Болезни мозга:
достижения нейронаук и клиническая практика

Под редакцией

Е.И. Гусева, А.Б. Гехт

Москва
2026

Рецензенты

— Б. Д. Цыганков, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины МЗ РФ, советник директора РНЦПЗ Минобрнауки РФ, заслуженный деятель науки 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 нейронаук и клиническая практика» под редакцией Е.И. Гусева, А.Б. Гехт — М., 2026, 220 с.

Монография представляет собой коллективное издание, публикуемое по материалам одноименной научно-практической конференции с международным участием. В книге представлены статьи по актуальным вопросам диагностики и лечения 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.

Болезни мозга: достижения нейронаук и клиническая практика. Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт — М., 2026, 220 с.

ISBN

©Е.И. Гусев, А.Б. Гехт, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ПРИВЕТСТВИЕ Е.И.ГУСЕВА 5

ЧАСТЬ I

СТАТЬИ

1. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МОЗГА И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ — ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОСНОВА ПАТОГЕНЕЗА И МИШЕНЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЗГА 9
   Н. В. Гуляева (Москва, Россия)
2. НЕРВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АВТОНОМНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ: ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ОЦЕНКИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ 35
   М. А. Лебедева, Д. В. Журавлёв (Москва, Россия)
3. ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ И НЕФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СИСТЕМЫ ПЛАЗМИНОГЕН/ПЛАЗМИН 51
   С. А. Иконникова, А. Н. Ясаманова, Л. И. Мухаметова, Н. А. Павлов, А. А. Гудкова (Москва, Россия)
4. МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА И СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА 69
   М. Д. Чан[1], А. Н. Ясаманова[2], С. А. Иконникова[2], Н. А. Павлов[2], А. А. Гудкова[2] ([1] — Хошимин, СР Вьетнам, [2] — Москва, Россия)
5. ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, БРЕМЯ И КОМОРБИДНОСТЬ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ .. 83
   Д. А. Тумуров, С. И. Дедаев, Д. В. Туриева, Ю. В. Повольнова, Ф.Р.-О. Гусейнли (Москва, Россия)
6. ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ: АКТУАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ И МЕТОДЫ ОЦЕНКИ 95
   А. М. Турчинец, О. А. Тихонова, И. С. Федирко, И. С. Трифонов, Ф. К. Ридер (Москва, Россия)
7. НЕЙРОГЕННАЯ ДИСФОНИЯ КАК РАННИЙ МАРКЕР НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ И НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И АЛГОРИТМ МАРШРУТИЗАЦИИ 117
   А. А. Казакова, С. И. Дедаев, А. В. Размахнин (Москва, Россия)
8. ВЛИЯНИЕ ДИСТАЛЬНОГО СТРЕССА НА СОЦИАЛЬНО-СЕМЕЙНУЮ АДАПТАЦИЮ И ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ЛИЦ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ 135
   И. Н. Мишин, С. Б. Попова, Н. И. Тихонова, Г. В. Кустов, Ю. Е. Брызгалова, М. С. Зинчук (Москва, Россия)
9. ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ НА РИСК СОВЕРШЕНИЯ ПОВТОРНЫХ СУИЦИДАЛЬНЫХ ПОПЫТОК ПАЦИЕНТАМИ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ 147
   С. Б. Попова, И. Н. Мишин, Г. В. Кустов, Н. И. Тихонова, М. С. Зинчук (Москва, Россия)
10. ПИЛОТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ (ВР) С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ (БОС) У ПАЦИЕНТОВ С ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ 159
    А. В. Размахнин, Д. В. Журавлёв, И. Н. Мишин (Москва, Россия)
11. ЗАВЕТНЫЕ ПЛОДЫ И ПОДВОДНЫЕ КАМНИ ПСИХОТЕРАПИИ 167
    Р. Г. Акжигитов, П. В. Гаськов, Р. Ш. Сабитов (Москва, Россия)

ЧАСТЬ II

ТЕЗИСЫ

1. ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ CAROTID WEB (CAW) 183
М. Н. Журавлев, М. А. Арабханян, В. В. Мочалов, С. А. Мурунов, Е. П. Стремаус, Е. А. Пономарева, Р. Ф. Бакиева, А. В. Кокухин, Р. З. Галимов, Т. Ф. Калинина, Я. В. Яценко, О. А. Петрова, Е. А. Иванникова (Тюмень, Россия)
2. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ НА 28 СУТКИ ПОСЛЕ РЕПЕРФУЗИИ 185
Е. С. Джваридзе, С. В. Котов, Е. В. Исакова (Москва, Россия)
3. АКТИВНОСТЬ ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА В ОСТРЕЙШЕМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ. 190
С. А. Иконникова (Москва, Россия)
4. ГРУППА КРОВИ А (II) СИСТЕМЫ АВ0 И ДИНАМИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ 191
Я. Н. Барданова, Н. Н. Страмбовская (Иркутск, Улан-Удэ, Россия)
5. РОЛЬ ПРОВОДЯЩИХ ПУТЕЙ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА В ПРОГНОЗЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕЧИ ПРИ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ АФАЗИИ. 195
С. В. Котов, М. М. Щербакова, Е. А. Степанова (Москва, Россия)
6. МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ АКТИВАЦИЯ МОЗГА НА ОСНОВЕ ЗЕРКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ АФАЗИИ И НАРУШЕНИИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ РУКИ. 200
Е. С. Гуц, Е. В. Исакова (Москва, Россия)
7. СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ МИГРЕНОЗНОГО ИНФАРКТА И ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ МИГРЕНИ 201
О. В. Золотарев, А. А. Воробьев (Воронеж, Россия)
8. АНАЛИЗ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ МИГРЕНОЗНОЙ И КЛАСТЕРНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ 206
А. А. Воробьев, О. В. Золотарев (Воронеж, Россия)
9. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАБЛЮДЕНИЯ РЕБЕНКА С БОЛЕЗНЬЮ МОЙЯ-МОЙЯ ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ 208
Г. В. Калмыкова, О. С. Плетнева, Е. Н. Вакулина, Е. А. Балакирева, А. И. Балакирева (Белгород, Россия)
10. НЕЙРОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА КАК КАТАЛИЗАТОР НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ 213
С. Г. Щербак, Д. А. Вологжанин, А. С. Голота (Санкт-Петербург, Россия)
11. БИОМАРКЕРНЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ ПОСТКОВИДНОГО СОСТОЯНИЯ — ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ 214
А. Д. Рубель, Ю. В. Бобрик (Симферополь, Россия)
12. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ СНА У СПОРТСМЕНОВ ВЫСОКОЙ КВАЛИФИКАЦИИ. 216
Е. С. Акимов, Т. В. Докукина, А. В. Сикорский, П. Б. Беспалова, Е. С. Булынко, Ю. Е. Бондарь, Е. А. Алексеева, Д. Р. Шарипова, А. В. Разумец (Минск, Беларусь)

Дорогие коллеги и друзья!

Мы рады приветствовать участников конференции с международным участием «Болезни мозга: достижения нейронаук и клиническая практика», которая проводится в Москве 13 - 15 октября 2026 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. В этом году Центр им. З.П. Соловьева получил статус Сотрудничающего центра ВОЗ, специализацией которого стали ментальное здоровье и нейронауки. На протяжении последних лет клиника заняла лидирующие позиции в области изучения, лечения и образования в области здоровья мозга. Ее сотрудниками по результатам собственных и совместных с другими медицинскими организациями исследований публикуется множество работ в отечественных и международных научных журналах, регулярно проводятся образовательные проекты, вызывающие большой интерес в профессиональной аудитории. Обретение статуса Сотрудничающего центра ВОЗ, безусловно, является высокой честью для всего коллектива, а также показателем высокой квалификации и качества проводимого лечения.

Настоящая конференция характеризуется высоким уровнем лекторского состава и представленных докладов. Участникам предоставляется возможность задать вопросы лекторам как непосредственно в зале, так и в прямом эфире в ходе онлайн трансляции. Благодаря этой возможности среди слушателей представлены все регионы Российской Федерации, страны ближнего и дальнего зарубежья. Планируется участие около 3000 русскоговорящих неврологов, психиатров, нейрохирургов, терапевтов и врачей других специальностей. Научная программа конференции уникальна и охватывает доклады по наиболее актуальным и значимым вопросам, относящимся к сфере болезней мозга.

Достижения в области нейробиологии и нейровизуализации, а также развитие искусственного интеллекта, машинного обучения и т.д. – являются драйверами исследований в области болезней мозга и вселяют определенный оптимизм в вопросах повышения продолжительности успешного интеллектуального функционирования, предупреждения и лечения нейродегенеративных заболеваний и психических расстройств. К числу наиболее распространенных и социально значимых нарушений относят когнитивные, 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. Оптимизация здоровья мозга на протяжении жизни человека означает решение таких основных детерминант, как физическое здоровье; комфортная окружающая среда; обучение на протяжении всей жизни, социальная и профессиональная активность; а также доступ к качественной медицине.

Цель монографии — предоставить актуальный 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. 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 нейронаук и клиническая практика» 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

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МОЗГА И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ — ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОСНОВА ПАТОГЕНЕЗА И МИШЕНЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЗГА

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

Иван Петрович Павлов сформулировал концепцию организма как сложной, саморегулирующейся гомеостатической системы, находящейся в неразрывной связи с окружающей средой [1]. Это представление стимулировало поиск связей на молекулярном уровне между важнейшими частями организма как системы — мозгом/его структурами и периферическими органами и тканями. Именно метаболические сигналы реализуют эти связи, поэтому исследования в данной области являются ядром для интегративного понимания того, как функционирует организм и каким образом нарушение метаболической сигнализации приводит к развитию болезней, как соматических, так и заболеваний мозга, а также их коморбидностей. Основной метаболизм (core/housekeeping metabolism) объединяет процессы, необходимые для выживания любой живой клетки, включая гликолиз, цикл Кребса, синтез АТФ, репликацию ДНК, транскрипцию и синтез белков рибосомами. Специализированный метаболизм (specialized/tissue-specific metabolism) включает процессы, свойственные клеткам определенных тканей (синтез нейромедиаторов в нервной системе, гормонов в железах внутренней секреции, желчных кислот в печени, инсулина в поджелудочной железе или сократительный метаболизм в мышцах) [52]. Эта фундаментальная концепция давно вошла в учебники, и подтверждается данными протеомики и метаболомики [82, 44]. Около 44% всех генов человека экспрессируется во всех тканях (housekeeping genes), а остальные гены имеют узкую специализацию. Именно специализация органов в рамках их взаимодействия в организме объясняет, как и почему разные ткани используют одни и те же метаболические субстраты по-разному. Например, путь глюконеогенеза активен в основном в печени и почках, хотя соответствующие ферменты широко встречаются в других органах; мозг использует глюкозу только для производства энергии, а печень дополнительно использует глюкозу для создания запасов гликогена и для синтеза жиров [52]. Метаболическая специализация органов является фундаментом для адаптивного взаимодействия между нервными сигналами и метаболическими

путями в целом организме, а нарушения такого взаимодействия лежат в основе развития патологий, как церебральных, так и соматических.

