терапии (Schweitzer F. et al., 2021; Cauchi M. et al., 2022).

Сравнительная эффективность и безопасность ПИТРС с учетом инфекционных рисков

Натализумаб, анти-CD20 и алемтузумаб по данным различных сравнительных исследований сопоставимы по воздействию на СЧО и замедлению риска прогрессирования инвалидизации (Chen et al., 2023; Kalincik T. et al., 2017; Yamout B. et al., 2025).

Натализумаб более выраженно уменьшает уровень инвалидизации (Kalincik T. et al., 2017; Yamout B. et al., 2025) и имеет: быстрое начало действия (Miller D. H. et al., 2003; Kappos L. et al., 2013), отсутствие системной иммуносупрессии (Schweitzer F. et al., 2021; Plavina T. et al., 2017) и короткий отмывочный период (Al Malik Y. M. et al., 2022). Риск реактивации туберкулеза и HBV низкий, нет необходимости в специфической вакцинации, но повышен риск ПМЛ для JCV-носителей после 2 лет терапии (Dantas L. A. et al., 2021; Cauchi M. et al., 2022; ОХЛП Тизабри, 2024).

Классу анти-CD20 свойственен риск гипогаммаглобулинемии, HBV-реактивации, может наблюдаться снижение эффективности вакцинации (Cauchi M. et al., 2022; Biolato M. et al., 2021; Schweitzer F. et al., 2021; Otero-Romero S. et al., 2023).

Кладрибин, алемтузумаб имеют риск лимфопении, герпесвирусных инфекций, реактивации латентного туберкулеза, HBV/HCV, требуют вакцинации от VZV (Schweitzer F. et al., 2021; Cauchi M. et al., 2022).

Практические рекомендации при планировании долгосрочной терапевтической стратегии

1. Оценка активности РС и прогностических факторов (Pardo G., Jones D. E., 2017; Freedman M. S. et al., 2020; Клинические рекомендации по РС, 2025).
2. Выбор ПИТРС с учетом эффективности и инфекционных рисков (Dantas L. A. et al., 2021; Cauchi M. et al., 2022).
3. Старт терапии с ПИТРС, позволяющих получить быстрый эффект и быстрое переключение на другую терапию при необходимости (Pardo G., Jones D. E., 2017; Freedman M. S. et al., 2020; Клинические рекомендации по РС, 2025).
4. Скрининг на HBV/HCV, ВИЧ, туберкулез, VZV (Cauchi M. et al., 2022), проведение вакцинации (при необходимости) (Cauchi M. et al., 2022; Otero-Romero S. et al., 2023).
5. Мониторинг инфекционных рисков, и эффективности (Dantas L. A. et al., 2021; Cauchi M. et al., 2022, Клинические рекомендации по РС, 2025).
6. Быстрая смена терапии при неэффективности или непереносимости (Клинические рекомендации по РС, 2025).

Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании *Jonsson&Jonsson*
СР-543732 сентябрь 2025

Литература

1. Клинические рекомендации по рассеянному склерозу 2025. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/739_2/ Электронный источник. Дата доступа 23.09.2025
2. Общая характеристика лекарственного препарата Тизабри РУ ЕАЭС ЛП-№ (007827)-(РГ-RU) от 26.11.2024
3. Al Malik, Y.M. et al. Saudi Consensus Recommendations on the Management of Multiple Sclerosis: Disease-Modifying Therapies and Management of Relapses. Clin. Transl. Neurosci. 2022, 6, 27
4. Biolato M, et al. The Disease-Modifying Therapies of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Liver Injury: A Narrative Review. CNS Drugs. 2021 Aug;35(8):861–880
5. Bose G., Freedman M. S. Multiple Sclerosis Journal, 2020, 26(5), 540–547
6. Bose G., Freedman M. S. Precision medicine in the multiple sclerosis clinic. Multiple Sclerosis Journal, 2020, 26(5), 540–547
7. Cagol A. et al. Association of Spinal Cord Atrophy and Brain Paramagnetic Rim Lesions With Progression Independent of Relapse Activity in People With MS. Neurology. 2024 Jan 9;102(1): e207768
8. Cauchi M et al. Multiple sclerosis and the risk of infection: Association of British Neurologists consensus guideline. Pract Neurol 2022;22:344–357
9. Chen et al. Comparative efficacy and safety of disease-modifying therapies in patients with relapsing multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. Journal of the American Pharmacists Association 63 (2023) 8–22
10. Chi-Yan Lee et al. Personalized Use of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. Pharmaceutics, 16 (1), 120, 2024
11. Dantas LA et al. Latent tuberculosis infection reactivation in patients with multiple sclerosis in use of disease-modifying therapies: A systematic review. Mult Scler Relat Disord. 2021 Oct;55:103184
12. Freedman MS, et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. Can J Neurol Sci. 2020 Jul;47(4):437–455
13. Gail L. Widener, PT, Ph D. Multiple sclerosis. CHAPTER19. Overview of multiple sclerosis. Pathophysiology. https://clinicalgate.com/multiple-sclerosis-9/
14. Giovannoni G et al. Smouldering multiple sclerosis: the 'real MS'. Ther Adv Neurol Disord 2022, 15: 1–18
15. Iaffaldano P. et al. A comparison of natalizumab and ocrelizumab on disease progression in multiple sclerosis. Annals of Clinical and Translational Neurology 2024; 11(8): 2008–2015
16. Kalincik T et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with

natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. Lancet Neurol. 2017;16:271–281
17. Kappos L et al. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course J Neurol. 2013;260:1388–1395
18. Lublin FD, Reingold SC: Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurology 1996; 46: 907–911
19. Miller DH et al. A Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2003:348:15–23
20. Otero-Romero S. et al. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and European Academy of Neurology consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. Eur J Neurol. 2023 Aug;30(8):2144–2176
21. Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. J Neurol. 2017 Dec;264(12):2351–2374. Erratum in: J Neurol. 2017 Dec;264(12):2375–2377
22. Plavina T. et al., Reversibility of the effects of natalizumab on peripheral immune cell dynamics in MS patients. Neurology. 2017 Oct 10;89(15):1584–1593
23. Reitano P, Chisari CG, Patti F. New strategies to manage the safety of cladribine in patients with multiple sclerosis. Expert Opin Drug Saf. 2025 Jan 3:1–6
24. Scalfari A. et al. Smouldering-Associated Worsening in Multiple Sclerosis: An International Consensus Statement. 2024 Nov;96(5):826–845
25. Schweitzer F et al. Effects of disease modifying therapy on peripheral leukocytes in patients with multiple sclerosis. J Neurol. 2021 Jul;268(7):2379–2389
26. Yamout B, et al. Comparative effectiveness of natalizumab and anti-CD20 monoclonal antibodies in relapsing-remitting multiple sclerosis: a real-world propensity-score matched study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2025;0:1–7.
27. Zhong M, et al. Prediction of multiple sclerosis outcomes when switching to ocrelizumab. Mult Scler. 2022 May;28(6):958–969

MAVENCLAD®
кладрибин в таблетках

MERCK

АКТИВНЫЙ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ ПОД НАДЕЖНЫМ КОНТРОЛЕМ[3]

- 81,1% пациентов без обострений в течение двух лет[1]
- Долгосрочный* контроль РС на протяжении более 10 лет[2]
- Действует на периферии, проникает в ЦНС[3,4]**



1. Solari A et al. Poster presented ECTRIMS 2022 [P108]. 2. Giovannoni G, Leist T, Aydemir A, Verdun Di Cantogno E, on behalf of the CLASSIC–MS Steering Committee ACTRIMS-ECTRIMS 2020. 55,8 % пациентов не потребовалось дальнейшее назначение ПИТРС после лечения препаратом МАВЕНКЛАД® при медиане наблюдения 10,9 лет. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата МАВЕНКЛАД®. 4. Florencia Aybar et al. 2-Chlorodeoxyadenosine (Cladribine) preferentially inhibits the biological activity of microglial cells, International Immunopharmacology, Volume 105, 2022, 108571, ISSN 1567-5769, https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108571.

* 55,8 % пациентов не потребовалось дальнейшее назначение ПИТРС после лечения препаратом МАВЕНКЛАД® при медиане наблюдения 10,9 лет.
** Под периферией понимается часть системы кровообращения за пределами гематоэнцефалического барьера. ЦНС – центральная нервная система.

Полная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МАВЕНКЛАД® размещена в Государственном реестре лекарственных средств.
Для доступа пройдите по ссылке https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=63692451-9113-4b83-b631-0dbf32282f1f

ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35, тел.: + 7 495 937 33 04; факс: + 7 495 937 33 05; E-mail: safety@merck.ru

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических сотрудников

RU-MAV-01301

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ЭЭГ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: FFT И ВЕЙВЛЕТ-ПРЕОБРАЗОВАНИЕ

Е.А. Вахромеева[1, 2], А.В. Пролетарский[2], Д.А. Андриков[2]

[1] — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[2] — ФГАОУ ВО Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет), Москва, Россия

Введение

Одним из факторов снижения качества жизни у пациентов с БП являются расстройства мочеиспускания. Известны методы нейромодуляции, которые эффективны при подобных клинических случаях и хорошо зарекомендовали себя в практике (Кривобородов Г.Г. и др., 2006). Анализ методов нейромодуляции приводит к возможности создания с помощью алгоритмов машинного обучения возможности автоматизированной диагностики на основе мультимодальных медицинских данных, включая анализ электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Глубокие нейронные сети обеспечивают точность классификации нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, достигая чувствительности и специфичности до 98% (Sadiq et al., 2022). Однако высокая точность моделей, особенно основанных на «чёрных ящиках», не гарантирует их применимость в клинической практике. Основным ограничением является отсутствие интерпретируемости: врачам требуется не только бинарный вывод, но и обоснование, связанное с известными нейрофизиологическими механизмами заболевания (Андриков Д.А., 2025).

Парадигма объяснимого искусственного интеллекта (Explainable AI, XAI) направлена на обеспечение прозрачности процессов принятия решений алгоритмом, что в медицине трансформируется из технической задачи в этическую и клиническую необходимость. Применение методов XAI позволяет увеличить доверие медицинских специалистов за счёт предоставления интерпретируемых биомаркеров. Например, визуализация важности признаков с использованием SHAP-значений демонстрирует, что неврологи чаще принимают решения ИИ, если они сопоставлены с известными клиническими маркерами (Lundberg, 2018).

Кроме того, XAI обеспечивает валидацию моделей путём исключения артефактов или шумовых компонентов в данных. Анализ внимания в трансформерных архитектурах выявляет, что модели могут ошибочно фокусироваться на нерелевантных участках сигнала, что требует post-hoc анализа для коррекции. Интерпретация признаков, значимых для модели, может также указывать на ранее неизученные биомаркеры. Показано, что ИИ-модели идентифицируют изменения в ЭЭГ-ритмах как предиктор когнитивных нарушений при болезни Паркинсона (Lee et al., 2024).

Для клинически валидных ИИ-систем в диагностике болезни Паркинсона необходимо идентифицировать объективные, измеримые и физиологически интерпретируемые биомаркеры, например, снижение доли альфа-ритма и повышение доли тета- и дельта-ритмов в ЭЭГ-сигнале в состоянии покоя (Guner D. et al., 2017), наличие патологического альфа-синуклеина в анализах (Henderson et al., 2019) и другие.

Интеграция объяснимых методов обработки данных и машинного обучения является необходимым условием для разработки клинически валидных систем поддержки принятия решений. Такая интеграция позволяет выявлять клинически значимые биомаркеры, повышать доверие медицинских специалистов, валидировать модели и открывать новые научные гипотезы.

Методы исследования

Для проведения сравнительного анализа методов спектрального анализа электроэнцефалографических данных при болезни Паркинсона было организовано исследование, в рамках которого обрабатывались записи ЭЭГ-сигналов у пациентов с установленным диагнозом БП и здоровых лиц контрольной группы. Пример исходных данных ЭЭГ-сигнала представлен на рисунке 1.

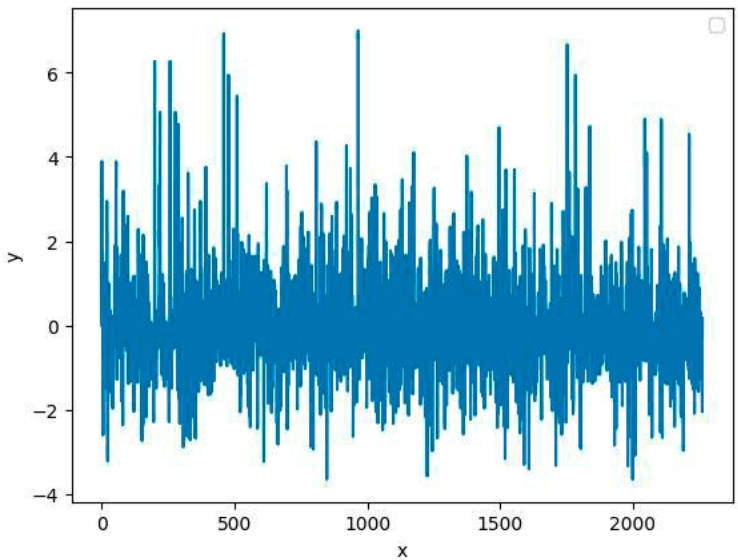


Рис. 1. ЭЭГ-сигнал (1 канал)

Быстрое преобразование Фурье (FFT)

FFT — классический алгоритм, который раскладывает сигнал на сумму синусоидальных компонентов различных частот, предоставляя глобальное представление о его спектральном составе. Его основное преимущество — вычислительная эффективность и простота интерпретации результатов в виде спектральной плотности мощности (СПМ или PSD — power spectral density). В исследованиях БП FFT стандартно используется для количественной оценки мощности в определенных частотных диапазонах (например, бета-диапазоне в субталамическом ядре), что коррелирует с гипокинезией и ригидностью, или для оптимальной полосовой фильтрации (например, 0,5–45 Гц) для выделения информативных ритмов и подавления шумов (Kaur et al., 2020). Этот метод остается фундаментальным этапом предварительной обработки для последующего применения алгоритмов машинного обучения (Gupta et al., 2021).

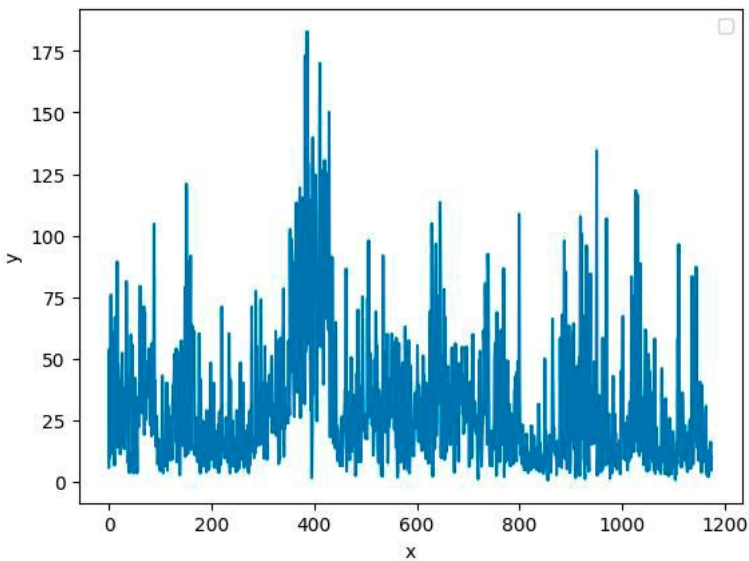


Рис. 2. ЭЭГ-сигнал после быстрого преобразования Фурье (1 канал)

Главный недостаток FFT — его неспособность анализировать нестационарные сигналы, то есть сигналы, чьи частотные характеристики меняются во времени. Поскольку нейрофизиологические сигналы, такие как тремор или реакция на терапию глубокой стимуляцией мозга (DBS), по своей природе нестационарны, FFT может усреднять и маскировать важные временные изменения, предоставляя лишь статичную «среднюю» спектральную картину.

Вейвлет-преобразование

Вейвлет-преобразование решает фундаментальную проблему FFT, обеспечивая совместное временно-частотное представление сигнала. Оно использует «вейвлеты» — функции конечной длительности, которые масштабируются и сдвигаются по времени, позволяя анализировать, какие частотные компоненты присутствуют в сигнале в каждый конкретный момент. Это делает его отличным инструментом в нейроанализе со специфичными сигналами, состоящими из коротких, прерывистых и коротких по времени событий, которые теряются при усреднении FFT (Hramov et al., 2014). Дискретное вейвлет-преобразование (DWT) особенно ценно не только для анализа, но и для высокоэффективного устранения артефактов и шума из ЭЭГ-сигналов, что является критически важным шагом предобработки (Roy et al., 2021).

Ограничением метода является то, что он требует более сложных вычислений и тщательного выбора типа вейвлета, что может вносить некоторый субъективизм в результат такого анализа. Интерпретация вейвлет-спектрограмм (двумерных изображений) также сложнее, чем чтение простого спектра FFT.

Результаты и обсуждение

Недавнее исследование Kumaravelu и соавт. (2025) наглядно демонстрирует применение этих методов для поиска биомаркеров тремора. Авторы записывали локальные полевые потенциалы (LFP) непосредственно из таламуса с помощью электродов для DBS у пациентов с тремором (Kumaravelu K. et al., 2025).

Использование FFT. Для первоначальной характеристики сигнала авторы применяли алгоритм Уэлча (усреднение периодограмм), основанный на FFT. Это позволило им вычислить стандартную PSD и количественно оценить долю мощности в тета- (4–8 Гц) и альфа- (8–12 Гц) диапазонах. Именно с помощью FFT они обнаружили умеренную, но статистически значимую корреляцию между мощностью тета-ритма и мощностью тремора (Spearman $R = 0{,}455$, $p = 0{,}007$) (Kumaravelu K. et al., 2025).

Потребность во временном разрешении. Однако для более глубокого анализа динамики взаимодействия между мозговой активностью и тремором авторы вышли за рамки FFT. Они рассчитали величину квадратной когерентности (MS coherence) между сигналом LFP и акселерометра. Хотя когерентность сама по себе не является вейвлет-анализом, она оценивает линейную связь между двумя сигналами в частотной области для последовательных временных окон, тем самым добавляя временное измерение, которого лишено стандартное FFT. Этот анализ показал даже более сильную корреляцию между пиковой когерентностью в тета-альфа диапазоне и тремором ($R = 0{,}559$, $p < 10^{-3}$), что подчеркивает важность анализа временной динамики (Kumaravelu K. et al., 2025).

Этот пример иллюстрирует, что FFT идеально для первоначального, общего спектрального описания, в то время как более сложные методы, оценивающие временные изменения (такие как когерентность в скользящем окне или, потенциально, вейвлет-анализ), необходимы для раскрытия тонких динамических взаимосвязей между нейрональной активностью и симптомами БП.

Экспериментальная часть. Для оценки эффективности методов было проведено собственное исследование на основе открытого датасета UCSD Resting State EEG (Rockhill A. P. et al., 2022). Датасет содержит 32 записи ЭЭГ в состоянии покоя (16 пациентов с БП и 16 здоровых лиц, из них 15 мужчин и 17 женщин — пол пациентов может оказывать влияние на проявления БП (Герсамия и др., 2024), в возрасте от 47 до 82 лет) с частотой дискретизации 1024 Гц и стандартной схемой расположения 32 электродов.

Депрессия является частым немоторным проявлением болезни Паркинсона, с которой сталкиваются до 50% пациентов, и может возникать как на ранних стадиях, так и со временем, снижая качество жизни.

Задачей была классификация записей на два класса (БП/здоровые) с использованием различных методов обработки сигналов. В исследовании использовалась реализация вейвлетов Daubechies и Complex Morlet в библиотеке pywt. Выбор этих вейвлетов основан на их свойствах:

— вейвлеты Добеши (Daubechies) локализованы, что позволяет с их помощью обнаруживать краткосрочные сигналы и фильтровать шумы, не внося значимых искажений в сигнал на большом интервале; благодаря этому они позволяют выделять и фильтровать шум, не искажая сам сигнал (Демич и др., 2010) — пример преобразования ЭЭГ-сигнала вейвлетами Добеши представлен на рисунке 3;

— вейвлет Морле (Complex Morlet) же обладает хорошим временным и частотным разрешением — то есть позволяет увидеть, какие частоты есть в сигнале и в какой момент времени они проявляются, что делает этот вейвлет удобным инструментом для анализа нестационарных сигналов, которым и является ЭЭГ (Габова и др., 2012, Туровский и др., 2013) — пример представлен на рисунке 4.

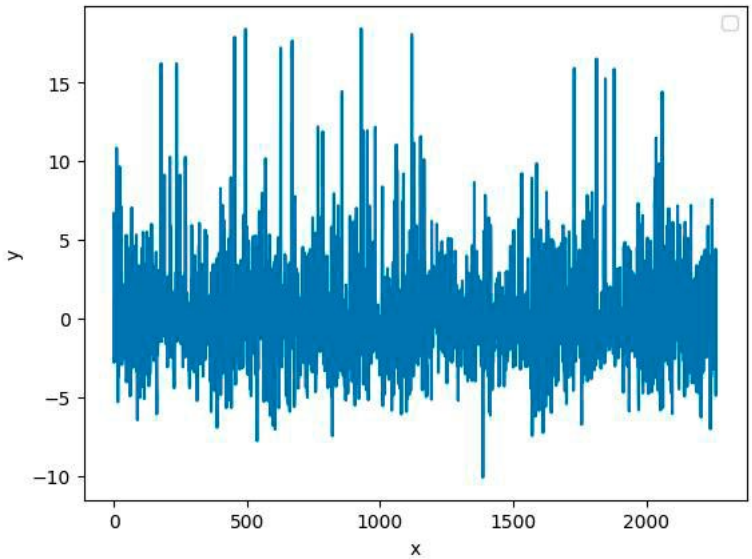


Рис. 3. ЭЭГ-сигнал после вейвлет-преобразования (Daubechies — db4) (1 канал)

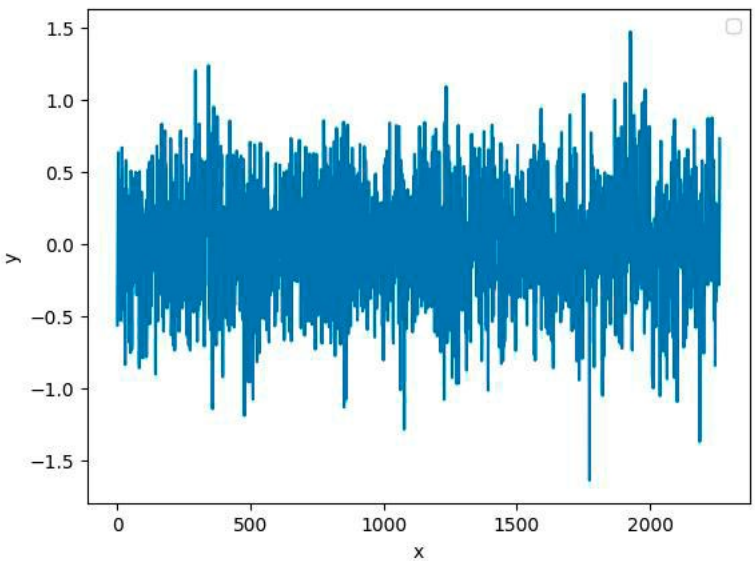


Рис. 4. ЭЭГ-сигнал после вейвлет-преобразования (Complex Morlet) (1 канал)

Таблица 1. Точность классификации пациентов с БП и здоровых лиц из открытого датасета (Rockhill A. P. et al., 2022)

Метод	Точность (%)	Чувствительность (%)	Специфичность **(%)**	**ROC**
FFT	96,91	95,36	98,61	0,69
Вейвлеты Daubechies (bd4)	59,60	64,98	53,70	1,40
Вейвлеты Complex Morlet	52,76	88,19	13,89	1,02

При депрессии на ЭЭГ отмечаются изменения в различных частотных диапазонах, включая усиление или снижение альфа-ритма (в зависимости от типа депрессии) и повышение бета-активности, а также могут наблюдаться фронтальная асимметрия альфа-мощности и нарушения в структуре сна.

Депрессия может оказывать влияние на мощность альфа-ритма как в большую, так и в меньшую сторону, однако, не влияет на наличие медленных тета- и дельта-ритмов в состоянии бодрствования, также исследования (Espinoza A. I. et al., 2022) показывают, что депрессия детектируется с помощью машинного обучения независимо от наличия у пациентов БП.

Здесь результаты демонстрируют превосходство признаков, извлеченных с помощью FFT, для данной конкретной задачи — классификации по записям ЭЭГ в состоянии покоя. Это можно объяснить тем, что в состоянии покоя частотные биомаркеры БП (такие как повышенная тета-активность) являются относительно стабильными и хорошо улавливаются глобальным спектральным анализом. Более низкие показатели вейвлет-преобразования предполагают, что временная динамика ритмов в состоянии покоя несла меньше дискриминативной информации для классификатора в этом конкретном случае, или же что извлечение информативных признаков из вейвлет-коэффициентов является более сложной задачей.

Заключение

Выбор между FFT и вейвлет-преобразованием зависит от конкретной исследовательской задачи:

– FFT предпочтительно для быстрой и эффективной оценки общей спектральной мощности в определенных частотных диапазонах, что полезно для выявления устойчивых oscillatory-биомаркеров, что подтверждается его высокой точностью в задачах классификации по данным состояния покоя;

– вейвлет-преобразование незаменимо, когда требуется проанализировать временную эволюцию частотной активности, например, при изучении кратковременной десинхронизации/ресинхронизации ритмов в ответ на движение

или стимуляцию, как это часто бывает при болезни Паркинсона и во время адаптивной DBS. Кроме того, его мощь раскрывается в задачах предобработки данных для удаления артефактов (Roy et al., 2021).

Как показывают оба исследования, не существует универсального лучшего метода. FFT демонстрирует высочайшую эффективность для статичного спектрального анализа, в то время как вейвлет-анализ и родственные ему методы (скользящая когерентность) критически важны для анализа динамических процессов. Выбор метода должен определяться гипотезой исследования: анализ устойчивых состояний или исследование временной динамики патологических процессов и ответа на терапию.

Литература

1. Кривобородов, Г. Г. Тибиальная нейромодуляция в лечении нейрогенной детрузорной гиперактивности при болезни Паркинсона / Г. Г. Кривобородов, А. Б. Гехт, Е. С. Коршунова // Урология.— 2006.— № 4.— С. 1–6.— EDN HUMLOZ.
2. Гендерные особенности депрессивных расстройств: клинико-психологические, нейробиологические и трансляционные аспекты / А. Г. Герсамия, К. И. Почигаева, Ю. Э. Лесс [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.— 2024.— Т. 124, № 3.— С. 7–16.— DOI 10.17116/jnevro20241240317.— EDN QGEBKU.
3. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. Lancet. 2004;363(9423):1783–1793. doi:10.1016/S0140–6736(04)16305–8.
4. Gupta A, Singh P, Karagiannidis C. A Comprehensive Review of EEG Preprocessing Techniques for Machine Learning Applications. Neurocomputing. 2021; doi:10.1016/j.neucom.2021.08.069.
5. Kaur M, Singh H, Geeta. Optimal Bandpass Filtering for EEG-Based BCI Applications. IEEE Access. 2020;8:145975–145985. doi:10.1109/ACCESS.2020.3012748.
6. Roy Y, Banville H, Albuquerque I, Gramfort A, Falk TH. Wavelet-Based Denoising for EEG Signals in Motor Imagery Tasks. Biomed Signal Process Control. 2021;68:102856. doi:10.1016/j.bspc.2021.102856.
7. Rockhill AP, de Hemptinne C, Swann NC. UC San Diego Resting State EEG Dataset; 2022.
8. Kumaravelu K, Schmidt SL, Zhao Y, Vittert A, Swan BD, Oza CS, et al. Analyses of biomarkers for tremor using local field potentials recorded from deep brain stimulation electrodes in the thalamus. Brain Stimul. 2025;18:1479–1489. doi:10.1016/j.brs.2025.08.006.
9. Hramov, A. & Koronovskii, Alexey & Makarov, Valeri & Pavlov, Alexey & Sitnikova, Evgenia. (2014). Wavelets in Neuroscience.
10. Sadiq, Mohd & Khan Mohd, Tauheed & Masood, Sarfaraz. (2022). Attention-Based Deep Learning Model for Early Detection of Parkinson's Disease. Computers, Materials & Continua. 71. 5183–5200. 10.32604/cmc.2022.020531.
11. Андриков Д. А., Березкин Д. В., Попов А. Ю., Пролетарский А. В. Нейросетевая графовая архитектура прозрачного искусственного интеллекта в медицине. Врач и информационные технологии. 2025;(2):70–83. https://doi.org/10.25881/18110193_2025_2_70
12. Lundberg, S.M., Nair, B., Vavilala, M.S. et al. Explainable machine-learning predictions for the prevention of hypoxaemia during surgery. Nat Biomed Eng 2, 749–760 (2018). https://doi.org/10.1038/s41551–018–0304–0
13. Lee S, Song E, Zhu M, Appel-Cresswell S, McKeown MJ. Apathy scores in

Parkinson's disease relate to EEG components in an incentivized motor task. Brain Commun. 2024 Feb 9;6(1): fcae025. doi: 10.1093/braincomms/fcae025. PMID: 38370450; PMCID: PMC10873141.
14. Guner D, Tiftikcioglu BI, Tuncay N, Zorlu Y. Contribution of Quantitative EEG to the Diagnosis of Early Cognitive Impairment in Patients With Idiopathic Parkinson's Disease. Clinical EEG and Neuroscience. 2016;48(5):348–354. doi:10.1177/1550059416662412
15. Henderson MX, Trojanowski JQ, Lee VM. α-Synuclein pathology in Parkinson›s disease and related α-synucleinopathies. Neurosci Lett. 2019 Sep 14;709:134316. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134316. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31170426; PMCID: PMC7014913.
16. Габова А. В.., Гнездицкий В. В., Карабанов А. В., Илляриошкин С. Н., Обухов Ю. В., Морозов А. А., Королев М. С., Шевцова Т. П., Кузнецова Г. Д., Базян А. С. Использование вейвлет-преобразований для анализа электрической активности мозга при болезни Паркинсона // Нервные болезни. 2012. № 3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-veyvlet-preobrazovaniy-dlya-analiza-elektricheskoy-aktivnosti-mozga-pri-bolezni-parkinsona
17. Туровский Я. А., Кургалин С. Д., Максимов А. В., Семёнов А. Г. Сравнение эффективности различных вейвлетов для анализа электроэнцефалограмм // Программные продукты и системы. 2013. № 2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sravnenie-effektivnosti-razlichnyh-veyvletov-dlya-analiza-elektroentsefalogramm
18. Демич Н. В., Демич О. В. Исследование различных моделей вейвлет-фильтров при анализе временных рядов // Вестник АГТУ. Серия: Управление, вычислительная техника и информатика. 2010. № 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-razlichnyh-modeley-veyvlet-filtrov-pri-analize-vremennyh-ryadov (дата обращения: 23.08.2025).
19. Boby K, Veerasingam S. Depression diagnosis: EEG-based cognitive biomarkers and machine learning. Behav Brain Res. 2025 Feb 26;478:115325. doi: 10.1016/j.bbr.2024.115325. Epub 2024 Nov 6. PMID: 39515528.
20. Espinoza AI, May P, Anjum MF, Singh A, Cole RC, Trapp N, Dasgupta S, Narayanan NS. A pilot study of machine learning of resting-state EEG and depression in Parkinson's disease. Clin Park Relat Disord. 2022 Sep 27;7:100166. doi: 10.1016/j.prdoa.2022.100166. PMID: 36203748; PMCID: PMC9529981.