Связь метаболизма мозга и его функций

Метаболизм мозга и нервной системы в целом имеет ряд особенностей, которые отличают его от метаболизма других органов и тканей (рис. 1). Во-первых, мозг полностью зависит от глюкозы как источника энергии. В условиях недостатка глюкозы мозг начинает использовать кетоновые тела в качестве альтернативного источника энергии[15, 18]. Глюкоза является основным источником энергии для мозга. Она необходима для производства АТФ, регуляции окислительного стресса, синтеза нейромедиаторов, нейромодуляторов и структурных компонентов. Окисление глюкозы в нейронах происходит быстрее, чем в астроцитах, но скорость окисления в обоих случаях увеличивается пропорционально уровню возбуждающей нейротрансмиссии. Это свидетельствует о тесной связи между передачей сигналов и метаболизмом на локальном уровне [19]. Во-вторых, это механизм лактатного челнока [45, 46, 55]. Нейроны специализируются на передаче сигналов и передают часть своих метаболических функций астроцитам. Эти клетки поглощают глюкозу из крови, превращают её в лактат и передают его нейронам. Лактат служит субстратом для митохондрий нейронов. Астроциты обладают уникальными свойствами, которые позволяют им поглощать субстраты из крови и перерабатывать их для доставки к активным синапсам. Это поддерживает работу нейронов. В результате образование активных форм кислорода митохондриальным комплексом I в нейронах низкое, а в астроцитах — высокое. Это связано с тем, что в астроцитах содержится больше активных форм кислорода, что физиологически определяет специфический транскрипционный профиль. Этот профиль способствует поддержанию когнитивных функций. Метаболизм астроцитов и нейронов в мозге должен быть тесно связан, чтобы обеспечивать нормальную работу мозга. Это и есть специализация клеток мозга: астроциты используют гликолиз и производят лактат, а нейроны используют лактат для цикла Кребса, что позволяет им использовать митохондрии для окисления. В-третьих, существует специализированный процесс — глутамат-глутаминовый цикл. Нейроны выделяют глутамат, а астроциты поглощают его и превращают в глутамин. Глутамин затем возвращается в нейроны для синтеза новой молекулы глутамата. Этот процесс требует больших затрат энергии [3, 11].

В случае заболеваний головного мозга, включая нейродегенеративные, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофический склероз, в мозге происходят значительные изменения в обмене веществ. Это приводит к нарушению специализации и взаимодействия клеток. Одним из ключевых изменений является снижение энергетического обмена из-за гипометаболизма глюкозы. Клетки мозга теряют способность эффективно поглощать и перерабатывать глюкозу, что приводит к нехватке энергии для

поддержания работы ионных насосов и других механизмов, необходимых для передачи нервных импульсов. В результате нарушается передача сигналов, происходит гибель нейронов и нейродегенерация. Интересно, что гипометаболизм является самым ранним признаком, который можно обнаружить с помощью ПЭТ-сканирования за 10–15 лет до появления симптомов болезни Альцгеймера [2]. Вторым важным аспектом, способствующим возникновению заболеваний мозга, является дисфункция лактатного челнока. Когда обмен веществ нарушается, возникает реактивный глиоз. Астроциты перестают поддерживать метаболизм нейронов, переключаясь на производство молекул, вызывающих воспаление. Без метаболической поддержки нейроны становятся очень чувствительными к любым стрессовым воздействиям. Ключевым моментом в развитии гипометаболического состояния является нарушение работы митохондрий [10, 17]. Происходит сбой в работе митохондрий, которые отвечают за выработку энергии в клетках. Повреждённые митохондрии продолжают производить активные формы кислорода, что приводит к окислительному стрессу. Кроме того, происходит утечка электронов, что усугубляет гипометаболизм. Также нарушается цикл глутамата, так как астроциты перестают эффективно удалять избыток глутамата из синаптической щели. Это приводит к гиперглутаматергическому состоянию нейронов, которое способствует эксайтотоксичности. Постоянный приток ионов кальция в гипервозбуждённые нейроны запускает программы клеточной гибели [27].

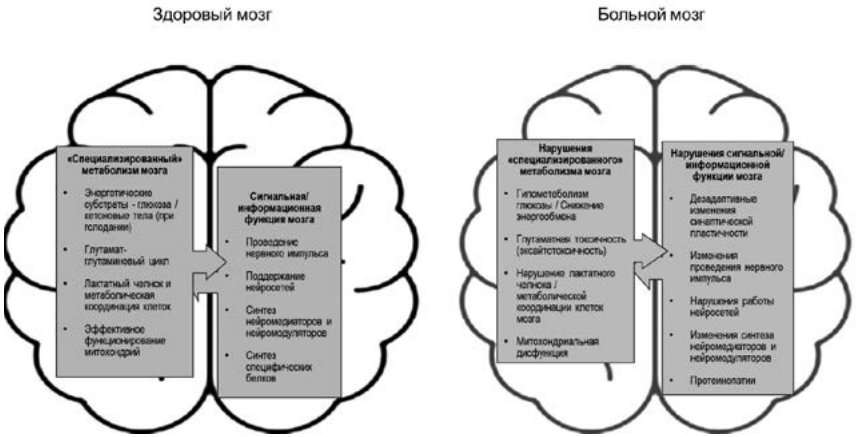


Рис. 1. Связь метаболизма и функции мозга. Представлены ключевые блоки, связывающие метаболизм мозга и его функцию в норме и при патологиях

Связь метаболизма периферических тканей и функции мозга

На рисунке 2 схематически представлены основные связи между метаболизмом периферических тканей и функционированием мозга. Метаболизм — это способ общения организма с мозгом. Тело посылает сигналы о доступных ресурсах, а мозг реагирует на них, регулируя химический баланс (нейромедиаторы) и перенастраивая информационные пути (сети). Между метаболизмом мозга и остального организма существует система «запроса и предложения». Мозг не только потребляет ресурсы, которые предоставляет организм, но и активно управляет метаболизмом периферических органов, чтобы обеспечить себе непрерывное поступление энергии. При изучении этой темы обычно рассматривают отдельные оси, связывающие мозг с определённым органом: мозг-печень, мозг-сердце, мозг-кишечник, мозг-жировая ткань и т.д. В некоторых случаях в ось добавляют третий орган [53]. Такое упрощение необходимо потому, что мозг связан с каждым периферическим органом многочисленными метаболическими, нервными и нейрогуморальными связями, поэтому анализ взаимосвязей многих органов одновременно возможен только на самом общем уровне, без специфических деталей, обсуждаемых для упрощенных осей «периферический орган-мозг».

Мозг человека составляет всего 2% от общей массы тела, но при этом потребляет около 20% всей энергии организма. Однако он более эффективен в плане энергопотребления, чем большинство компьютеров [30]. Согласно теории «эгоистичного мозга», предложенной А. Петерсом, в условиях дефицита ресурсов мозг отдаёт приоритет себе, ограничивая поступление глюкозы в другие органы и ткани. Это достигается за счёт использования нескольких механизмов [57–59]. Мозг через симпатическую нервную систему подавляет секрецию инсулина и стимулирует выброс кортизола. В результате мышцы и жировая ткань временно становятся инсулинорезистентными, а глюкоза, которая остаётся в крови, используется нейронами. Мозг также влияет на печень, чтобы повысить уровень глюкозы в крови. Например, он может инициировать голодание, активируя гликогенолиз, глюконеогенез и кетогенез — процессы, которые позволяют мозгу использовать энергию жирных кислот. Мозг можно представить как координатора, который регулирует обмен веществ в организме, чтобы постоянно получать свои 20% от общей энергии организма, даже если это происходит за счёт истощения периферических органов и тканей.

Мозг эффективно управляет телом через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГНО) и вегетативную нервную систему (рис. 2). Однако в случае патологий эти сигналы могут стать разрушительными. ГГНО — это основной интерфейс, который преобразует «химический» язык метаболизма в «электрический/цифровой» язык нейронных сигналов и наоборот. Она способствует превращению энергетических ресурсов, таких как глюкоза и жир,

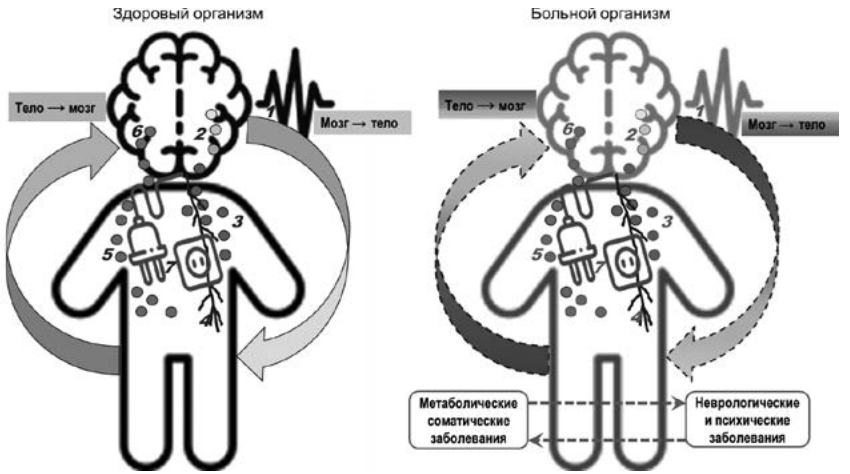


Рис. 2. Взаимодействие между метаболизмом организма и функционированием здорового и больного мозга осуществляется в рамках согласованной работы осей: мозг-тело (сверху вниз, от центра к периферии) и тело-мозг (с периферии в центр). Мозг → тело. Электрическая активность мозга (1) влияет на обмен веществ в организме с помощью нескольких ключевых механизмов. Когда активируется гипоталамо-гипофизарная ветвь (2) нейроэндокринной системы, нейрогормоны запускают несколько важных нейроэндокринных осей (3), включая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГНО), гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную, гипоталамо-гипофизарно-гонадную и гипоталамо-пролактиновую. Нейрогуморальные сигналы регулируют обмен веществ, активируя системы адаптации и поддерживая нормальное функционирование органов и тканей. Кроме того, мозг посылает электрические и химические сигналы в периферическую нервную систему (вегетативную и соматическую), что также влияет на обмен веществ, особенно через симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы (4). Тело → мозг. Определённые продукты обмена веществ, которые вырабатываются органами и тканями (5), могут проникать через гематоэнцефалический барьер (6). Это позволяет им взаимодействовать с нервными клетками и другими компонентами мозга. Таким образом, существует тесная связь между метаболизмом и работой мозга. Мозг получает энергию для своей деятельности, в основном в виде глюкозы, из периферических органов (7). В больном организме происходит нарушение обмена веществ и последующее нарушение взаимодействия между метаболизмом и мозгом. Например, при изменении поступления глюкозы в мозг по каким-либо причинам (5, 6, 7), могут происходить нарушения работе нейронов (1). Это может быть ассоциировано с изменениями в регуляции нейроэндокринного блока (2, 3) и периферической нервной системы (4). Это, в свою очередь, может вызвать метаболические изменения в организме и нарушить регуляторные функции оси тело — мозг, образуя порочный круг. В этой концепции, которая рассматривает метаболизм организма и работу мозга как единое целое, метаболические соматические заболевания, такие как диабет, ожирение, метаболический синдром и другие наследственные и приобретённые нарушения обмена веществ, связаны с неврологическими и психическими расстройствами мозга, включая заболевания, которые приводят к снижению когнитивных функций и аффективным нарушениям

в поведенческие стратегии, такие как борьба, бегство или поиск пищи. Глюкокортикоиды (ГК), такие как кортизол у человека и кортикостерон у грызунов, играют роль метаболического менеджера, который эффективно перераспределяет энергию между телом и мозгом [68].

При активации ГГНО кортизол вызывает временную инсулинорезистентность в мышцах и жировой ткани, сохраняя глюкозу в кровотоке и делая её доступной для мозга. Это помогает поддерживать приоритет мозга в процессе взаимодействия между телом и мозгом. Кортизол способствует образованию глюкозы в печени, обеспечивая мозг необходимым питанием даже в условиях голодания. Это позволяет нейронам поддерживать свою сигнальную функцию, которая требует больших энергетических затрат. ГК и минералокортикоиды, воздействуя на рецепторы в гиппокампе и префронтальной коре, регулируют специфические информационные процессы в мозге [28, 29]. Они также играют важную роль в связи между метаболизмом и специфической информационной функцией мозга. Умеренный выброс ГК усиливает длительную потенциацию (long-term potentiation, LTP) — клеточный механизм памяти, направляя метаболическую энергию на запоминание важной для адаптации информации. Однако хроническая активация ГГНО при метаболических нарушениях, таких как ожирение, может привести к атрофии дендритов и негативно сказаться на когнитивных функциях [47].

На уровне ГГНО происходит взаимодействие между мозгом и периферическими органами и тканями. Эта система не только передаёт сигналы от мозга к телу, но и получает информацию от организма через специальные сенсоры. Метаболические гормоны, такие как лептин из жировой ткани и грелин из желудка, служат сигнальными молекулами для передачи информации о состоянии энергетических запасов в организме. Если гормональные связи нарушаются, например, при ожирении, то может развиться лептинорезистентность. В этом случае мозг интерпретирует снижение уровня лептина как сигнал о голодании, хотя в организме достаточно жира. В результате мозг начинает регулировать метаболизм, замедляя его. Лептин и грелин напрямую влияют на активность гипоталамуса, подавляя или усиливая стрессовую реакцию организма [16, 22]. Если организм сигнализирует о голодании (высокий уровень грелина), то ГГНО активируется, стимулируя соответствующие процессы в мозге. В вентромедиальной части гипоталамуса были обнаружены нейроны, которые реагируют на уровень глюкозы в крови. Они называются глюкосенсорными или глюкорецепторными. Эти нейроны способны определять, достаточно ли глюкозы в организме, и регулировать активность симпатической нервной системы. Когда уровень глюкозы в крови снижается, это становится сигналом для ГГНО активировать стрессовую реакцию. В результате происходит выброс адреналина и ГК [32]. ГГНО регулирует переключение между сетями мозга, интегрируя тело и мозг и превращая метаболический статус (голод/сытость/

воспаление) в психофизиологическое состояние человека, регулируя уровень тревоги, спокойствия и внимания.

Длительное воздействие стресса приводит к тому, что ГГНО, которая изначально выполняла защитную функцию, начинает работать неправильно. Это происходит из-за аллостатической нагрузки, когда цена адаптации становится слишком высокой для мозга [48]. В результате этого нарушается связь между метаболизмом тела и работой мозга. Уровень ГК в крови постоянно повышен, что негативно влияет на энергетику нейронов. В норме ГК обеспечивают мозг энергией, но при хроническом стрессе они мешают транспортировке глюкозы через глюкозный транспортер GLUT3 в нейронах. Из-за этого клетки мозга не могут поглощать глюкозу из крови, что приводит к энергетическому дефициту и потере специфических функций, таких как синтез сложных нейромедиаторов [69]. В норме астроциты снабжают нейроны лактатом, но хронический стресс «перепрошивает» их метаболизм. ГК подавляют экспрессию транспортеров глутамата в астроцитах, глутамат накапливается в синаптической щели и формируется гиперглутаматергическое состояние нейронов [27, 61]. Хроническая активация ГГНО бьет и по митохондриям, центральному звену клеточного энергетического метаболизма. Избыток ГК увеличивает утечку электронов в митохондриях, вызывая генерацию свободных радикалов, окислительный стресс и повреждение митохондриальных мембран и митохондриальной ДНК [37]. Кортизол напрямую подавляет активность теломеразы — фермента, защищающего концы хромосом [21]. Избыток ГК тормозит также нейрогенез (особенно в субгранулярной нейрогенной нише гиппокампа), что приводит к потере пластичности мозга [60].

Итак, связь между метаболизмом организма и сигнальными системами мозга — это не просто обеспечение организма энергией, а сложный процесс обмена информацией. Метаболиты, такие как глюкоза, жирные кислоты и аминокислоты, служат первичными сигналами, которые регулируют работу нейронных сетей и химические процессы в мозге. Многие нейромедиаторы синтезируются из веществ, поступающих с пищей, поэтому состояние метаболизма организма влияет на их доступность. Например, уровень серотонина в мозге зависит от транспорта триптофана через гематоэнцефалический барьер. Инсулин облегчает этот процесс [85]. Главные возбуждающий (глутамат) и тормозной (ГАМК) нейромедиаторы напрямую связаны с циклом Кребса. При метаболическом стрессе, таком как кетоз, баланс смещается в сторону ГАМК, что оказывает тормозное и противосудорожное действие [89].

Система, которая регулирует метаболизм глюкозы и липидов, включает в себя несколько механизмов на уровне центральной нервной системы. Эти механизмы контролируют аппетит и помогают принимать решения. Они также влияют на массу тела и энергетический обмен. Дофаминергическая система регулирует метаболизм глюкозы и липидов посредством нескольких механизмов на

центральном уровне (включая контроль аппетита и принятие решений), регулируя массу тела и энергетический обмен [42, 75]. В гипофизе дофамин подавляет выработку пролактина и стимулирует секрецию инсулина через дофаминовый рецептор 2. Кроме того, он может воздействовать на различные компоненты периферической системы, такие как β-клетки поджелудочной железы, жировые клетки, клетки печени и мышцы. Это влияет на секрецию инсулина, глюкагона и глюкагоноподобного пептида-1, а также на поглощение и использование глюкозы, и метаболизм жирных кислот. Система дофаминаминотрансферазы играет важную роль в метаболических эффектах дофамина [9]. Метаболические нарушения, такие как ожирение и инсулинорезистентность, могут снижать чувствительность дофаминовых рецепторов [84].

С другой стороны, как уже упоминалось ранее, метаболические гормоны, такие как лептин и грелин, выполняют не только функции регуляторов обмена веществ, но и функции нейромодуляторов. Они имеют рецепторы в ключевых областях мозга, таких как гипоталамус, гиппокамп и кора [25]. Лептин и грелин влияют на дофаминовую систему вознаграждения и глутаматергическую передачу в гиппокампе, что напрямую связано с когнитивными способностями и принятием решений [91]. Инсулин в мозге не только регулирует уровень глюкозы, но и влияет на синаптическую пластичность. Инсулинорезистентность организма может приводить к «оглушению» синапсов, что затрудняет изменение силы нейронных связей, лежащих в основе обучения [50]. Важно также отметить, что АТФ, который является основной «валютой» метаболизма, в нервной системе действует как нейромедиатор через пуринергические рецепторы. Когда метаболизм организма нарушен, выброс АТФ клетками микроглии может вызвать воспалительный процесс, изменяя сигнальную активность целых областей мозга [49].

Нейронная обработка информации в процессе работы мозга происходит следующим образом: информация кодируется как изменение частоты возбуждения отдельных нервных клеток. Это связано с тем, что такое изменение коррелирует с восприятием внешнего стимула, движением или когнитивной задачей. Предполагается, что метаболическая энергия, которая поддерживает базовую активность мозга, связана с различиями в частоте возбуждения нейронов. На основе этих идей были созданы концепции для проведения исследований с помощью методов визуализации мозга. В частности, был разработан метод функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), который позволяет изучать активность мозга по косвенным признакам, таким как изменения уровня кислорода в крови, связывая мозговую активностью и метаболические процессы [33]. Показано, что метаболическое состояние тела меняет функциональную связность мозга, напрямую влияя на взаимодействие нейронных сетей. При высоком уровне системного воспаления (например, метаболический синдром) связность в «сети пассивного режима» (default mode network, DMN) падает, что ведет к когнитивному дефициту. Кетоз и интервальное голодание повышают

«метаболическую гибкость» нейронов, усиливая связь между префронтальной корой и лимбической системой [33, 51]. Использование МРТ в этой области исследований весьма перспективно, поскольку позволяет проводить индивидуальную оценку как уровня функциональной активности мозга (фМРТ), так и концентрации ключевых метаболитов (холин, N-ацетиласпартат, креатин, лактат, липиды, аланин, глутамин и глутамат, ГАМК, мио-инозитол) методом магниторезонансной спектроскопии. Например, в работе [38] предложен новый метод, позволяющий одновременно и неинвазивно оценивать, как связаны между собой различные области мозга и как меняется уровень метаболитов в мозге человека. Этот метод также позволяет отслеживать, как эти показатели соотносятся в разных функциональных состояниях.