У взрослых пациентов с ЗСОНМ и наличием антител к аквапорину-4[1]

УЛТОМИРИС®
(равулизумаб)



ТАРГЕТНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Первый и единственный ингибитор[3] C5 длительного действия, предотвращающий хроническое воспаление и гибель астроцитов, что является основным фактором инвалидизации при ЗСОНМ[2]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Все пациенты, получающие лечение препаратом УЛТОМИРИС®, находились в безрецидивном статусе при медиане длительности терапии 73,5 недели[*2]
98,6% снижение риска обострения по сравнению с плацебо[2]**

Пожалуйста, отсканируйте этот код для доступа к ОХЛП УЛТОМИРИС®

УДОБНАЯ СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ

Поддерживающий режим терапии* – один раз в 8 недель; 6–7 инфузий в год[1,2]**

ЗСОНМ – заболевания спектра оптиконевромиелита.
УЛТОМИРИС® показан для лечения взрослых пациентов с ЗСОНМ с положительным результатом теста на антитела к аквапорину-4 (AQP4)[1].
* Безопасность и эффективность препарата УЛТОМИРИС® изучались в рамках международного открытого многоцентрового исследования с внешним плацебо-контролем CHAMPION-NMOSD[1], в котором участвовало 58 взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом ЗСОНМ с положительным статусом по наличию антител к AQP4 (статус AQP4 Ab+). В качестве внешней контрольной группы использовалась группа плацебо из исследования PREVENT (n = 47).[2]
** P < 0.0001; ОР = 0.014 (95% ДИ: 0.000, 1.103).
*** После нагрузочной дозы с последующим применением препарата в поддерживающих дозах.
‡ CHAMPION-NMOSD (NCT04201262), также известное под названием ALXN1210-NMO-307 или CHAMPION-NMO-307.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Ултомирис® (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 300 мг/3 мл, 1100 мг/11 мл). Регистрационное удостоверение ЛП-001862 от 28.02.2023 (переоформлено 28.08.2023): https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=64c8bf7zfb44f11ec448dfd6&codeId=P.MM.01 (дата обращения: 28.05.2024).
2. Pittock SJ, et al. Ann Neurol. 2023;93(6):1053-1068.
3. Государственный реестр лекарственных средств/Электронный ресурс: https://grls.rosminzdrav.ru/ (дата обращения: 28.05.2024).
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП).

Номер одобрения: ULT-RU-21338 Дата одобрения: 13.06.2024 Дата истечения: 13.06.2026

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30
Телефон +7 (495) 799-56-99
Сайт www.astrazeneca.ru

AstraZeneca

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ФИБРОМИАЛГИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ С РЕЗУЛЬТАТАМИ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПЛАЦЕБОКОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Д. А. Тумуров[1, 2], Ю. Е. Брызгалова[1], С. И. Дедаев[1], Д. В. Журавлев[1], Ю. В. Повольнова[1]

[1] — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

[2] — ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. М. Буянова ДЗМ, Москва, Россия

Введение

Фибромиалгия (ФМ) представляет собой хронический синдром, характеризующийся персистирующей (свыше 3 месяцев) диффузной мышечно-скелетной болью невоспалительного генеза. Состояние ассоциировано с широким спектром психоэмоциональных нарушений, включающим утомляемость, расстройства сна, тревожность, депрессивные состояния и когнитивный дефицит [1, 2]. Преимущественно (75–90%) страдают женщины [3, 4], с пиковым уровнем распространенности 7,4% в возрастной группе 70–79 лет [5].

Диагностика ФМ продолжает оставаться предметом научных дискуссий вследствие отсутствия специфических инструментальных и лабораторных маркеров. Несмотря на историческое восприятие ФМ как диагноза исключения, её высокая распространённость (до 5%), особенно среди женщин старше 50 лет, подчёркивает необходимость внедрения современных методов диагностики, позволяющих существенно упростить процесс обследования пациентов и повысить эффективность терапевтического вмешательства.

Патогенез фибромиалгии характеризуется центральной сенситизацией, при которой наблюдается усиленная передача ноцицептивных сигналов в центральной нервной системе, приводящая к понижению болевого порога. Современные исследования подчёркивают значимость таламокортикальной дизритмии — нарушения синхронизации ритмической активности мозга, что дополнительно усложняет понимание механизма развития заболевания [6–8].

Современные подходы к лечению ФМ носят комплексный характер, сочетающий медикаментозную терапию и немедикаментозные методы лечения. Особое внимание уделяется транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), как неинвазивному, патогенетически обоснованному и безопасному методу, способствующему улучшению основных клинических проявлений ФМ. Однако эффективность ТМС остаётся предметом обсуждения, поскольку имеющиеся данные относительно её влияния на болевые ощущения, качество жизни, тревогу и депрессию остаются неоднородными.

Настоящая статья направлена на интеграцию результатов рандомизированного контролируемого исследования, посвящённого оценке эффектов ТМС на болевые проявления и коморбидные симптомы депрессии при ФМ, предлагая новые перспективы патогенетического подхода к терапии фибромиалгии.

Клиническая картина и диагностические критерии

Клиническая картина ФМ представляет собой комплексный синдром, характеризующийся распространенной хронической мышечно-скелетной болью, неизменно сопровождающейся спектром соматических и психологических расстройств, среди которых доминируют изнуряющая усталость и инсомния. Согласно современным диагностическим критериям, симптомы должны персистировать более трех месяцев при отсутствии альтернативного объяснения, способного полностью описать клиническую картину [9, 10]. Ключевым диагностическим признаком является полирегионарная боль, охватывающая все квадранты тела (верхний и нижний, левый и правый). Пациенты описывают болевые ощущения как глубокую, диффузную, тянущую или давящую боль, часто используя метафоры: «будто переехал поезд», «постоянное ощущение гриппа», подчеркивая преимущественную локализацию в мышечной ткани [9]. Интенсивность боли вариабельна, но в большинстве случаев достигает умеренной или высокой выраженности по визуально-аналоговой шкале и оказывает значительное влияние на повседневное функционирование [11].

Усталость и нарушения сна являются неотъемлемыми и высокоинвалидизирующими компонентами ФМ. Более 80% пациентов испытывают выраженную усталость, существенно ограничивающую их повседневную и профессиональную активность. Критично, что отдых и сон не приносят ощущения восстановления, формируя феномен «невосстанавливающего сна» [12]. Инсомния проявляется трудностями засыпания, поверхностным, прерывистым сном с частыми ночными пробуждениями и ранним утренним пробуждением [13]. Данные полисомнографии объективно подтверждают нарушения архитектуры сна: сокращение общей продолжительности сна, уменьшение длительности и доли быстрого сна, фрагментацию медленноволнового сна и увеличение числа альфа-дельта интрузий [14]. Эти нарушения напрямую коррелируют с тяжестью болевого синдрома и усталости, создавая патогенетический порочный круг.

Дополнительные симптомы существенно расширяют клиническую картину ФМ: когнитивные нарушения проявляются субъективными трудностями концентрации внимания, замедлением мышления, ухудшением кратковременной памяти и проблемами с переключением задач, часто без выявления грубых отклонений при объективном тестировании, что указывает на диссоциацию, вероятно, связанную с фокусом внимания на интерноцептивных стимулах [15]; значительная часть пациентов испытывает эмоциональные расстройства (тревога, сниженное настроение, лабильность), при этом до 30% соответствуют

критериям текущего большого депрессивного эпизода [16], также отмечается повышенная распространенность тревожных расстройств, БАР и ПТСР [17]; характерна высокая коморбидность с перекрывающимися функциональными синдромами (синдром раздраженного кишечника, гиперактивный мочевой пузырь, головная боль напряжения, синдром тазовой боли, синдром беспокойных ног), что подчеркивает общность патофизиологических механизмов центральной сенситизации [18–20].

Установление диагноза ФМ основывается на тщательном анализе клинической картины и является диагнозом исключения. Основополагающим условием является наличие хронической распространенной боли при отсутствии других заболеваний, которые могли бы адекватно объяснить все симптомы пациента [19]. Отсутствие специфических биомаркеров является основной причиной задержки диагностики. По данным крупных исследований (Choy et al., 2010), среднее время от появления первых симптомов до постановки диагноза превышает 2 года, в течение которых пациенты посещают врачей различных специальностей в среднем 3,7 раза [5].

Клиническое обследование часто демонстрирует выраженный диссонанс между многочисленными жалобами пациента и скудностью объективных физикальных находок. Исторически «золотым стандартом» были критерии ACR 1990 года, требовавшие наличия боли во всех 4 квадрантах тела и болезненности при пальпации не менее 11 из 18 специфических триггерных точек при силе давления ~ 4 кг/см² (до побеления ногтевого ложа) [21]. Недостатком этих критериев была избыточная фокусировка на триггерных точках и недоучет других ключевых симптомов.

Современные подходы сместились в сторону оценки генерализованной гиперчувствительности и учета полиморфной симптоматики. В настоящее время широко используются модифицированные критерии ACR 2010/2016, основанные на индексе распространенности боли и шкале тяжести симптомов, учитывающей выраженность усталости, невосстанавливающего сна, когнитивных симптомов и соматических проявлений в целом [22]. Эти критерии лучше отражают полиморфность синдрома. В качестве альтернативы, в 2019 году рабочая группа ACTTION-APS Американского общества по изучению боли предложила критерии AAPT для ФМ [19], требующие: 1) наличия боли/болезненности при пальпации в не менее чем 6 из 9 предопределенных анатомических областей (голова, левая верхняя конечность, правая верхняя конечность, грудная клетка, живот, верхняя часть спины, нижняя часть спины, левая нижняя конечность, правая нижняя конечность) при умеренном давлении; 2) обязательного присутствия умеренных или выраженных сопутствующих симптомов — клинически значимых нарушений сна и выраженной усталости; 3) длительности симптомов более 3 месяцев. Критерии AAPT позиционируются как более простые для применения в рутинной клинической практике.

Инструментальная и лабораторная диагностика при ФМ преследует единственную цель — исключить другие заболевания, которые могут имитировать ее симптомы. Специфических лабораторных или инструментальных маркеров ФМ не существует, поэтому объем дополнительных исследований должен быть минимальным и целенаправленным [23, 24].

Диагностика ФМ основывается на распознавании характерного клинического паттерна хронической полирегионарной боли в сочетании с усталостью, нарушениями сна и другими соматическими симптомами при обязательном исключении других медицинских состояний с помощью минимального необходимого объема исследований. Ранняя и точная диагностика критична для установления терапевтического альянса и начала мультимодального лечения.

Патогенетические механизмы

Этиология ФМ на текущий момент окончательно не установлена, что подчеркивает сложность данного патологического состояния. Тем не менее, комплексные исследования позволили выделить ряд значимых факторов риска, предрасполагающих к развитию синдрома. К ним относятся психофизические травмы, особенно имеющие повторяющийся характер, хронические локальные болевые синдромы различной локализации, наличие депрессивных расстройств, отягощенный семейный анамнез по фибромиалгии, а также коморбидные функциональные соматические расстройства, такие как синдром хронической усталости (СХУ), синдром раздраженного кишечника (СРК), гиперактивный мочевой пузырь и головные боли напряжения [18, 20, 25, 26]. Наибольшее научное обоснование в объяснении патогенеза ФМ получила теория центральной сенситизации, тесно связанная с концепцией дисфункции нисходящих антиноцицептивных систем, обозначаемой также как «гипералгезический прайминг» [6, 7]. Суть данной теории заключается в нарушении баланса между ноцицептивными и антиноцицептивными проводящими путями в центральной нервной системе. Дисфункция ключевых структур нисходящей анальгетической системы, включающей переднюю поясную кору, миндалевидное тело, гипоталамус, околоводопроводное серое вещество и ростральную вентромедиальную поясную кору, приводит к значительному снижению болевых порогов, что клинически проявляется генерализованной гипералгезией и аллодинией [6, 27]. Центральную роль в этом процессе играет патологическая гипервозбудимость глутаматергических NMDA-рецепторов в структурах ЦНС, в особенности субъединицы NR1, локализованной в ростральной вентромедиальной поясной коре. Эта гипервозбудимость считается критическим фактором для индукции и поддержания состояния гипералгезии [28]. Долговременные изменения возбудимости нейронов модулируются внутриклеточными передатчиками, такими как фосфорилированный цАМФ — ответный элементсвязывающий белок и ERK (внеклеточная сигналрегулируемая

киназа), которые осуществляют регуляцию транскрипции генов, ответственных за нейрональную пластичность [6, 7, 27].

Современные методы нейровизуализации предоставили объективные доказательства морфофункциональных изменений головного мозга у пациентов с ФМ. К числу наиболее значимых находок относится снижение объема серого вещества и/или нарушение функциональной связности в областях, критически важных для модуляции боли: ростральной части передней поясной коры, передней островковой доле, таламусе и нисходящих антиноцицептивных путях ствола мозга [27]. Одновременно регистрируется гиперреактивность других церебральных структур, таких как задняя островковая доля, поясная кора и префронтальные области, в ответ на болевые стимулы. Эта гиперреактивность связана с усилением таламокортикальных связей, что способствует усиленному восприятию ноцицептивных сигналов [6, 7, 27]. Важным биохимическим маркером центральной сенситизации является повышение уровня глутамата в задней островковой доле, достоверно подтвержденное методом магнитно-резонансной спектроскопии и коррелирующее с субъективной интенсивностью болевого синдрома [28]. Значительную роль играет дисфункция таламуса, проявляющаяся снижением активности веретен сна и увеличением альфа-дельта интрузий во время медленноволнового сна. Эти нарушения нарушают восстановительную функцию сна, создавая порочный круг и способствуя дальнейшему усилению гипервосприимчивости к боли [10, 14].

Периферические механизмы, также описываемые в рамках концепции «гипералгезического прайминга», вносят существенный вклад в патогенез ФМ. Активация кислоточувствительных ионных каналов в мышечных ноцицепторах индуцирует развитие диффузной гипералгезии посредством локального выброса провоспалительных нейропептидов, таких как вещество Р и кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP) [29]. Обнаружены стойкие изменения тонких немиелинизированных нервных волокон, включающие снижение плотности эпидермальных нервных волокон и регистрацию аномальной спонтанной активности в С-волокнах [30]. Нейрогенное воспаление, как еще один важный периферический компонент, характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов как в ликворе, так и в сыворотке крови пациентов. Эти цитокины напрямую активируют и сенситизируют периферические ноцицепторы, усиливая поток болевой афферентации [29, 31, 32].

Генетические факторы предрасположенности к развитию ФМ подтверждаются данными о значимых полиморфизмах генов, кодирующих компоненты моноаминергических систем, ответственных за регуляцию настроения, стрессоустойчивости и болевой чувствительности. К ним относятся гены катехол-О-метилтрансферазы (COMT), транспортера серотонина (5-HTT), рецептора 1 к следовым аминам (TAAR1), а также дофаминовых рецепторов [33–35]. Выявлены ассоциации с мутациями в генах ионотропных рецепторов, участвующих в пе-

редаче возбуждения глутаматного рецептора GRIA4 и термо/механочувствительного рецептора TRPV2 [35, 36]. Также в качестве кандидатных генов риска рассматриваются MYT1L, играющий ключевую роль в нейрогенезе, и NRXN3, участвующий в процессах синаптической адгезии [35]. Важное значение приобретают эпигенетические изменения, такие как гипометилирование промоторных областей генов, вовлеченных в стресс-ответ, репарацию ДНК и вегетативную регуляцию, что может объяснять влияние факторов среды на экспрессию генов и развитие фенотипа ФМ [37].

Психосоциальные факторы, особенно хронический стресс, выступают в качестве мощных триггеров и модуляторов, усугубляющих центральную сенситизацию и болевую перцепцию. Стресс индуцирует состояние гипералгезии через комплексные механизмы, включающие активацию симпатической нервной системы, выброс провоспалительных цитокинов и дисбаланс нейротрансмиттеров, в частности, снижение активности тормозных систем на основе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и серотонинергической передачи [38–40]. Наличие коморбидной депрессии ассоциировано с гиперактивностью миндалевидного тела и островковой доли при обработке аффективного компонента боли, что усиливает страдание и дезадаптацию [28].

Патогенез фибромиалгии представляет собой сложный, многоуровневый и динамический процесс, интегрирующий взаимосвязанные механизмы центральной и периферической сенситизации, нейрогенного и системного воспаления, стойкой дисфункции систем стресс-адаптации и вегетативной регуляции, а также генетическую предрасположенность, модулируемую эпигенетическими факторами и психосоциальным контекстом. Эта комплексность объясняет гетерогенность клинических проявлений ФМ и трудности в разработке универсальных терапевтических стратегий.

Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении фибромиалгии

Одним из перспективных направлений терапии ФМ является транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — неинвазивная методика, основанная на генерации высокоинтенсивных кратковременных магнитных полей, индуцирующих электрические потенциалы в корковых нейрональных сетях, что позволяет избирательно модулировать активность целевых церебральных структур и влиять на процессы нейротрансмиссии [41–43]. Наибольшее клиническое применение при ФМ нашли протоколы стимуляции первичной моторной коры (М1) и дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК), обладающие различными нейромодуляторными эффектами. Высокочастотная ритмическая ТМС над областью М1 направлена на подавление гиперактивности ноцицептивных путей, демонстрируя значимое снижение интенсивности хронической боли, уменьшение болезненности триггерных точек и улучшение функциональных возможностей в контролируемых исследованиях [41, 42, 44, 45]. В свою очередь,

стимуляция различными частотами ДЛПФК, ключевой структуры в патогенезе аффективных расстройств, показала эффективность в уменьшении симптомов коморбидной депрессии и улучшении эмоционального фона у пациентов с ФМ [46]. Несмотря на обнадеживающие результаты, стандартизированные протоколы ТМС при ФМ отсутствуют, а оптимальные режимы (частота, интенсивность, продолжительность курса, количество импульсов на сеанс, интервалы между сессиями) требуют индивидуального подбора с учетом клинического профиля пациента [44]. Наиболее изученные параметры включают курс из минимум 10 сеансов с интенсивностью стимула 80–120% от индивидуального порога двигательной реакции, продолжительностью каждого импульса 5–10 секунд, интервалами между импульсами 10–60 секунд и общим количеством импульсов 1000–4000 за процедуру [45]. Механизм действия ТМС является мультифакторным и включает: модуляцию возбудимости корковых и подкорковых структур, вовлеченных в обработку боли (медиальный таламус, передняя поясная кора, орбитофронтальная кора); активацию нисходящих антиноцицептивных путей; индукцию долговременной синаптической пластичности; нормализацию функциональных связей между М1, лимбической системой и височными областями, ответственными за эмоционально-аффективные компоненты боли и адаптивное социальное функционирование [41, 42, 44, 45]. Клиническая эффективность подтверждена метаанализами: ТМС над М1 ассоциирована со статистически и клинически значимым снижением интенсивности боли, улучшением качества сна и физического функционирования, тогда как стимуляция ДЛПФК наиболее эффективна для коррекции депрессивной симптоматики [41, 42, 44, 45]. Таким образом, ТМС представляет собой многообещающий неинвазивный нейромодуляторный инструмент в комплексном лечении ФМ, способствующий редукции как сенсорных, так и аффективных компонентов синдрома. Дальнейшие исследования необходимы для оптимизации параметров стимуляции (включая определение целесообразности комбинированной стимуляции М1 и ДЛПФК), стандартизации протоколов, оценки долгосрочной эффективности и разработки предикторов ответа на терапию с целью максимизации клинической пользы при минимизации потенциальных побочных эффектов.

Плацебоконтролируемое исследование эффективности ТМС при лечении ФМ

Настоящее проспективное двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование было направлено на оценку влияния курса высокочастотной рТМС (10 Гц) над левой ДЛПФК на выраженность депрессии, болевого синдрома и других ключевых симптомов фибромиалгии у пациентов с коморбидным депрессивным расстройством. В исследование включались праворукие пациенты 18–70 лет с подтвержденным диагнозом ФМ согласно критериям ACR 2016 (WPI + SSS ≥ 13 баллов), генерализованной болью (≥ 4 из 5 областей тела), длительностью болевого синдрома > 3 месяцев и коморбидным

депрессивным расстройством средней или тяжелой степени (BDI–I > 16). Критерии исключения включали наличие эпилепсии, металлических/электронных имплантов в области головы/шеи/груди, органических поражений ЦНС (инсульт, ЧМТ, рассеянный склероз), деменции, психотических или биполярных расстройств, наркологической зависимости, декомпенсированных сердечно-сосудистых или онкологических заболеваний, а также беременность и лактацию.

Вмешательство выполнялось с использованием магнитного стимулятора Mag-Pro R30 (MagVenture, Дания) с фигурной катушкой типа «восьмерка». Целевой областью стимуляции являлась левая ДЛПФК. Параметры стимуляции включали интенсивность 100% от индивидуального моторного порога, частоту 10 Гц, длительность трейна 4 секунды и межтрейновый интервал 12 секунд. Каждый курс состоял из 75 трейнов (общее количество стимулов — 3000), проводимых в режиме 1–2 сеансов в день, суммарно 10 сеансов. В контрольной группе применялась идентичная плацебо-процедура с акустической маскировкой и электростимуляцией. Все пациенты получали стандартную психофармакотерапию антидепрессантами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), (при исключении трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, габапентиноидов), с возможностью симптоматической терапии тревоги и нарушений сна, при строгом контроле постоянства дозировок на протяжении исследования.

Первичным исходом эффективности служила динамика уровня депрессии по шкале Бека (BDI–I). Вторичные исходы включали оценку болевых параметров (индекс распространенности боли WPI, визуально-аналоговую шкалу боли ВАШ, шкалу тяжести симптомов SSS), качества жизни (ультракороткая шкала качества жизни EQ-5D), уровня усталости (FSS), тревоги (STAI) и регистрацию побочных эффектов рТМС. Оценка проводилась на трех временных точках: базовый визит (до вмешательства), через 14 дней (после курса), а также через 28 дней посредством дистанционного наблюдения.

Статистический анализ выполнялся в IBM SPSS Statistics 22.0 с использованием t-критерия Стьюдента для нормально распределенных данных и U-критерия Манна — Уитни для непараметрических показателей. Статистическая значимость устанавливалась при $p < 0,05$ с применением поправки Бонферрони для множественных сравнений. Все участники предоставили письменное информированное согласие, протокол утвержден Локальным этическим комитетом. Рандомизация осуществлялась компьютерным блочным методом со стратификацией по полу и возрасту, безопасность процедур контролировалась посредством мониторинга побочных эффектов после каждого сеанса. Проведение рТМС, клиническую оценку исходов и рандомизацию выполняли разные специалисты для обеспечения ослепления.

Результаты

Характеристики участников

В исследования включено 22 пациента, полный курс рТМС закончили 19 пациентов, рандомизированных в группы активной рТМС (n = 9) и плацебо-контроля (n = 10). Группы были сопоставимы по базовым демографическим и клиническим показателям (таб. 1). Средний возраст составил 58 [47,2; 67] лет, доля женщин — 90%. Средний балл BDI–I на момент включения — 30 [28; 31].

Таблица 1. Характеристики участников исследования

Параметр	Группа рТМС (n = 9)	Группа плацебо-ТМС (n = 10)	p-значение
Возраст (лет)	61 [47; 67]	60 [48; 67,7]	0,78
Женщины, n (%)	8 (88%)]	9 (90%)	0,842
BDI–I, баллы	31 [28,3; 31]	29 [27; 35,5]	0,673
WPI, баллы	13 [10,5; 14]	11,5 [10,5; 13,3]	0,4
ВАШ, баллы	5 [4; 6,5]	6,5 [4; 8]	0,4
Ультракороткая шкала качества жизни EQ-5D, баллы	50 [32,5; 55]	40 [28,8; 55]	0,604
FSS, баллы	6,72 [4,94; 7]	6,78 [5,69; 6,9]	0,721

Примечание: данные представлены как медиана *[*Q1; Q3]; внутригрупповой анализ — критерий Вилкоксона, межгрупповой — критерий Манна — Уитни

1. Первичный исход: динамика депрессии (BDI–I). Через 14 дней после вмешательства в группе активной рТМС зафиксировано снижение депрессии (BDI–I) на 67,7% (с 31 [28,3; 31] до 10 [7; 23,5]; p = 0,017), тогда как в плацебо-группе — на 34,5% (с 29 [27; 33,5] до 19 [4,8; 26,5]; p = 0,011). Несмотря на выраженную внутригрупповую динамику, межгрупповые различия по BDI–I оставались незначимыми как на 14-й (p = 0,905), так и на 28-й день (p = 0,34).
2. Вторичные исходы продемонстрировали однонаправленные улучшения в обеих группах: индекс распространенности боли (WPI) снизился на 61,5% при активной рТМС (p = 0,013) и 47,8% при плацебо-стимуляции (p = 0,005), интенсивность боли по ВАШ уменьшилась на 40% (p = 0,01) и 38,5% (p = 0,024) соответственно. На 28-й день отмечен тренд к преимуществу активной рТМС по ВАШ (p = 0,05). Качество жизни (EQ-5D)

повысилось на 40% в группе рТМС (p = 0,03) и 75% в контроле (p = 0,008), а усталость (FSS) снизилась на 48,8% (p = 0,028) и 24,6% (p = 0,012).

3. Анализ безопасности. Нежелательные явления ограничивались преходящей головной болью (2 случая в активной группе vs 1 в плацебо-группе), что подтверждает безопасность процедур.

Таким образом, хотя оба вмешательства показали клинически значимую эффективность в отношении депрессии, боли и усталости, статистически значимых различий между активной рТМС и плацебо-контролем не выявлено.

Заключение

Настоящее исследование продемонстрировало клинически значимое улучшение ключевых симптомов ФМ после курса высокочастотной рТМС над левой ДЛПФК. В группе активной стимуляции наблюдалось выраженное снижение показателей депрессии на 67,7%, индекса WPI на 61,5% и интенсивности боли по ВАШ на 40%. Однако ключевым результатом является отсутствие статистически значимых различий в динамике как первичного (BDI–I), так и вторичных исходов между группой активной рТМС и плацебо-контролем на 14-й и 28-й день наблюдения. Плацебо-группа показала сопоставимую внутригрупповую положительную динамику (снижение BDI–I на 34,5%, WPI на 47,8%, ВАШ на 38,5%). Это подчеркивает высокий плацебо-ответ, характерный для ФМ и хронических болевых синдромов, который может быть связан с ожиданиями пациентов и вниманием исследователей. Ограничением исследования является небольшая выборка (n = 19), которая могла ограничить статистическую мощность для выявления межгрупповых различий. Возможное влияние стандартной фармакотерапии СИОЗС также требует учета при интерпретации. Процедура рТМС подтвердила хороший профиль безопасности, с редкими и преходящими нежелательными явлениями. Несмотря на отсутствие статистических межгрупповых различий, выраженная положительная внутригрупповая динамика в обеих группах указывает на потенциальную клиническую пользу вмешательства в целом (включая эффект плацебо и неспецифические факторы) для пациентов с ФМ и коморбидной депрессией.

Таким образом, результаты свидетельствуют о том, что курс высокочастотной рТМС над левой ДЛПФК ассоциирован со значительным клиническим улучшением мультисимптомного бремени ФМ, включая депрессию, боль, усталость и качество жизни. Тем не менее, отсутствие статистически значимого превосходства активной рТМС над тщательно подобранным плацебо-контролем ставит под сомнение специфическую нейромодуляторную эффективность данного конкретного протокола стимуляции (левая ДЛПФК, 10 Гц) для достижения этих эффектов по сравнению с мощным неспецифическим компонентом. Полученные данные подчеркивают необходимость проведения более масштабных рандомизированных контролируемых исследований с оптимизированным дизайном

для оценки истинной специфической эффективности ТМС при ФМ. Высокий плацебо-эффект является неотъемлемой характеристикой ФМ, что диктует обязательное использование строгого плацебо-контроля в будущих испытаниях нейромодуляции. Безопасность процедуры и выраженная положительная клиническая динамика поддерживают возможность применения рТМС в рамках комплексного мультимодального подхода к лечению ФМ, особенно у пациентов с резистентностью к стандартной терапии или выраженной коморбидной депрессией, при условии понимания природы наблюдаемых эффектов. Оптимизация параметров стимуляции и дизайна исследований остается ключевой задачей для определения точной роли ТМС в патогенетической терапии фибромиалгии.

Литература

1. Давыдов О. С., Глебов М. В. Фибромиалгия. Российский журнал боли. 2020;18(3):66–74.
2. Häuser W, Ablin J, Fitzcharles M-A, Littlejohn G, Luciano J V, Usui C, et al. Fibromyalgia. Nat Rev Dis Prim. 2015;1(1):1–16.
3. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int. 2017 Sep;37(9):1527–39.
4. Теплякова ОВ, Попов АА, Волкова ЛИ, Сарапулова АВ. Фибромиалгия: клиническая картина и варианты заболевания. Современная ревматология. 2020;14(2):45–51.
5. Choy E, Perrot S, Leon T, Kaplan J, Petersel D, Ginovker A, et al. A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. BMC Health Serv Res. 2010 Apr;10:102.
6. Eller-Smith OC, Nicol AL, Christianson JA. Potential Mechanisms Underlying Centralized Pain and Emerging Therapeutic Interventions. Front Cell Neurosci. 2018;12:35.
7. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. Semin Arthritis Rheum. 2007 Jun;36(6):339–56.
8. Richard JY, Hurley RA, Taber KH. Fibromyalgia: Centralized Pain Processing and Neuroimaging. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2019;31(3): A6–187.
9. Насонова Т. И., Романов Д. В., Мухаметзянова А. Х., Исайкин А. И., Парфенов В. А. Психические расстройства у пациентов с фибромиалгией: психометрическая оценка тревоги, депрессии, соматизации и расстройств личности. Russ J Pain. 2022;20(3):21–6.
10. Häuser W, Sarzi-Puttini P, Fitzcharles M-A. Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. Clin Exp Rheumatol. 2019;37 Suppl 1(1):90–7.
11. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 May;62(5):600–10.
12. Ohayon MM. Prevalence and correlates of nonrestorative sleep complaints. Arch Intern Med. 2005 Jan;165(1):35–41.
13. Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. Am J Med Sci. 1998 Jun;315(6):367–76.
14. Roizenblatt S, Neto NSR, Tufik S. Sleep disorders and fibromyalgia. Curr Pain Headache Rep. 2011 Oct;15(5):347–57.
15. Shmygalev S, Dagtekin O, Gerbershagen HJ, Marcus H, Jübner M, Sabatowski R, et al. Assessing Cognitive and Psychomotor Performance in Patients with Fibromyalgia Syndrome. Pain Ther. 2014 Dec;3(2):85–101.

16. Løge-Hagen JS, Sæle A, Juhl C, Bech P, Stenager E, Mellentin AI. Prevalence of depressive disorder among patients with fibromyalgia: Systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2019 Feb;245:1098–105.
17. Kleykamp BA, Ferguson MC, McNicol E, Bixho I, Arnold LM, Edwards RR, et al. The Prevalence of Psychiatric and Chronic Pain Comorbidities in Fibromyalgia: an ACTTION systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2021 Feb;51(1):166–74.
18. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, Spaeth M, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. Semin Arthritis Rheum. 2010 Jun;39(6):448–53.
19. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. Vol. 20, Journal of Pain. Churchill Livingstone Inc.; 2019. p. 611–28.
20. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. BMC Musculoskelet Disord. 2007 Mar;8:27.
21. Galvez-Sánchez CM, Reyes Del Paso GA. Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. J Clin Med. 2020 Apr;9(4).
22. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Semin Arthritis Rheum [Internet]. 2016;46(3):319–29. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012
23. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. Jama. 2014;311(15):1547–55.
24. Fitzcharles M-A, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. Lancet (London, England). 2021 May;397(10289):2098–110.
25. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. J Pain. 2019;20(6):611–28.
26. Peres MFP. Fibromyalgia and headache disorders. Curr Pain Headache Rep. 2009 Oct;13(5):335–6.
27. Jensen KB, Srinivasan P, Spaeth R, Tan Y, Kosek E, Petzke F, et al. Overlapping structural and functional brain changes in patients with long-term exposure to fibromyalgia pain. Arthritis Rheum. 2013 Dec;65(12):3293–303.
28. Pyke TL, Osmotherly PG, Baines S. Measuring Glutamate Levels in the Brains of Fibromyalgia Patients and a Potential Role for Glutamate in the Pathophysiology of Fibromyalgia Symptoms: A Systematic Review. Clin J Pain. 2017 Oct;33(10):944–54.
29. Andrés-Rodríguez L, Borràs X, Feliu-Soler A, Pérez-Aranda A, Angarita-Osorio N, Moreno-Peral P, et al. Peripheral immune aberrations in fibromyalgia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. Brain Behav Immun. 2020 Jul;87:881–9.
30. Dumolard A, Lefaucheur J-P, Hodaj E, Liateni Z, Payen J-F, Hodaj H. Central

Sensitization and Small-fiber Neuropathy Are Associated in Patients With Fibromyalgia. Clin J Pain. 2023 Jan;39(1):8–14.
31. Paroli M, Gioia C, Accapezzato D, Caccavale R. Inflammation, Autoimmunity, and Infection in Fibromyalgia: A Narrative Review. Int J Mol Sci. 2024 May;25(11).
32. Minhas D, Murphy A, Clauw DJ. Fibromyalgia and centralized pain in the rheumatoid arthritis patient. Curr Opin Rheumatol. 2023 May;35(3):170–4.
33. D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Baciarello M, et al. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. Mol Pain. 2019;15:1744806918819944.
34. Lukkahatai N, Walitt B, Deandrés-Galiana EJ, Fernández-Martínez JL, Saligan LN. A predictive algorithm to identify genes that discriminate individuals with fibromyalgia syndrome diagnosis from healthy controls. J Pain Res. 2018;11:2981–90.
35. Janssen LP, Medeiros LF, Souza ADE, Silva JDA. Fibromyalgia: A Review of Related Polymorphisms and Clinical Relevance. An Acad Bras Cienc. 2021;93(suppl 4): e20210618.
36. Fischer SPM, Brusco I, Brum ES, Fialho MFP, Camponogara C, Scussel R, et al. Involvement of TRPV1 and the efficacy of α-spinasterol on experimental fibromyalgia symptoms in mice. Neurochem Int. 2020 Mar;134:104673.
37. Zhang Y, Yue W, Li J. The association of FKBP5 gene polymorphism with genetic susceptibility to depression and response to antidepressant treatment- a systematic review. BMC Psychiatry. 2024 Apr;24(1):274.
38. Creed F. A review of the incidence and risk factors for fibromyalgia and chronic widespread pain in population-based studies. Pain. 2020 Jun;161(6):1169–76.
39. Häuser W, Kosseva M, Üceyler N, Klose P, Sommer C. Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: A systematic review with meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(6):808–20.
40. Hagelberg N, Jääskeläinen SK, Martikainen IK, Mansikka H, Forssell H, Scheinin H, et al. Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. Eur J Pharmacol. 2004 Oct;500(1–3):187–92.
41. Toh EYJ, Ng JSP, McIntyre RS, Tran BX, Ho RC, Ho CSH, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Fibromyalgia: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Psychosom Med. 2022 May;84(4):400–9.
42. Ansari AH, Pal A, Ramamurthy A, Kabat M, Jain S, Kumar S. Fibromyalgia Pain and Depression: An Update on the Role of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. ACS Chem Neurosci. 2021 Jan;12(2):256–70.
43. Rosen AC, Ramkumar M, Nguyen T, Hoeft F. Noninvasive transcranial brain stimulation and pain. Curr Pain Headache Rep. 2009 Feb;13(1):12–7.
44. Su YC, Guo YH, Hsieh PC, Lin YC. Efficacy of repetitive transcranial magnetic

stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Med. 2021 Oct 1;10(20).
45. Cheng YC, Chen WY, Su MI, Tu YK, Chiu CC, Huang WL. Efficacy of neuromodulation on the treatment of fibromyalgia: A network meta-analysis. Gen Hosp Psychiatry [Internet]. 2024;87(579):103–23. Available from: https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2024.01.007
46. Lefaucheur J-P, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). Clin Neurophysiol. 2020;131(2):474–528.