Нарушения взаимосвязи функции мозга и метаболизма организма лежат в основе заболеваний мозга

Как уже упоминалось ранее, для поддержания энергетического баланса необходимо согласованное функционирование метаболических органов. Периферическая нервная система обеспечивает иннервацию органов и, наряду с нейрогуморальной системой, связывает их с головным мозгом, играя ключевую роль в регуляции энергетического баланса [24]. Поддержание энергетического/метаболического гомеостаза, обеспечение достаточного количества энергии и необходимых питательных веществ реализуется сложной системой, состоящей из избыточных путей, которые в норме гарантируют стабильность этой системы. Тем не менее, как функционирование оси мозг-тело, так и оси тело-мозг может нарушаться, и такие нарушения лежат в основе соматических заболеваний, болезней мозга и их коморбидностей. Закономерности взаимодействия между областями мозга, участвующими в когнитивных, эмоциональных и метаболических регуляторных функциях, могут объяснить, почему и как у многих предрасположенных людей в современной среде нарушаются механизмы, определяющие нейронный контроль аппетита и регулирование энергетического баланса. Мозг контролирует внутреннюю среду посредством гормональных и нейронных механизмов восприятия питательных веществ и находится под постоянным влиянием окружающей среды и образа жизни за счет воздействия средовых факторов через органы чувств на области мозга, отвечающие за когнитивные функции и эмоции. Эти два потока информации интегрируются для генерации адаптивных поведенческих (потребление пищи) и вегетативных/эндокринных реакций, определяющих распределение питательных веществ, расход энергии и общий энергетический баланс. Любой из периферических и центральных сигнальных этапов подвержен индивидуальной предрасположенности, обусловленной генетическими, эпигенетическими или негенетическими механизмами импринтинга в раннем возрасте [92].

С другой стороны, нарушения обмена веществ в организме, связанные с работой периферийных органов, неизбежно сказываются на функционировании мозга. Это связано с тем, что мозг — самый «прожорливый» потребитель энергии, которую он получает от всех органов. Любые перебои в поступлении метаболитов извне или изменения в химическом составе крови сразу отражаются на нейрохимии мозга и, как следствие, на его работе. В последнее десятилетие растёт интерес к пониманию того, как изменения в метаболических процессах могут повышать риск заболеваний, включая заболевания нервной системы [35, 66]. Число исследований, изучающих сложные взаимосвязи между функционированием мозга и «метаболическим здоровьем», растёт экспоненциально.

В настоящее время учёные выделяют несколько основных общих механизмов, через которые информация передаётся от периферии к мозгу. Если эти механизмы работают неправильно, это может привести к патологиям мозга.

При метаболических расстройствах (например, ожирении или диабете 2-го типа) жировая ткань начинает выделять провоспалительные цитокины, инициируя развитие системного воспаления. Даже при низкоуровневом системном воспалении цитокины, проникая через гематоэнцефалический барьер, в мозге активируют микроглию, что приводит к нейровоспалению, которое нарушает синаптическую пластичность [23, 67]. Метаболические расстройства также ассоциированы с системной инсулинорезистентностью, на фоне которой также развивается инсулинорезистентность мозга. Инсулин в мозге вовлечен не только в метаболизм глюкозы, но и является сигнальной молекулой, участвующей в механизмах памяти и обучения, инсулинорезистентность нарушает функционирование гиппокампа, отвечающего за формирование памяти [62, 76]. Когнитивные функции нарушены в наибольшей степени у пациентов с худшим гликемическим контролем, а с увеличением продолжительности диабета темпы снижения когнитивных функций ускоряются и риск развития деменции значительно возрастает [65].

Нарушения обмена липидов оказывают воздействие на состояние стенок сосудов, участвуют в формировании микрососудистых патологий и последующей сосудистой деменции, которая связана с дефицитом глюкозы и кислорода в нейронах и их дегенерацией [74, 77]. Нарушения детоксификационной функции печени или почек и накопление в результате этого продуктов метаболизма тела непосредственно влияет на функцию мозга (печеночная и почечная энцефалопатии) [4, 39]. Например, при заболеваниях печени в крови растет уровень аммиака (гипераммониемия), который легко проходит в мозг и нейтрализуется астроцитами, превращаясь в глутамин. Избыток глутамина вызывает набухание астроцитов, что является основной причиной отека мозга и последующего нарушения работы нейронов [40, 73].

Метаболические расстройства, как правило, сопровождаются дисбиозом кишечника. Бактерии производят до 90% серотонина и короткоцепочечные

жирные кислоты (SCFA), которые критически важны для целостности гематоэнцефалического барьера. В результате «дырявый кишечник» часто ассоциирован с «дырявым мозгом», пропуская в нейроны токсины, которые в норме должны были быть отфильтрованы [26, 64]. Нарушение функционирования оси кишечник-мозг в настоящее время обнаружено при практически всех исследованных в этом отношении соматических заболеваниях и болезнях мозга, включая нейродегенеративные и психические расстройства [12, 81].

В современном мире всё больше внимания уделяется метаболическим нарушениям при изучении патогенеза неврологических заболеваний. Некоторые из них, например болезнь Альцгеймера, даже рассматриваются как метаболические расстройства [36, 83, 93]. Исследователи подходят к обоснованию «метаболической теории психического здоровья». На основании многочисленных данных, полученных в клинике и эксперименте, предлагается рассматривать психические расстройства (в т.ч. шизофрению, депрессивные расстройства) как метаболические заболевания мозга [13, 20, 31, 70]. Кристофер М. Палмер приводит существенное число результатов для подтверждения того, что психические заболевания (от депрессии до шизофрении) — это на самом деле метаболические расстройства мозга, связанные с нарушением работы митохондрий [54]. Можно обсуждать метаболические нарушения при различных заболеваниях мозга как механистическую основу для их развития либо как коморбидные соматические патологии. Поиск метаболических мишеней для лечения психических расстройств признан актуальным подходом к лечению этих состояний [5], а применение соответствующих диет, корректирующих метаболизм, рассматривается как одна из реальных возможностей терапии [63].

Нарушения обмена веществ играют важную роль в возникновении различных типов эпилепсии, и мы более подробно остановимся на этом. Более 600 видов метаболических расстройств могут вызывать симптомы, при которых судороги являются основным неврологическим проявлением либо в качестве первичного симптома, либо как часть более сложного комплекса симптомов. Для описания этих метаболических нарушений, многие из которых ассоциированы с генетическими мутациями, связанными с метаболическими процессами, часто используется термин «метаболическая эпилепсия» [72]. Симптоматическая (структурная) эпилепсия может вызывать нарушения обмена веществ, а нарушения обмена веществ в свою очередь могут вызывать эпилепсию, образуя двунаправленный патологический цикл.

За прошедший век, с момента, когда кетогенные диеты начали применять для лечения эпилепсии, стало ясно, что изменение рациона питания может помочь контролировать приступы с помощью метаболических методов. Например, нарушения обмена веществ, такие как изменения уровня глюкозы и дефицит витамина B6, могут непосредственно вызывать эпилепсию, в то время как

сами эпилептические припадки могут вызывать лактоацидоз, электролитный дисбаланс и другие патологические изменения внутренней среды организма [41]. Нарушение метаболизма лактата не только способствует патогенезу эпилепсии из-за подкисления микросреды, но и влияет на нейровоспаление, дисбаланс энергетического обмена, нарушение регуляции нейромедиаторов, синаптическую пластичность и эпигенетическую регуляцию посредством лактилирования, недавно открытой посттрансляционной модификации, которая регулирует функции белка и экспрессию генов путем ковалентного присоединения лактатных групп к остаткам лизина [14].

Исследования показывают, что воспаление нервной ткани и нарушенный обмен веществ играют ключевую роль в развитии эпилепсии. Нарушение метаболической регуляции и нейровоспаление усугубляют друг друга, создавая порочный круг, связанный с патологически измененным обменом глюкозы, глутамата/ГАМК, триптофана, кинуренина, аденозина и липидов [64, 86]. Показано, что метаболические нарушения, в первую очередь изменения путей метаболизма аланина, аспартата и глутамата, а также пути биосинтеза фенилаланина, тирозина и триптофана также связаны с развитием фармакорезистентности при эпилепсии [43]. Эти метаболиты могут быть использованы в качестве прогностических биомаркеров фармакорезистентной эпилепсии и потенциальных терапевтических мишеней для разработки новых лекарственных препаратов.

В исследованиях продемонстрировано, что астроциты не только играют роль в регулировании обмена веществ в нейронных сетях, но и тесно связаны с возникновением нейровоспаления, которое может способствовать развитию фармакорезистентной эпилепсии [88]. Метаболическое репрограммирование астроцитов и микроглии инициирует эпилептогенез за счет гипервозбудимости нейронных сетей, нейровоспаления и окислительного стресса. Ключевые механизмы глиальной дисфункции включают сдвиг к аэробному гликолизу (эффект Варбурга), митохондриальные нарушения и генерацию активных форм кислорода. Эти процессы регулируются сигнальными путями Wnt/GSK3β и mTOR и формируют в итоге порочный круг энергетического дефицита, активации NLRP3-инфламмасомы и эксайтотоксичности [90].

Наряду с И. П. Павловым [1], Ганс Селье часто подчеркивал необходимость целостного подхода при рассмотрении процессов, происходящих в организме. Он писал: «Независимо от того, сколь много мы узнаем об интимнейших механизмах биологических явлений, мы всегда будем пользоваться старомодным целостным подходом, позволяющим рассматривать живой организм как сложную, высокоорганизованную систему, а не простую сумму составляющих ее элементов» [71]. Полученные в последние десятилетия данные о тесных метаболических и нервных связях между органами как основе существования организма, сделали этот «старомодный целостный подход» вновь актуальным и, в определенной степени, трендом в фундаментальной медицине, нейронауках и физиологии.