ЭЛИЗАРИЯ®
ЭКУЛИЗУМАБ

НАДЁЖНАЯ ТОЧКА ОПОРЫ

- **Полное и устойчивое подавление избыточной активности терминального компонента системы комплемента[1]**
- **Доказанная эффективность и безопасность терапии пациентов с заболеванием спектра оптиконевромиелита и антителами к AQP4[1,2]**
- **Доказанная эффективность и безопасность терапии генерализованной миастении гравис у детей старше 6 лет и взрослых[1,3,4]**

Краткая информация на основании инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®.
Регистрационный номер: ЛП-№(000140)-(РГ-RU). **Торговое наименование препарата:** Элизария®. **Международное непатентованное наименование:** экулизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Действующее вещество:** экулизумаб, гуманизированное моноклональное антитело, полученное с использованием клеточной линии CHO по технологии рекомбинантной ДНК. Каждый флакон объемом 30 мл содержит 300 мг экулизумаба (10,0 мг/мл). **Механизм действия:** экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его С5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление компонента С5 на С5а и С5b и образование терминального комплекса комплемента С5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией, избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, генерализованной миастений гравис и заболеваниями спектра оптиконевромиелита. **Показания к применению:** препарат Элизария® показан для лечения взрослых пациентов и детей с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ); атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС); генерализованной миастений гравис (гМГ) у пациентов в возрасте 6 лет и старше с антителами к ацетилхолиновым рецепторам, а также для лечения взрослых пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) с наличием антител к аквапорину-4 и рецидивирующим течением заболевания. **Противопоказания:** гиперчувствительность к экулизумабу или к любому из вспомогательных веществ, отсутствие вакцинации против Neisseria meningitidis, и, если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации, активная инфекция Neisseria meningitidis. **Способ применения и дозы:** препарат Элизария® должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом, имеющим опыт ведения пациентов с гематологическими, почечными, нейромышечными или нейровоспалительными заболеваниями. Подготовленный раствор препарата Элизария® необходимо вводить внутривенно капельно в течение 25–45 минут (35 ± 10 минут) взрослым пациентам и в течение 1–4 часа детям до 18 лет. Начальный цикл для взрослых пациентов с ПНГ: 600 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение первых 4 недель, поддерживающая терапия: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе с последующим введением 900 мг препарата Элизария® каждые 14±2 дней. Начальный цикл для взрослых пациентов с аГУС, гМГ и ЗСОНМ: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель, поддерживающая терапия: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. Детям с ПНГ, аГУС и гМГ с массой тела ≥40 кг препарат вводят в соответствии с рекомендациями по дозированию для взрослых пациентов. Детям с ПНГ, аГУС и гМГ с массой тела <40 кг дозирование препарата Элизария® проводят по схеме (см. полную инструкцию по медицинскому применению). **Побочные действия:** наиболее частым побочным явлением при лечении экулизумабом была головная боль (в основном, в начальном цикле терапии). *Подробная информация о побочных явлениях представлена в официальной инструкции по применению лекарственного препарата Элизария®.* Учитывая механизм действия препарата, он должен с осторожностью назначаться пациентам с активными системными инфекциями и нарушениями функции печени (в связи с отсутствием клинического опыта).
Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей: АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, *pv@generium.ru*.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед применением обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Элизария® ЛП-№ (000140)-(РГ-RU) https://grls.rosminzdrav.ru.
2. Pittock SJ, et al. N Engl J Med. 2019;381(7):614-625.
3. Howard JF Jr, et al. REGAIN Study Group. Lancet Neurol. 2017;16(12):976-986.
4. Wiendl H. et al. Ther Adv Neurol Disord 2023, Vol. 16: 1–31.

Generium Pharmaceuticals

Реклама

ЧАСТЬ II
ТЕЗИСЫ

ГЕНЫ ТРОМБОФИЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

О. П. Сидорова[1], С. В. Котов[1], А. Ф. Заведея[2], О. А. Колодина[2], Ю. А. Пахомова[2]

[1] — ГБУЗ МО Московский областной научноисследовательский клинический институт им М.Ф. Владимирского, Москва, Россия
[2] — ГБУЗ МО Химкинская клиническая больница, Химки, Россия

Введение. Инсульт остается одним из частых заболеваний, приводящих к инвалидности и смертности пациентов. Одной из причин ишемического инсульта является повышение свертываемости крови. Тромбофилии могут быть генетически детерминированными. Известны гены, отвечающие за это состояние. Определение наиболее часто встречающихся патогенных олигонуклеотидных вариантов в генах тромбофилии в популяции Московской области может представить важный материал для проведения профилактических мероприятий инсульта, показаний для включения исследования этих патогенных вариантов олигонуклеотидных полиморфизмов генов тромбофилии при скрининге новорожденных в последующем, при медицинском профилактическом обследовании пациентов

Цель исследования. Выявить наиболее часто встречающиеся патогенные олигонуклеотидные варианты генов тромбофилии у пациентов с ишемическим инсультом в Московской области.

Материалы и методы. 4 взрослых пациентов с ишемическим инсультом. Молекулярно-генетическим методом проводили поиск патогенных вариантов в генах тромбофилии. Проведено генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов. связанных с тромбофилией методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием детектирующего амплификатора «ДТпрайм». Анализировали кривые плавления.

Исследовали однонуклеотидные полиморфизмы следующих генов тромбофилии.

- Фактор коагуляции II (F2 тромбин). Полиморфизм: G20210A.
- Фактор коагуляции V (F5 фактор Лейдена) (G1691A; Arg506Gln).
- Фактор коагуляции VII (проконвертин) F7: 10976 G>A (Arg353Gln).
- Фактор коагуляции XIII (F13A1). Полиморфизм: Val34Leu (Val35Leu).
- Фибриноген (коагуляционный фактор 1) FGB: G-455A (G-467A).
- Интегрин, альфа 2 ITGA2: C807T.
- Интегрин, бета 3 (тромбоцитарный гликопротеин IIIa) ITGB3: PIA1/PIA2 (Leu33Pro; T1565C; HPA-1b).

- Ингибитор активатора плазминогена SERPINE1 (PAI1). Полиморфизм: 4G/5G (PAI1: 4G/5G; Ins/Del G).
- Метилентетрагидрофолатредуктаза MTHFR: C677T (Ala222Val).
- Метилентетрагидрофолатредуктаза MTHFR: A1298C (Glu429Ala).
- Метионинсинтаза MTR: Asp919Gly (A2756G).
- Редуктаза MTRR: Ile22Met (A66G).

Результаты. Не было выявлено патологических вариантов в исследуемых однонуклеотидных полиморфизмов в следующих генах.

- Фактор коагуляции II (F2 тромбин). Полиморфизм: G20210A.
- Фактор коагуляции V (F5 Фактор Лейдена) (G1691A; Arg506Gln).
- Фактор коагуляции VII (проконвертин) F7: 10976 G>A (Arg353Gln).
- Метилентетрагидрофолатредуктаза MTHFR: C677T (Ala222Val).
- Метионинсинтаза MTR: Asp919Gly (A2756G).

У всех 4 пациентов выявлен патогенный вариант олигонуклеотидного полиморфизма в гене метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR: A1298C (Glu429Ala): в 1 случае — гомозиготный вариант (C/C), у остальных 3 — гетерозиготный вариант (A/C).

У 3 из 4 пациентов выявили патогенный вариант олигонуклеотидного полиморфизма в гетерозиготном состоянии (в гене ингибитора активатора плазминогена SERPINE1 (PAI1), полиморфизм: 4G/5G (PAI1: 4G/5G; Ins/Del G). В 1 случае был выявлен гомозиготный вариант (4G/4G), у остальных 2 пациентов — гетерозиготный вариант (5G/4).

У половины пациентов отмечался патологический вариант исследуемых олигонуклеотидных полиморфизмов в следующих генах тромбофилии:

- фактор коагуляции XIII (F13A1). Полиморфизм: Val34Leu (Val35Leu);
- фибриноген (коагуляционный фактор 1). FGB: G-455A (G-467A);
- интегрин, альфа 2 ITGA2: C807T;
- редуктаза MTRR: Ile22Met (A66G).

У 2 пациентов был обнаружен патогенный вариант в гетерозиготном состоянии (Val/Leu), предрасполагающий к снижению фактора XIII в крови, снижению риска тромбозов, повышению риска геморрагии. Однако у этих же пациентов были другие патогенные олигонуклеотидные полиморфизмы, предрасполагающие к тромбофилии (у пациента З.— 3, у пациента И.— 2).

При исследовании олигонуклеотидного полиморфизма гена фибриногена (коагуляционный фактор 1) у 2 пациентов был выявлен патогенный вариант (G/A) в гетерозиготном состоянии, предрасполагающий к тромбофилии.

При исследовании олигонуклеотидного полиморфизма гена интегрин, альфа 2 ITGA2: C807T, у 2 пациентов обнаружен патогенный вариант (C/T) в гетерозиготном состоянии.

При исследовании олигонуклеотидного полиморфизма гена редуктаза MTRR: Ile22Met (A66G) в двух случаях обнаружен патогенный вариант (Met/Met) в гомозиготном состоянии.

У пациента З. выявили 7 патогенных вариантов из 12 исследуемых олигонуклеотидных вариантов генов, кодирующих белки, участвующие в свертывающей системы крови. Из них 6 предрасполагали к тромбофилии и 1 — к снижению свертываемости крови.

У пациента И. были 4 патогенных варианта из 12 исследуемых олигонуклетоидных вариантов. Из них 3 предрасполагали к тромбофилии и 1 — к снижению свертываемости крови.

У пациентки К. обнаружены 3 патогенных варианта. Все они предрасполагали к повышению свертываемости крови.

У пациента Ч. выявлены 2 патогенных варианта, предрасполагающих к тромбофилии (фактор коагуляции XIII (F13A1) — Val/Leu) и фибриноген (коагуляционный фактор 1) — G/A).

У пациента З. с наибольшим числом патологических вариантов в генах тромбофилии и одним патогенным вариантом, снижающим свертываемость крови, был повторный инсульт. По шкале NIHHS5 баллов, 3 балла по шкале Рэнкина, Глазго — 15 баллов.

У пациента И. с 3 патогенными вариантами олигонуклетидных полиморфизмов, предрасполагающими к тромбозам и 1 вариантом, предрасполагающим к геморрагии, по шкале NIHSS было 9 баллов, по шкале Рэнкина — 4 балла, 15 баллов по шкале Глазго.

У больной К. с 3 патогенными вариантами, предрасполагающими к тромбофилии, по шкале NIHHS было 5 баллов, Рэнкина — 3 балла, Глазго — 15 баллов.

У пациента Ч. с 2 патогенными вариантами по шкале NIHHS было 6 баллов, по шкале Рэнкина — 2 балла, по шкале Глазго — 15 баллов.

Таким образом, у пациента с наибольшим количеством патологических вариантов в генах тромбофилии отмечался повторный инсульт, несмотря на наличие у него компенсирующего варианта, предрасполагающего к геморрагии.

Определение патогенных олигонуклеотидных вариантов в генах тромбофилии имеет важное значение для организации профилактических мероприятий при инсульте. Возможно, в будущем в список генов, исследуемых при скрининге новорожденных, будут включены и эти гены для того, чтобы контролировать показатели свертываемости крови и принимать соответствующие мероприятия для профилактики тромбозов, в том числе ишемического инсульта.

МЕКСИДОЛ®.

ГРАНИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ



Оригинальный мультимодальный нейроцитопротектор

ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ В ОБЛАСТИ ТЕРАПИИ:

- 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)-(РГ-RU) от 08.02.2023. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол ФОРТЕ таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг ЛП №(000066)-(РГ-RU) от 24.02.2025. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл ЛП №(000107)-(РГ-RU) от 12.12.2023
2. 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
3. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян 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 MEMO). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7–16. https://doi.org/10.17116/jnevro202112111117
4. Завраденко Н.Н., Суворинова 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/jnevro2022122041 75

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.
ООО «Векторфарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов, д. 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50

ВЕКТОРФАРМ

ДИНАМИКА АНТИТРОМБИНА III В ОСТРЕЙШЕМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

А. Н. Ясаманова[1], С. А. Иконникова[1, 2], М. Д. Чан[1], И. Э. Солнышкова[2], Е. В. Измайлова[2], М. Х. Шурдумова[1, 2], Н. А. Павлов[1, 3]

[1] — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

[2] — ГБУЗ Городская клиническая больница № 31 им. акад. Г. М. Савельевой ДЗМ, Москва, Россия

[3] — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

Актуальность. Эндогенные физиологические антикоагулянты, белки, инактивирующие факторы свертывания крови, в том числе и антитромбин III, играют важную роль в предотвращении распространения процесса тромбообразования и генерализации свёртывания крови в организме, предупреждая чрезмерное образование тромбов. Также они обладают и профибринолитическим действием, в частности, комплекс Ха-АТIII активирует плазминоген. Активация плазминогена и активность образующегося плазмина в организме строго контролируются. Снижение уровня АТIII может существенно повышать риск тромбозов. В терапии ишемического инсульта (ИИ) применяются активаторы плазмина. При этом взаимосвязь между АТIII и ферментативным фибринолизом на фоне проведения тромболитической терапии (ТЛТ) у пациентов с ИИ недостаточно освещена.

Цель исследования. Изучить динамику активности АТIII в острейшем периоде ИИ на фоне проведения ТЛТ.

Материалы и методы. Обследовано 18 пациентов (69 ± 12,4 года) с подтвержденным диагнозом ИИ. Оценка неврологического дефицита проводилась по шкале NIHSS на момент поступления и в день окончания госпитализации. Пациентам проведена ТЛТ препаратами алтеплазы (13 человек) или рекомбинантным белком, содержащим аминокислотную последовательность стафилокиназы (5 человек) в соответствии с клиническими рекомендациями.

Анализ активности АТIII проводился до ТЛТ, через час после её окончания, на следующий день и на 3–5-е сутки ИИ по унифицированной методике на автоматическом коагулометре ACL TOP 300 CTS.

Пациентам проведена КТ головного мозга и на момент поступления, и в динамике (через сутки) после ТЛТ с целью исключения геморрагических осложнений.

Результаты и обсуждение. Пациенты были разделены на 2 группы по степени неврологического дефицита (шкала NIHSS).

В первую группу включены 9 пациентов, у которых наблюдалось снижение баллов NIHSS на 2 и более на момент окончания госпитализации по сравнению с исходным уровнем.

Во вторую группу вошли 9 пациентов, у которых разница баллов NIHSS на момент окончания госпитализации по сравнению с моментом поступления была равна 1, либо наблюдалось отсутствие динамики неврологического статуса, либо фиксировалось увеличение баллов по шкале NIHSS.

До проведения ТЛТ дефицит АТIII зафиксирован в 33,3% случаев, через час после окончания ТЛТ — у 20% пациентов, спустя сутки — у 6,25%, и не наблюдался на 3–5-е дни ИИ. Ни в одном из случаев нами не была установлена высокая активность АТIII.

В первой исследовательской группе определялись два случая сниженного АТIII ещё до проведения ТЛТ (73% и 75%), и в последующим у одного — через час после ТЛТ (79%).

Во второй группе низкая активность АТIII зафиксирована у одного пациента через час после ТЛТ (74%) и спустя сутки (70%).

Геморрагические осложнения ТЛТ наблюдались у трёх пациентов при исследовании КТ головного мозга спустя сутки после проведенного ТЛТ, однако активность АТIII оставалась в границах референсных значений.

Выводы. Низкая активность АТIII наиболее характерна в первые часы после развития острой неврологической симптоматики. Вероятно, высокая активность исследуемого физиологического антикоагулянта не несет значимого вклада в развитие геморрагических осложнений и оказывает слабое влияние на исход ИИ.

Проведение мониторинга за естественными антикоагулянтами, в частности АТIII, и введение концентратов АТIII при его дефиците в острейшем периоде ИИ может восстановить в кровотоке нормальное соотношение про- и антикоагулянтов в крови и возобновить синтез эндогенных факторов с целью предотвращения повторного тромботического события.

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ПРОТЕИНА С В ОСТРЕЙШЕМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

С. А. Иконникова[1, 2], М. Д. Чан[1], И. Э. Солнышкова[2], Е. В. Измайлова[2], М. Х. Шурдумова[1, 2], А. Н. Ясаманова[1], Н. А. Павлов[1, 3]

[1] — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

[2] — ГБУЗ Городская клиническая больница № 31 им. акад. Г. М. Савельевой ДЗМ, Москва, Россия

[3] — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

Актуальность. Физиологический антикоагулянт протеин С (ПС), играет важную роль в процессе регулирования тромбообразования и опосредованно влияет на активацию плазминовой системы. В терапии ишемического инсульта (ИИ) для разрешения тромбоза, как ведущей причины развития данного патологического состояния, широко применяется тромболитическая терапия (ТЛТ). Тем не менее, влияние тромболитических препаратов на динамику естественного антикоагулянта ПС недостаточно освещено.

Цель исследования. Изучить динамику ПС у пациентов в острейшем периоде ИИ на фоне проведения ТЛТ.

Материалы и методы. Обследовано 18 пациентов (69 ± 12,4 года) с подтвержденным диагнозом ИИ. На момент поступления в стационар уровень неврологического дефицита у 8 человек составлял ≤ 5 баллов по шкале NIHSS (легкая степень тяжести), у 10 пациентов > 5 баллов по шкале NIHSS (среднетяжелая степень). Неврологический дефицит оценивался по шкале NIHSS на момент поступления и в день окончания госпитализации. По клиническим рекомендациям пациентам была проведена ТЛТ препаратами алтеплазы (13 человек) или рекомбинантным белком, содержащим аминокислотную последовательность стафилокиназы (5 человек).

Мониторинг активности ПС осуществлялся до проведения ТЛТ, через час после её окончания, на следующий день и на 3–5-е сутки ИИ. Активность ПС измерялась по унифицированной методике на автоматическом коагулометре ACL TOP 300 CTS.

Всем пациентам было проведено КТ головного мозга и на момент поступления, и в динамике (через сутки) после ТЛТ с целью выявления геморрагических осложнений.

Результаты и обсуждение. На фоне проведения ТЛТ из 18 пациентов в 9 случаях наблюдалось уменьшение баллов NIHSS на 2 и более на момент окончания госпитализации по сравнению с исходным уровнем. У оставшихся 9 пациентов наблюдалось уменьшение баллов NIHSS на момент окончания госпитализации на 1 по сравнению с моментом поступления, либо наблюдалось отсутствие

динамики неврологического статуса (значение входящего и итогового NIHSS равно), либо фиксировалось увеличение баллов по шкале NIHSS.

До проведения ТЛТ активность ПС оставалась в пределах референсных значений у всех исследуемых пациентов с ИИ. Через час после окончания ТЛТ высокая активность ПС регистрировалась в 20% случаев. Низкая его активность нами не была зафиксирована. Спустя сутки после проведённой ТЛТ низкое содержание ПС наблюдалось в 6,3% случаев; при этом высокая его активность — 159,6% [145,2; 189,6], определялась у 37,5% пациентов средней и тяжелой степени течения ИИ. Через 3–5 суток после ТЛТ дефицит ПС фиксировался у 10% пациентов, в то время как высокая его активность — у 20%.

Итак, в группе, где ответ на ТЛТ выражался в уменьшении итогового балла по шкале NIHSS на 2 и более, зафиксировано низкое значение ПС через сутки после поступления в 12,5% случаев и спустя 3 дня у 16,7% пациентов. Высокая же активность ПС — 147,6% [145,2; 171,6], наблюдалась в 62,5% случаев спустя сутки. На 3–5-й день высокая активность физиологического антикоагулянта определялась у 33,3% пациентов.

Во второй группе спустя час после ТЛТ наблюдается высокая активность ПС у 28,6% пациентов и спустя сутки в 12,5% случаев. Низкие значения ПС в данной группе не зафиксированы.

Геморрагические осложнения ТЛТ были выявлены в 3 случаях при исследовании КТ головного мозга спустя сутки после проведенной ТЛТ. В первом случае ПС был повышен через час после окончания ТЛТ (159%). Через сутки с момента поступления у данного пациента наблюдалось нарастание неврологической симптоматики на 1 балл по шкале NIHSS от исходного уровня. Во втором случае фиксировались высокие уровни ПС (171,6%) спустя сутки и через 3 дня после проведенной ТЛТ. При этом по данным КТ головного мозга спустя сутки после ТЛТ наблюдалось геморрагическое пропитывание зоны очага, однако оно не сопровождалось усугублением неврологической симптоматики. В третьем случае спустя сутки после ТЛТ было выявлено нарастание неврологической симптоматики на 2 балла по шкале NIHSS, сопровождавшееся выявлением на КТ головного мозга геморрагического пропитывания в области базальных ядер, однако уровень ПС до (75%), после (88%) и через сутки после ТЛТ (106%) оставался в рамках нормальных значений.

Выводы. В двух из трех случаев геморрагических осложнений наблюдались высокие уровни ПС. Спустя сутки после ТЛТ высокий уровень ПС выявлялся преимущественно у пациентов со среднетяжёлым течением ИИ.

Таким образом, уровень ПС потенциально можно будет рассматривать как биомаркер, позволяющий прогнозировать исход ИИ на фоне проведения ТЛТ. При исходно низком содержании в крови естественного антикоагулянта, особенно до проведения ТЛТ, рекомендован его мониторинг и возможно добавление концентрата протеина С к терапии ИИ.

МОНИТОРИНГ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА ГОЛОВНОГО МОЗГА

Г. Н. Жданов

ЧУЗ Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Тверь, Тверь, Россия

Актуальность. Исследования последних лет установили, что в патогенезе острого периода инфаркта головного мозга наряду с глутамат-кальциевым каскадом и феноменом эксайтотоксичности важнейшую роль имеют иммунологические механизмы. В результате данных патофизиологических процессов происходит запуск механизмов вторичного повреждения, среди которых наиболее важное значение имеют реакции локального воспаления и аутоиммунной агрессии.

Цель исследования. Проведение мониторинга показателей клеточного и гуморального иммунитета в остром периоде инфаркта головного мозга.

Материалы и методы. Обследовано 300 пациентов в остром периоде инфаркта головного мозга. Средняя длительность пребывания пациентов в стационаре составила 18,72 ± 0,29 дня. Среди обследованных мужчин было 164 (54,66%), женщин — 136 (45,33%) в возрасте от 30 до 80 лет. Средний возраст обследованных — 63,39 ± 0,52 лет. Все пациенты с инфарктом головного мозга поступили в неврологический стационар в течение первых суток. В условиях стационара пациенты подвергались общеклиническому, неврологическому, инструментальному, клинико-лабораторному, биохимическому и иммунологическому обследованию. При иммунологическом исследовании определяли содержание провоспалительного цитокина — интерлейкина-1α (ИЛ-1α), противовоспалительного цитокина — интерлейкина-10 (ИЛ-10), антител к ДНК, ОБМ и С-реактивного белка. Исследование проводилось на 1-е, 10-е, и 21-е сутки в сыворотке крови и ЦСЖ. Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола. ЦСЖ для сравнения получали при проведении перидуральной анестезии. Условием **включения** пациентов в исследование было отсутствие в анамнезе перенесенного ранее инфаркта головного мозга, признаков острых воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Из группы исследуемых были исключены лица, у которых, при сомнениях в характере инфаркта головного мозга, диагноз ишемического повреждения не подтверждался данными дополнительных методов исследования. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ, рассчитывали средние величины (М), их средние стандартные ошибки (±м). Гипотезу о равенстве средних величин оценивали по t-критерию Стъюдента. Взаимосвязь между количественными признаками выявлялась с помощью непараметрического корреляционного метода Спирмена.

Результаты исследования. Изучение иммунологических показателей у пациентов в остром периоде инфаркта головного мозга позволило выявить достоверное ($p < 0,001$) повышение уровня ИЛ-1α, в 1-е сутки, как в сыворотке крови (919,1 ±

46,7 пг/мл), так и в ЦСЖ (55,1 ± 3,0 пг/мл) по сравнению с контрольной группой (26 ± 8 пг/мл, 18,2 ± 5 пг/мл). При этом уровень ИЛ-1α в сыворотке крови значительно превышал (в 16,7 раз) показатель в ЦСЖ. Значимые различия концентрации ИЛ-1α у пациентов в зависимости от пола, возраста и патогенетического варианта инфаркта головного мозга отсутствовали ($p > 0,05$). Определение концентрации ИЛ-1α в динамике острого периода инфаркта головного мозга показало достоверное снижение его в сыворотке крови к 10-м и 21-м суткам (соответственно в 1,17 и 1,36 раза, $p < 0,05$), в то же время в ЦСЖ происходило статистически значимое повышение ИЛ-1α к 10-м суткам (в 4,7 раз, $p < 0,001$). Однако содержание ИЛ-1α в сыворотке крови к концу острого периода инфаркта (21-е сутки) оставалось повышенным и значительно превышало показатели контрольной группы (в 26 раз, $p < 0,001$). Снижение ИЛ-1α в сыворотке крови к концу острого периода инфаркта головного мозга (21-е сутки), вероятно, свидетельствует о его пусковой роли в инициации воспалительного процесса. Вместе с тем, увеличение ИЛ-1α в ЦСЖ к 10-м суткам говорит о нарастании локальной воспалительной реакции на фоне недостатка факторов защиты мозга, что создает условия для отсроченной гибели клеток, окружающих зону первичного некроза. Определение содержания ИЛ-10 в сыворотке крови показало значительную вариабельность его концентрации в 1-е сутки инфаркта головного мозга, что, вероятно, отражает полиморфизм состояния иммунологической реактивности организма по отношению к патологическому процессу. По выявленным результатам все пациенты были разделены на 3 группы. У пациентов первой группы (12; 27%) уже при поступлении содержание ИЛ-10 значительно (на 1220%) превышало его уровень в контрольной группе (0,501 ± 0,004), а затем постепенно снижалось к 10-м и 21-м суткам (на 550% и 725% соответственно). Для пациентов второй группы (17; 40,47%) было характерно отсутствие ИЛ-10 в сыворотке крови в 1-е сутки, достоверное ($p < 0,05$) повышение его уровня (234%) к 10-м и снижение (128%) к 21-м суткам инфаркта головного мозга. В третьей группе (13; 30,95%) ИЛ-10 в 1-е и 10-е сутки инфаркта не определялся и незначительно повышался (29%) к концу острого периода инфаркта головного мозга (21-е сутки). Изучение содержания ИЛ-10 в ЦСЖ не выявило достоверного повышение его уровня в 1-е и 10-е сутки инфаркта. Доказательством развития воспалительного процесса явилось обнаружение положительных результатов при исследовании С-РБ в ЦСЖ и сыворотке крови в 1-е сутки инфаркта головного мозга. Повторное исследование, проведенное на 10-е сутки, выявило положительный результат в сыворотке крови и отрицательный в ЦСЖ. В первые сутки инфаркта головного мозга у всех больных установлено достоверное ($p < 0,001$) повышение уровня антител к ДНК как в сыворотке крови (0,380 ± 0,02 ед. опт. пл.), так и в ЦСЖ (0,250 ± 0,02 ед. опт. пл.) по сравнению с контрольной группой (0,196 ± 0,01 ед. опт. пл. и 0,137 ± 0,01 ед. опт. пл. соответственно). При этом уровень антител к ДНК в сыворотке крови оказался достоверно выше, чем в ЦСЖ ($p < 0,001$). Как показал анализ

содержания антител к ДНК в динамике острого периода инфаркта головного мозга, уровень их достигал максимума к 10-м суткам инфаркта — 0,460 ± 0,03 ед. опт. пл., что на 134% выше контроля ($p < 0,001$). К концу острого периода (21-е сутки) этот показатель значительно снижался — до 0,280 ± 0,01 ед. опт. пл., однако достоверно превышал контрольную группу (на 46%; $p < 0,05$). Что касается ЦСЖ, то двукратное исследование продемонстрировало значительное повышение уровня антител к ДНК на 10-е сутки — до 0,598 ± 0,01 ед. опт. пл. (на 330% выше контроля). Вместе с тем, к 10-м суткам инфаркта головного мозга установлено преобладание титра антител к ДНК в ЦСЖ по сравнению с сывороткой крови. В первые сутки с момента заболевания у всех обследованных пациентов отмечено достоверное ($p < 0,001$) повышение концентрации антител к ОБМ в сыворотке крови до 0,176 ± 0,02 ед. опт. пл. и в ЦСЖ на 520% (до 0,311 ± 0,01 ед. опт. пл.) по сравнению с аналогичными показателями в контроле (0,077 ± 0,01 и 0,054 ± 0,01 ед. опт. пл. соответственно). В дальнейшем титр антител к ОБМ увеличивался в сыворотке крови до 0,198 ± 0,02 ед. опт. пл. к 10-м суткам, а в ЦСЖ значительно снижался до 0,231 ± 0,02 ед. опт. пл. Полученные результаты свидетельствовали о более высоком уровне антител к ОБМ в ЦСЖ, чем в сыворотке крови. Содержание антител к ОБМ в сыворотке крови к 21-м суткам снижалось (0,141 ± 0,02 ед. опт. пл.), но не достигало показателей в контрольной группе.

Таким образом, обнаруженные высокие титры антител при острой мозговой катастрофе указывают на активацию аутоиммунного процесса уже с первых часов заболевания. Более того, такое быстрое антителообразование указывает на предшествующую сенсибилизацию ткани мозга к фрагментам ДНК, ОБМ, т.е. существование «фоновых» доинсультных повреждений вещества мозга и изменения ГЭБ и предуготованности развития мозговой катастрофы вследствие ее предшествующей хронической ишемизации. Высокий уровень ИЛ-1α в ЦСЖ и сыворотке крови к концу острого периода инфаркта головного мозга, вероятно, способствует прогрессированию атерогенеза и развитию хронической ишемизации головного мозга с формированием энцефалопатии. Анализ полученных результатов продемонстрировал значимость высокого уровня провоспалительных и дефицита противовоспалительных цитокинов в развитии иммунной воспалительной реакции в очаге ишемии и в дополнительном повреждении ткани головного мозга.