Первоначальный смысл крылатого латинского выражения «В здоровом теле здоровый дух» (лат. Mens sana in corpore sano) заключался в обращении к богам с просьбой ниспослать одновременно и здоровое тело, и здоровый дух. Но в современном мире это выражение закрепилось как лозунг превентивной медицины и тезис о взаимосвязи физического и душевного здоровья благодаря философу и врачу Джону Локку (John Locke), который, перефразировав античный источник, использовал этот постулат для подчеркивания важности здорового образа жизни. Организм — это единая метаболическая сеть. Лечить патологии мозга в отрыве от метаболизма тела (и наоборот) практически невозможно. Чтобы разорвать порочный круг, современная медицина всё чаще предлагает «лечить мозг через тело»: нормализовать инсулин, активировать мышцы и периодически переключать печень на производство кетонов. Установленная тесная взаимосвязь функции и метаболизма мозга с метаболизмом периферических органов и тканей и является фундаментальной основой для лечения «от метаболизма тела к мозгу», а выявленные молекулярно-клеточные механизмы этой взаимосвязи позволяют определить мишени для терапии и профилактики коморбидных соматических заболеваний и болезней мозга. Такие мишени могут быть достаточно специфичными или, наоборот, универсальными, как, например, нейротрофический фактор из мозга, BDNF — «метаботрофин», тесно связывающий сигнальную функцию нейронов и системный метаболизм [7, 56].

Заключение

Таким образом, обмен веществ между мозгом и организмом осуществляется в обоих направлениях. Раньше считалось, что мозг — это лишь пассивный потребитель энергетических субстратов тела, но современные исследования показывают, что метаболические связи между мозгом и периферическими органами настолько тесно объединяют мозг и тело, что болезнь мозга «перепрошивает» метаболизм всего организма, а соматические метаболические заболевания нарушают функционирование мозга.

Познавательные способности и поведенческие реакции — это результат работы мозга, который стремится обеспечить эффективное и гибкое поведение при минимальных энергетических затратах. При этом способность человеческого мозга адаптивно прогнозировать, обрабатывать сложную информацию и действовать на ее основе сопряжена со значительной энергетической нагрузкой [34]. Многочисленные исследования, проведенные как на моделях, так и на больших когортах пациентов, подтверждают упоминавшуюся выше концепцию «эгоистичного мозга», рассматривающую мозг как независимо саморегулирующийся орган, занимающий первостепенное положение в иерархически организованном энергетическом метаболизме. Теория постулирует жизненно важную способность мозга отдавать приоритет собственному энергетическому метаболизму, что подтверждается и в клинических исследованиях

[78–80]. Основные функции мозга, такие как формирование долговременной памяти, повышают метаболическую активность стимулированных нейронов для удовлетворения энергетических потребностей, связанных с функционированием мозга. Эволюционно сохраняющийся механизм контролирует митохондриальный метаболизм в нейронах, участвуя в формировании высших функций мозга, таких как память [8]. Роль клеточного метаболизма в обучении и памяти в настоящее время не подвергается сомнению. При рассмотрении молекулярных механизмов обучения и памяти было высказано предположение о том, что именно исследование нейронального метаболизма необходимо для понимания, каким образом внутренняя прогностическая активность нейронов формирует новое событие обучения [6]. По-видимому, прогнозируемые метаболические изменения в головном мозге могут также происходить в ненейрональных клетках, в том числе в периферических тканях.

Продолжая развивать концепцию стресса Ганса Селье [71], Брюс Макьюэн, крупнейший современный исследователь стресса, показал, что мозг, включая его высшие когнитивные центры, является мишенью стресса и ключевым органом реагирования на стрессоры [48]. Это касается как восприятия того, что именно вызывает стресс, так и способности определять последствия стресса, как для самого мозга, так и для тела с помощью нейроэндокринной, вегетативной, иммунной и метаболической систем [48]. Эти системы, в свою очередь, обеспечивают успешную адаптацию, либо развитие патологий из-за совокупного бремени адаптации к стрессу и неадаптивного образа жизни — «аллостатической нагрузки». Брюс Макьюэн одним из первых высказал предположение (которое в настоящее время превратилось в доказательную концепцию), что пластичность мозга и его структур (гиппокампа, миндалины, префронтальной коры) лежит в основе обучения, памяти, поведения. Особенности изменений нейропластичности в процессе биологического закрепления опыта на протяжении всей жизни определяет, приведут ли события в социальной и физической среде к успешной адаптации или к дезадаптации и нарушению психического и физического здоровья. Из этой концепции, в частности, следует, что результаты работы мозга (включая наши мысли) имеют в своей основе метаболические события, которые формируют и наше физическое здоровье. Метаболизм организма (как мозга, так и периферических органов и тканей) и функции мозга неразделимы.

Литература

1. Павлов И. П. (1949) Физиология пищеварения: Нобелевская речь, произнесенная 12 декабря 1904 г. в Стокгольме / Избранные произведения. М.: Госполитиздат, с. 55–71.
2. Alhasan A. S., Alhasan M. S., Milburn J., Ghunaim H. A., Khalil M., Almaghraby A., Alharthi O., Hamoud S., Essibayi M. A., Elhassan Y. H., Feltrin F., Singh S., A. Lakhani D., Azzam A. Y. (2026) Baseline FDG-PET Brain hypometabolism as a predictive biomarker of cognitive decline and Alzheimer's disease risk, J. Nutr. Health Aging, 30, 100823, https://doi.org/10.1016/j.jnha.2026.100823.
3. Almeida A., Jimenez-Blasco D., Bolaños J. P. (2023) Cross-talk between energy and redox metabolism in astrocyte-neuron functional cooperation, Essays Biochem., 67, 17–26, https://doi.org/10.1042/EBC20220075.
4. Aldridge D. R., Tranah E. J., Shawcross D. L. (2015) Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and systemic inflammation, J. Clin. Exp. Hepatol., 5 (Suppl 1), S7-S20, https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.06.004.
5. Andreazza A. C., Barros L. F., Behnke A., Ben-Shachar D., Berretta S., Chouinard V.-A., Do K., Edwin Thanarajah S., Ehrenreich H., Falkai P., Ford J., Freyberg Z., Gilbert-Jaramillo J., Glausier J. R., Goyal M. S., Hahn M., Herculano-Houzel S., Hofmann D., Kolassa I.-T., Mack M., Mavioglu R. N., McCullumsmith R., Milaneschi Y., Molina A. J.A., Mujica-Parodi L., Öngür D., Paulus M., Peleg-Raibstein D., Perry B., Picard M., Pillinger T., Rae C., Rothman D., Sarnyai Z., Steiner J., Upthegrove R., Vernon A. C., Wall M., Weistuch C. (2025) Brain and body energy metabolism and potential for treatment of psychiatric disorders, Nat. Mental Health, 3, 763–771, https://doi.org/10.1038/s44220–025–00422–6.
6. Alexandrov Y. I., Pletnikov M. V. (2022) Neuronal metabolism in learning and memory: the anticipatory activity perspective, Neurosci. Biobehav. Rev., 137, 104664, https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104664.
7. Alsalloum M., Tsybko A., Naumenko V. (2026) Integrating dopamine and BDNF hypotheses: the role of dopamine–BDNF crosstalk in neuropathologies, Biochemistry (Moscow), 91, https://doi.org/10.1134/S0006297925604125.
8. Amrapali Vishwanath A., Comyn T., Mira R. G., Brossier C., Pascual-Caro C., Faour M., Boumendil K., Chintaluri C., Ramon-Duaso C., Fan R., Ghosh K., Farrants H., Berwick J. P., Sivakumar R., Lopez-Manzaneda M., Schreiter E. R., Preat T., Vogels T. P., Rangaraju V., Busquets-Garcia A., Plaçais P. Y., Pavlowsky A., de Juan-Sanz J. (2026) Mitochondrial Ca^{2+} efflux controls neuronal metabolism and long-term memory across species, Nat. Metab., 8, 467–488, https://doi.org/10.1038/s42255–026–01451-w.