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ: УРГЕНТНЫЕ ПОКАЗАНИЯ И ВАРИАНТЫ РЕКОНСТРУКЦИИ ПАТОЛОГИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ

И. П. Дуданов[1, 2, 3], В. В. Ахметов[1], О. П. Вербицкий[3], О. В. Рублева[3], И. В. Стафеева[1, 3], В. В. Зеленин[2, 3]

[1] — ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

[2] — ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

[3] — СПб ГБУЗ Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия

Вступление. Работа посвящена ишемическому инсульту, а именно 80–85% всех мозговых катастроф, из которых 30–35% случаев обусловлено окклюзиями и стенозами ветвей дуги аорты. Первичная смертность при патологии варьирует около 20–30%. Лечение острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) за последние десятилетия претерпело существенные изменения. Ретроспективный анализ показал, что выжидание (более 6–8 недель) при наличии критического атеросклеротического стеноза сонных артерий (СА) сопровождается развитием рецидива острого неврологического дефицита у 20–40% пациентов. Согласно проспективным исследованиям по данным КТ, у пациентов в 10–25% случаев регистрируются очаги повторных инсультов. Все это способствовало переоценке значимости выполнения операций. К концу XX столетия появились публикации, в которых приводились данные о низком уровне смертности и осложнений при выполнении операции каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) по ургентным показаниям. В последнее десятилетие консервативная и хирургическая реперфузии активно используются в комплексе методов лечения: тромболизис, тромбоэкстракции и реконструктивные операции на экстракраниальных сегментах сосудов.

Цель работы. Ознакомление с опытом применения реконструктивных операций для улучшения кровоснабжения ткани головного мозга при острой ишемии и предотвращение повторных ОНМК за период работы регионального сосудистого центра в 2010–2025 гг.

Материалы и методы. На опыте выполнения более 3000 операций в остром периоде ишемического инсульта за период с 2011 г. и по настоящее время представлены результаты ранних вмешательств коррекции патологии СА, применяемых хирургических технологий, разработанных показаний и выбор оптимального срока для оперативного вмешательства, основные требования к их выполнению. По нашему мнению, принципы работы сосудистого хирурга в мультидисциплинарной бригаде отличаются от плановой работы в отделении сосудистой хирургии, требуют более четкой организации, согласованной работы с неврологами и высокого профессионализма специалиста хирурга.

Начало работы региональных сосудистых центров, оснащенных диагностической аппаратурой, способствовало совершенствованию показаний к выполнению операций. Ретроспективные исследования продемонстрировали отсутствие значимых различий по частоте осложнений у групп пациентов с ипсилатеральными нарушениями, которым операция выполнялась на 1–2 неделе, 3–4 неделе и 5–6 неделе от момента появления симптоматики. Исследования, проведенные в нашей, а также в других ведущих клиниках заслуживают доверия из-за наличия большого хирургического опыта, серьезной методологии и критической оценки полученных результатов.

Результаты работы показали следующее.

1. Каротидная реконструкция может быть проведена с низким риском и более высоким эффектом до 2 недель от начала развития ишемического инсульта, пациентам со стенозом ипсилатеральных СА при слабой и средней выраженности неврологической симптоматики.

2. Применив тактику ранней коррекции стенозов СА пациентам с инсультом, можно избежать повторных инсультов, которые случаются на 2-й неделе после первичного случая.

3. Каротидная реконструкция у пациентов с видимыми на КТ изображениях признаками инфаркта мозга осуществляется безопасно в раннем периоде после ишемического инсульта и не сопровождается операционным риском при наличии инфарктного очага размером менее 30 мм в диаметре бассейна средней мозговой артерии.

Современная тактика ведения пациентов с острым инсультом, обусловленным атеросклерозом СА, определена клиническими рекомендациями МЗ РФ от 2024 г.:

I — диагностика и постоянное мониторирование неврологических нарушений;

II — в период обследования и стабилизации состояния пациенту необходимо провести КТ или магнитно-резонансную томографию (МРТ) с целью исключения кровоизлияния или формирования массивной зоны повреждения, а также с целью определения размеров и локализации очага поражения;

III — с целью определения характера операбельности стенотического поражения необходимо провести дуплексное исследование СА. Затем мультидисциплинарная группа, состоящая из неврологов, лучевых диагностов, сосудистого хирурга и специалистов рентгенэндоваскулярной хирургии, обсуждает необходимость и целесообразность хирургической реперфузии. До момента стабилизации оценивается уровень сознания пациента, определяется прогноз и повторяются неврологические исследования. Диагностируются и корригируются сопутствующие заболевания. При стабилизации зоны ишемии и при сохранении риска расширения зоны некроза оценивается возможность выполнения КЭАЭ по неотложным показаниям. Ранней хирургии подлежат, прежде всего, пациенты с ТИА и малым инсультом, субтотальным стенозом и/или нестабильной бляшкой.

Противопоказаниями к выполнению хирургического вмешательства в раннем периоде при острых инсультах являются артериальная гипертензия, плохо поддающаяся медикаментозной терапии, нарушение сознания, сильные головные боли, стойкие неврологические нарушения с низкой вероятностью восстановления даже после реваскуляризации, обширная область некроза по данным КТ, выраженный отек головного мозга и, конечно, кровоизлияние в ГМ. У этих пациентов возможно отдаление сроков операции КЭЭ до стабилизации состояния. Таким образом, срок выполнения операции при острых ишемических нарушениях кровообращения головного мозга индивидуален и определяется клиническим состоянием пациента, данными инструментального исследования ГМ, стабильностью бляшки и выраженностью стенотического поражения СА. При работе с этой группой пациентов необходимо тесное взаимодействие неврологов и сосудистых хирургов, работающих в единой команде. Сейчас сроки определяются другими показаниями, отличными от критериев плановой каротидной хирургии. Природа поражения сонных артерий (состояние атеросклеротической бляшки), особенности неврологических проявлений пациента, а также данные исследований головного мозга являются основными критериями, определяющими индивидуальные сроки выполнения КЭАЭ при ишемическом инсульте.

Выводы. Основные положения рекомендаций сводятся к следующему.

1. Данные наших исследований ставят под сомнение необходимость выжидательной тактики (более 2 недель до выполнения операции).
2. Выжидательная тактика может иметь значение при тяжелых неврологических нарушениях, обширных зонах поражения мозга, диагностированных данными КТ/МРТ.
3. Срочное вмешательство показано пациентам со стабильным неврологическим статусом, минимальными изменениями по данным КТ и при критическом состоянии внутренней сонной артерии (субокклюзия, свободно флотирующий тромб, нестабильное состояние бляшки и т.д.).
4. У пациентов со стабильным неврологическим статусом с критическим стенозированием ВСА операция может быть выполнена в течение 2 недель от появления симптомов.
5. Часть пациентов не может являться кандидатами на КЭАЭ, даже несмотря на выраженное поражение сонных артерий. Среди них пациенты с обширными гемисферными инсультами в агональном состоянии, с постинсультной деменцией.
6. Особые требования к квалификационной подготовке специалистов сосудистой и рентгенхирургии: высшая квалификационная категория и опыт работы в мультидисциплинарной команде.

МЕКСИДОЛ®.

ГРАНИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ



Оригинальный мультимодальный нейроцитопротектор

ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ В ОБЛАСТИ ТЕРАПИИ:

- 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)-(РГ-RU) от 08.02.2023. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол ФОРТЕ таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг ЛП №(000066)-(РГ-RU) от 24.02.2025. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл ЛП №(000107)-(РГ-RU) от 12.12.2023
2. 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
3. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян 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 MEMO). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7–16. https://doi.org/10.17116/jnevro202112111117
4. Завраденко Н.Н., Суворинова 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/jnevro2022122041 75

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.
ООО «Векторфарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов, д. 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50

ВЕКТОРФАРМ

СИМУЛЬТАННАЯ РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

И. А. Соловьев[1, 2], Н. С. Гордейчук[2], А. В. Глебова[1, 2], О. П. Вербицкий[2], Д. А. Ситовская[2, 4], И. П. Дуданов[1, 2, 3]

[1] — ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия
[2] — СПб ГБУЗ Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия
[3] — ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия
[4] — ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

На протяжении многих лет остаются лидирующими показатели заболеваемости и смертности населения от сердечно-сосудистых и онкологических болезней. Внедрение симультанных операций (СО) в медицинскую практику позволяет пациентам однократно пережить предоперационный стресс, анестезию, операцию и реабилитацию. Проведение СО предполагает одномоментную коррекцию патологий.

Клиническое наблюдение. Пациент Х., 69 лет, госпитализирован по экстренным показаниям с жалобами на нарушение зрения, общую слабость, одышку. Ранее обратился к терапевту по поводу указанных жалоб: выполнена флюорография, во время которой при задержке дыхания произошла кратковременная потеря сознания. Осмотрен неврологом, с подозрением на транзиторную ишемическую атаку доставлен в стационар. Из анамнеза: в течение 1,5 месяцев нарастала одышка, усиливающаяся при физической нагрузке, общая слабость. В течение 2 месяцев беспокоят межреберные боли слева, боли в левом плече. Отметил снижение зрения, ощущение двоения в глазах; злоупотребляет табакокурением.

Состояние пациента при поступлении средней тяжести. Отмечал выраженный дискомфорт и болезненность при пальпации живота в эпигастральной области. Со слов пациента, физиологические отправления без особенностей. Пульс — 78 в 1 минуту, артериальное давление — 130/80 мм рт. ст., частота дыхания — 15 в 1 мин. При неврологическом осмотре сознание расценено как ясное, пациент ориентирован в пространстве, времени и собственной личности; отмечены легкие когнитивные нарушения в виде снижения критики к собственному состоянию. Речевые нарушения отсутствуют. Глазные щели, зрачки равновеликие, D = S, реакция зрачков на свет живая с двух сторон, движение глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Лицо симметричное, язык по средней линии, глоточный рефлекс сохранен, бульбарных нарушений нет. Симптомы орального автоматизма отрицательные. Мышечная сила достаточная, мышечный тонус физиологический, сухожильные рефлексы живые. Отмечен положительный симптом Бабинского

с двух сторон. Нарушений чувствительности не выявлено. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно, в позе Ромберга устойчив. Оценка по стандартным шкалам пациентов с ОНМК: Бартел — 60; NIHSS — 1; Рэнкин — 2; MMSE — 22; Ривермид — 7; Глазго — 15; ШРМ 2.

Выполнены диагностические исследования: при ультразвуковой допплерографии (УЗДГ) брахиоцефальных артерий (БЦА) выявлены атеросклеротические изменения экстракраниального отдела БЦА со стенозированием бифуркации общей сонной артерии (ОСА) и внутренней сонной артерии (ВСА) справа — 45%, слева — на 65% с признаками нестабильности бляшки; макроангиопатия с формированием извитостей артерий шеи. Данные УЗДГ подтверждены мультиспиральной компьютерной томографией (МСКТ) с контрастированием сосудов. По результатам магнитной резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены признаки постишемических изменений левой затылочной доли, очаги глиоза белого вещества головного мозга, вероятно, сосудистого генеза (Fazekas I).

При рентгенографии органов грудной полости — инстерстициальные изменения в базальных и периферических отделах легких, кардиомегалия. При эхокардиографии патологических изменений не выявлено. Выполнена видеоэзофагогастродуоденоскопия, по результатам которой выявлен рак тела желудка с распадом. Размеры опухоли 10,0 х 8,0 см, инфильтративно-язвенная форма, по малой кривизне, с некрозом, с выраженной контактной кровоточивостью. УЗИ органов брюшной полости выявило увеличение и диффузные изменения печени, почек, кисты левой почки, диффузно изменена поджелудочная железа.

При МСКТ органов брюшной полости выявлены признаки образования стенки желудка в средней трети тела с инвазией в левый купол диафрагмы и ободочную кишку. Внутрибрюшная лимфаденопатия по малой кривизне желудка — до 9 × 13мм.

В общем клиническом анализе крови: снижение уровня гемоглобина до 93 г/л, эритроциты — $4{,}14 \times 10^{12}$/л, Ht — 30,7%; повышение уровня тромбоцитов до 524×10^{9}/л. В биохимическом анализе крови уровень мочевины был повышен до 8,2 ммоль/л.

Пациент осмотрен неврологом, хирургом, онкологом, кардиологом, ангиохирургом и проведен междисциплинарный консилиум. Комбинированный клинический диагноз: Ишемический инсульт в левом каротидном бассейне, атеротромботический подтип. Стеноз левой ВСА 65% с признаками нестабильности бляшки, правой ВСА — 45%. Рак тела и кардиального отдела желудка cT4NxM0, осложненный распадом и рецидивирующими желудочными кровотечениями. Фоновое основное заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, степень 3, риск ССО IV. ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (63%).

Консилиумом врачей принято решение о проведении симультанной операции. Учитывая наличие у пациента двух конкурирующих угрожающих жизни забо-

леваний, на 19-е сутки госпитализации выполнено оперативное вмешательство. Первым этапом выполнена классическая каротидная эндартерэктомия, сразу же вторым этапом выполнена расширенная комбинированная гастрэктомия с наложением эзофагоэнтероанастомоза (26 мм) с межкишечным анастомозом по Ру, лимфодиссекция D2: резекция поперечной ободочной кишки с наложением трансверзо-трансверзоанастомоза, корпорокаудальная резекция поджелудочной железы, спленэктомия. В ОРИТ инициирована консервативная инфузионная, антикоагулянтная, антисекреторная, антибактериальная симптоматическая терапия, профилактика тромбоэмболических осложнений, динамическое наблюдение.

При макроскопическом исследовании удаленного материала выявлены фрагменты атеросклеротической бляшки жёлтого цвета, плотной консистенции, с очагами кальциноза и фокальными кровоизлияниями в стенке, стенозом просвета до 65%. После расширенной гастрэктомии: комплекс органов, представленный желудком, селезёнкой, фрагментом поперечной ободочной кишки, телом и хвостом поджелудочной железы. Отдельно присутствует фрагмент большого сальника. Выявлен рост опухоли желудка, в области ворот селезёнки, инвазия опухоли в стенку толстой кишки и капсулу поджелудочной железы. Суммарно обнаружено 32 лимфатических узла. Операционный материал фрагментов опухоли и атеросклеротической бляшки изучали гистологически.

Послеоперационный период протекал гладко, осложнений не было, раны зажили первичным натяжением. На 10-е сутки после операций пациент в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение и наблюдение онколога по месту жительства.

Пациент приглашен для осмотра через 6 месяцев. Состояние удовлетворительное. Жалоб не предъявляет. Неврологически стабилен. Работает по специальности.

Обсуждение. Стеноз сонных артерий является распространенным сопутствующим заболеванием у пациентов с раком головы и шеи, поскольку эти патологии имеют перекрывающиеся факторы риска. Реваскуляризация головного мозга в остром периоде ишемического инсульта — сложная и наиважнейшая задача. В литературе имеется ограниченное количество сообщений об одновременном применении КЭАЭ с резекцией какого-либо органа по поводу онкологического процесса.

Выводы. Выполнение одновременного хирургического лечения стеноза ВСА и удаление злокачественного образования уменьшает общее количество диагностических и лечебных процедур для пациента, экономически более выгодно, а также устраняет дилемму очередности лечения той или иной патологии.

СИНДРОМ ЯРЕМНОГО ОТВЕРСТИЯ (VILLARET SYNDROME), ТРОМБОЗ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ И ФИБРОМЫШЕЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ

М. Н. Журавлев, Е. А. Пономарева, М. А. Арабханян, Р. Ф. Бакиева, В. Р. Король

ГБУЗ ТО Областная клиническая больница № 2, Тюмень, Россия

Введение. Синдром яремного отверстия (СЯО) — комплекс неврологических нарушений, возникающий при поражении структур, проходящих через одноименное отверстие в основании черепа, и рядом расположенных образований. Клинические проявления синдрома складываются из симптомов краниальной невропатии с клиникой поражения каудальной группы черепных нервов: IX (языкоглоточного), X (блуждающего), XI (добавочного), XII (подъязычного) и шейного симпатического ствола. Причинами развития СЯО могут быть опухоли основания черепа (невриномы, параганглиомы, гломусные опухоли, невриномы, метастазы), воспалительные процессы, травмы. Одной из редких причин может явиться тромбоз внутренней сонной артерии (ВСА). Среди возможных механизмов развития рассматривается как ишемия нервных стволов, так и непосредственная компрессия структур, проходящих через яремное отверстие.

СЯО включает комбинации симптомов в зависимости от того, какие черепные нервы вовлечены в патологический процесс, что может помочь в топической диагностике. Существует несколько вариантов синдрома по именам авторов, впервые их описавших. 1. Синдром Верне (Vernet) — поражение IX, X и XI нервов. 2. Синдром Вилларе (Villaret) — (ретропаротидный) — поражение IX, X, XI, XII нервов и шейного симпатического ствола с присоединением синдрома Бернара — Горнера (Bernard — Horner). 3. Синдром Колле — Сикара (Collet — Sicard) — IX, X, XI и XII нервов. 4. Синдром Авеллиса (Avellis) — X и XI нервов. 5. Синдром Берне (Berne) — IX, X, и XI нервов, с преобладанием симптомов со стороны X нерва. 6. Синдром Тапиа (Tapia) — поражение XII и возвратного гортанного нервов, 7. Синдром Шмидта (Schmidt) — поражение X и XI нервов. 8. Синдром Джексона (Jackson) — поражение X, XI и XII нервов. 9. Синдром Гарсена (Garcin) — одностороннее поражение всех черепных нервов, включая нервы, проходящие через яремное отверстие.

Точное определение патогенеза развития СЯО при тромбозе ВСА, а также оценка роли сосудистого и компрессионного фактора требует детального анализа анамнеза, динамики клинических симптомов, учета анатомической близости яремного отверстия с его содержимым и канала сонной артерии, при индивидуальных анатомических особенностях строения костных структур основания черепа, а также при патологических изменениях сосудистой стенки и просвета ВСА на уровне входа в полость черепа (расширение, извитость, диссекция, аневризмы). Определенную роль может играть особенность строения

костных структур основания черепа. Яремные отверстия часто асимметричны. Асимметрия может быть врожденной и приобретенной. Чаще правое отверстие больше левого, т.к. через него проходит более крупная яремная вена. Уменьшение размеров отверстия может предрасполагать к компрессии, в том числе и за счет затруднения венозного оттока. Узкий или деформированный канал может способствовать компрессии нервов даже при незначительном отеке. Анатомическая близость канала сонной артерии и яремного отверстия может способствовать воздействию на соседние структуры при тромбозе ВСА. Тромбоз может сопровождаться отеком или воспалением окружающих тканей, приводя к механическому сдавлению нервов и сосудов. Определенную роль играет особенность строения сосудистой стенки ВСА. Извитость и патологическое расширение не только способствуют тромбообразованию, но и могут вызывать компрессию соседних структур. Предрасполагающими факторами могут быть диспластические изменения, в том числе, на фоне фибромышечной дисплазии (ФМД). ФМД является предрасполагающим фактором развитии диссекции сосудов, как одной из причин ишемического инсульта, особенно у пациентов молодого возраста. ФМД ослабляет стенку сосуда, делая его более подверженным деформациям и тромбообразованию. При сочетании извитости и ФМД риск тромбозов и компрессии увеличивается. Наиболее уязвимыми отделами ВСА являются ее экстракраниальная средняя и дистальная части. Таким образом, в развитии СЯО у пациентов с тромбозом ВСА может играть роль комплекс факторов, включающих анатомические особенности костных структур основания черепа, строение сосудистой стенки (ФМД, извитость, расширение, диссекция), что приводит к нарушению взаимоотношений сосудистых и нервных структур с их компрессией и вторичной ишемией.

Результаты. Под нашим наблюдением находилась пациентка 47 лет, поступившая в экстренном порядке, с жалобами на повышение АД, затруднение в разговоре, онемение правой половины лица, головную боль в левой затылочной области с иррадиацией в шею и глазничную область, онемение в правых конечностях. В анамнезе — повышение АД с 20-летнего возраста, наблюдение у невролога по поводу эпизодической головной боли, курение. В неврологическом статусе — гемигипалгезия справа, сглаженность носогубной складки справа, элементы афатических нарушений. Шкала NIHSS — 5 баллов. КТ головного мозга — ASPECTS 10 баллов. При КТ-ангиографии выявлены признаки ФМД с 2 сторон (извитость правой и левой ВСА, V1 сегмента правой и левой позвоночной артерии, койлинг шейного сегмента левой ВСА). При МР-томографии головного мозга в кортикальных отделах лобной доли слева выявлен единичный очаг с признаками DWI/T2FLAIR mismatch. Пациентке проведена системная тромболитическая терапия. При динамическом наблюдении в течение первых суток наблюдалось прогрессирование общемозгового синдрома (головная боль, тошнота, рвота), в связи с чем выполнялся досуточный КТ

контроль — признаков кровоизлияния не выявлено, ASPECTS — 10 баллов. В динамике отмечено появление синдрома Горнера слева, девиации языка влево, гипалгезии задней трети левой половины языка, слабости грудиноключичной мышцы слева, слабости дельтовидной и надостной мышц слева, пареза мышц мягкого неба слева с дисфонией и дисфагией. Мышечная сила в конечностях 5 баллов. Совокупность неврологических симптомов соответствовала варианту синдрома Вилларе (Villaret). Учитывая выраженность бульбарных нарушений установлен назогастральный зонд. На выполненных через сутки контрольных КТ и МРТ геморрагических интракраниальных осложнений нет. Для исключения патологии шейной области выполнена МРТ шеи — патологических образований в мягких тканях шеи не выявлено. При повторной КТ-ангиографии выявлен тромбоз ВСА слева с хорошим заполнением бассейна левых средней и передней мозговых артерий из системы ВСА справа. При проведении церебральной ангиографии (ЦАГ) подтверждена окклюзия левой ВСА на всем протяжении и ФМД ВСА с двух сторон. При дополнительном контрастировании почечных сосудов выявлена ФМД почечной артерии справа. При МРТ через 2 недели изменений ишемического характера в веществе мозга не выявлено, признаки интрамуральной гематомы/тромбоз левой ВСА. С учетом сохраняющейся дисфагии и дискомфорта от назогастрального зонда наложена гастростома. На фоне проводимой терапии состояние пациентки стабилизировалось. На момент перевода на 2-й этап реабилитации в неврологическом статусе отмечались регресс цефалгического синдрома, правосторонней гемигипестезии, сохранение дисфонии, дизартрии, дисфагии. При осмотре через 6 месяцев отмечается значительный регресс симптомов невропатии. Восстановление функции глотания. Гастростома закрыта через 4 месяца после выписки из стационара. Дизартрии, дисфонии нет. Легкая девиация языка влево с субатрофией левой половины. Снижение глоточного рефлекса слева. Гипалгезия задней трети левой половины языка. Незначительное выстояние левой лопатки. Сила мышц шеи и плечевого пояса не изменена. Мышечная сила в конечностях 5 баллов. При контрольной КТ головного мозга — без очаговых изменений. На КТ-ангиографии сохраняются признаки тромбоза ВСА слева.

Выводы. Краниальная невропатия с проявлениями СЯО является редким неврологическим синдромом у пациентов с тромбозом ВСА на фоне ФМД. Расширенная нейровизуализация с использованием КТ, КТ-ангиографии, МРТ и ЦАГ позволяет более точно определить этиопатогенез симптомообразования у данной категории пациентов.

БРЕЙНМАКС®



СПОСОБСТВУЕТ[3,4]:

- Улучшению когнитивных функций
- Повышению уровня энергии
- Помогает справиться со стрессом

АНТИОКСИДАНТНОЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

для цитопротекции при хронических нарушениях мозгового кровообращения и астении[1–4]

1. ИМП препарата Брейнмакс® капсулы, РУ № ЛП-007854. ИМП препарата Брейнмакс® ампулы, РУ № ЛП-007988. **2.** Только Брейнмакс® содержит в составе этилметилгидроксипиридина сукцинат и мельдоний. Государственный реестр лекарственных средств. Дата доступа 25.09.2024 г. Патент 020800 B1, Евразийское патентное ведомство. **3.** Танашян М.М. и соавт. Перспективы и возможности терапии пациентов с астеническим синдромом после перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19. Терапевтический архив. 2022; 94 (11). DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201981 **4.** Tanashyan M., et al. Prospective randomized, double-blind placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of neuroprotective therapy using functional brain MRI in patients with post-covid chronic fatigue syndrome. Biomed. Pharmacother. 2023 Dec.; 168: 115723. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115723. Epub. 2023 Oct 18. PMID: 37862966.

Информация предназначена для медицинских работников.
Имеются противопоказания, необходимо ознакомиться с инструкцией.

БРЕЙНМАКС

ПРОМОМЕД

ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090, Москва, проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106. Тел.: 8-495-640-25-28
www.promo-med.ru

РОЛЬ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

М. А. Привалова[1, 2, 3], М. Г. Соколова[4, 5], И. А. Божков[2, 6]

[1] — СПб ГБУЗ Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Россия
[2] — ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия
[3] — ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия
[4] — ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия
[5]– ФГБОУ ВО Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия
[6] — ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Острое нарушение мозгового кровообращения занимает лидирующие показатели среди причин смертности и инвалидности населения во всем мире. В структуре неврологических нарушений, приводящих к инвалидизации пациента, важную роль играют психоэмоциональные нарушения. Отсутствие мотивации у пациента с незначительными двигательными или речевыми нарушениями приводит к значительному снижению реабилитационного потенциала, что способствует снижению работоспособности граждан среднего возраста, перенесших ишемический инсульт и, соответственно увеличивает количество лиц с ограниченными возможностями и предполагает увеличение экономической нагрузки на государство.

Цель исследования. Подтвердить значимость психоэмоциональных нарушений на эффективность восстановления утраченных функций у пациентов среднего возраста в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.

Материалы и методы. Было проведено обследование 98 пациентов в острой стадии ишемического инсульта, проходивших лечение в СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» в возрасте от 45 до 60 лет, из них 65 женщин и 33 мужчины. До развития ОНМК все пациенты были работающими гражданами. Неврологический дефицит оценивался по шкале NIHSS и составил 3–10 баллов, по шкале Бартела — 12–18 баллов, что соответствовало инсульту среднетяжелого течения. В рамках нейропсихологического обследования у пациентов была диагностирована депрессия. Оценка депрессии проводилась по психометрическим шкалам: шкала Гамильтона (заполнял врач) и шкала Бека (заполнял пациент). Основную группу составляли 60 пациентов (38 женщин и 22 мужчины) с диагностированной постинсультной депрессией (14 баллов и выше по шкале Гамильтона, и 19 баллов и выше по шкале Бека). Контрольную группу составляли 38 человек (23 женщины и 15 мужчин) с диагностированной постинсультной депрессией,

которые не получали антидепрессанты ввиду наличия противопоказаний или отказа пациента. Лечение пациентов с постинсультной депрессией проводилось с участием психотерапевта, клинического психолога и содействии врача ЛФК с применением различных методик, направленных на коррекцию психоэмоционального фона и подъема мотивации пациентов (арт-терапия, проведение мотивационных и психодинамических групп, индивидуальная психокоррекция, циркулярный душ, проведение «школы инсульта» для пациентов и их родственников). Из медикаментозных средств применялись антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Результаты. К концу сроков лечения пациенты из основной группы имели достоверно значимые более высокие показатели восстановления утраченных функций по шкале Бартела: 85,4% пациентов имели 21 балл, по сравнению с контрольной группой, где 78,6% пациентов имели 21 балл по шкале Бартела. Динамика показателей уровня депрессии на фоне лечения антидепрессантами показала снижение баллов по шкале Гамильтона в среднем до 12 баллов, среди пациентов, не принимающих данные препараты, средний балл по шкале Гамильтона составил 16 баллов. При завершении лечения пациентам основной группы было рекомендовано продолжить прием антидепрессантов. Через 6 месяцев после выписки из стационара по результатам телефонных опросов было выявлено, что из 60 пациентов основной группы продолжили прием антидепрессантов только 29 человек (48,4%). Основными причинами у пациентов, самостоятельно прервавших курс антидепрессантов, были проблемы с приобретением назначенного лекарственного препарата, в том числе, сложности в приобретении рецептурного бланка, часть пациентов ссылалась на хорошее самочувствие, вследствие чего самостоятельно решили, что дальнейшая терапия не нужна, другие пациенты обосновывали отказ от антидепрессантов финансовыми сложностями. В контрольной группе только 15 пациентов (39,7%) сохранили преемственность к назначенной терапии через 6 месяцев после выписки (ноотропные, вазоактивные препараты, антиоксиданты, статины, гипотензивные препараты, антиагреганты). Профессиональную деятельность в основной группе продолжили 44 пациента (74,5%), в контрольной группе – 19 пациентов (49,5%).

Выводы. Психоэмоциональные нарушения после ишемического инсульта проявляются по-разному и имеют сложный и не до конца изученный патогенез. Значимыми предрасполагающими факторами развития таких нарушений являются: степень и обширность повреждения головного мозга, тяжесть неврологического дефицита, генетические особенности, тип личности, уровень социального статуса. Своевременное выявление и коррекция постинсультной депрессии в раннем восстановительном периоде ОНМК, а также сохранение принципа преемственности в реабилитации на амбулаторном этапе позволяют более эффективно восстановить трудовые навыки у работающих граждан, а также снизить риск развития повторных ОНМК.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОГНИТИВНОГО СТАТУСА И ПОДДЕРЖАНИЯ РАВНОВЕСИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ДВОЙНЫХ ЗАДАЧ

Т. С. Ващилина[1], А. В. Астапенко[1], М. А. Апанович[1], Э. К. Сидорович[2], И. С. Сикорская[3]

[1] — ГУ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии МЗ РБ, Минск, Беларусь

[2] — УО Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

[3] — Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Введение. Хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК) является прогрессирующим цереброваскулярным заболеванием, широко распространенным среди пациентов старших возрастных групп и характеризующимся сочетанием когнитивных, двигательных и эмоционально-аффективных нарушений. Нарастание неврологического дефицита при ХНМК приводит к снижению функциональных возможностей и инвалидизации данной категории пациентов. Комплексное лечение, включающее медикаментозную терапию и раннюю реабилитацию, демонстрирует более устойчивые результаты, чем исключительно фармакологический подход. В числе наиболее результативных немедикаментозных стратегий когнитивно-двигательной реабилитации в современной литературе все чаще упоминаются тренировки с двойными задачами, сочетающие одновременное выполнение моторных (локомоция, координация и др.) и когнитивных (счетные операции, воспроизведение информации и др.) действий. Хотя ряд исследований подтверждает положительное влияние двойных задач на состояние когнитивной и двигательной сферы, их эффективность при хронической цереброваскулярной патологии изучена недостаточно, что обусловливает необходимость дальнейшего научного поиска в данном направлении.

Цель. Оценить влияние тренировок с двойными задачами на показатели когнитивного статуса и поддержания равновесия у пациентов с ХНМК.

Материалы и методы. Разработанная реабилитационная программа, апробирована на 37 пациентах с ХНМК 1 и 2 стадии, базировалась на принципе dual-task (двойной задачи). Для проведения когнитивно-моторных тренингов использовался компьютеризированный реабилитационный тренажер, представляющий собой динамическую стабилоплатформу. Моторная составляющая двухзадачного тренинга заключалась в поддержании постурального контроля (пациенты

балансировали на подвижной части стабилоплатформы, произвольно меняя положение собственного центра тяжести для решения поставленных на экране монитора задач). Одновременно с совершенствованием навыков балансировки пациентам давалась когнитивная нагрузка: серийный счет, категоризация слов, решение арифметических задач, запоминание заданных последовательностей слов и чисел, фонематические задания. Частота занятий — 5 раз в неделю, курс включал 12 сеансов. Оценка показателей когнитивного статуса и поддержания равновесия осуществлялась исходно и после окончания курса тренировок с двойными задачами.

Состояние когнитивных функций у пациентов с ХНМК изучалось при помощи Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), таблиц Шульте, корректурной пробы Бурдона, теста «10 слов» по А. Р. Лурия, теста рисования часов, оценки семантической и фонетической вербальной беглости. Для оценки равновесия использовались соответствующие разделы шкалы двигательной активности M. Tinetti, краткой батареи тестов физического функционирования (SPPB-тест) и теста устойчивости на одной ноге.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета прикладных программ «Statistica 8.0». Данные представлены в виде медианы значений, нижнего (25 процентиль) и верхнего (75 процентиль) квартилей — Me [LQ; UQ]. Сравнительный анализ количественных признаков осуществляли с использованием критерия Вилкоксона. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Результаты исследования, представленные в таблице 1, демонстрируют статистически значимые положительные изменения ряда показателей когнитивного статуса и равновесия у пациентов с ХНМК после проведения курса реабилитации с использованием метода двойных задач. При оценке состояния когнитивной сферы в динамике выявлено повышение общего балла по шкале MoCA, увеличение объема воспроизведения теста «10 слов», рост продуктивности при выполнении заданий на фонетическую и семантическую вербальную беглость, увеличение количества обработанных элементов в корректурной пробе Бурдона, а также сокращение времени поиска чисел на таблицах Шульте. Кроме того, зафиксирована положительная динамика состояния функции поддержания равновесия, подтвержденная значимым улучшением показателей по шкале Tinetti, краткой батареи тестов физического функционирования и теста устойчивости на одной ноге.