9. Apryatin S. A. (2025) The neurometabolic function of the dopamine–aminotransferase system, Metabolites, 15, 21, https://doi.org/10.3390/metabo15010021.
10. Banerjee K., Munshi S., Frank D. E., Gibson G. E. (2015) Abnormal glucose metabolism in Alzheimer's disease: relation to autophagy/mitophagy and therapeutic approaches, Neurochem. Res., 40, 2557–2569, https://doi.org/10.1007/s11064–015–1631–0.
11. Bélanger M., Allaman I., Magistretti P. J. (2011) Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation, Cell. Metab., 14, 724–738, https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.08.016.
12. Bicknell B., Liebert A., Borody T., Herkes G., McLachlan C., Kiat H. (2023) Neurodegenerative and neurodevelopmental diseases and the gut-brain axis: the potential of therapeutic targeting of the microbiome, Int. J. Mol. Sci., 24, 9577, https://doi.org/10.3390/ijms24119577.
13. Cannon A., Jacoby C., Hughes A. S. (2024) Mind in metabolism — a comprehensive literature review on diabetes and its connections to obsessive compulsive disorder, schizophrenia, and bipolar disorder, Curr. Diab. Rep., 25, 10, https://doi.org/10.1007/s11892–024–01564–0.
14. Chen T., Wen S., Gong L., Hou X., Dong L., Bai Y., Xu Z. (2025) Lactylation as a metabolic-epigenetic nexus in epilepsy: mechanisms and therapeutic implications, Neurobiol. Dis., 215, 107091, https://doi.org/10.1016/j.nbd.2025.107091.
15. Cunnane S. C., Courchesne-Loyer A., Vandenberghe C., St-Pierre V., Fortier M., Hennebelle M., Croteau E., Bocti C., Fulop T., Castellano C. A. (2016) Can ketones help rescue brain fuel supply in later life? Implications for cognitive health during aging and the treatment of Alzheimer's disease, Front. Mol. Neurosci., 9, 53, https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00053.
16. Da Silva Mansano N., Lieu C. V., Abizaid A. (2026) Food and the brain: Neural and endocrine control of feeding, metabolism, and reproduction, J. Neuroendocrinol., 38, e70104, https://doi.org/10.1111/jne.70104.
17. Dewanjee S., Chakraborty P., Bhattacharya H., Chacko L., Singh B., Chaudhary A., Javvaji K., Pradhan S R., Vallamkondu J., Dey A., Kalra R. S., Jha N. K., Jha S. K., Reddy P. H., Kandimalla R. (2022) Altered glucose metabolism in Alzheimer's disease: role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress, Free Radic. Biol. Med., 193 (Pt 1), 134–157, https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.09.032.
18. Dienel G. A. (2019) Brain glucose metabolism: integration of energetics with function, Physiol. Rev., 99, 949–1045, https://doi.org/10.1152/physrev.00062.2017.
19. Dienel G. A., Rothman D. L., Mangia S. (2025) A Bird's-Eye View of Glycolytic Upregulation in Activated Brain: The Major Fate of Lactate Is Release From Activated Tissue, Not Shuttling to Nearby Neurons, J. Neurochem., 169, e70111, https://doi.org/10.1111/jnc.70111.
20. Dyndał, K., Pańczyszyn-Trzewik, P., and Sowa-Kućma, M. (2025) Metabolic modulators in depression: emerging molecular mechanisms and therapeutic opportunities, Int. J. Mol. Sci., 26, 8755, https://doi.org/10.3390/ijms26178755.
21. Epel E. S., Blackburn E. H., Lin J., Dhabhar F. S., Adler N. E., Morrow J. D., Cawthon R. M. (2004) Accelerated telomere shortening in response to life stress, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101, 17312–17315, https://doi.org/10.1073/pnas.0407162101.
22. Freire R. H., Alvarez-Leite J.I. (2020) Appetite control: hormones or diet strategies? Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care, 23, 328–335, https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000675.
23. Freyberg Z., Leboyer M., Penninx B. W.J.H., Logan R. W. (2022) Editorial: Neuroinflammation, metabolism, and psychiatric disorders, Front. Psychiatry, 13, 1060948, https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.1060948.
24. Furlan A., Petrus P. (2023) Brain-body communication in metabolic control, Trends Endocrinol. Metab., 34, 813–822, https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.08.014.
25. Ghosh-Swaby O.R., Reichelt A. C., Sheppar, P.A.S., Davies J., Bussey T. J., Saksida L. M. (2022) Metabolic hormones mediate cognition, Front. Neuroendocrinol., 66, 101009, https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.101009.
26. Gubert C., Kong G., Renoir T., Hannan A. J. (2020) Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: implications for neurodegenerative diseases, Neurobiol. Dis., 134, 104621, https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104621.
27. Gulyaeva N. V. (2022) Neuroendocrine control of hyperglutamatergic states in brain pathologies: the effects of glucocorticoids, J. Evol. Biochem. Phys., 58, 1425–1438, https://doi.org/10.1134/S0022093022050131.
28. Gulyaeva N. V. (2023) Glucocorticoids orchestrate adult hippocampal plasticity: growth points and translational aspects, Biochemistry (Moscow), 88, 565–589, https://doi.org/10.1134/S0006297923050012.
29. Gulyaeva N. V. (2021) Glucocorticoid regulation of the glutamatergic synapse: mechanisms of stress-dependent neuroplasticity, J. Evol. Biochem. Phys., 57, 564–576, https://doi.org/10.1134/S0022093021030091.
30. Haueis P., Colaço D. J. (2025) Metabolic considerations for cognitive modeling, Behav. Brain Sci., 18, 1–53, https://doi.org/10.1017/S0140525X25103956.
31. Helaly A. M.N., Ghorab D. S.E.D. (2023) Schizophrenia as metabolic disease. What are the causes? Metab. Brain Dis., 38, 795–804, https://doi.org/10.1007/s11011–022–01147–6.
32. Herman J. P., Ostrander M. M., Mueller N. K., Figueiredo H. (2005) Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-

adrenocortical axis, Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 29, 1201–1213, https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.08.006.
33. Jacob M., Ford J., Deacon, T. (2023) Cognition is entangled with metabolism: relevance for resting-state EEG-fMRI, Front. Hum. Neurosci., 17, 976036, https://doi.org/10.3389/fnhum.2023.976036.
34. Jamadar S. D., Behler A., Deery H., Breakspear M. (2025) The metabolic costs of cognition, Trends Cogn. Sci., 29, 541–555, https://doi.org/10.1016/j.tics.2024.11.010.
35. James B., Hassan S. (2023) The interplay between metabolism, cognition, and the brain throughout an individual's life span, J. Mult. Scler., 10, 499, https://doi.org/10.35248/2376–0389.23.10.5.499.
36. Kang S., Lee Y. H., Lee, J. E. (2017) Metabolism-centric overview of the pathogenesis of Alzheimer's disease, Yonsei Med. J., 58, 479–488, https://doi.org/10.3349/ymj.2017.58.3.479.
37. Kokkinopoulou I., Moutsatsou P. (2021) Mitochondrial glucocorticoid receptors and their actions, Int. J. Mol. Sci., 22, 6054, https://doi.org/10.3390/ijms22116054.
38. Korotkov A. D., Myznikov A. D., Krasnov I. M., Didur M. D., Cherednichenko D. V., Kireev M. V. (2026) Method for individual assessment of human cerebral cortex activity by a combined use of magnetic resonance spectroscopy of glutamate and BOLD signal method, Biochemistry (Moscow), 91, https://doi.org/10.1134/S0006297926600213.
39. Krishnan A. V., Kiernan M. C. (2009) Neurological complications of chronic kidney disease, Nat. Rev. Neurol., 5, 542–551, https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.138.
40. Kumar G., Taneja A., Kandiah P. A. (2017) Brain and the liver: cerebral edema, hepatic encephalopathy and beyond, Hepatic Critical Care, 7, 83–103, https://doi.org/10.1007/978–3–319–66432–3_8.
41. Li J., Mao Y., Zhang H., Xu X. (2026) The associations between epilepsy, metabolism, and their clinical implications, Front. Endocrinol. (Lausanne), 17, 1694550, https://doi.org/10.3389/fendo.2026.1694550.
42. Li Z., Zheng L., Wang J., Wang L., Qi Y., Amin B., Zhu J., Zhang N. (2024) Dopamine in the regulation of glucose and lipid metabolism: a narrative review, Obesity (Silver Spring), 32, 1632–1645, https://doi.org/10.1002/oby.24068.
43. Lim Z. D., Abdullah N. A. S., Lim K. S., Ho P. C., Arulsamy A., Fong S. L., Yow H. Y. (2025) Exploring metabolic biomarkers and pathways in pharmacoresistant epilepsy: a systematic review, Epilepsy Res., 218, 107656, https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2025.107656.
44. Lindskog C. (2015) The potential clinical impact of the tissue-based map of the human proteome, Expert Rev. Proteomics, 12, 213–215, https://doi.org/10.1586/14789450.2015.1040771.
45. Magistretti P. J., Allaman I. (2018) Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule, Nat. Rev. Neurosci., 19, 235–249, https://doi.org/10.1038/nrn.2018.19.
46. Magistretti P. J., Allaman I. (2015) A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging, Neuron, 86, 883–901, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.035.
47. McEwen B.S. (2000) The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance, Brain Res., 886, 172–189, https://doi.org/10.1016/s0006–8993(00)02950–4.
48. McEwen B.S. (2012) Brain on stress: how the social environment gets under the skin, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 109 (Suppl 2), 17180–17185, https://doi.org/10.1073/pnas.1121254109.
49. Mei S. Y., Zhang N., Wang M. J., Lv P. R., Liu Q. (2025) Microglial purinergic signaling in Alzheimer's disease, Purinergic Signal, 21, 815–827, https://doi.org/10.1007/s11302–024–10029–8.
50. Milstein J. L., Ferris H. A. (2021) The brain as an insulin-sensitive metabolic organ, Mol. Metab., 52, 101234, https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101234.
51. Mujica-Parodi L.R., Amgalan A., Sultan S. F., Antal B., Sun X., Skiena S., Lithen A., Adra N., Ratai E., Weistuch C., Govindarajan S. T., Strey H. H., Dill K. A., Stufflebeam S. M., Veech R. L., Clarke K. (2020) Diet modulates brain network stability, a biomarker for brain aging, in young adults, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 117, 6170–6177, https://doi.org/10.1073/pnas.1913042117.
52. Nelson D. L., Cox M. M. (2017) Lehninger Principles of Biochemistry (Seventh Edition), W. H. Freeman, New York.
53. Obrenovich M., Sankar Chittoor Mana T., Rai H., Shola D., Sass C., McCloskey B., Levison B. S. (2017) Recent findings within the microbiota–gut–brain–endocrine metabolic interactome, Pathol. Lab. Med. Int., 9, 21–30, https://doi.org/10.2147/PLMI.S121487.
54. Palmer C. M. (2022) Brain Energy: A Revolutionary Breakthrough in Understanding Mental Health — and Improving Treatment for Anxiety, Depression, OCD, PTSD, and More. BenBella Books.
55. Pellerin L., Magistretti P. J. (1994) Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 10625–10629, https://doi.org/10.1073/pnas.91.22.10625.
56. Peregud D. I., Gulyaeva N. V. (2026) BDNF as a mediator between body metabolism and brain function in health and disease: the case of alcohol