Таблица 1. Результаты нейропсихологического тестирования и оценки равновесия у пациентов с ХНМК исходно и после проведения реабилитационных мероприятий

Показатель	До начала реабилитационных мероприятий	После проведения реабилитационных мероприятий
Оценка когнитивных функций		
MMSE, баллы	27 [27; 29]	28 [27; 28]
MoCA, баллы	25 [24; 27]	27 [26; 28]*
Таблицы Шульте, с	55,9 [49,2; 61,1]	52,1 [45,6; 57,6]*
Корректурная проба Бурдона, кол-во знаков	346 [275; 436]	369 [297; 421]*
Тест «10 слов», кол-во слов	6 [6; 8]	8 [7; 9]*
Тест рисования часов, баллы	9 [9; 10]	9 [9; 10]
Фонетическая беглость речи, кол-во слов	11 [9; 14]	15 [11; 18]*
Семантическая беглость речи, кол-во слов	9 [8; 13]	12 [10; 14]*
Оценка равновесия		
Раздел «Оценка равновесия» шкалы двигательной активности M. Tinetti, баллы	12 [10; 14]	14 [12; 15]*
Раздел «Определение равновесия» SPPB-тест, баллы	2 [2; 3]	3 [2; 4]*
Время устойчивости на одной ноге, с	24 [12; 30]	29 [17; 36]*

Примечание: * — межгрупповые различия по критерию Вилкоксона $p < 0,05$

Заключение. Результаты исследования подтверждают значимую эффективность метода двойных задач в реабилитации пациентов с ХНМК. Установлено, что двухзадачный тренинг оказывает положительное влияние на состояние когнитивных функций (память, внимание, речевую активность) и показатели равновесия у данной категории пациентов. Полученные результаты обосновывают перспективность дальнейшего изучения и целесообразность включения тренировок с двойными задачами в программы нейрореабилитации при хронических формах цереброваскулярных заболеваний.

КОРРЕКЦИЯ НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРЕНИРОВКИ МЕЛКОЙ МОТОРИКИ КИСТЕЙ В СОЧЕТАНИИ С КОГНИТИВНОЙ НАГРУЗКОЙ

А. В. Астапенко[1], Т. С. Ващилина[1], М. А. Апанович[1], Э. К. Сидорович[2], И. С. Сикорская[3]

[1] — ГУ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии МЗ РБ, Минск, Беларусь
[2] — УО Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
[3] — Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Введение. Нейродинамические нарушения представляют собой одни из наиболее ранних и клинически значимых проявлений хронического нарушения мозгового кровообращения (ХНМК). В основе их возникновения лежит функциональное разобщение префронтальной коры с подкорковыми структурами, приводящее к нарушению согласованной работы нейронных сетей головного мозга. Клинически эти изменения проявляются замедлением когнитивных процессов — увеличением времени обработки информации, снижением скорости мышления, инертностью психической деятельности, а также трудностями концентрации внимания и переключения между задачами. Параллельно возникают нарушения моторики: движения становятся замедленными и менее точными. Ключевой особенностью нейродинамических расстройств при ХНМК является их неуклонное прогрессирование, что делает раннюю реабилитацию критически важной для сохранения когнитивных и моторных функций пациента.

В условиях ограниченной эффективности фармакотерапии особую актуальность приобретают немедикаментозные методы коррекции, среди которых перспективным направлением выступает тренировка мелкой моторики кистей — наиболее сложно организованного двигательного акта, требующего тонкой координации деятельности сенсорной, моторной и когнитивной систем. Выполнение точных движений пальцами рук задействует обширные нейронные сети, включающие префронтальную кору (ответственную за планирование и контроль действий), теменные доли (обеспечивающие сенсомоторную интеграцию), моторные и премоторные зоны коры, а также подкорковые структуры (базальные ядра, таламус). Благодаря такому фундаментальному свойству нервной системы, как нейропластичность, упражнения для развития мелкой моторики, особенно в сочетании с когнитивной нагрузкой, способны индуцировать компенсаторную реорганизацию нейронных связей и восстановление функционального взаимодействия между корковыми и подкорковыми структурами головного мозга.

Цель. Изучить влияние разработанного комплекса упражнений для мелкой

моторики кистей в сочетании с когнитивной нагрузкой на нейродинамические показатели у пациентов с ХНМК.

Материалы и методы. Разработанный комплекс упражнений для тренировки моторики кистей был использован у 36 пациентов с ХНМК 1 и 2 стадии. Двигательные компоненты тренировок были представлены упражнениями «Глажка», «Пальчиковый шаг», «Веер», «Добыча огня», «Музыкант», «Ножницы», «Алфавит», «Кулак-ладонь-ребро», «Перекатывания мячика», «Щелчки», «Зеркальные движения», лепку фигур из пластилина и др. Для повышения эффективности тренировок упражнения на мелкую моторику комбинировались с когнитивными задачами (арифметическими операциями, заданиями на обратный счет, вербальную беглость, называнием предъявляемой исследователем последовательности чисел в прямом и обратном порядке, перечислением четных/нечетных последовательностей чисел и др.). Частота занятий — 5 раз в неделю, курс включал 12 сеансов. Оценка нейродинамических показателей осуществлялась исходно и после окончания курса реабилитации.

Для комплексной оценки нейродинамических нарушений у пациентов с ХНМК использовались следующие нейропсихологические методики: таблицы Шульте, корректурная проба Бурдона, тесты на семантическую и фонетическую вербальную беглость. Моторные функции кисти оценивались с помощью теста с девятью колышками и компьютерного метода оценки скорости и точности моторики кисти. В ходе исследования в случайных местах монитора многократно появлялся цветной квадрат-мишень. Задача пациента заключалась в максимально быстром перемещении курсора в центральную белую зону мишени с последующим кликом. По окончании тестирования автоматически рассчитывались следующие показатели: среднее время до щелчка (интервал между появлением мишени и нажатием кнопки мыши) и процент точных щелчков (процент нажатий кнопки мыши с попаданием в целевую зону).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ «Statistica 8.0». Данные представлены в виде медианы значений, нижнего (25 процентиль) и верхнего (75 процентиль) квартилей — Me [LQ; UQ]. Сравнительный анализ количественных признаков осуществляли с использованием критерия Вилкоксона. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Результаты сравнительной оценки нейродинамических показателей у пациентов с ХНМК до и после применения комплекса упражнений для тренировки моторики кистей в сочетании с когнитивной нагрузкой представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты оценки нейродинамических показателей у пациентов с ХНМК исходно и после применения разработанного комплекса упражнений для тренировки моторики кистей в сочетании с когнитивной нагрузкой

Показатель	Исходно	После окончания курса
Таблицы Шульте, с	57,4 [49,2; 63,0]	54,2 [44,7; 59,8]*
Корректурная проба Бурдона, кол-во знаков	351,0 [256,0; 426,0]	372,0 [280,0; 440,0]*
Фонетическая беглость речи, кол-во слов	11,0 [10,0; 14,0]	15,0 [13,0; 15,0]*
Семантическая беглость речи, кол-во слов	10,0 [8,0; 15,0]	13,0 [12,0; 16,0]*
Время выполнения теста с девятью колышками, с	24,2 [22,4; 25,8]	20,9 [20,1; 22,3]*
Среднее время до щелчка мышью, мс	2381 [2201; 2692]	1961 [1789; 2224]*
Процент точных щелчков,%	80,0 [80,0; 90,0]	90,0 [80,0; 100,0]*

Примечание: * — межгрупповые различия по критерию Вилкоксона $p < 0,05$

Отмечены достоверные положительные изменения показателей нейропсихологического тестирования: повышение скорости обработки зрительной информации (таблицы Шульте, корректурная проба Бурдона), а также рост вербальной продуктивности при оценке семантической и фонетической беглости речи. Также зарегистрированы значимые положительные изменения, свидетельствующие об увеличении скорости и точности моторной функции кисти: сократилось время выполнения теста с девятью колышками и среднее время до щелчка мышью, увеличился процент точных щелчков мышью по данным компьютерного метода исследования.

Заключение. Тренировка мелкой моторики кистей в сочетании с когнитивной нагрузкой является эффективным методом коррекции нейродинамических нарушений у пациентов с ХНМК, что определяет целесообразность включения данного подхода в программы нейрореабилитации.

СОСТАВ МОЖЕТ БЫТЬ ОДИНАКОВЫМ

ВСЕ ЗАВИСИТ ОТ ФОРМЫ



Фосфатная форма холина альфосцерата в составе препарата Глиатилин, в отличие от гидратной формы генериков, лучше проникает через ГЭБ[1]



ЛП-003090 ОТ 14.07.2015 ЛП-001540 ОТ 27.02.2012 ЛП-№(006954)-(РГ-RU) ОТ 20.09.2024

ГЛИАТИЛИН — МАКСИМУМ ХОЛИНА В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

www.gliatilin.com

1. Т.Н. Саватеева, П.П. Якуцени, В.В. Афанасьев «Структура-функция-терапевтический эффект» Атмосфера. Нервные болезни №2, 2011, стр 27-36.

С подробной информацией по применению можно ознакомиться в полной версии инструкций по медицинскому применению препарата Глиатилин. Материал предназначен только для медицинских и фармацевтических работников. Информация для медицинских специалистов предоставляется в соответствии с п. 4 ст. 74 ФЗ «Обосновах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента с информацией о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении/реакции или пожаловаться на качество продукции компании, пожалуйста, позвоните по телефону +7 495 933 14 58 (доб. 1) или отправьте сообщение на адрес электронной почты safety-ru@italfarmaco.ru

Держатель регистрационного удостоверения — Италфармако С.п.А, Италия
Претензии по качеству принимает ООО «ИТФ»: 115114, Россия, Москва, ул. Летниковская, д. 10, стр. 4, ком. 56. Тел.: +7 (495) 933-14-58
www.italfarmaco.ru ITF.RU.GLI.12.2024/07 Реклама

ITALFARMACO

ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА У ЖЕНЩИНЫ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ

Е. С. Чухонцева, Н. Н. Маслова, Т. Г. Морозова, О. В. Халепо
ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет МЗ РФ
Смоленск, Россия

Цель исследования. Изучение динамики церебрального кровотока у женщин в период гестации методом бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии.

Материалы и методы. В настоящем неконтролируемом одноцентровом проспективном исследовании принимали участие 75 человек в возрасте от 18 до 42 лет: возрастная выборка проводилась по классификации Всемирной организации здравоохранения в пределах молодого возраста. В I группу вошли 30 женщин без соматической патологии во втором триместре гестации, во II группу — 30 женщин на третьем триместре гестации, и в III группу (контрольную) — 15 условно здоровых небеременных женщин. Дизайн исследования включал магнитно-резонансную (МР) томографию головного мозга (1,5 Т) в следующих импульсных последовательностях: T1-, T2-, T2*-ВИ, DWI, FLAIR и МР-перфузию методом артериальной спиновой метки в форме последовательностей FLAIR pre ASL, 3DASL T I = 1800, 3DASL TI = 2600. Оценка изображений, полученных в ходе МР-перфузии, проводилась в программе M-Power 4.0 на основании математической функции Calculation. ROI-анализ (Region of interest) осуществлялся для расчета скорости церебрального кровотока — CBF (cerebral blood flow) в мл/100 г/мин в зонах интереса: серое вещество лобно-теменные, затылочные и височные области, глубокое белое вещество головного мозга (семиовальные центры). В материалах настоящего исследования приведены абсолютные числа CBF, которые могут отличатся от общепринятых норм показателей мозгового кровотока с поправкой на то, что Альянс количественных биомаркеров визуализации пока создает базы данных ASL для калибровки общепринятых значений.

Результаты МР-измерений, а также возраст, срок гестации и гемодинамические метрики (систолическое и диастолическое артериальное давление, пульс) заносились в базу данных в табличном процессоре «Excel Microsoft 2016». Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета Medcalc (MedCalc Statistical Software version 17.1, 2017) с использованием критерия Манна — Уитни, коэффициента корреляции Пирсона с заданным уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Оценка рутинных режимов МР-протокола проводилась для выявления органических изменений вещества головного мозга. Были выявлены единичные очаги гиперинтенсивности белого вещества у 20% (n = 6) пациентов I группы и 26,7% (n = 8) II группы, у 26,7% (n = 4) в контрольной группе. Частота встречаемости данного признака значимо не отличалась в ис-

следуемых группах ($p < 0,05$). Во всех остальных случаях признаки органической патологии вещества головного мозга выявлены не были.

В I группе медианы CBF в мл/100 г/мин составили: в лобно-теменной коре M = 75,5 [60,5;75,6], в височной коре M = 72,5 [67,6; 73,6], затылочной коре M = 74,6 [69,5; 75,7], семиовальных центрах M = 37,4 [34,2; 45,5]. Во II группе медианы CBF в мл/100 г/мин составили: в лобно-теменной коре M = 76,3 [62,5; 79,2], в височной коре M = 71,5 [66,8; 74,7], затылочной коре M = 82,7 [75,6; 91,5], семиовальных центрах M = 38,5 [36,3; 46,5]. В III группе медианы CBF в мл/100 г/мин составили: в лобно-теменной коре M = 73,4 [66,6; 80,3], в височной коре M = 72,5 [67,6; 73,6], затылочной коре M = 75,7 [71,6; 79,8], семиовальных центрах M = 36,4 [31,2; 43,5]. Выявлены статистически значимые различия для параметра CBF в затылочной коре у беременных женщин в 3 триместре (II группа) относительно небеременных женщин ($p < 0,05$) и беременных женщин во 2 триместре (I группа), ($p < 0,05$). При этом в остальных отделах коры головного мозга и белого вещества статистически значимых изменений между группами выявлено не было.

При оценке статистической взаимосвязи между сроком гестации (в I и II группе) и CBF по зонам интереса — отмечено статистически значимое увеличение CBF в затылочной коре с увеличением срока гестации ($p < 0,05$). Не выявлено статистически значимых корреляций между изменениями артериального давления, пульса и скорости церебральной перфузии.

Повышение церебральной перфузии в затылочной коре головного мозга в допустимых пределах с увеличением срока беременности может быть обусловлено механизмами сосудистой ауторегуляции. На наш взгляд, основным может служить кислородный механизм регуляции кровотока: при снижении парциального давления кислорода в мозговой ткани ниже 30 мм рт. ст. (при нормальных значениях от 35 до 40 мм рт. ст.) церебральная перфузия немедленно возрастает за счет вазодилатации. При возрастании срока гестации увеличение объема циркулирующей крови с относительным снижением показателей красной крови, снижением систолического артериального давления, изменениями в балансе симпатической и парасимпатической нервных систем, как мы полагаем, провоцируют описанные выше изменения.

Выводы. Метод бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии необходимо применять на исследовательской арене для дальнейшего сбора данных и характере церебрального кровотока у беременных в норме и при патологии для лучшего понимания патофизиологии различных осложнений беременности и родов, обострений и дебюта заболеваний центральной нервной и сердечно-сосудистой систем в период гестации.



АДЖОВИ
фреманезумаб
раствор для подкожного
введения, 225 мг

Дозировка
для любого
пациента

АДЖОВИ – препарат первой линии для профилактического лечения мигрени[1,2]

1. Клинические рекомендации МЗ РФ по Мигрени, 2024 https://cr.minzdrav.gov-.ru/preview-cr/295_4_Дата обращения 02.06.2025;
2. Аджови. Общая характеристика лекарственного препарата. https://teva.brand-quad.ru/teva/catalog/item/897-10-27000587/ Дата обращения 18.04.2025

Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам.
AJO-RU-00522-DOC-05.2025.

ООО «Тева» Россия, 115054, ул. Валовая, дом 35, тел.: +7-495-644-22-34, www.teva.ru

Вместе улучшаем здоровье teva

РОЛЬ МАКРОСОСУДИСТЫХ И ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ СОСУДИСТОЙ МИЕЛОПАТИИ

Г. В. Пономарев, А. В. Амелин, А. А. Скоромец

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Сосудистая миелопатия (ишемический спинальный инсульт, инфаркт спинного мозга) остается сложной диагностической задачей из-за неспецифичности клинической картины и отсутствия четких дифференциально-диагностических критериев. Изучение факторов риска и предикторов ишемического поражения спинного мозга (СМ) представляет большую актуальность в контексте ранней, доинструментальной диагностики.

Цель исследования. Изучение клинически значимых факторов риска ишемии СМ и разработка прогностической модели сосудистой миелопатии.

Материалы и методы. В ретроспективно-проспективное исследование были включены 177 пациентов, из них 77 пациентов составили основную группу с верифицированной сосудистой миелопатией и 100 пациентов — контрольную группу с другими острыми и подострыми миелопатиями. Всем пациентам проведено комплексное обследование, включавшее неврологическую оценку, лабораторные тесты (гемостазиограмма, липидный и углеводный профиль, маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции) и нейровизуализацию (магнитно-резонансная томография в стандартных последовательностях). Многофакторный анализ выполнялся методом бинарной логистической регрессии с поправкой на потенциальные вмешивающиеся факторы. Прогностическую оценку модели логистической регрессии проводили при помощи ROC-анализа. Для оценки силы ассоциации факторов риска с развитием ишемии СМ рассчитывались отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Уровень статистической значимости установлен при $p < 0,05$.

Результаты. Сравнительный анализ выявил статистически значимые различия между группами по ключевым параметрам. Патология аорты диагностирована у 50,6% пациентов основной группы и у 7,0% пациентов контрольной группы ($p < 0,0001$), гиперкоагуляционные состояния — у 26,0% и 2,0% соответственно ($p < 0,0001$), венозные аномалии СМ (артериовенозные мальформации) — у 20,8% и 3,0% ($p = 0,0002$). Сахарный диабет встречался в 28,6% случаев в основной группе и 5,0% в контрольной группе ($p < 0,0001$), ятрогенные факторы — в 18,2% и 3,0% соответственно ($p = 0,001$). Дегенеративные изменения позвоночника (53,2% и 44,0%, $p = 0,22$), неосложненная позвоночная травма (13,0% и 5,0%, $p = 0,10$) и аутоиммунные процессы (14,3% и 21,0%, $p = 0,25$) не показали значимых различий.

Логистическая регрессия определила четыре независимых предиктора: патологию аорты (скорректированное ОШ = 28,1; 95% ДИ 10,4–75,8), гиперкоагуляционные состояния (ОШ = 36,4; 95% ДИ 8,2–161,3), венозные аномалии СМ (ОШ = 21,4; 95%

ДИ 5,9–77,2) и неосложненную позвоночную травму (ОШ = 11,0; 95% ДИ 3,4–35,7). Прогностическая модель продемонстрировала высокую диагностическую ценность: площадь под ROC-кривой составила 0,88 (95% ДИ 0,84–0,92). При оптимальном пороговом значении чувствительность метода достигла 87,0%, специфичность — 84,0%. Наибольший вклад в прогностическую способность модели внесли патология аорты (β = 3,337) и гиперкоагуляционные состояния (β = 3,595). Валидация на тестовой выборке подтвердила воспроизводимость результатов (AUC = 0,86).

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало ключевую роль макрососудистых изменений и нарушений гемостаза как определяющих факторов риска развития инфаркта СМ. Разработанная прогностическая модель позволяет эффективно выявлять пациентов с высоким риском сосудистой миелопатии на ранних этапах диагностики.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СМЕРТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.Г. Минина[1], Е.В. Гнедовская[2], А.В. Кащеев[1], А.А. Невредимов[1]

[1] - ГБУЗ Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия

[2] - ФГБНУ Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

Современные возможности интенсивной терапии критических состояний, в том числе вызванных инкурабельными повреждениями головного мозга, позволяют длительно протезировать витальные функции организма человека, что обоснованно актуализирует вопрос своевременной диагностики смерти человека на основании неврологических критериев смерти головного мозга. С одной стороны своевременная и корректно проведенная процедура диагностики смерти мозга позволяет избежать нецелесообразных и дорогостоящих дополнительных диагностических процедур и (или) лечебных мероприятий, с другой стороны — обеспечивает возможность потенциального донорства органов для трансплантации при условии соблюдения иных требований законодательства, регулирующих данное направление медицины. Несмотря на довольно внушительный мировой опыт диагностики смерти мозга человека, охватывающий период с 60-х годов прошлого столетия до настоящего времени, в Российской Федерации диагностика смерти головного мозга человека в клинике стала возможной, начиная с 1985 г., когда впервые была утверждена Приказом Министерства здравоохранения СССР № 191 от 15 февраля 1985 г. «Временная инструкцию по констатации смерти». Через несколько генераций последующих инструкций в 2014 г. была утверждена действующая современная инструкция по диагностике смерти мозга, сопоставимая с международными практиками.

Пул пациентов с констатированной смертью головного мозга, их медико-эпидемиологические характеристики представляют несомненный интерес для науки и клинической медицины.

Цель исследования. Ретроспективный анализ медико-эпидемиологических характеристик локального пула пациентов с констатированной смертью головного мозга.

Материалы и методы. В работе представлены результаты анализа 788 пациентов, вошедших в электронную базу данных Московского координационного центра органного донорства ММНКЦ им.С.П. Боткина ДЗМ, которым в период с 2020–2022 гг. в стационарах государственной системы здравоохранения города Москвы была констатирована смерть головного мозга в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 декабря 2014 г. № 908н «О порядке установления диагноза смерти мозга человека». Все пациенты после констатации смерти мозга рассматривались в качестве возможных доноров органов для трансплантации.

Результаты. За рассматриваемый период отмечается интенсификация практики диагностики смерти мозга в г. Москве: в 2020 г.— 210, в 2021 г.— 259, в 2022 г.— 319.

По этиологическому признаку все пациенты разделены на 3 основные группы: НК — нетравматические кровоизлияния, ИГМ — инфаркт головного мозга и ЧМТ — черепно-мозговая травма. В группу НК вошли пациенты с кодировкой диагноза по МКБ: I60, I61, I62. В группы ИГМ и ЧМТ вошли пациенты с кодировкой по МКБ I63 и S06 соответственно. Группа пациентов с другими поражениями головного мозга, куда вошли пациенты с диагнозами: G92, G93, T90, из-за малого количества пациентов (9 человека) исключена из анализа.

Наибольшее количество пациентов — 560 (72%) вошло в группу НК, далее — ЧМТ — 129 пациентов (17%), и ИГМ — 90 пациентов (11%). По половозрастным характеристикам преобладали мужчины — 516 (65%), женщины составили 272 (35%).

Медиана возраста всех пациентов — 51 год, для мужчин — 50 лет, для женщин — 53 года. С учетом этиологического фактора медиана возраста составила: для НК — 51 год, для ИГМ — 56 лет, для ЧМТ — 38 лет. При распределении пациентов на группы: доля группы 18–30 лет составила 51 (6%), 31–50 лет — 329 (41%), 51–60 лет — 276 (35%); старше 60 лет — 132 (16%).

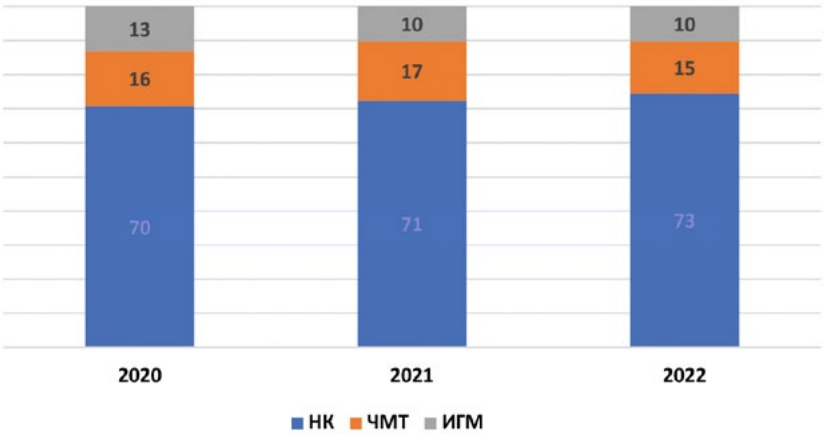


Рис. 1. Динамика удельного веса (%) пациентов с диагнозом смерти головного мозга в Москве по нозологиям в 2020–2022 гг.

На рис. 1 представлена динамика распределения в % по нозологиям, приведшим к формированию смерти головного мозга в 2020–2022 гг. Наибольший удельный вес — 70% и более, составили пациенты с нетравматическими кровоизлияниями, с небольшим ежегодным приростом, при этом доля пациентов с ЧМТ и ИГМ практически не изменилась.

Заключение. Действующий в России протокол по диагностике смерти головного мозга и современная система организации здравоохранения в г. Москве, в том числе в сфере донорства и трансплантации органов, оказали существенное влияние на прогресс клинической практики диагностики смерти головного мозга в Москве, что выразилось в приросте числа случаев констатации на 51% с 2020 г. по 2022 г. Основная доля пациентов с диагнозом смерти мозга приходится на НК. С учетом пола, во всех нозологических группах превалировали мужчины. Среди возрастных групп наибольшее количество составили пациенты 31–50 и 50–60 лет, но необходимо отметить, что с учетом рассматриваемого донорства органов для трансплантации, верхняя граница возраста пациентов была ограничена 65 годами.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРОТКОЛАТЕНТНЫХ СОМАТОСЕНСОРНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ В ДИАГНОСТИКЕ СМЕРТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.А. Невредимов[1], М.Г. Минина[1], Е.В. Гнедовская[2], А.В. Кащеев[1]

[1] - ГБУЗ Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия

[2] - ФГБНУ Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

Введение. Действующим Приказом Минздрава России от 25.12.2014 №908н «О Порядке установления диагноза смерти мозга человека» предусмотрена возможность использования в качестве дополнительных методов инструментальной диагностики смерти головного мозга электроэнцефалографии (ЭЭГ) и двукратной контрастной цифровой субтракционной панангиографии четырех магистральных сосудов головы (ПАГ). Электроэнцефалография как метод оценки функциональной активности головного мозга имеет ряд ограничений – низкую информативность при исследовании субтенториальных отделов головного мозга, высокую чувствительность к медицинской седации, высокую чувствительность к внешним помехам. Коротколатентные соматосенсорные вызванные потенциалы (ВП) потенциально могут способствовать преодолению ограничений ЭЭГ при совместном использовании с ПАГ.

Цель исследования. Определить информативность ВП в процессе диагностики смерти головного мозга в сравнении с другими инструментальными методами и клинической оценкой.

Материалы и методы. В период 2023 – 2024 гг. обследовано 36 пациентов в терминальной коме (ШКГ 3 б.). У всех пациентов проведен анализ анамнестических данных, связанных с развитием клинических признаков смерти головного мозга. Клиническая оценка выполнена в соответствии с 9 пунктамм, указанными в Приказе МЗ РФ от 25 декабря 2014 года №908н «О Порядке установления диагноза смерти мозга человека». В качестве дополнительных инструментальных методов диагностики смерти мозга использовались ЭЭГ, ВП, транскраниальная допплерография (ТКД). У 6 пациентов была выполнена двукратная ПАГ.

Результаты. У 36 (100%) пациентов отмечалось биоэлектрическое молчание по результатам ЭЭГ, при ТКД у 36 пациентов (100%) не регистрировался внутримозговой кровоток. У всех 6 пациентов (100%) отмечался феномен «стоп-контраста» при двукратной ПАГ. У 34 пациентов (94,44%) пациентов по результатам ВП было зарегистрировано биоэлектрическое молчание в отведениях, соответствующих уровню выше шейного утолщения спинного мозга. Клинический статус данных 34 (94,44%) пациентов соответствовал стволовой арефлексии. При проведении теста апноэтической оксигенации у 2 (5,55%) пациентов отмечены спонтанные дыхательные усилия и при регистрации ВП у них выявлена биоэлектрическая

активность в отведениях, соответствующих уровню выше шейного утолщения спинного мозга (таб. 1).

Таблица 1. Количество пациентов с положительными результатами исследований (отсутствие интракраниального кровотока, биоэлектрическое молчание, стволовая арефлексия)

ТКДГ	ЭЭГ	ЦАГ 4 АГ	ССВП	Клиническая оценка
36 (100%)	36 (100%)	6 (100% в пределах данной группы)	34 (94,4%)	34 (94,4%)

Заключение. Коротколатентные соматосенсорные вызванные потенциалы могут являться существенным дополнением к стандартным методам инструментальной диагностики смерти головного мозга, особенно в сложных случаях диагностики, когда результаты клинического исследования или стандартных дополнительных инструментальных методов диагностики не могут быть однозначно интерпретированы. Для более точной оценки эффективности ВП в процессе диагностики смерти головного мозга необходимы дальнейшие исследования.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФРГМ И ГНТФ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М. Г. Соколова[2, 4], В. А. Шавуров[4], Е. В. Лопатина[1, 3], Ю. И. Поляков[1, 3], Д. А. Сотникова[1, 3]

[1] — ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

[2] — ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

[3] — ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

[4] — ФГБОУ ВО Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Введение. В настоящее время активно изучается роль нейротрофинов в развитии нейродегенеративных заболеваний. Существует мнение, что дефицит синтеза нейротрофинов может способствовать прогрессированию нейродегенеративных заболеваний. Нейротрофины — это полипептидные соединения, обеспечивающие жизнеспособность нейронов. Они регулируют рост клеток и стимулируют процессы клеточной дифференцировки. Изучение нейротрофинов: фактора роста головного мозга (ФРГМ) и глиального нейротрофического фактора (ГНТФ) представляет особый интерес при развитии нейродегенеративных заболеваний головного мозга, так как эти данные в дальнейшем могут быть использованы для разработки терапевтических программ и, возможно, приведут к снижению скорости дегенерации нервной ткани и стабилизации состояния пациента.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ концентрации нейротрофина ФРГМ и ГНТФ в плазме крови у детей и взрослых с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга.

Материалы и методы. На базе ГАУЗ «Хоспис (детский)» в Санкт-Петербурге и клиники нервных болезней ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России за период с 2015 по 2024 годы было обследовано 80 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 78 лет. Контрольную группу составляли 40 здоровых человек, из которых 20 были в возрасте до 18 лет (средний возраст — 13,8 года) и 20 человек старше 18 лет (средний возраст — 25,6 года). Первую группу (n = 15) составили пациенты детского возраста с поражением головного мозга: лейкодистрофии (болезнь Канавана, Х-сцепленная форма лейкодистрофии, лейкодистрофия с гипомиелинизацией 2-го типа, болезнь Пелицеуса — Мерцбахера), синдром Ундины, нейродегенерация с отложением железа в мозге, синдром Ретта, синдром Альперса. Вторая группа представлена пациентами взрослыми (n = 65) с наследственными экстрапирамидными заболеваниями: болезнь Гентингтона (БГ),

эссенциальный тремор (ЭТ), болезнь Паркинсона (БП), торсионная дистония (ТД). У всех пациентов было проведено клинико-неврологическое обследование по общепринятому протоколу. Проведено молекулярно-генетическое исследование. Определение уровня ФРГМ и ГНТФ проводили иммуноферментным методом в образцах плазмы крови с использованием коммерческих иммуноферментных наборов в соответствии с инструкциями производителя. Пороговые величины определения ФРГМ —20 пг/мл и ГНТФ — 5 пг/мл. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA 8.0.

Результаты и обсуждения. У пациентов 1-й группы двигательные расстройства наблюдались в виде спастического тетрапареза, в сочетании с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (22%), экстрапирамидным (26%), псевдобульбарным (58%) и судорожным синдромами (87%). Все дети 1-й группы имели выраженную задержку психомоторного и речевого развития, по шкале (EDSS) имели индекс инвалидизации — 9,5 (не могли самостоятельно двигаться, не имели возможности самообслуживания), у 23% была установлена трахеостома, 8% детей находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В неврологическом статусе у пациентов второй группы были выявлены следующие симптомы: общемозговые симптомы, нарушения в двигательной сфере, расстройства чувствительности по полиневритическому типу, рефлексы орального автоматизма, синдром мозжечковой атаксии, нарушения вегетативной иннервации. При неврологическом осмотре выявлены следующие синдромы: синдром двигательных расстройств: гиперкинетически-гипотонический синдром — (73%), гипокинетически-гипертонический синдром (27%), цефалгический синдром (12%), астеноневротический синдром (29%), синдром чувствительных расстройств по полиневритическому типу (7%), обсессивно-конвульсивные расстройства (66%). Учитывая наследственный характер развития заболеваний в исследуемых группах, поражение общей морфофункциональной области — структуры головного мозга, позволило провести сравнительный анализ показателей нейротрофинов ФРГМ и ГНТФ для проведения дальнейшего изучения полученных данных. Выявлено, что уровни нейротрофинов ФРГМ и ГНТФ в первой и второй группах статистически значимо отличаются от концентраций ФРГМ и ГНТФ в контрольной группе ($p < 0,005$). Концентрации ФРГМ у пациентов 1-й группы (22230 ± 2142), ГНТФ (289 ± 42), соответственно в контрольной группе ФРГМ (27718 ± 4640) и ГНТФ (235,3 ± 14) ($p < 0,005$) и чем в контрольной группе (22718 ± 4640) ($p < 0,005$). Концентрация фактора роста головного мозга в плазме крови у пациентов второй группы была статистически значимо ниже (16133 ± 2142), чем в контрольной группе (27718 ± 4640) ($p < 0,005$), ГНТФ был выше (350,5 ± 21), чем в контрольной группе (235,3 ± 14) ($p < 0,005$). Сравнительный анализ показал, что концентрации нейротрофинов (ФРГМ и ГНТФ) между первой и второй группами имеют достоверные различия по уровню ФРГМ ($p < 0,005$), в то же время ГНТФ не имеет статистически значимой разницы.

БРЕЙНМАКС®



СПОСОБСТВУЕТ[3,4]:

- Улучшению когнитивных функций
- Повышению уровня энергии
- Помогает справиться со стрессом

АНТИОКСИДАНТНОЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

для цитопротекции при хронических нарушениях мозгового кровообращения и астении[1–4]

1. ИМП препарата Брейнмакс® капсулы, РУ № ЛП-007854. ИМП препарата Брейнмакс® ампулы, РУ № ЛП-007988. **2.** Только Брейнмакс® содержит в составе этилметилгидроксипиридина сукцинат и мельдоний. Государственный реестр лекарственных средств. Дата доступа 25.09.2024 г. Патент 020800 B1, Евразийское патентное ведомство. **3.** Танашян М.М. и соавт. Перспективы и возможности терапии пациентов с астеническим синдромом после перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19. Терапевтический архив. 2022; 94 (11). DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201981 **4.** Tanashyan M., et al. Prospective randomized, double-blind placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of neuroprotective therapy using functional brain MRI in patients with post-covid chronic fatigue syndrome. Biomed. Pharmacother. 2023 Dec.; 168: 115723. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115723. Epub. 2023 Oct 18. PMID: 37862966.

Информация предназначена для медицинских работников.
Имеются противопоказания, необходимо ознакомиться с инструкцией.

БРЕЙНМАКС

ПРОМОМЕД

ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090, Москва, проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106. Тел.: 8-495-640-25-28
www.promo-med.ru

Вывод. Проведенное лабораторное исследование уровней нейротрофинов в плазме крови пациентов с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга выявило сложность пептидной регуляции нервной системы на фоне текущего патологического процесса. Отмечается повышение концентрации нейротрофина ГНТФ у детей и взрослых с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга, в то же время у детей выявлено увеличение концентрации ФРГМ, а у взрослых пациентов снижение концентрации нейротрофина ФРГМ ($p < 0,005$). Данные результаты указывают на особенности нейротрофической регуляции у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга в различные периоды онтогенеза.

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА С АТРОФИЕЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО ДАННЫМ МР-МОРФОМЕТРИИ

И. А. Власова[1, 2], А. Г. Труфанов[1], И. В. Литвиненко[1]

[1] — ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия.

[2] — Центр промышленной и морской медицины ФМБА России, подразделение ФГБУ СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) — одно из наиболее распространённых нейродегенеративных заболеваний, характеризующееся медленно прогрессирующим поражением дофаминергической системы и распространением патологического процесса за пределы нигростриатной области. Современные исследования свидетельствуют о вовлечении в патогенез широкого спектра кортикальных и субкортикальных структур, ответственных за регуляцию моторных и немоторных функций. Изучение морфометрических изменений мозга с помощью методов нейровизуализации позволяет выявить корреляции отдельных клинических симптомов, тем самым уточняя нейроанатомические механизмы заболевания и способствуя развитию персонализированных подходов к лечению.

Цель исследования. Проанализировать взаимосвязь между выраженностью отдельных моторных симптомов БП, оценённых по шкале UPDRS III, и изменениями толщины и объёма различных областей коры головного мозга по данным МР-морфометрии.

Материалы и методы. В исследование включено 88 пациентов с болезнью Паркинсона II–III стадии по шкале Хен и Яра. Всем пациентам проведено неврологическое обследование с оценкой двигательных симптомов по шкале UPDRS III. Магнитно-резонансная томография (3 Тл) была выполнена с последующей обработкой изображений в программе FreeSurfer. Проведён корреляционный анализ (двусторонний, непараметрический) между параметрами морфометрии и отдельными клиническими признаками. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты. Проведённый анализ выявил значимые отрицательные корреляции между выраженностью клинических симптомов и уменьшением толщины специфических корковых зон. Нарушение речи ассоциировано с истончением коры верхней и нижней височных извилин слева (r = –0,541 и r = –0,592 соответственно). Туловищная брадикинезия коррелировала с истончением правой орбитофронтальной коры (r = –0,68), левой теменной борозды (r = –0,55), левой средней височной извилины (r = –0,56). Нарушение походки ассоциировано с уменьшением объёма левого бледного шара (r = –0,53), постуральная неустойчивость — с уменьшением толщины коры левой нижней лобной извилины (r = –0,52), нарушение позы — с толщиной левой орбитофронтальной коры (r = –0,52). Таким образом, патофизиологические механизмы болезни Паркинсона, приводящие к прогрессированию клинических симптомов, тесно связаны с вовлечением коры головного мозга.

Выводы. Полученные результаты подтверждают существование тесной взаимосвязи между выраженностью отдельных моторных проявлений БП и дегенеративными изменениями в ряде корковых зон, преимущественно лобной, височной и теменной. Идентифицированные зоны атрофии позволяют предположить их вовлечённость в патогенез различных двигательных фенотипов болезни Паркинсона и подчеркивают значение нейровизуализации в дифференцированной оценке симптомов. МР-морфометрия может служить дополнительным инструментом для оценки течения заболевания.

COVID-19 КАК ВОЗМОЖНЫЙ ТРИГГЕР НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Л. М. Мирзаева, А. С. Лобзина, К. Н. Ахмедова, А. А. Зуев

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. COVID-19, вызванный вирусом SARS-CoV-2, ассоциирован не только с респираторными, но и с неврологическими осложнениями, включающими когнитивные нарушения и ускоренное развитие нейродегенеративных заболеваний. По данным ВОЗ, у 34% пациентов в течение 6 месяцев после инфекции диагностируются неврологические или психиатрические расстройства. В данной работе рассмотрены ключевые патогенетические механизмы и представлен клинический случай дебюта деменции смешанного генеза после перенесенного COVID-19.

Основные механизмы нейродегенерации.

1. Нейровоспаление и повреждение ГЭБ. Вирус SARS-CoV-2 связывается с рецептором АПФ2 на нейронах и эндотелии, провоцируя астроглиоз и активацию микроглии. Это приводит к выбросу провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНО-α) и нарушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Активация

NLRP3-инфламмасомы усиливает накопление β-амилоида и тау-белка, что характерно для болезни Альцгеймера.

2. Гипоксия и оксидативный стресс. Гипоксия при COVID-19 способствует накоплению патологических белков (TDP-43, α-синуклеина) и снижению активности антиоксидантных ферментов (каталаза, супероксиддисмутаза).

3. Сосудистые нарушения. Гиперкоагуляция и эндотелиальная дисфункция увеличивают риск микротромбозов и ишемических инсультов, которые могут ускорять нейродегенерацию.

4. Генетическая предрасположенность. Носители аллеля APOE-ε4 имеют повышенный риск тяжелого течения COVID-19 и развития нейродегенеративных заболеваний.

Клинический случай. Данные пациента: Женщина, 62 года, бывший бухгалтер. Поступила в неврологическое отделение с жалобами на прогрессирующее снижение памяти и нарушение ориентации в пространстве.

Анамнез заболевания.

В марте 2021 года перенесла COVID-19 средней степени тяжести (подтверждён ПЦР-тестом). Через 2 месяца после выздоровления отметила нарастающую забывчивость (регулярно забывала оплачивать счета), трудности ориентации (потерялась в знакомом районе), замедленность движений и неустойчивость при ходьбе.

Результаты обследования.

1. Неврологический статус: когнитивные нарушения: MMSE 18/30 (нарушена ориентация во времени, снижение памяти), легкий экстрапирамидный синдром (гипомимия, брадикинезия), статико-локомоторные нарушения (постуральная неустойчивость).

2. Инструментальная диагностика:

— МРТ головного мозга: глобальная кортикальная атрофия 2–3 степени (GCA), перивентрикулярный лейкоареоз (Fazekas 1), аплазия правой позвоночной артерии;

— ЭЭГ: доминирование медленноволновой активности (тета-ритм 5–7 Гц).

3. Лабораторные исследования: повышение ИЛ-6 до 18,7 пг/мл; гетерозиготный носитель APOE ε4.

Диагноз.

Основной: Энцефалопатия смешанного генеза (хроническая ишемия мозга + нейродегенеративный процесс) с когнитивными нарушениями умеренной степени. Деменция умеренной степени (F06.7). Сопутствующий: Последствия перенесённой коронавирусной инфекции (U07.1).

Лечение.

Медикаментозная терапия: мемантин 10 мг с постепенным увеличением до 20 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут, церебролизин 10 мл в/в ка-

пельно № 10. Немедикаментозные методы: когнитивные тренировки; лечебная физкультура.

Результаты лечения.

Через 6 месяцев терапии отмечено улучшение когнитивных функций (MMSE 21/30), уменьшение выраженности двигательных нарушений, сохранение умеренных мнестических расстройств

Заключение. COVID-19 может выступать триггером нейродегенерации через нейровоспаление, гипоксию и сосудистые нарушения. Описанный случай подчеркивает необходимость мониторинга когнитивных функций у пациентов после инфекции, особенно у лиц с факторами риска. Дальнейшие исследования требуются для разработки специфической терапии, направленной на превенцию нейродегенеративных осложнений.

Информированное согласие: получено письменное согласие пациента на публикацию клинического случая.

ОСТРЫЙ СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА: КЛИНИЧЕСКАЯ СЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ, ПРОГНОЗ

Б. В. Мартынов, И. В. Литвиненко, М. Ю. Прокудин, О. В. Малышева

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Ведение пациентов с новообразованиями головного мозга требует привлечения специалистов разных специальностей (нейрохирургов, онкологов, неврологов, нейрофизиологов, химиотерапевтов, радиотерапевтов и др.). Это связано, в том числе, с высокой частотой присоединения эпилептических приступов, усложнениями классификации глиальных опухолей и молекулярно-генетической диагностики. Отдельного внимания требует периоперационный период, с учетом возможного развития острого симптоматического эпилептического приступа и эпилептического статуса после хирургических вмешательств.

Цель исследования. Установление частоты встречаемости, изучение клинической семиологии, факторов развития, прогностического значения острого симптоматического эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

Материалы и методы. В соответствии с поставленной задачей в исследуемую группу вошли 280 пациентов с диффузными глиомами головного мозга, находившиеся на стационарном лечении в клиниках нейрохирургии и нервных болезней ВМедА с 2008 по 2022 гг. По полу — включено 156 мужчин (55,71%) и 124 женщины (44,29%). Средний возраст постановки диагноза составил 45,81 ± 15,9 года. Распределение пациентов по гистологическому типу опухоли и степени

злокачественности в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 года: диффузная астроцитома, grade II — 69 пациентов (24,64%), анапластическая астроцитома, grade III — 65 пациентов (23,21%), глиобластома, grade IV — 112 пациентов (40,0%), олигодендроглиома, grade II/III — 31 пациент (11,07%), олигоастроцитома, grade II/III — 3 пациента (1,07%). Проведение исследования одобрено этическим комитетом при ВМедА.

Результаты собственных исследований и их обсуждение. Острый симптоматический эпилептический статус (ОСЭС) в раннем послеоперационном периоде развивался в 3,57% (10/280 пациентов) случаев. По клинической семиологии он был представлен эпилептическим статусом с преобладанием двигательных симптомов: судорожным в виде билатеральных тонико-клонических приступов (20%, 2/10), фокальным моторным (70%, 7/10), миоклоническим (с вовлечением периоральных мышц, круговых мышц глаз) — 10% (1/10).

Нами рассматривался ряд факторов, которые могли приводить к развитию эпилептического статуса (клинические, морфологические, молекулярно-генетические и др.). У пациентов с развитием ОСЭС длительность хирургического вмешательства ($p = 0,0129$) и анестезии ($p = 0,0251$) были достоверно более продолжительными и составили $421,00 \pm 91,01$ мин и $496,43 \pm 100,15$ мин. По нашему мнению это связано с наиболее сложными вмешательствами (большим новообразованием по объему, сложностью доступа, близостью функционально активных речевых и двигательных областей и трактов и др.).

Пролонгированная искусственная вентиляция легких не снижала частоту ОСЭС в раннем послеоперационном периоде, и даже показала худшие результаты (ОСЭС возникал в 8,22% случаев, критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса $p = 0,0068$).

Развитие ОСЭС было связно с церебральными осложнениями в 17,07% (7/41), при их отсутствии статус развивался в 1,26% (3/239) (критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса $p < 0,0001$). Таким образом, в случае ОСЭС необходимо проведение отдельного лечебно-диагностического алгоритма с обязательным выполнением МРТ головного мозга или КТ головы.

С целью оценки прогностического значения влияния ОСЭС на результаты комбинированного лечения эпилепсии у пациентов с диффузными глиомами головного мозга выполнена оценка достижения стойкой ремиссии приступов (в течение 12 месяцев) после хирургического лечения диффузных глиом головного мозга (таб. 1). Достоверных различий получено не было ($p = 0,4163$).

Собственные разработки и продукты для импортозамещения

Масштабное биотехнологическое производство

Партнерство с ведущими научными центрами

Представительства в России и за рубежом

10 000+
единиц продукции

24
года на рынке

5 000+
высококвалифицированных сотрудников

11
производственных площадок

Группа компаний «Р-Фарм» — один из лидеров инновационных технологий здоровья

«Р-Фарм» предлагает комплексные решения для системы здравоохранения и специализируется на исследованиях, разработке, производстве и коммерциализации лекарственных средств, лабораторного оборудования, медицинской техники, а также товаров для красоты и здоровья.

rpharm.ru

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья



Реклама АО «Р-Фарм»
rpharm.ru

Таблица 1 Частота достижение ремиссии эпилептических приступов после хирургического лечения в зависимости от факта развития острого симптоматического эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде

Событие	Факт развития	Достижение стойкой ремиссии приступов, % (абс.)	Значение p
Острый симптоматический эпилептический статус в раннем послеоперационном периоде	Да	33,33 (1/3)	0,4163
	Нет	57,14 (40/70)	

Примечание: статистический анализ выполнен на основании критерия Пирсона (Хи-квадрат)

Несмотря на значительную летальность при судорожном эпилептическом статусе, у всех пациентов с ОСЭС он был успешно медикаментозно купирован.

Таким образом, по результатам нашего исследования острый симптоматический эпилептический статус в раннем послеоперационном периоде развивается в 3,57%, по клинической семиологии он представлен статусом с преобладанием двигательных симптомов, факторами его развития выступают более высокая продолжительность хирургического вмешательства и анестезии, развитие осложнений. Данное острое состояние не определяет исход хирургического лечения диффузных глиом головного мозга при эпилепсии.

Ограничение: в работе использована классификация ВОЗ 2016 года с учетом периода включения пациентов в исследование.

АНАЛИЗ ПРОЯВЛЕНИЙ ТРЕВОГИ, ДЕПРЕССИИ, КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Ю. М. Дукуева, И. Н. Долгова

ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ, Ставрополь. Россия

Актуальность. С течением времени на фоне развития различных неврологических симптомов, причиняющих дискомфорт в повседневной жизни у пациентов с рассеянным склерозом (РС), весьма часто возникают расстройства в эмоциональной сфере, такие как: тревога, повышенная раздражительность, трудность с контролем эмоций, нарушение памяти (преимущественно на текущие события), эйфория, депрессия, которые могут нести волнообразный характер, и, в свою очередь, оказывать значительное влияние на качество жизни и взаимодействия в социуме.

Цели и задачи. Анализ уровня тревоги, депрессии, когнитивных расстройств

(КР) у пациентов с рассеянным склерозом с учетом варианта течения, длительности заболевания, пола, возраста.

Материалы и методы. Исследования проведены в отделении неврологии на базе ГБУЗ СК ГКБ СМП г. Ставрополя. Отобраны 62 пациента, находящихся на стационарном лечении, с установленным диагнозом (согласно критериям McDonald, клиническим рекомендациям 2023 г.): рассеянный склероз, с различными типами течения (клинически изолированный синдром, ремиттирующее, прогрессирующее), различными фазами (обострение, ремиссия, прогрессирование), и различной стадией активности (активная, неактивная). Длительность заболевания составила от 1 года до 14 лет. Возраст — от 19 до 52 лет, из них: мужчин — 18 (29,03%), женщин — 44 (70,97%). Из 62 пациентов в активной стадии РС — 51 (82,2%): мужчин — 14 (22,6%), женщин — 37 (59,6%), вне активности РС — 11 (17,7%): мужчин — 4 (6,4%), женщин — 7(11,3%).

Каждому пациенту в присутствии лечащего врача предоставлялось 2 бланка: 1 — госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), включающий в себя 14 утверждений, разделённых на две подшкалы: тревоги (anxiety — A) и депрессии (depression — D); 2 — Монреальская когнитивная шкала (MoCA), представляющая собой тест из 30 вопросов. Шкала оценивала: абстрактное мышление, внимание, адаптацию, кратковременную память и вспоминание, ориентацию во времени.

Результаты. По данным проведенных исследований среди пациентов женского пола в стадии обострения РС (ОРС) — 37 человек, и ремиссии РС (РРС) — 7 человек по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS):

1) А — (ОРС) — 16; (РСС) — 4; D — (ОРС)- 23; (РРС) — 5 — до 7 б. (отсутствуют достоверные признаки тревоги и депрессии);

2) А — (ОРС) — 12; (РРС) — 2; D — (ОРС)- 9; (РРС) — 2 свыше 8 б. (признаки субклинически выраженного тревожного и депрессивного состояния);

3) А — (ОРС) — 9; (РРС) — 1; D — (ОРС) — 5; (РРС) — 0 свыше 11 б. (клинически выраженная тревога и депрессия).

Мужского пола в ОРС — 14 человек, РРС- 4 человека:

1) А — (ОРС) — 9; (РРС) 3; D — (ОРС) — 9; (РРС) 3 — до 7 б. (отсутствуют достоверные признаки тревоги и депрессии);

2) А — (ОРС) — 3; (РРС) — 1; D — (ОРС) — 4; (РРС) — 1- свыше 8 б. (признаки субклинически выраженного тревожного и депрессивного состояния);

3) А — (ОРС) — 2; (РРС) — 0; D — (ОРС) — 1; (РРС) — 0 свыше 11 б. (клинически выраженная тревога и депрессия).

По Монреальской когнитивной шкале (МоСА) из 37 женщин в ОРС: у 18 — выявлены легкие КР (22–27 б.); у 13 — умеренные КР (10–21 б.); у 6 — выявлены тяжелые КР (ниже 9 б.).

Из 7 женщин в РРС: у 4 — легкие КР; у 2 — умеренные КР; у 1 — тяжелые КР. Из 14 мужчин в ОРС: 7 — легкие КР; 4 — умеренные КР, 3 — выраженные КР. Из 4 мужчин в РРС: 2 — легкие КР, 2 — умеренные КР.

Вывод. Учитывая проведенное исследование, следует отметить, что четкой взаимосвязи между различными видами течения и стадий РС с выраженностью тревожно-депрессивных и КР нет. Но, анализируя длительность заболевания и проявление неврологического дефицита, прослеживается тенденция к более выраженным расстройствам тревоги, депрессии и КР, ввиду чего практическим неврологам следует обращать особое внимание на психоэмоциональный фон. Целесообразно проводить исследования с каждым пациентом для улучшения качества лечения.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АТАКСИИ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

А. Ш. Латыпов[1], Е. В. Проскурина[1], О. П. Сидорова[1], М. С. Бунак[1], А. В. Бородин[1], А. В. Поляков[2]

[1] — ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия
[2] — ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова, Москва, Россия

Атаксия является симптомом многих неврологических заболеваний, в том числе рассеянного склероза, при котором пациентам оказывается медикаментозное лечение. В связи с этим, является актуальным выявление других форм болезней, в клинической картине которых отмечается атаксия.

Цель исследования. Проанализировать случаи пациентов с наследственными формами атаксии в Московской области.

Материалы и методы. 46 пациентов с наследственными формами атаксии. Для диагностики использовали метод неврологического осмотра, анализ родословной (генеалогический метод), магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, молекулярно-генетический метод.

Среди 46 пациентов 25 случаев составили пациенты со спиноцеребеллярной атаксией. Дебют заболевания варьировал от 26 до 56 лет. Было 13 мужчин и 12 женщин. У 20 пациентов был положительный семейный анамнез (заболевание отмечалось также у родственников). На МРТ головного мозга выявляли расширение субарахноидального пространства полушарий мозжечка, атрофию полушарий мозжечка, атрофические изменения задней черепной ямки.

Методом молекулярной диагностики у 3 пациентов выявили 2-й тип спиноцеребеллярной атаксии, в 1 случае — 1-й тип и в 1 случае — 7-й тип заболевания.

Среди первоначальных диагнозов были: в 3 случаях — рассеянный склероз, у 2 из них — в сочетании с хронической ишемией головного мозга. В 1 случае предполагали болезнь Гентингтона и в 1 случае — посттравматическую энцефалопатию с хронической ишемией головного мозга.

Приводим клинический пример. Пациент Е. 57 лет. Жалобы на шаткость при ходьбе, нарушения координации движений, речи, головокружение, частые

головные боли, повышение артериального давления. Болен с 53 лет. Отмечал постепенное ухудшение состояния. В возрасте 56 лет диагностирована хроническая ишемия головного мозга. Был предположен диагноз рассеянный склероз. У брата и его дочери — такое же заболевание.

В неврологическом статусе: нистагм, дизартрия. Сухожильные рефлексы с рук средней живости, коленные повышены, ахилловы не вызывались. Вибрационная чувствительность в пальцах стоп отсутствовала. В позе Ромберга при закрывании глаз неустойчив. Пальценосовую пробу выполнял с промахиванием. На МРТ головного мозга перивентрикулярно в белом веществе отмечались расплывчатые очаги. Субарахноидальное пространство больших полушарий и мозжечка неравномерное, борозды коры мозжечка расширены. Субатрофия структур задней черепной ямки.

ДНК-диагностика спиноцеребеллярной атрофии 2-го типа: число ЦАГ-повторов n1 < 35, n2 = 36. Лактат в крови натощак — 3,8 ммоль/л, после нагрузки углеводами — 3,7 ммоль/л.

Диагностирована спиноцеребеллярная атаксия 2 типа.

У 15 пациентов выявлена изолированная гипоплазия червя мозжечка, среди них было 7 мужчин и 8 женщин. Возраст пациентов на момент осмотра варьировал от 11 до 54 лет. Дебют заболевания варьировал от 5 до 45 лет. Среди первоначальных диагнозов были эссенциальный тремор, посттравматическая энцефалопатия, рассеянный склероз, невральная амиотрофия Шарко — Мари — Тута.

В неврологическом статусе у пациентов отмечалось как повышение, так и понижение сухожильных рефлексов. Пальценосовую пробу больные выполняли с интенционным тремором и промахиванием. Пяточно-коленную пробу выполняли с интенцией, промахиванием. Также отмечалось и точное выполнение этой пробы. В позе Ромберга была как неустойчивость, так и нормальное выполнение пробы.

У 1 пациентки 11 лет с 3 лет отмечались эпилептические приступы. На МРТ головного мозга было выявлено диффузное уменьшение в размерах мозжечка и больших полушарий головного мозга. В неврологическом статусе отмечалось снижение сухожильных рефлексов, неустойчивость в позе Ромберга, промахивание при выполнении пальценосовой пробы, когнитивные нарушения с индивидуальным обучением на дому школьной программы.

У 2 пациентов был диагностирован врожденный нистагм. У 1 пациента диагностирована болезнь Фридрейха, подтвержденная молекулярно-генетическим методом.

Обсуждение. Таким образом, среди выявленных пациентов с наследственными атаксиями наибольшую группу составили пациенты со спиноцеребеллярными атаксиями. В настоящее время известно 40 типов аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий. До недавнего времени с помощью молекулярно-диагностического метода была доступна диагностика только 5 типов аутосомно-

доминантнных спиноцеребеллярных атаксий. Методом секвенирования не определяются тринуклеотидные повторы, наблюдаемые при аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксиях. Поэтому диагностика основывается на данных неврологического осмотра, МРТ-исследования головного мозга, семейном анамнезе. В настоящее время возможности молекулярной диагностики увеличились. В ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова появилась бесплатная программа по молекулярной диагностике наследственных атаксий, что позволит значительно расширить возможности обследование пациентов с атаксиями.

Гипоплазия червя мозжечка может быть проявлением синдрома Жубера (классическая триада — нерегулярное дыхание, мышечная гипотония, задержка нервно-психического развития). При этом заболевании отмечается порок развития головного мозга в виде гипоплазии или аплазии червя мозжечка и мальформации ствола. Первыми клиническими проявлениями являются мышечная гипотония и нерегулярное дыхание с эпизодами тахипноэ или апноэ. В раннем возрасте выявляется аномальное движение глаз, в старшем возрасте — атаксия, когнитивные нарушения, задержка речевого, поведенческого, интеллектуального развития. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Известно несколько генов, отвечающих за развитие этого заболевания.

Гипоплазия червя мозжечка может быть проявлением синдрома Денди — Уокера (кистозное расширение четвертого желудочка, увеличенная задняя черепная ямка, гипоплазия или аплазия мозжечка). Причина — влияние неблагоприятных факторов на плод во время беременности.

Синдром CHARGE — аутосомно-доминантное наследственное заболевание с дефектом центральной нервной системы, включая нарушение развития мозжечка. У пациентов отмечается колобома глазного яблока, пороки сердца, атрезия хоан, задержка роста и развития, аномалии половых органов, пороки развития органа слуха, тугоухость. Вероятно, в приведенных нами случаях имело место изолированное нарушение эмбрионального развития мозжечка.

Врожденный нистагм, выявленный у наших пациентов, может иметь аутосомно-доминантное и Х-сцепленное рецессивное наследование. При аутосомно-доминантном наследовании известно 2 гена, отвечающих за развитие этой патологии с локализацией на 7-й и 6-й хромосомах.

Заключение. Таким образом, в Московской области выявлены пациенты с различными формами наследственных атаксий. Лучше всего диагностируются аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные наследственные атаксии, учитывая их семейный характер и возможность молекулярной диагностики. Также с более широким распространением методов нейровизуализации (МРТ головного мозга) возможно диагностировать аномалии развития мозжечка (гипоплазию червя мозжечка). Более широкое внедрение методов молекулярной диагностики, в том числе секвенирование генома, улучшит выявляемость различных генети-



ЭЛИЗАРИЯ®
ЭКУЛИЗУМАБ

НАДЁЖНАЯ ТОЧКА ОПОРЫ

- **Полное и устойчивое подавление избыточной активности терминального компонента системы комплемента[1]**
- **Доказанная эффективность и безопасность терапии пациентов с заболеванием спектра оптиконевромиелита и антителами к AQP4[1,2]**
- **Доказанная эффективность и безопасность терапии генерализованной миастении гравис у детей старше 6 лет и взрослых[1,3,4]**

Краткая информация на основании инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®.
Регистрационный номер: ЛП-№(000140)-(РГ-RU). **Торговое наименование препарата:** Элизария®. **Международное непатентованное наименование:** экулизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Действующее вещество:** экулизумаб, гуманизированное моноклональное антитело, полученное с использованием клеточной линии CHO по технологии рекомбинантной ДНК. Каждый флакон объемом 30 мл содержит 300 мг экулизумаба (10,0 мг/мл). **Механизм действия:** экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его С5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление компонента С5 на С5а и С5b и образование терминального комплекса комплемента С5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией, избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, генерализованной миастений гравис и заболеваниями спектра оптиконевромиелита. **Показания к применению:** препарат Элизария® показан для лечения взрослых пациентов и детей с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ); атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС); генерализованной миастений гравис (гМГ) у пациентов в возрасте 6 лет и старше с антителами к ацетилхолиновым рецепторам, а также для лечения взрослых пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) с наличием антител к аквапорину-4 и рецидивирующим течением заболевания. **Противопоказания:** гиперчувствительность к экулизумабу или к любому из вспомогательных веществ, отсутствие вакцинации против Neisseria meningitidis, и, если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации, активная инфекция Neisseria meningitidis. **Способ применения и дозы:** препарат Элизария® должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом, имеющим опыт ведения пациентов с гематологическими, почечными, нейромышечными или нейровоспалительными заболеваниями. Подготовленный раствор препарата Элизария® необходимо вводить внутривенно капельно в течение 25–45 минут (35 ± 10 минут) взрослым пациентам и в течение 1–4 часа детям до 18 лет. Начальный цикл для взрослых пациентов с ПНГ: 600 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение первых 4 недель, поддерживающая терапия: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе с последующим введением 900 мг препарата Элизария® каждые 14±2 дней. Начальный цикл для взрослых пациентов с аГУС, гМГ и ЗСОНМ: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель, поддерживающая терапия: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. Детям с ПНГ, аГУС и гМГ с массой тела ≥40 кг препарат вводят в соответствии с рекомендациями по дозированию для взрослых пациентов. Детям с ПНГ, аГУС и гМГ с массой тела <40 кг дозирование препарата Элизария® проводят по схеме (см. полную инструкцию по медицинскому применению). **Побочные действия:** наиболее частым побочным явлением при лечении экулизумабом была головная боль (в основном, в начальном цикле терапии). *Подробная информация о побочных явлениях представлена в официальной инструкции по применению лекарственного препарата Элизария®.* Учитывая механизм действия препарата, он должен с осторожностью назначаться пациентам с активными системными инфекциями и нарушениями функции печени (в связи с отсутствием клинического опыта).
Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей: АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, *pv@generium.ru*.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед применением обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Элизария® ЛП-№ (000140)-(РГ-RU) https://grls.rosminzdrav.ru.
2. Pittock SJ, et al. N Engl J Med. 2019;381(7):614-625.
3. Howard JF Jr, et al. REGAIN Study Group. Lancet Neurol. 2017;16(12):976-986.
4. Wiendl H. et al. Ther Adv Neurol Disord 2023, Vol. 16: 1–31.

Generium Pharmaceuticals

Реклама

ческих форм наследственных атаксий, и проводить дифференциальный диагноз с другими заболеваниями, в том числе с рассеянным склерозом. Выявление наследственных атаксий не только у взрослых, но и в раннем возрасте позволит проводить пренатальную диагностику заболеваний в семье при последующей беременности у матери пациента и приведет к снижению рождения пациентов с наследственными атаксиями. Внедрение разработок генотерапии, которые активно ведутся при спиноцеребеллярных атаксиях и болезни Фридрейха приведет к уменьшению инвалидности у этих пациентов.

ОПЫТ ГБУЗ МО МОНИКИ ИМ. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО ПО ВЕДЕНИЮ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ СО СМА 5Q НА НЕИНВАЗИВНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Е. С. Новикова

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

Актуальность. На текущий момент получение данных об эффективности и безопасности рисдиплама у взрослых пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА), особенно с развившимися грубыми двигательными нарушениями, остается крайне актуальной задачей. Сохраняется потребность в накоплении информации о динамике состояния на фоне терапии у пациентов, имеющих длительный анамнез заболевания и существовавших в условиях его естественного прогрессирования без лечения. Ведение такой категории пациентов имеет свою специфику и требует объективной оценки ответа на терапию с использованием специализированных нервно-мышечных шкал. Полученные данные крайне важны для формирования реалистичных ожиданий от лечения, как у врачей, так и у пациентов, и для обоснования долгосрочных программ реабилитации и мультидисциплинарного наблюдения в реальной клинической практике.