dependence, Biochemistry (Moscow), 91, https://doi.org/10.1134/S000629792660078X.
57. Peters A. (2011) The selfish brain: competition for energy resources, Am. J. Hum. Biol., 23, 29–34, https://doi.org/10.1002/ajhb.21106.
58. Peters A., Kubera B., Hubold C., Langemann D. (2013) The corpulent phenotype — how the brain maximizes survival in stressful environments, Front. Neurosci., 7, 47, https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00047.
59. Peters A., Sprengell M., Kubera B. (2022) The principle of 'brain energy on demand' and its predictive power for stress, sleep, stroke, obesity and diabetes, Neurosci. Biobehav. Rev., 141, 104847, https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104847.
60. Podgorny O. V., Gulyaeva N. V. (2021) Glucocorticoid-mediated mechanisms of hippocampal damage: contribution of subgranular neurogenesis, J. Neurochem., 157, 370–392, https://doi.org/10.1111/jnc.15265.
61. Popoli M., Yan Z., McEwen B.S., Sanacora G. (2011) The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission, Nat. Rev. Neurosci., 13, 22–37, https://doi.org/10.1038/nrn3138.
62. Regina I., Tong F. (2025) Overview of insulin: more than a hormone for controlling glucose level, Biomed. Eng. Commun., 4, 10, https://doi.org/10.53388/BMEC2025010.
63. Rocks T., Teasdale S. B., Fehily C., Young C., Howland G., Kelly B., Dawson S., Jacka F., Dunbar J. A., O'Neil A. (2022) Effectiveness of nutrition and dietary interventions for people with serious mental illness: systematic review and meta-analysis, Med. J. Aust., 217 (Suppl 7), S7-S21, https://doi.org/10.5694/mja2.51680.
64. Saini S., Panchal S. S. (2025) Role of diabetes and its metabolic pathways in epilepsy: an insight to various target approaches, NaunynSchmiedebergs Arch. Pharmacol., 398, 13605–13623, https://doi.org/10.1007/s00210–025–04245–1.
65. Sagaro G. G., Tayebati S. K. (2026) Independent and combined effects of obesity and cardiovascular diseases on the risk of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies involving 8,276,914 participants, Int. J. Mol. Sci., 27, 1892, https://doi.org/10.3390/ijms27041892.
66. Sakowski S. A., Cameron F., Feldman E. L. (2020) Metabolism, cognition, and the brain throughout life, Neurobiol. Dis., 134, 104698, https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104698.
67. Salas-Venegas V., Flores-Torres R.P., Rodríguez-Cortés Y.M., Rodríguez-Retana D., Ramírez-Carreto R.J., Concepción-Carrillo L.E., Pérez-Flores L.J., Alarcón-Aguila, A., López-Díazguerrero N.E., Gómez-González B., Chavarría A., Konigsberg M. (2022) The obese brain: mechanisms of systemic and local inflammation, and interventions to reverse the cognitive deficit, Front. Integr. Neurosci., 16, 798995, https://doi.org/10.3389/fnint.2022.798995.
68. Sapolsky R. M., Romero L. M., Munck A. U. (2000) How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions, Endocr. Rev., 21, 55–89, https://doi.org/10.1210/edrv.21.1.0389.
69. Sapolsky R. M. (2000) Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders, Arch. Gen. Psychiatry, 57, 925–935, https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.10.925.
70. Saxena A., Patel D., Ayesha I. E., Monson N. R., Klair N., Patel U., Khan S. (2023) Metabolic syndrome causing cognitive impairment in patients with schizophrenia: a systematic review, Cureus, 15, e47587, https://doi.org/10.7759/cureus.47587.
71. Selye H. (1974) Stress without Distress. J. B. Lippincott Company, Philadelphia and New York, p. 21.
72. Sesse A., Ladias P., Kostoulas C., Chatzistefanidis D., Georgiou I., Markoula S. (2025) Metabolic pathways and genes involved in treatable and non-treatable metabolic epilepsies. A comprehensive review and metabolic pathway analysis, Metab. Brain Dis., 40, 152, https://doi.org/10.1007/s11011–025–01562–5.
73. Skowrońska M., Albrecht, J. (2013) Oxidative and nitrosative stress in ammonia neurotoxicity, Neurochem. Int., 62, 731–737, https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.10.013.
74. Smith E. E., Aparicio H. J., Gottesman R. F., Goyal M. S., Greenberg S. M., Schneider J. A., Sorond F. A., Wright C. B. (2025) Vascular contributions to cognitive impairment and dementia in the United States: prevalence and Incidence: a scientific statement from the American heart association, Stroke, 56, e317-e330, https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000494.
75. Speranza L., Miniaci M. C., Volpicelli F. (2025) The role of dopamine in neurological, psychiatric, and metabolic disorders and cancer: a complex web of interactions, Biomedicines, 13, 492, https://doi.org/10.3390/biomedicines13020492.
76. Spinelli M., Fusco S., Grassi C. (2020) Brain insulin resistance impairs hippocampal plasticity, Vitam. Horm., 114, 281–306, https://doi.org/10.1016/bs.vh.2020.04.005.
77. Sprenger K. G., Lietzke E. E., Melchior J. T., Bruce K. D. (2025) Lipid and lipoprotein metabolism in microglia: Alzheimer's disease mechanisms and interventions, J. Lipid Res., 66, 100872, https://doi.org/10.1016/j.jlr.2025.100872.
78. Sprengell M., Kubera B., Peters A. (2021) Brain more resistant to energy

restriction than body: a systematic review, Front. Neurosci., 15, 639617, https://doi.org/10.3389/fnins.2021.639617.
79. Sprengell M., Kubera B., Peters A. (2021) Proximal disruption of brain energy supply raises systemic blood glucose: a systematic review, Front. Neurosci., 15, 685031, https://doi.org/10.3389/fnins.2021.685031.
80. Sprengell M., Kubera B., Peters A. (2021) Brain mass (energy) resistant to hyperglycaemic oversupply: a systematic review, Front. Neurosci., 15, 740502, https://doi.org/10.3389/fnins.2021.740502.
81. Tan J., Taitz J., Nanan R., Grau G., Macia L. (2023) Dysbiotic gut microbiota-derived metabolites and their role in non-communicable diseases, Int. J. Mol. Sci., 24, 15256, https://doi.org/10.3390/ijms242015256.
82. Uhlén M., Fagerberg L., Hallström B.M., Lindskog C., Oksvold P., Mardinoglu A., Sivertsson Å., Kampf C., Sjöstedt E., Asplund A., Olsson I., Edlund K., Lundberg E., Navani S., Szigyarto C.A., Odeberg J., Djureinovic D., Takanen J.O., Hober, S., Alm T., Edqvist P.H., Berling H., Tegel H., Mulder J., Rockberg J., Nilsson P., Schwenk J.M., Hamsten M., von Feilitzen K., Forsberg M., Persson L., Johansson F., Zwahlen M., von Heijne G., Nielsen J., Pontén F. (2015) Proteomics. Tissue-based map of the human proteome, Science, 347, 1260419, https://doi.org/10.1126/science.1260419.
83. Vasta R., D'Ovidio F., Logroscino G., Chiò A. (2021) The links between diabetes mellitus and amyotrophic lateral sclerosis, Neurol. Sci., 42, 1377–1387, https://doi.org/10.1007/s10072–021–05099–0.
84. Volkow N.D., Wang G.J., Tomasi D., Baler R.D. (2013) The addictive dimensionality of obesity, Biol. Psychiatry, 73, 811–818, https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.12.020.
85. Wurtman R.J. (2011) Non-nutritional uses of nutrients, Eur. J. Pharmacol., 668 (Suppl 1), S10-S15, https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.005.
86. Xu L., Zhao Z., Zhang Y., Ma C. (2025) The interplay between metabolism and neuroinflammation in epilepsy: mechanisms and therapeutic perspectives, J. Neuroinflammation, 22, 265, https://doi.org/10.1186/s12974–025–03553-w.
87. Yan X., Shi L., Zhu X., Zhao Y., Luo J., Li Q., Xu Z., Zhao J. (2025) From microbial homeostasis to systemic pathogenesis: a narrative review on gut flora's role in neuropsychiatric, metabolic, and cancer disorders, J. Inflamm. Res., 18, 8851–8873, https://doi.org/10.2147/JIR.S531671.
88. Yu X.X., Xu D., Chen S., Liu Q., Wang H.J., Li M. (2025) Correlation between metabolism and neuroinflammation of astrocytes in drug-resistant epilepsy, J. Neurol., 272, 624, https://doi.org/10.1007/s00415–025–13241–7.
89. Yudkoff M., Daikhin Y., Melø T.M., Nissim I., Sonnewald U., Nissim I. (2007) The ketogenic diet and brain metabolism of amino acids: relationship to the anticonvulsant effect, Annu. Rev. Nutr., 27, 415–430, https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093722.
90. Zakharova M.V., Kovalenko A.A., Gorgul Yu.A., Schwarz A.P., Zubareva O.E., Kharisova A.R., Diespirov G.P., Zaitsev A.V. (2026) Metabolic reprogramming of astrocytes and microglia as a driver and therapeutic target in epileptogenesis, Biochemistry (Moscow), 91, https://doi.org/10.1134/S0006297926600857.
91. Zhang Y., Zhang R., Wang X., Shi L., Zhu H., Liu J. (2025) Potential role of ghrelin in neuroprotection and cognitive function: implications for diabetic cognitive impairment, PeerJ, 13, e18898, https://doi.org/10.7717/peerj.18898.
92. Zheng H., Berthoud H.R. (2008) Neural systems controlling the drive to eat: mind versus metabolism, Physiology (Bethesda), 23, 75–83, https://doi.org/10.1152/physiol.00047.2007.
93. Zhou S., Tu L., Chen W., Yan G., Guo H., Wang X., Hu Q., Liu H., Li F. (2023) Alzheimer's disease, a metabolic disorder: clinical advances and basic model studies (Review), Exp. Ther. Med., 27, 63, https://doi.org/10.3892/etm.2023.12351.

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-№(011409)-(РГ-RU) от 25.08.2025 ЛП-№(010880)-(РГ-RU) от 08.07.2025 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

Реклама

ITALFARMACO

ITF.RU.GLI.10.2026/1

НЕРВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АВТОНОМНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ: ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ОЦЕНКИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

М. А. Лебедева[1, 2], Д. В. Журавлёв[1]

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

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

По современным представлениям вегетативная нервная система (ВНС) состоит из комплекса центральных и периферических нервных структур, которые автономно регулируют деятельность всех внутренних органов и тканей, желез, лимфатических и артериальных сосудов, обеспечивая гомеостаз (т.е. постоянство внутренней среды) и реализуя адаптацию организма к изменяющимся условиям внешней среды [1, 2].

Первые сведения о структуре и функциях вегетативной нервной системы связывают с именем древнеримского медика и естествоиспытателя греческого происхождения Галена (приблизительно 130–200 гг. н.э.), который выделил 7 пар черепных нервов (ЧН), изучал ход блуждающего нерва, экспериментировал с симпатическими волокнами. Везалий в 16 веке описал, а Винслоу в 18 веке дал название «симпатическому» пограничному нервному стволу. В начале 19 века французский исследователь Биша разделил все органы и функции организма на животные (соматические) и растительные (вегетативные). Британские физиологи Гаскел и Лэнгли более века назад заложили основы современных представлений о физиологии ВНС. Гаскел называл ВНС системой непроизвольной иннервации. Лэнгли разделил ВНС на 2 отдела: симпатический и парасимпатический — и отдельно выделил энтеральную систему. Он считал, что деятельность вегетативной системы совершается помимо нашей воли, автономно.

Термин автономность отражает независимое от сознания управление непроизвольными функциями организма, такими как кровообращение, дыхание, обмен веществ, размножение, терморегуляция. Однако «автономия» ВНС является весьма относительной. В целостном организме вегетативные функции тесно связаны с соматическими. Соматическая и ВНС часто действуют содружественно, одно афферентное волокно может быть общим для этих систем и запускать как соматические, так и вегетативные рефлексы. Например, в акте дыхания участвует как гладкая мускулатура бронхов, так и скелетные мышцы грудной клетки. Кроме того, ВНС находится под контролем высших отделов центральной нервной системы (коры больших полушарий). ВНС обеспечивает устойчивость и координацию основных физиологических функций и поддерживает постоянство констант гомеостаза.