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии рисдипламом у взрослых пациентов со СМА 5q в условиях реальной клинической практики ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского на основе анализа динамики двигательных функций по специализированным нервно-мышечным шкалам.

Материалы и методы. Проанализированы данные 31 взрослого пациента с верифицированным диагнозом СМА 5q, получавших терапию рисдипламом на основе динамики показателей специализированных шкал: RULM (Revised Upper Limb Module — пересмотренный модуль оценки верхних конечностей) у всех пациентов, независимо от функционального статуса, HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale — шкала моторного развития Хаммерсмит) у амбулаторных пациентов. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS.

Результаты. Проведена оценка динамики показателей у 31 взрослого паци-

ента (10 мужчин и 21 женщина). Средний возраст пациентов составил 34,2 ± 4,8 года (31,7 ± 8,7 года у женщин и 35,6 ± 5,8 года у мужчин). В группу вошли 12 пациентов с СМА 2 типа, 18 пациентов с СМА 3 типа и 1 пациент с СМА 4 типа. В ходе наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая серьезного нежелательного явления или клинически значимого ухудшения по данным клинического обследования, которое потребовало бы смены терапии. Медиана всех пациентов RULM в группе до терапии составила 17 [10,5; 29] баллов, после начала лечения — увеличение до 19 [11,5; 32] баллов (достоверно значимое улучшение, p = 0,027), RULM в группе СМА 2 типа до терапии 17 [11; 19] баллов, после начала лечения — 19 [9,5; 24] баллов, в группе СМА 3 типа до лечения RULM 16 [9; 29] баллов, после начала терапии — 21 [13; 35] балл (статистически значимое улучшение, p = 0,016). В группе СМА 3 типа медиана до лечения 35 [20; 51] баллов, на фоне терапии 57 [40,5; 63] баллов.

Обсуждение. Полученные результаты демонстрируют положительную динамику моторных функций у взрослых пациентов с СМА 5q на фоне терапии рисдипламом в условиях реальной клинической практики. Статистически значимое улучшение показателей по шкале RULM в общей группе, и особенно в подгруппе пациентов с СМА 3 типа, свидетельствует об эффективности препарата в отношении функции верхних конечностей, что является ключевым фактором поддержания независимости и качества жизни у данной категории пациентов. Особого внимания заслуживает выраженная положительная динамика в подгруппе пациентов с СМА 3 типа, где отмечалось значимое улучшение как по шкале RULM, так и по HFMSE. Это согласуется с данными литературы о том, что пациенты с сохранными или частично сохранными двигательными функциями могут демонстрировать более выраженный ответ на патогенетическую терапию. В то же время, стабилизация состояния у пациентов с СМА 2 типа, имеющих исходно более грубый двигательный дефицит, также представляет значительную клиническую ценность, учитывая естественное прогрессирующее течение заболевания. Ограничением нашего исследования является относительно небольшой размер выборки. Для получения более полных данных о долгосрочной эффективности терапии требуется продолжение наблюдения за данной когортой пациентов.

ВЕСТИБУЛЯРНАЯ МИГРЕНЬ. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

К. Н. Ахмедова, Л. М. Мирзаева, А. С. Лобзина

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Вестибулярная мигрень (ВМ) представляет собой сложную междисциплинарную проблему, находящуюся на стыке неврологии и отоневроло-

гии. Несмотря на длительную историю изучения (первые описания датируются началом XX века), многие аспекты этого заболевания остаются предметом научных дискуссий. В ходе клинических наблюдений была идентифицирована вестибулярная мигрень (ВМ) — особая форма заболевания, при которой вестибулярные нарушения выступают в качестве эквивалента или предшественника мигренозной атаки.

Несмотря на отсутствие диагноза в МКБ-10, Международная классификация головной боли, 3-е издание (МКГБ-3, 2018 г.) предлагает критерии для диагностики достоверной и вероятной вестибулярной мигрени. Проблема ВМ усугубляется сложностями ранней диагностики, так как лабораторные и инструментальные методы не обладают достаточной специфичностью, и диагноз ставится преимущественно на основе клинических симптомов. Для диагностики ВМ необходимо комплексное обследование, включающее оценку слуха и вестибулярного анализатора, а также МРТ головного мозга и дуплексное сканирование сосудов головы и шеи для исключения органических поражений. В некоторых случаях дополнительно назначается ЭЭГ для выявления пароксизмальной активности и ирритативных изменений. Полиморфизм проявлений ВМ создаёт значительные дифференциально-диагностические трудности. Основные нозологии, с которыми необходимо провести дифференциальную диагностику — болезнь Меньера, ДППГ, вестибулярный нейронит, ЦВБ вертебробазилярной системы.

Цель исследования. Провести комплексный анализ клинических характеристик, диагностических критериев и терапевтических подходов при вестибулярной мигрени для диагностики и лечения данного состояния.

Материалы и методы. В клинической больнице им. Петра Великого СЗГМУ им. И. И. Мечникова было обследовано 50 пациентов с вестибулярной мигренью в возрасте от 18 до 80 лет. Период наблюдения — 12 месяцев (январь 2024 — январь 2025). Для оценки состояния использовались шкалы HADS (тревога и депрессия), MFI-20 (астения) и визуальная аналоговая шкала (головная боль). Дополнительные методы включали ЭЭГ и дуплексное сканирование сосудов головы и шеи.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 47,5 ± 10,6 года. Гендерное распределение: женщины — 98,0% (n = 49), мужчины — 2,0% (n = 1). Наиболее частые коморбидные состояния: вазоневральный конфликт (38,0%, n = 19), аномалия Арнольда — Киари (36,0%, n=18), ДППГ (32,0%, n = 16) и хроническая недостаточность мозгового кровообращения (10,0%, n = 5). У 90,0% ВМ осложнялась ППГП, у 56,0% развилась астения, у 54,0% тревога, 28,0% — депрессия. Дуплексное сканирование показало нарушение венозного оттока у 74,0% пациентов. ЭЭГ выявила умеренные/значительные изменения биоэлектрической активности мозга (пароксизмальная активность, нарушения таламокортикальной синхронизации).

Лечение и эффективность. Пациенты получали комплексную терапию, включающую антидепрессанты, антиконвульсанты, венотоники, анксиолитики,



АДЖОВИ
фреманезумаб
раствор для подкожного
введения, 225 мг

Дозировка
для любого
пациента

АДЖОВИ – препарат первой линии для профилактического лечения мигрени[1,2]

1. Клинические рекомендации МЗ РФ по Мигрени, 2024 https://cr.minzdrav.gov-.ru/preview-cr/295_4_Дата обращения 02.06.2025;
2. Аджови. Общая характеристика лекарственного препарата. https://teva.brand-quad.ru/teva/catalog/item/897-10-27000587/ Дата обращения 18.04.2025

Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам.
AJO-RU-00522-DOC-05.2025.

ООО «Тева» Россия, 115054, ул. Валовая, дом 35, тел.: +7-495-644-22-34, www.teva.ru

Вместе улучшаем здоровье teva

нейрометаболические препараты. После лечения (через 2,5 месяца после начала терапии) средняя интенсивность головной боли снизилась с 7,2 до 4,1 балла, тревога (по HADS) — с 13,3 до 3,6 балла, депрессия — с 9,1 до 4,6 балла. Астения уменьшилась до нормальных показателей. Частота ППГ снизилась до 48,2%.

Заключение. Настоящее исследование позволило систематизировать современные представления о вестибулярной мигрени, раскрывая ее как уникальное заболевание на пересечении неврологических и отоневрологических дисциплин. Полученные результаты создают основу для формирования новых стандартов диагностики и лечения этого значимого неврологического состояния.

ОСОБЕННОСТИ МИГРЕНИ У СОТРУДНИКОВ РЕЖИМНОГО ОБЪЕКТА

Н. Н. Маслова, Д. С. Климов, Ю. А. Малахова

ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет МЗ РФ, Смоленск, Россия

Введение. Головная боль относится к одной из основных причин направления пациентов на прием к неврологу врачами первичного звена и пятой по частоте причиной направления в стационар, на которую приходится более 10 миллионов медицинских посещений в мире за один календарный год. Стоит отметить то, что головные боли являются второй по значимости причиной нетрудоспособности в мире.

Цель исследования. Изучить особенности мигрени в условиях режимного объекта (Филиал АО «Концерн Росэнергоатом» Смоленская атомная станция).

Материал и методы. В период с 1 октября 2024 г. по 27 декабря 2024 г. в условиях амбулаторного приема врача-невролога центра промышленной медицины ФГБУЗ МСЧ № 135 ФМБА России г. Десногорск была отобрана группа пациентов с диагнозом «мигрень» в количестве 81 человек, которые являются сотрудниками Смоленской атомной станции (САЭС) и отобрана группа контроля из 20 человек. Проведен анализ жалоб, анамнестических данных, неврологического статуса и результатов тестирования по специализированным шкалам. Выполнена статистическая обработка полученных результатов.

Результаты и обсуждение. Распространенность первичных форм головной боли у работников Смоленской атомной станции составила 4,6%. Мигрень является преобладающей формой головной боли у сотрудников Смоленской атомной станции ($p < 0,05$). Участники исследования с мигренью чаще имели наследственную предрасположенность к мигрени ($p < 0,05$). Распределение по половому признаку показало, что головные боли чаще встречались у женщин ($p < 0,05$). Статистически значимая разница подтверждает, что эпизодическая мигрень без ауры является преобладающей формой мигрени у сотрудников САЭС ($p < 0,05$). У женщин чаще преобладала эпизодическая мигрень без ауры ($p < 0,05$),

у мужчин различий по виду головной боли выявлено не было ($p > 0,05$). В группе пациентов с мигренью статистически значимо чаще ($p < 0,05$) выявлялись вредные факторы труда в виде ионизирующего излучения и шума. Дополнительная оценка таких факторов как параметры нагревающего микроклимата и тяжесть трудового процесса не показала статистических различий между пациентами ($p > 0,05$). У пациентов с мигренью индекс качества сна оказался статистически выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Пациентам с мигренью требовалось больше времени чтобы заснуть, продолжительность сна была ниже ($p < 0,05$), дневная дисфункция была выше ($p < 0,05$). Исходя из анализа полученных данных, можно сделать вывод, что у пациентов с мигренью часто встречались нарушения сна. У пациентов с мигренью выявлены корреляции разной направленности между частотой приступов в месяц с госпитальной шкалой тревоги и депрессии, шкалой HIT-6, FAS, PSQI, MoCa и ВАШ. Кроме того, длительность анамнеза, возраст дебюта и визуальная аналоговая шкала имели между собой взаимосвязи разной степени выраженности. Индекс HIT-6 имел прямую взаимосвязь с длительностью анамнеза.

Заключение. Раннее выявление и профилактика головных болей в группе трудоспособного населения является приоритетной задачей, особенно в критически важной отрасли промышленности. Своевременное выявление и коррекция факторов риска способны существенно снизить показатели трудовой и социальной дезадаптации пациентов. Рекомендовано разработать реабилитационные мероприятия, которые будут учитывать продолжительность работы с вредными и (или) опасными производственными факторами.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ЧЕХЛА ДЛЯ КУЛЬТИ, ЭКРАНИРУЮЩЕГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ ФАНТОМНОЙ БОЛИ

М. А. Халипова[1], В. Г. Помников[1], В. Г. Сусляев[1], О. Н. Зуева[2]

[1] — ФГБУ Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г. А. Альбрехта Минтруда и социальной защиты РФ, Санкт-Петербург, Россия

[2] — СПб ГБУЗ Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. В мире живет более 50 млн людей с ампутациями конечностей. По данным Министерства труда и социальной защиты РФ 54% освидетельствованных инвалидов имеют ампутации конечностей, из них 20% приходится на верхние конечности, 80% — на нижние. В связи с ростом боевой травмы увеличивается доля молодых людей с ампутацией конечностей, поэтому особенно актуальными становятся вопросы их реабилитации. Помимо того, что ампутация конечностей изменяет привычное течение жизни, она может осложняться развитием фантомного болевого синдрома (ФБС). Известно, что после ампутации

конечности определенные участки головного мозга подвергаются реорганизации, поэтому возникновение ФБС можно рассматривать как результат дезадаптивной нейропластичности. Данные о частоте развития ФБС разнятся, в литературе встречаются значения от 50 до 90%. До сих пор не существует четкого объяснения механизма развития ФБС, он считается мультифакторным состоянием, в основе которого лежит центральная сенситизация, что позволяет отнести фантомную боль к нейропатической и использовать схожие методы лечения. Тем не менее, существующие способы лечения не всегда дают удовлетворительные результаты. Известно, что в развитии ФБС значимую роль играет не только центральный, но и периферический компонент. Есть данные о том, что часть пациентов отмечает усиление фантомных болей при изменении электромагнитного поля (перемене погоды) и в рамках самопомощи в домашних условиях используют обертывание культи алюминиевой фольгой для уменьшения интенсивности ФБС. Описано несколько случаев провокации фантомных болей при проведении МРТ-исследования, которые уменьшились при обертывании культи металлосодержащей тканью. На основании этих наблюдений в мире вводятся методы лечения фантомных болей при помощи защиты культи конечности металлосодержащей тканью, экранирующей электромагнитное излучение.

Цель исследования. Оценить возможность применения чехла на культю, экранирующего электромагнитное излучение (далее — чехол предохранительный на культю), в реабилитации пациентов с фантомными болями после ампутации конечности.

Материалы и методы. Анализ истории болезни пациента; анализ динамики фантомных болей на фоне применения чехла предохранительного на культю; клиническая оценка результатов.

Пациент Е., 38 лет, поступил в СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» для прохождения реабилитации и подбора протезов после ампутации обеих нижних конечностей на уровне средней трети голени вследствие боевой травмы (11.02.25) и отморожения нижних конечностей III–IV степени, огнестрельного осколочного проникающего слепого ранения левой лобной области, ушиба головного мозга средней степени тяжести.

Жалобы: на эпизоды фантомных болей в области обеих стоп, более выраженные в левой нижней конечности с интенсивностью до 8 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Боли сопровождаются ощущением онемения, прохождения электрического тока. Отмечает зависимость возникновения болей от перемены погоды.

Объективно: состояние относительно удовлетворительное, стабильное. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, физиологической влажности. Видимые слизистые бледно-розовые. Тоны сердца звучные. Пульс 69 в минуту, ритмичный. АД 130/85 мм рт. ст. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. ЧДД 17 в минуту. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Перитонеальные симптомы отрицательные. Физиологические отправления без особенностей. Передвигается самостоятельно на инвалидной коляске.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Vis OS значительно снижено, воспринимает движение рук у лица. Зрачки D < S, зрачок OS неправильной формы. Реакция зрачков на свет: OD — сохранена, OS-снижена. Глазные щели D > S. Движения глазных яблок не ограничены. Нистагма нет. Лицо симметричное. Глоточный рефлекс сохранен. Язык по средней линии. Мышечный тонус D = S. Мышечная сила в верхних конечностях и проксимальных отделах нижних конечностей 5 баллов. Глубокие рефлексы D = S умеренной живости, патологические стопные знаки не оценить из-за ампутации. Чувствительность не нарушена. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно. В позу Ромберга не ставился. Менингеальных знаков нет.

КТ головного мозга от 13.05.25: КТ-данные за «свежие» патологические изменения в веществе головного мозга, травматические изменения костей свода и основания черепа не получены. Посттравматические изменения в субкортикальном отделе левой лобной доли с наличием в ней костных отломков. Дырчатый перелом лобной кости слева, перелом латеральной стенки левой орбиты и верхнечелюстной пазухи. Инородные тела в мягких тканях орбиты и щечной области слева, в лобной кости слева.

ЭЭГ от 13.05.2025: данные ЭЭГ свидетельствуют об умеренно выраженных общих изменениях биоэлектрической активности головного мозга. Признаки выраженной степени ирритации лобно-височного отдела слева. Эпиактивности в записи не регистрируется.

Помимо общего осмотра, оценка состояния пациента и фантомной боли производилась по опроснику Pain Detect, модифицированному для оценки фантомной боли (результат 14 баллов из 35), по ВАШ (на момент осмотра 8 баллов), по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS (отсутствуют достоверные симптомы тревоги и депрессии: «депрессия» — 3 балла, «тревога» — 0 баллов), по неспецифическому опроснику для оценки качества жизни пациента SF-36 (Physical Health 37,0, Mental Health 58,1, усредненная оценка качества жизни 47,6).

Терапия болевого синдрома: с марта получает кветиапин 50 мг на ночь, габапентин по 300 мг 2 раза в день, проведено несколько сеансов психотерапии.

Так как наиболее интенсивные боли отмечались в левой нижней конечности, пациенту был выдан чехол предохранительный на культю для ежедневного использования на левой нижней конечности. В течение месяца пациент ежедневно носил чехол более 6 часов в день и до 3 часов ночью. Параллельно пациент продолжал получать медикаментозную терапию.

Через месяц было проведено повторное обследование. Пациент отметил уменьшение интенсивности болей, в том числе уменьшилось количество эпизодов боли при изменении погоды. При повторном осмотре: оценка по ВАШ 4 балла, по опроснику Pain Detect, модифицированному для оценки фантомной боли, 11 баллов из 35, по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS — отсутствуют достоверные симптомы тревоги и депрессии: «депрессия» — 0 баллов, «тревога» —

0 баллов; по неспецифическому опроснику для оценки качества жизни SF-36: Physical Health 39,8, Mental Health 75,3, усредненная оценка качества жизни 57,5.

Заключение. За время наблюдения отмечена положительная динамика в виде уменьшения частоты эпизодов и интенсивности фантомных болей, что подтверждалось субъективной оценкой пациента и результатами оценки боли по ВАШ, модифицированному опроснику Pain Detect, по неспецифическому опроснику для оценки качества жизни SF-36. Для получения достоверных результатов необходимо проведение исследования с набором большого количества пациентов. При подтверждении полученных результатов можно будет рассматривать внедрение данного метода в реабилитацию пациентов после ампутации конечностей. В настоящее время ведется набор пациентов и формирование исследуемых групп.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ОТЛИЧИЯ ИСТИННОЙ АФАЗИИ ОТ КОНВЕРСИОННЫХ РЕЧЕВЫХ РАССТРОЙСТВ

М. М. Щербакова, С. В. Котов

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

В сосудистой неврологии афазия является наиболее специфичным и разнообразным по своей симптоматике речевым нарушением. Однако истинные причины ее развития имеют органический характер. В случае неорганического условия запуска псевдоафатических расстройств мы имеем дело с функциональными речевыми нарушениями. Подобные нарушения весьма распространены, поскольку обусловлены различными астеноневротическими реакциями (F-48.0, R-53, МКБ-10). Однако этиология функциональных речевых нарушений до сих пор остается не ясной. Раньше конверсионные или функциональные неврологические симптоматические расстройства (Conversion Disorder/Functional Neurological Symptom Disorder) относились к группе соматоформных расстройств. В настоящее время в соответствии с DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) они отнесены к группе соматических симптомов и связанных с ними расстройств. В своей клинической практике мы неоднократно имели дело с клиническими случаями конверсионных речевых расстройств, маскирующихся под видом синдрома афазии, дифференциация которых была затруднена из-за выраженной психогении. Статистический подсчет пациентов не проводился, так как их встречаемость вариативна. Появление их в неврологической клинике не является регулярным. Дифференцируя функциональные и органические речевые нарушения, в первую очередь нужно исключить органическое поражение, потому что у органических пациентов всегда есть функциональные нарушения. Механизм развития истинной афазии — органическое поражение головного мозга. Рассмотрим заболевания, провоцирующие истинную афазию у неврологических пациентов: 1) локальное нарушение мозгового кровообращения вследствие моз-

гового инсульта геморрагического либо ишемического типа (в бассейне левой и правой СМА, ПМА, ЗМА, глубинных подкорковых образований); 2) локальное нарушение мозгового кровообращения вследствие черепно-мозговой травмы; 3) нейродегенеративные заболевания — дефект 17 хромосомы (первичная прогрессирующая афазия); 4) нейроинфекции (инфекции в случае преодоления гематоэнцефалического барьера). Проблема дифференциальной диагностики истинной афазии и конверсионного речевого расстройства обусловлена тем, что у специалистов создается впечатление, что речевые нарушения возникли вследствие органического поражения головного мозга, чаще всего мозгового инсульта. Однако механизм его развития — это конверсионное расстройство и соматоформный невроз. Рассмотрим показатели конверсионных речевых расстройств. К ним относятся: 1) нестабильность симптоматики и ее зависимость от ситуации общения; 2) сочетание речевых нарушений с поведенческими нарушениями. Присутствуют: неустойчивость внимания и нелогичность мышления; 3) отсутствие взаимосвязи наблюдаемых речевых симптомов с локализацией очагового поражения головного мозга; 4) прогрессирование речевых расстройств на фоне продолжительности течения основного неврологического заболевания без клинически доказанной нейродегенеративной природы, послужившей причиной их развития; 5) высокий риск повторного развития даже после «практического» восстановления вне связи с объективными факторами, которые могли бы послужить их пусковым моментом: транзиторной ишемической атакой, повторным мозговым инсультом и т.п. Предположительным самым распространённым механизмом развития подобных внезапных и необоснованных «речевых» нарушений выступает конверсионное расстройство. Поэтому они возникают на подсознательном уровне. Цель — обратить на себя внимание лечащего врача и/или родственников. Рассмотрим клинический пример конверсионного расстройства. В отделение неврологии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского поступила пациентка с последствиями ОНМК 3-летней давности, афазией. Первичное логопедическое обследование, которое было проведено в дневное время, в присутствии ординатора, не привело к однозначной трактовке синдрома. Внешне речевые нарушения напоминали динамическую афазию. Пациентка затруднялась четко сформулировать свою мысль, построить развернутую фразу, оценить причинно-следственную связь происходящих событий. Однако для нее были характерны: повышенная психическая истощаемость и изменение поведения в форме астении. Повторное логопедическое обследование, проведенное в утренние часы, показало отсутствие каких-либо речевых нарушений. Во время внезапного обследования, клиника динамической афазии спонтанно регрессировала. Пациентка самостоятельно выполнила письменное задание, она смогла четко сформулировать свои жалобы, справилась с решением простой логической задачи. Причина — пациентка торопилась, чтобы успеть на завтрак. Поэтому психогенная демонстративность «грубой речевой патологии»

спонтанно регрессировала. Таким образом, динамическая афазия подтверждена не была. Логопедическое заключение: конверсионное речевое нарушение.

В дифференциальной диагностике мутизма и афазии наиболее сложной представляется форма мутизма, трактуемая, как проявление конверсионного расстройства. Причина диагностических трудностей — тотальный мутизм может клинически напоминать истинную тотальную афазию, так как при нем, как и при истинной афазии, коммуникация не доступна. Однако ключевая особенность пациентов с истинной афазией заключается в том, что при распаде речи и специфических изменениях неречевых высших психических функций, которые спровоцированы локальным нарушением мозгового кровообращения, не затрагиваются: невербальный контакт с пациентом, структура личности в целом, мотивационный познавательный компонент, процесс саморегуляции цельной деятельности. В отличие от истинной афазии, тотальный мутизм имеет следующие клинические проявления: произвольный отказ от контакта, как на вербальном, так и на невербальном уровне. При этом объективных причин для развития речевого нарушения нет. Ключевой дифференциальный признак мутизма, в том числе акинетического типа — отсутствие невербальных форм общения. Рассмотрим клинический пример. В отделение неврологии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского поступила пациентка Е. 47 лет с последствиями транзиторной ишемической атаки (ТИА), афазией. На КТ определялись множественные очаги пониженной плотности. Неврологический диагноз: I67.9. Цереброваскулярная болезнь неуточненная. Констатирована: дисциркуляторная энцефалопатия. Проведено логопедическое обследование. В процессе логопедического обследования пациентка находилась в состоянии бодрствования, признаки усталости или сонливости полностью отсутствовали. Однако просьбы выполнялись с сильным промедлением, была снижена двигательная активность, отсутствовала устная речь, не было никаких голосовых реакций (отсутствовали), при этом была сохранена письменная речь и возможность издавать звуки при чихании. Для четкого разграничения афазии и мутизма, была предложена следующая дифференциальная проба: самостоятельное письмо. Тот факт, что данное задание было выполнено в быстром темпе без каких-либо затруднений, доказало сохранность функционирования речевого мышления. Логопедическое заключение: мутизм.

Обобщив все клинические наблюдения, осуществляемые над пациентами, имеющими конверсионного расстройство, а не истинную афазию, мы выявили следующие клинические признаки: 1) демонстративность своей несостоятельности; 2) колебание настроения (агрессии, навязчивый смех, необоснованная плаксивость); 3) навязчивость клинических жалоб; 4) внезапно возникающая доступность коммуникации, обусловленная изменившейся ситуацией либо отвлечением пациента от его демонстративного поведения; 5) сохранность возможности письменного общения.

ЦИТОКИНЫ И НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ ПРИ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТАХ У ДЕТЕЙ

Л. А. Алексеева, Т. В. Бессонова, А. А. Жирков

ФГБУ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Тяжесть течения и исходы вирусных энцефалитов (ВЭ) у детей зависят от многих факторов, среди которых большое значение имеет цитокиновая регуляция, определяющая иммунный ответ на внедрение возбудителя и степень повреждения мозговой паренхимы. В связи с тяжестью течения, частым формированием резидуальных неврологических последствий и неблагоприятных исходов, поиск лабораторных критериев, позволяющих своевременно оценить степень поражения мозга и прогнозировать исход ВЭ, являются актуальной проблемой инфектологии, неврологии и клинической лабораторной диагностики. Одним из направлений исследований является изучение уровня нейроспецифических белков (НСБ) в биологических жидкостях при заболеваниях центральной нервной системы.

Цель работы. Исследовать уровни цитокинов, НСБ (нейронспецифическая енолаза, белок S-100B) в сыворотке крови при ВЭ у детей и оценить возможность их использования для оценки тяжести заболевания и прогнозирования его исхода.

Материалы и методы. Обследовано 59 детей в возрасте от 1 месяца до 16 лет, поступивших в ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России с диагнозом вирусный энцефалит. Дети обследованы в остром периоде заболевания и в стадии ранней реконвалесценции.

Концентрацию цитокинов в сыворотке крови исследовали с помощью технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex 200. Использовали панель Bio-Plex Pro Human Cytokine 48-plex Assay. Исследование проводили согласно инструкции производителя. Анализ данных осуществлялся в программе Bio-Plex Manager Software 6.1. Исследование уровня НСБ в сыворотке крови осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе «INFINITI» (TECAN, Австрия) с использованием тест-систем фирмы FUJIREBIO Diagnostics, Швеция. Уровни цитокинов сравнивали с показателями группы из 15 практически здоровых детей, уровни НСБ — с показателями группы из семи детей с острой респираторной вирусной инфекцией, протекающей с синдромом менингизма,

Статистический анализ проводился с помощью программы GraphPad Prism 5.0 и Microsoft Excel. Проведена описательная статистика с вычислением медианы (Me) и межквартильного размаха [Q1 — Q3] как в целом по группе детей с ВЭ в разные периоды заболевания, так и в подгруппах с различной тяжестью заболевания и его неврологическим исходом. Достоверность различий выборок

оценивали с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Проведен ROC-анализ для выявления лабораторных показателей, обладающих максимальной чувствительностью и специфичностью для диагностики тяжести и прогноза исхода ВЭ у детей.

Результаты. При исследовании цитокинового статуса в целом по группе пациентов с ВЭ как остром периоде, так и в периоде реконвалесценции, обнаружено снижение относительно контроля большинства про- и противовоспалительных цитокинов (IFN-a2, IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-12(p70), IL-15, IL-17, TNF-a, IL-1ra, IL-4, IL-13), ряда хемокинов (MCP-3, SDF-1a) и ростовых факторов (Basic FGF, GM–CSF, IL-3, IL-5, IL-9, VEGF). При этом выявлено увеличение содержания большинства хемокинов (Eotaxin, IP-10, MCP-1, MIF), ряда провоспалительных цитокинов и факторов роста (IL-18, M–CSF, PDGF-BB).

Обнаружено достоверное увеличение уровня белка S-100B как в остром периоде болезни (Me 74 [44–152,8] нг/л), так и в периоде ранней реконвалесценции (Me 97 [60,3–158] нг/л) по сравнению с контролем (Me 39,0 [29–79] нг/л). Уровень нейронспецифической енолазы (NSE) не отличался достоверно от контрольной группы в обоих периодах болезни, составив Me 5,75 [3,5–12,5] нг/мл в остром периоде и Me 7,35 [4,5–11,6] нг/мл в стадии реконвалесценции против Me 5,8 [4,00–7,6] нг/мл в контрольной группе.

Выявлены достоверные отличия уровней ряда цитокинов сыворотки крови в зависимости от тяжести течения ВЭ — тяжелого (38 детей) или крайне тяжелого (21 ребёнок). Критерием включения детей в группу с крайне тяжелым течением являлось требование реанимационных мероприятий, включая проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), наличие рефрактерного судорожного статуса. В остром периоде у детей с крайне тяжелым течением по сравнению с тяжёлым достоверно увеличено в сыворотке крови содержание 5 цитокинов — CTACK (кожный аттрактант Т-клеток), IL-1b, IL-5, MIP-1b (макрофагальный воспалительный белок — 1b), TNF-a. С помощью ROC-анализа определено, что уровни в сыворотке крови CTACK < 273,1 пг/мл, IL-1b < 1,8 пг/мл, IL-5 < 18,7 пг/мл, MIP-1b < 68,4 пг/мл, TNF-a < 34,9 пг/мл характерны для крайне тяжелого течения ВЭ у детей. Чувствительность этих показателей составила 75%, специфичность колебалась в пределах от 61,5 до 100%, AUC от 0,74 до 0,88.

Проведен анализ лабораторных показателей сыворотки крови в зависимости от неврологического исхода ВЭ — неблагоприятного (формирование органического повреждения головного мозга) — 8 детей и благоприятного (выздоровление) — 51 ребёнок. В остром периоде установлены достоверные различия уровней: IFN-γ — 40,0 [24,0–158,2] пг/мл против 18,2 [7,2–26,3] пг/мл; IP-10 (IFN-γ-индуцируемый белок 10) — 876,7 [694,9–1618,0] пг/мл против 160,0 [38,5–276,4] пг/мл; NSE — 11,5 [5,8–21,5] нг/мл против 5,6 [3,4–8,6] нг/мл; белка S-100B — 89 [69–134] нг/л против 61 [44–118] нг/л при неблагоприятном и благоприятном исходе соответственно. Для прогнозирования неблагоприят-

ного неврологического исхода в остром периоде достаточно высокой чувствительностью и специфичностью обладает определение двух цитокинов — IP-10 (> 675 пг/мл), IFN-γ (> 22,3 пг/мл), NSE (> 7,0 нг/мл) и белка S-100B (> 86 нг/л). Чувствительность этих показателей колеблется в диапазоне от 62,5% до 100%, специфичность — от 61% до 95,5%, AUC от 0,68 до 0,95.

Заключение. Таким образом, определение ряда провоспалительных цитокинов, хемокинов и ростовых факторов (CTACK, IL-1b, IL-5, MIP-1b, TNF-a) в остром периоде ВЭ у детей позволяет дифференцировать характер течения заболевания (тяжелое или крайне тяжелое), а определение IP-10, IFN-γ, NSE и белка S-100B способствует прогнозированию неблагоприятного неврологического исхода.

НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ГНОЙНОМ МЕНИНГИТЕ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У ДЕТЕЙ

Т. В. Бессонова, Л. А. Алексеева, А. А. Жирков

ФГБУ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Объективизация степени повреждения мозга и прогнозирование исходов бактериального гнойного менингита (БГМ) у детей являются одним из актуальных направлений лабораторных исследований, имеющих целью снижение инвалидизации и летальности. В настоящее время для оценки повреждения ткани головного мозга используют определение в биологических жидкостях уровня белков, специфичных для нейронов — нейронспецифическая енолаза (NSE) и астроглии — белок S-100B.

Цель работы. Определить уровни нейроспецифических белков в сыворотке крови в динамике БГМ у детей и оценить их значение для оценки тяжести заболевания и прогнозирования его исхода.

Материалы и методы. Обследовано 32 ребёнка в возрасте от 1 месяца до 17 лет, поступивших в ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России с диагнозом БГМ. Пациенты обследовались дважды: в остром периоде (1-е — 3-и сутки болезни) и в периоде ранней реконвалесценции (8-е — 16-е сутки). Уровни нейроспецифических белков сравнивали с показателями контрольной группы из семи детей, переносящих острую респираторную вирусную инфекцию с синдромом менингизма. Исследование уровней белка S-100B и NSE в сыворотке крови осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе «INFINITI» (TECAN, Австрия) с использованием тест-систем фирмы FUJIREBIO Diagnostics, Швеция. Проведена описательная статистика с вычислением медианы (Me) и межквартильного размаха [Q1 — Q3]. Для анализа различия выборок использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Проведен ROC-анализ для выявления лабораторных показателей, обладающих максимальной чувстви-

тельностью и специфичностью для диагностики тяжести и прогнозирования исхода БГМ у детей.

Результаты. Анализ лабораторных данных в целом по группе детей, переносящих БГМ, выявил достоверное увеличение уровня белка S-100B в остром периоде болезни (Me 61 [44,4–115] нг/л) и в периоде ранней реконвалесценции (Me 93,5 [47,0–199,8] нг/л) по сравнению с контролем (Me 39,0 [29–79] нг/л). Уровень нейронспецифической енолазы (NSE) в динамике заболевания практически не изменялся, составив 4,5 [3,3–5,4] нг/мл в остром периоде и 4,6 [3,5–6,4] нг/мл в периоде реконвалесценции, и достоверно не отличался от показателей контрольной группы (Me 5,8 [4,0–7,6] нг/мл).

Проведен анализ лабораторных показателей в группах детей с различной степенью тяжести БГМ — тяжелой (12 детей) и крайне тяжёлой (20 детей). Степень тяжести на день исследования оценивалась по четырём критериям: нахождение ребёнка на искусственной вентиляции лёгких, наличие синдрома полиорганной недостаточности, выраженное системное воспаление. Выявлено, что в остром периоде у детей с крайне тяжелой степенью тяжести в сыворотке крови достоверно увеличено содержание белка S-100B (Me 71 [48–123] нг/л) по сравнению с тяжёлой степенью (Me 47 [39–71] нг/л), что указывало на значительное повреждение астроглии.

Установлено, что 20 детей, перенесших БГМ, полностью выздоровели, либо были выписаны из стационара с наличием лёгкого неврологического дефицита, тогда как 12 детей сформировали стойкий неврологический дефицит. При анализе лабораторных данных в зависимости от исхода заболевания достоверных различий между группами в остром периоде не выявлено, тогда как в периоде реконвалесценции установлен более высокий уровень NSE у детей, сформировавших стойкий неврологический дефицит — 7,6 [4,9–20,1] нг/мл против 5,8 [4,0–7,6] нг/мл при благоприятном исходе заболевания, что свидетельствовало о поражении нейронов у этой группы пациентов.

С помощью ROC-анализа определены точки отсечения, учет которых позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью дифференцировать тяжесть БГМ и прогнозировать его неврологический исход. В остром периоде для оценки степени тяжести эффективным лабораторным показателем является содержание в сыворотке крови белка S-100B (> 63 нг/л) с диагностической чувствительностью 75%, специфичностью 63%, AUC — 0,71. Для прогнозирования неблагоприятного исхода БГМ эффективнее всего использовать определение в стадии реконвалесценции уровня NSE (> 4,7 нг/мл) с диагностической чувствительностью 70,6%, специфичностью 87,5%, AUC — 0,82.

Заключение. Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что определение в сыворотке крови уровня белка S-100B в остром периоде БГМ у детей может быть использовано для уточнения степени тяжести заболевания, а уровень NSE в стадии реконвалесценции — для прогнозирования его невроло-

гического исхода. Использование дополнительных лабораторных показателей позволяет проводить своевременную коррекцию терапии, способствуя улучшению результатов лечения и снижению инвалидизации при БГМ у детей.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ НЕЗРЕЛОСТЬ. ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГИДРОЦЕФАЛИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

С. А. Зинченко[1], О. В. Волкодав[1], С. О. Волкодав[1], К. А. Самочерных[2]

[1] — ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия

[2] — Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. профессора А. Л. Поленова — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Остаются актуальными вопросы эффективного лечения постгеморрагической гидроцефалии (ПГГ) у недоношенных детей после внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК), обусловленного морфофункциональной незрелостью, направленного на восстановление ликвородинамики.

Цель исследования. Изучение эффективности лечения ПГГ у недоношенных детей.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 327 недоношенных детей с ПГГ за период 2000–2025 гг. в Республиканской детской клинической больнице и Перинатальном Центре, Крым. Выделены 2 группы.

У 184 детей (первая группа) выполнялось стандартное лечение, включавшее люмбальные и вентрикулярные пункции, вентрикуло-субгалеальное дренирование и вентрикуло-перитонеальное шунтирование.

У 143 детей (вторая группа) с окклюзией желудочков и блоком субарахноидального пространства (САП) в первые 3 недели после ВЖК в протокол лечения ПГГ включалась авторская методика коронаротранслямбдовидной субарахновентрикулостомии — КТСВ с топографо-анатомическим обоснованием пункционного доступа через лямбдовидный шов (патент РФ № 2715535). При сохранении нарушений ликвородинамики и прогрессировании ПГГ через 3 недели после ВЖК в протокол лечения включался новый оперативный прием отведения ликвора из желудочков с использованием авторской методики вентрикуло-субарахноидального стентирования — ВСС (патент РФ № 2721455).

Минимальная масса тела ребенка на момент выполнения КТСВ составляла 480 грамм. Пункция затылочного рога бокового желудочка выполнялась по авторской методике через лямбдовидный шов с топографо-анатомическим обоснованием пункционного окна до 2,0 см в средней трети лямбдовидного шва.

Система ВСС с непрямым дренированием желудочком в САП использовалась у недоношенных детей с массой тела более 1000 грамм, у детей с экстремально низкой массой тела использовались перфорированные силиконовые дренажные

трубки с прямым дренированием желудочков в САП в направлении межполушарной щели (минимальная масса тела детей на момент операции составляла 520 грамм).

Результаты. Использование предложенных опций в комплексе с субгалеальным дренированием позволило достичь компенсации ПГГ у 75,4% недоношенных детей ($p < 0,001$). Повышение эффективности лечения обеспечивается за счет восстановление циркуляции и всасывания ликвора с пролонгированной санацией ликворных путей. При прогрессировании ПГГ интеграция системы ВСС с перитонеальным сегментом шунта на среднее давление позволяла устранить дисбаланс продукции — всасывания ликвора с адаптацией резорбтивной емкости САП к нарастающему объему продукции ликвора, снизить риск дисфункции системы.

Полученные данные позволяют рассматривать эффективность авторских методик КТСВ и ВСС при лечении ПГГ у недоношенных детей, направленного на восстановление ликвородинамики и сокращение сроков их восстановительного лечения.

ДИНАМИЧЕСКАЯ МОРФОМЕТРИЯ ПРИ ГИДРОЦЕФАЛИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

О. В. Волкодав[1], С. А. Зинченко[1], С. О. Волкодав[1], К. А. Самочерных[2]

[1] — ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь, Россия

[2] — Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. профессора А. Л. Поленова — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Актуальной задачей детской неврологии и нейрохирургии является оценка состояния мозга при прогрессирующей гидроцефалии у недоношенных детей.

Цель исследования. Изучение применения динамической морфометрии с использованием авторской методики краниоцеребральной эластограммы (КЦЭ) для оценки прогноза восстановления структуры мозга при декомпенсации гидроцефалии.

Материалы и методы. Динамическая морфометрия с использованием авторской методики КЦЭ (патент РФ № 2786321) проводилась при лечении прогрессирующей гидроцефалии, включая ее критические формы, у 143 недоношенных детей за период 2000–2025 гг. в Республиканской детской клинической больнице и Перинатальном Центре, Крым.

Степень декомпенсации гидроцефалии оценивалась по предложенной формуле расчета: КЦЭ = ИЖ х ВЧО / ВЧД (см^3/мм вод. ст.), где КЦЭ характеризует реактивность ткани мозга (сопротивление упругому растяжению) на повышение ВЧД в нарастающем внутричерепном объеме (ВЧО) и ликворном по индексу желудочков (ИЖ).

Результаты. При декомпенсации гидроцефалии у недоношенных детей

с прогрессирующим нарастанием ВЧД более чем в 5 раз от возрастного физиологического, несмотря на нарастание объема желудочков и ВЧО, отмечалось снижение КЦЭ до 3–5 $см^3$/мм вод. ст. при умеренной декомпенсации и ниже 3 $см^3$/мм вод. ст. при полной декомпенсации.

После восстановления ликвородинамики у детей с умеренной декомпенсацией гидроцефалии и КЦЭ отмечалось остаточное расширение желудочков с ИЖ от 0,3 до 0,5. После восстановления ликвородинамики у детей с полной декомпенсацией гидроцефалии и КЦЭ отмечалось остаточное расширение желудочков с ИЖ более 0,5.

Снижение КЦЭ ниже 1 $см^3$/мм вод. ст. рассматривается нами как фактор необратимых изменений в ткани мозга при критической гидроцефалии, исхода в лейкомаляцию с разрушением перивентрикулярного эластичного каркаса проводящих путей.

Динамическая морфометрия с использованием КЦЭ позволяет расширить диагностические возможности оценки состояния мозга при гидроцефалии у недоношенных детей и прогнозировать восстановление его структуры.

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЗГА В XXI ВЕКЕ: ВЫЗОВЫ И ПУТИ РАЗВИТИЯ

И. П. Крайнюков[2], Р. Г. Макиев[1], А. В. Бобков[1], Н. Д. Хасиев[2]

[1] — ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

[2] — ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Заболевания головного мозга представляют собой одну из наиболее значимых медико-социальных проблем современности, оказывая существенное влияние на показатели смертности, инвалидности и качества жизни населения. В связи с ростом распространённости нейродегенеративных, сосудистых, демиелинизирующих и опухолевых заболеваний центральной нервной системы возрастает необходимость системной оптимизации организации медицинской помощи. В XXI веке акценты в оказании помощи смещаются от исключительно клинического подхода к формированию междисциплинарных, мультиуровневых и регионально адаптированных моделей.

Цель настоящей работы. Проанализировать современные организационные решения в здравоохранении, направленные на повышение эффективности диагностики, лечения и реабилитации пациентов с заболеваниями мозга.

Методы. В исследовании использованы данные оригинальных публикаций, описывающих внедрение и оценку организационных моделей оказания помощи пациентам с неврологическими заболеваниями. Анализ охватывал статьи, опубликованные в период с 2005 по 2024 годы, в которых применялись количественные методы анализа (регрессионные модели, статистическая оценка эффективности), а также данные клинических регистров, национальные протоколы и международные инициативы (например, ESO-EAST, WHO Brain Health Strategy). Оценивались такие параметры, как доступность специализированной помощи, продолжительность госпитализации, функциональные исходы (по шкалам mRS, NIHSS), частота повторных госпитализаций, удовлетворённость пациентов, уровень осложнений, расходы на здравоохранение и эффективность маршрутизации.

Результаты. Одним из ключевых достижений последних лет стало создание специализированных центров помощи при остром мозговом инсульте, в том числе инсультных центров I и II уровня. Согласно системному анализу данных из 12 регионов РФ (n = 45000 случаев), внедрение региональной маршрутизации с централизованной госпитализацией в профильные отделения позволило сократить время до начала тромболитической терапии на 34% и увеличить

долю тромболизиса с 6% до 21% за пять лет. Достоверно улучшились функциональные исходы через 90 дней ($p < 0,001$); дополнительно отмечено снижение смертности на 12,7% и частоты повторных госпитализаций на 18,3%. Однако выявлены существенные региональные различия: дефицит кадров, отсутствие круглосуточной нейровизуализации и недостаточное количество машин скорой помощи с телемедицинским сопровождением препятствуют равному доступу к качественной помощи.

Важным направлением стало развитие амбулаторных нейроцентров и кабинетов когнитивной неврологии. В рамках пилотного проекта в трёх субъектах РФ были организованы кабинеты, специализирующиеся на диагностике и ведении пациентов с нейродегенеративными заболеваниями. В течение двух лет ($n = 1840$) среднее время от первичного обращения до постановки диагноза болезни Альцгеймера сократилось с 14 до 6 месяцев благодаря стандартизации маршрута обследования, использованию шкал MMSE и MoCA, а также биомаркеров крови. Применение алгоритма раннего выявления позволило снизить количество экстренных госпитализаций на 28% и повысить точность диагностики деменции ($p < 0,01$). Результаты подтверждают необходимость масштабирования таких кабинетов на федеральный уровень с возможностью внедрения специализированных программ поддержки пациентов и их семей.

Особое внимание в последние годы уделяется интеграции нейрореабилитации в структуру медицинской помощи. Примером служит модель «раннее начало — непрерывность — мультидисциплинарность», рекомендованная европейскими и российскими гайдлайнами. В когорте пациентов после инсульта ($n = 1240$) внедрение интенсивной реабилитации в течение первых 14 суток обеспечило улучшение функциональных исходов (по шкале $mRS \geq 1$ балл) у 41% пациентов, против 25% при более позднем начале. Однако реализация современных протоколов ограничена: существует дефицит обученного персонала, недостаток роботизированных комплексов, а также неразработанная система финансирования, особенно в удалённых регионах.

Цифровизация и телемедицина стали ключевыми инструментами повышения доступности и качества неврологической помощи. С 2020 года, в условиях пандемии COVID-19, был инициирован масштабный переход на дистанционные консультации. По данным из шести субъектов РФ, до 37% консультаций по неврологическим вопросам были переведены в онлайн-формат. Это позволило снизить нагрузку на амбулаторное звено, повысить удовлетворённость пациентов (до 92% по опросам), а также обеспечить контроль хронических состояний, таких как рассеянный склероз, эпилепсия и головная боль. Тем не менее остаются барьеры: недостаточное нормативное регулирование, ограниченные возможности объективной оценки неврологического статуса на расстоянии и низкий уровень цифровой грамотности у части пациентов.

Ключевым элементом устойчивости системы остаётся кадровое обеспечение. По данным Минздрава РФ, обеспеченность врачами-неврологами составляет 3,8 на 10000 населения, однако показатели сильно варьируют — от 2,4 в сельской местности до 5,6 в крупных городах. Внедрение модульной системы дополнительного профессионального образования и симуляционных тренингов показало эффективность: после прохождения курсов по ведению инсульта доля правильно распознаваемых случаев по шкале FAST среди врачей общей практики увеличилась с 62% до 91% ($p < 0,001$). Отмечается также растущая потребность в создании программ подготовки по направлению «организация неврологической службы» для главных внештатных специалистов и руководителей медучреждений.

Обсуждение. Анализ показывает, что основными вызовами в организации помощи при заболеваниях мозга остаются территориальное неравенство, кадровый дефицит, фрагментарность маршрутизации и недостаточная интеграция между уровнями медицинской помощи. Существующая модель требует трансформации в сторону целостной системы, охватывающей амбулаторно-поликлиническое звено, специализированные стационары, реабилитационные центры и службы длительного наблюдения. Особое внимание должно быть уделено развитию инфраструктуры, нормативному обеспечению телемедицины, стандартизации нейровизуализации, созданию единой цифровой платформы и внедрению клинических регистров, обеспечивающих мониторинг качества и отслеживание результатов лечения в долгосрочной перспективе.

Заключение. В XXI веке организационные аспекты помощи при заболеваниях мозга приобретают ключевое значение наряду с клиническими достижениями. Создание специализированных центров, внедрение маршрутизации, развитие телемедицины и нейрореабилитации доказали свою эффективность в улучшении исходов и снижении нагрузки на систему здравоохранения. Однако для обеспечения устойчивого развития требуется устранение инфраструктурных и кадровых барьеров, расширение образовательных инициатив и формирование интегративной модели помощи, ориентированной на пациента. Только при системном подходе возможно достижение стабильного повышения эффективности нейромедицинской помощи в условиях современных демографических и технологических вызовов.

Собственные разработки и продукты для импортозамещения

Масштабное биотехнологическое производство

Партнерство с ведущими научными центрами

Представительства в России и за рубежом

10 000+
единиц продукции

24
года на рынке

5 000+
высококвалифицированных сотрудников

11
производственных площадок

Группа компаний «Р-Фарм» — один из лидеров инновационных технологий здоровья

«Р-Фарм» предлагает комплексные решения для системы здравоохранения и специализируется на исследованиях, разработке, производстве и коммерциализации лекарственных средств, лабораторного оборудования, медицинской техники, а также товаров для красоты и здоровья.

rpharm.ru

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья



Реклама АО «Р-Фарм»
rpharm.ru

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА И ВЕГЕТАТИВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ У РУКОВОДИТЕЛЕЙ И СОТРУДНИКОВ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О. Ю. Ульянова, Г. Н. Жданов

ЧУЗ Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Тверь, Тверь, Россия

Согласно определению, данному в словаре медицинских терминов, под термином «интеллект» понимают способность к мышлению, рациональному познанию. Данные способности реализуются через функционирование механизмов высшей нервной деятельности. К имеющемуся термину «интеллект» в 1960-х годах был предложен другой термин — «эмоциональный интеллект», подразумевающий способность человека распознавать эмоции, понимать намерения, мотивацию и желания других людей и свои собственные, а также способность управлять своими эмоциями и эмоциями других людей. Профессиональная деятельность медицинских работников неразрывно связана с процессом общения и, соответственно, с высокой эмоциональной нагрузкой, значительным уровнем стресса в процессе оказания медицинской помощи. Подобные трудности могут привезти к неблагоприятным саногенетическим реакциям в организме медицинских работников и развитию синдрома профессионального эмоционального выгорания.

В соответствии с этим, представляет особый интерес изучение взаимосвязи уровня эмоционального интеллекта и вегетативных проявлений синдрома профессионального эмоционального выгорания у руководителей и сотрудников медицинской организации.

Цель исследования. Изучение взаимосвязи уровня эмоционального интеллекта и вегетативных проявлений синдрома профессионального эмоционального выгорания у руководителей и сотрудников медицинской организации.

Материалы и методы. В обследование были включены 70 респондентов, из них — 35 руководителей (основная группа) и 35 сотрудников частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Тверь», не занимающих руководящие должности (контрольная группа), в возрасте от 30 до 65 лет. Стаж работы — от 6 до 40 лет, средний период работы респондентов — 26,97 ± 12,98 года. У всех включенных в изучение имеется высшее медицинское образование.

Для решения поставленной цели и сопоставления общего уровня эмоционального интеллекта со степенью профессионального эмоционального выгорания у респондентов основной и контрольной групп применяли: методику «Тест эмоционального интеллекта» Е. А. Сергиенко; методику — «Тест эмоционального интеллекта» Д. В. Люсина; методику «Эмоциональное выгорание» В. В. Бойко. Взаимосвязь между уровнем эмоционального интеллекта и выраженностью

МЕКСИДОЛ®.

ГРАНИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ



Оригинальный мультимодальный нейроцитопротектор

ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ В ОБЛАСТИ ТЕРАПИИ:

- 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)-(РГ-RU) от 08.02.2023. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол ФОРТЕ таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг ЛП №(000066)-(РГ-RU) от 24.02.2025. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл ЛП №(000107)-(РГ-RU) от 12.12.2023
2. 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
3. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян 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 MEMO). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7–16. https://doi.org/10.17116/jnevro202112111117
4. Завраденко Н.Н., Суворинова 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/jnevro2022122041 75

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.
ООО «Векторфарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов, д. 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50

ВЕКТОРФАРМ

профессионального эмоционального выгорания изучали статистически с применением коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты исследования. Общий уровень эмоционального интеллекта руководителей медицинской организации, установленный с помощью методики «Тест эмоционального интеллекта» Е. А. Сергиенко (низкий уровень эмоционального интеллекта — 11,42%; высокий уровень эмоционального интеллекта — 45,71%) и методики «Тест эмоционального интеллекта» Д. В. Люсина (низкий уровень эмоционального интеллекта — 26,1%; высокий уровень эмоционального интеллекта — 31,9% — сотрудники, не занимающие руководящие должности) обнаружил умеренную отрицательную связь с общим уровнем эмоционального выгорания по методике «Эмоциональное выгорание» В. В. Бойко (руководители медицинской организации — эмоционально не выгоревшие — 45,7%; сотрудники, не занимающие руководящие должности — эмоционально не выгоревший — 57,1%). Чем выше эмоциональный интеллект руководителя, тем ниже проявления выгорания. Умение руководителя медицинской организации владеть своими эмоциями, быстро переключаться от переживания неприятных ситуаций на положительные эмоции, не застревать на отрицательных переживаниях, помогает противостоять чувству эмоциональной опустошенности в межличностном общении с сотрудниками организации и соответственно улучшать состояние микроклимата в коллективе.

Таким образом, проведенное исследование показало, что выраженность профессионального эмоционального выгорания, зависит от уровня эмоционального интеллекта, чем выше уровень эмоционального интеллекта, тем менее выражены проявления эмоционального выгорания.

НЕВРОЛОГИЯ В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ ИНТЕГРАЦИИ И ОБУЧЕНИЕ ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

А. В. Бобков[1], Р. Г. Макиев[1], Н. Д. Хасиев[2], И. П. Крайнюков[2]

[1] — ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

[2] — ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Современная система здравоохранения России сталкивается с рядом вызовов, среди которых выделяется недостаток специалистов узкого профиля, в частности неврологов, в первичном звене. По данным Министерства здравоохранения Российской федерации, патологии нервной системы занимают третье место по частоте временной нетрудоспособности и составляют более 20% всех обращений в амбулаторные учреждения. В таких условиях важность повышения компетентности врачей общей практики (ВОП) в области невроло-

гии становится очевидной. Интеграция базовых знаний и навыков диагностики, а также ведения пациентов с неврологическими симптомами на уровне первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) способна существенно улучшить качество и доступность медицинской помощи, снизить нагрузку на специализированные учреждения и ускорить процесс терапии. В рамках текущих реформ здравоохранения особое внимание уделяется развитию образовательных программ и созданию эффективных протоколов взаимодействия между уровнями медицинской помощи. Ряд отечественных и зарубежных исследований подтверждают, что своевременная и адекватная первичная диагностика неврологических заболеваний способствует улучшению прогноза и снижению экономических затрат на лечение. При этом недостаточная подготовленность ВОП к работе с неврологической патологией ведёт к увеличению количества необоснованных направлений к специалистам, что усугубляет дефицит кадров и увеличивает нагрузку на вторичное и третичное звенья здравоохранения.

Цель исследования. Определить ключевые возможности интеграции неврологической помощи в работу ВОП, а также оценить эффективность комплексной образовательной программы, направленной на повышение компетентности в диагностике и терапии наиболее распространённых неврологических заболеваний на уровне ПМСП.

Методы. Исследование проводилось на базе 12 субъектов Российской Федерации с участием 148 врачей общей практики, прошедших специализированный цикл повышения квалификации по клинической неврологии. Оценка эффективности обучения осуществлялась на двух временных точках: до начала обучения и спустя три месяца после его завершения. В качестве инструментов применялись валидизированные клинические сценарии, разработанные с учётом методики Objective Structured Clinical Examination (OSCE), тесты, оценивающие уровень компетентности по шкале, а также ретроспективный анализ истории обращений пациентов с неврологической симптоматикой. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием непараметрических критериев (критерий Вилкоксона), уровень значимости принимался при $p < 0,05$. Программа обучения включала модули, посвящённые диагностике и дифференциальной диагностике головной боли, вертиго, парестезий, когнитивных нарушений, инсультов и других типичных симптомов неврологического профиля. Особое внимание уделялось развитию навыков объективного неврологического осмотра, выбору рациональных диагностических методов с учётом ограничений первичного звена, а также вопросам рациональной фармакотерапии с использованием препаратов из групп нестероидных противовоспалительных средств, антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и блокаторов кальциевых каналов. Дополнительно применялись методики симуляционного обучения, включая ролевые игры и виртуальные клинические случаи, что способствовало закреплению практических навыков.

Результаты. До прохождения образовательной программы точность постановки диагноза по типичным неврологическим симптомам составляла 43,2 ± 3,4%, что отражало недостаточный уровень знаний и опыта в данной области. После завершения обучения данный показатель вырос до 76,5 ± 2,7%, что было статистически значимым улучшением ($p < 0,001$). Анализ ошибок при назначении медикаментозной терапии показал снижение с 28,9% до 11,4% ($p < 0,01$), что свидетельствует о повышении рациональности лечебных подходов. В течение 12 недель наблюдения отмечено снижение частоты повторных обращений по неврологическим причинам на 23,5%. Более 40% врачей смогли самостоятельно вести пациентов без направления к специалисту, что говорит о росте самостоятельности и уверенности в принятии клинических решений. Выявленные барьеры интеграции включали отсутствие унифицированных диагностических чек-листов, ограниченность времени на приём и недостаточный доступ к инструментальным методам диагностики, включая нейровизуализацию и электроэнцефалографию (ЭЭГ). В опросе удовлетворённости 89,1% участников отметили высокую практическую значимость полученных знаний и выразили готовность к регулярному участию в подобных образовательных программах.

Обсуждение. Полученные данные подтверждают, что применение активных образовательных методик, таких как симуляционные сценарии, обучение в малых группах и разбор клинических случаев, способствует существенному повышению компетентности ВОП в области неврологии. Использование современных технологий обучения повышает мотивацию врачей, способствует лучшему усвоению материала и формированию навыков принятия клинических решений в условиях ограниченного времени и ресурсов первичного звена. Внедрение адаптированных протоколов диагностики и лечения, а также использование современных образовательных платформ позволят повысить качество и эффективность первичной медицинской помощи. Отдельное внимание следует уделять развитию телемедицинских технологий для дистанционной консультации и обмена опытом между врачами ПМСП и специалистами, что особенно актуально для отдалённых и сельских регионов. Наличие комплексной системы мониторинга квалификации и обратной связи поможет своевременно выявлять и устранять пробелы в знаниях. Необходимо также решать организационные вопросы, связанные с регламентацией времени приёма и расширением доступа к инструментальным методам диагностики, что позволит повысить качество диагностики и снизить число необоснованных направлений к узким специалистам.

Рекомендации и перспективы. Внедрение единой модульной образовательной платформы с возможностью интеграции в национальную систему непрерывного медицинского образования (НМО) позволит системно повышать квалификацию врачей общей практики и поддерживать высокий уровень профессиональной компетентности. Рекомендуется разработка и стандартизация диагностических алгоритмов и чек-листов для использования в повседневной практике ВОП, что

повысит точность и скорость постановки диагноза. Развитие телемедицинских сервисов и междисциплинарного взаимодействия обеспечит своевременную консультацию и поддержку при ведении сложных пациентов. Необходимо также рассмотреть вопрос о выделении дополнительного времени на приём пациентов с неврологическими жалобами в первичном звене, что позволит более тщательно проводить обследование и консультирование.

Заключение. Таким образом, целенаправленное обучение врачей общей практики основам клинической неврологии существенно повышает их способность к самостоятельной диагностике и лечению распространённых неврологических заболеваний. Интеграция таких образовательных инициатив, разработка и внедрение унифицированных протоколов, а также расширение телемедицинской поддержки обеспечат повышение доступности и качества неврологической помощи на уровне первичной медико-санитарной помощи. Создание современных образовательных платформ и регулярный мониторинг компетенций станут фундаментом для устойчивого развития системы ПМСП в области неврологии, что в конечном итоге приведёт к улучшению здоровья населения и оптимизации ресурсов системы здравоохранения.

ПРОБЛЕМА МЕДИЦИНСКОГО КОМПЛАЕНСА В НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ

В. С. Никитин, Н. Н. Маслова, Н. К. Тихонова

ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет, МЗ РФ, Смоленск, Россия

Низкий уровень соблюдения пациентами режима и схемы лечения, предписанных врачом, является серьезной проблемой в медицине. Около 33–50% пациентов с хроническими заболеваниями и примерно 59% пациентов с неврологическими расстройствами не придерживаются долгосрочного приёма лекарств. Это приводит к ухудшению эффективности лечения, увеличению осложнений, снижению качества жизни, увеличению госпитализаций и смертности.

Цель работы. Проанализировать и систематизировать полученные в ходе исследования данные, относительно проблемы комплаенса у пациентов неврологического и нейрохирургического профилей СОКБ, сделать выводы по результатам проведенной работы, а также разработать методы профилактики на основе полученных фактов.

Материалы и методы. Мы провели исследование с участием 20 пациентов взрослого неврологического отделения для лечения и ранней реабилитации пациентов с ОНМК и 20 пациентов нейрохирургического профиля ОГБУЗ СОКБ. Каждый из пациентов имел один из основных патогенетических подтипов ишемического инсульта в анамнезе (атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный и неуточненный). Средний возраст участников составил 64,8 ± 8,8 года, они находились в возрастном диапазоне от 55 до 85 лет. В исследовании

приняли участие как мужчины, (40%) так и женщины (60%). Была проанализирована история болезни каждого пациента, его пол, возраст, вес, рост, диагноз. Целью являлось сравнение комплаентности пациентов двух отделений. Для этого была проведена комплексная оценка приверженности к лечению каждого респондента путем проведения анкетирования опросником Мориски — Грина. Была выдвинута гипотеза о том, что пациенты нейрохирургического профиля менее комплаентны, чем больные сосудистого отделения.

Кроме того, через некоторое время было проведено дополнительное анкетирование 45 пациентов с инсультом взрослого неврологического отделения для лечения и ранней реабилитации пациентов с ОНМК, среди которых было 40% представителей мужского пола и 60% женского. Целью являлась проверка приверженности к лечению новой выборки респондентов, а также проверка выдвинутой гипотезы о том, что пациенты женского пола более комплаентны по сравнению с пациентами мужского пола.

Результаты и обсуждение. Результаты анкетирования, полученные от респондентов, вводились с помощью электронных таблиц в программе «Excel», а статистическая обработка проводилась с использованием программы «Statistica» версии 10.0. Статистическое различие оценивалось по критерию Фишера.

Полученные в ходе исследования данные говорят о том, что приверженность к лечению у пациентов неврологического и нейрохирургического профилей оставляет желать лучшего. Так, например, из 20 респондентов отделения для лечения и ранней реабилитации больных с ОНМК 50% оказались некомплаентны. Кроме того, из 20 опрошенных отделения нейрохирургического профиля некомплаентными оказались 65% человек.

Следует отметить, что статистическое различие по поводу приверженности к лечению у пациентов двух исследованных отделений есть, но оказалось незначительным (полученное эмпирическое значение находится в зоне незначимости), что говорит о необходимости проведения дальнейших исследований на эту тему.

Дополнительный анализ 45 пациентов сосудистого отделения показал, что 29 респондентов (64,4%) оказались некомплаентными.

Среди них — 14 (31,1%) лиц мужского и 15 (33,3%) лиц женского пола. Повторное исследование также демонстрирует низкие показатели приверженности к лечению у пациентов с инсультом.

Статистическое различие в сравнении комплаентности пациентов в зависимости от пола есть, но оказалось незначительным (полученное эмпирическое значение находится в зоне незначимости), что говорит о необходимости проведения дальнейших исследований на эту тему.

Выводы. Проблема комплаентности является одной из актуальных на сегодняшний день не только в неврологии, нейрохирургии, но и медицине в целом. Это подтверждают данные литературы и результаты научной работы, проведенной на базе ФГБОУ ВО Смоленского государственного медицинского

университета. Необходимо проводить дальнейшие исследования комплаенса в неврологии и нейрохирургии, а также заниматься созданием комплексной системы профилактики, способствующей повышению комплаентности людей, ориентированной на повышение уровня здоровья, что в итоге должно иметь важное социально-экономическое значение.

ГЕНЕРАЛЬНЫЕ ПАРТНЕРЫ

ПРОМОМЕД

ВЕКТОРФАРМ
Навигатор здоровой жизни

ГЛАВНЫЕ ПАРТНЕРЫ

teva

ITALFARMACO

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

Roche

Generium
Pharmaceuticals

-Heel
Healthcare designed by nature

при поддержке ООО «Новартис Фарма»

ПАРТНЕРЫ

BIOCAD
Biotechnology Company

Гедеон Рихтер
Здоровье — наша миссия

MERCK

Johnson&Johnson

AstraZeneca

пик·фарма

Полисан

Болезни мозга:
достижения и проблемы первой четверти XXI века

Под редакцией
Е.И. Гусева, А.Б. Гехт

Научные редакторы — *Р. Г. Акжигитов, Н. А. Павлов*

Дизайн, верстка — *А. С. Лосев*
Технический редактор — *В.А. Вегнер*

Подписано в печать 22.09.2025
Формат 60x90/16. Бумага мелованная. Печать цифровая.
Тираж 150 экз.,

Издатель А.С. Лосев