В задачи ВНС входит сбор афферентной информации от висцерорецепторов, их анализ и интеграция для формирования адекватной ответной реакции всего организма, через обширную сеть эфферентов, включая работу органов, желез, гладкой мускулатуры, изменение просвета сосудов и протоков, обменных и других процессов. По структурно-функциональному принципу ВНС разделяют на симпатическую и парасимпатическую нервную системы. И отдельно выделяют энтеральную (метасимпатическую) нервную систему [3].

Симпатическую иннервацию имеют практически все ткани и органы, она широко распространена по всему организму (кроме сфинктера зрачка и ресничной мышцы). Все соматические нервы имеют в своем составе симпатические волокна. Парасимпатическая иннервация распространена более ограниченно, ее не имеют: скелетные мышцы, потовые железы, пиломоторные мышцы кожи, капсула селезенки, кровеносные сосуды (кроме коронарных артерий, сосудов половых органов и орофациальной области), жировые клетки. Выделение в автономной нервной системе двух отделов, которые имеют анатомические или физиологические отличия, не означает разделения вегетативной нервной системы в функциональном смысле. Это лишь проявление ее специализации, необходимой для координированного контроля деятельности внутренних органов, желез, гладкой мускулатуры, трофики тканей и обменных процессов, при сохранении интегрирующей роли ЦНС.

По топографическому принципу ВНС разделяют на центральный и периферический отделы. Центральный отдел парасимпатической нервной системы представлен: преганглионарными нейронами вегетативных ядер ствола головного мозга, в частности III пары ЧН (ядра Эдингера — Вестфаля и Перлиа), VII пары ЧН (nucleus salivatorius superior), IX пары ЧН (nucleus salivatorius inferior) и X пары ЧН (nucleus dorsalis nervi vagi); и ядер сакрального отдела спинного мозга (S_{II} — S_{IV}). Центральный отдел симпатической нервной системы представлен преганглионарными нейронами промежуточных латеральных ядер (nucleus intermediolateralis) боковых рогов, центрального автономного ядра и нейронами дорзальной комиссуральной области (тораколюмбального отдела, C_{VIII}–L_{II}) спинного мозга. Периферический отдел ВНС представлен: афферентными вегетативными волокнами, эфферентными пре- и постганглионарными вегетативными волокнами, а также вегетативными ганглиями различного порядка.

Центральные области высшего вегетативного контроля являются общими для СНС и ПНС, они объединяют и регулируют активность преганглионарных симпатических и парасимпатических нейронов. К ним относятся такие структуры головного мозга, как поясная кора, медиальная префронтальная кора, островковая доля, предклинье, амигдала, таламус и гипоталамус, гиппокамп, околоводопроводное серое вещество среднего мозга, парабрахиальный комплекс моста, мозжечок, ядро одиночного пути (NTS) и вентролатеральные отделы ретикулярной формации [4–6].

Вегетативная дисфункция (ВД) — комплекс клинических и инструментально выявленных патологических симптомов, возникающих в результате нарушения работы структур ВНС. Причиной ВД могут быть наследственно-конституциональные факторы, гормональные изменения, тяжелые соматические заболевания, органическое поражение центральной и периферической нервной систем на фоне нейродегенеративных процессов, черепно-мозговой и спинальной травм, повреждений периферической нервной системы, инфекций, отравлений. Нарушение оптимального динамического баланса между активностью симпатической и парасимпатической систем может приводить к развитию ряда патологических состояний. При ВД возникают разнообразные полисистемные расстройства. ВД может проявляться симпатическими, парасимпатическими и смешанными симптомокомплексами, которые носят генерализованный или локальный характер. ВД может иметь характер избыточности или недостаточности функции, наблюдаться постоянно, периодически или в виде пароксизмов, а может и вовсе не иметь клинических проявлений.

Клиническая оценка вегетативных расстройств является очень ответственной и сложной задачей. Вегетативные исследования по-прежнему базируются на клинических навыках детального опроса пациента, получения подробного анамнеза и проведения тщательного обследования. Согласно рекомендациям профессора Паолы Сандрони (председателя Autonomic disorders subspecialty group of WFN) необходимо следовать алгоритму сбора жалоб и анамнеза для клинической оценки вегетативных расстройств [7].

Первоочередные задачи

1. Определить наличие симптомов в следующих автономных областях:
   - сердечно-сосудистая система;
   - желудочно-кишечный тракт;
   - мочеполовая система;
   - судомоторная функция;
   - секретомоторная функция.
2. Оценить временные параметры проявления симптомов:
   - острые;
   - хронические;
   - приступообразные.
3. Определить уровень нервной патологии:
   - головной мозг;
   - спинной мозг;
   - периферический уровень.
4. Оценить наличие сопутствующих симптомов:
   - сенсорных нарушений;
   - двигательных нарушений;

- экстрапирамидных нарушений;
- наличие боли.

5. Оценить степень распространения патологии:
   - локальный процесс;
   - диффузный процесс.

Далее следует обратить внимание на следующие важные симптомы

Со стороны сердечно-сосудистой системы:
- нарушения ритма сердца;
- учащенное сердцебиение;
- скачки артериального давления;
- ортостатическая неустойчивость;
- головокружение;
- потемнение в глазах;
- одышка.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:
- раннее насыщение;
- тошнота;
- вздутие живота;
- рвота;
- анорексия;
- запор;
- диарея.

Со стороны мочеполовой системы:
- трудности с опорожнением;
- никтурия;
- недержание мочи;
- эректильная дисфункция.

Нарушения дыхания:
- гипервентиляция;
- ощущение нехватки воздуха;
- нерегулярное дыхание.

Судомоторные симптомы:
- гипо- или ангидроз;
- непереносимость тепла;
- различные гипергидрозы.

Секретомоторные симптомы:
- сухость глаз;
- сухость во рту;
- сухость других слизистых;
- изменение вкуса;
- носовые кровотечения, заложенность носа;
- болезненное мочеиспускание.

Другие симптомы, на которые стоит обратить внимание:

- измененная аккомодация зрачков;
- чувствительность к свету;
- аномальная температура тела;
- изменение цвета кожи;
- трофические изменения.

ВД, в частности нарушение автономной регуляции сердечно-сосудистой системы, признана ранним маркером развития целого ряда соматических расстройств, а также предиктором неблагоприятного исхода неврологических заболеваний [8, 9].

Для выявления вегетативных симптомов рекомендуется также использовать опросники и шкалы. Например, шкала COMPASS-31 [10], специально разработанная шкала для болезни Паркинсона — SCOPA-AUT и другие [11, 12] или шкала для мультисистемной атрофии — UMSARS.

Однако для более объективной оценки вегетативных нарушений предпочтение отдается инструментальным методам. Наибольшее количество инструментальных методов разработано для исследования состояния вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Например, для выявления сердечно-сосудистой автономной дисфункции в клинических условиях часто используют кардиоваскулярные пробы, предложенные для диагностики автономной кардиальной невропатии [13]. К ним относятся ортостатическая проба, маневр Вальсальвы, метрономное дыхание и другие.

Наиболее распространенным методом оценки состояния вегетативной нервной системы является анализ ритма сердца. Это обусловлено тем, что при любом изменении функционального состояния, эмоциональном или физическом напряжении мгновенно изменяется тонус вегетативной нервной системы и это отражается на ритме сердца. Изменение ритма сердца — универсальная оперативная реакция целостного организма в ответ на различные раздражители. Точное приспособление сердечной деятельности к условиям внешней и внутренней среды обеспечивается нервной и гуморальной регуляцией посредством изменения тонуса ядер продолговатого мозга, в частности ядер блуждающего нерва, а также через гипоталамо-гипофизарную ось и нейроэндокринную систему.

Проводящая система сердца находится под постоянными тоническими влияниями парасимпатических и симпатических нервов.

- Активация блуждающего нерва (стимулирует М-холинорецепторы) и тормозит частоту сердечных сокращений (ЧСС), снижает проводимость и сократимость сердца. Холинергическое управление ритмом сердца является быстрым (200 мс), точным и дискретным, что дает возможность регулировать сердечный ритм на уровне длительности отдельных RR интервалов.
- Симпатические нервы (через активацию бета-адренорецепторов) вызывают увеличение ЧСС и силы сокращений сердца, улучшение проводимости клеток миокарда. Адренергическое влияние на ритм сердца более медленное, но генерализованное. Эффект катехоламинов действует в течение нескольких кардиоциклов.
- Синусовый и атриовентрикулярный узлы находятся в основном под влиянием блуждающего нерва — правого и левого соответственно, и, в меньшей степени, симпатического, в то время как кардиомиоциты желудочков контролируются только симпатическими нервами.

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) — это выраженность колебаний ЧСС или изменчивость продолжительности последовательных RR интервалов. Анализ ВСР признан наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вклада симпатического и парасимпатического отделов ВНС в регуляцию сердечной деятельности. Характерными особенностями метода является его неспецифичность по отношению к различным нозологиям, высокая чувствительность к внутренним и внешним воздействиям на организм и хорошая воспроизводимость. ВСР можно рассматривать как интегральный показатель всех нервных и гуморальных влияний, характерных для данного физиологического состояния.

Результаты первого анализа ВСР были опубликованы Hon и Lee в 1965 г. на клиническом примере грубых фетальных нарушений ритма сердца, предшествующих гибели плода. Наши соотечественники Р. М. Баевский и В. В. Парин проводили исследования ВСР для задач космической медицины, начиная с 1966 г. и по настоящее время. В 1970 г. Ewing впервые изучил характер изменений RR интервалов при диабетической полиневропатии и предложил линейку тестов для выявления вегетативных нарушений. Sayers и соавт. в 1973 г. описали механизмы физиологических колебаний сердечного ритма. Первое сообщение о связи снижения параметров ВСР с высоким риском смерти пациентов, перенесших инфаркта миокарда, было опубликовано Wolf и соавт. в 1978 г.

Существуют различные методы анализа ВСР, но все они используют в качестве исходных данных последовательность длительностей RR интервалов [14, 15]. Эти методы были стандартизированы в 1996 г. [16], а в 2021 г. вышли обновлённые совместные рекомендации международных, американских и европейских

профильных сообществ по инструментальному исследованию автономной нервной системы [17].

Одним из наиболее важных факторов, влияющих на ВСР, является дыхательный ритм. Феномен изменения длительности RR интервалов соответственно фазам дыхательного цикла называется дыхательной синусовой аритмией. Внешнее дыхание является автономной функцией, непроизвольно управляемой сетью дыхательных нейронов продолговатого мозга, и при этом поддающейся произвольному контролю со стороны супрабульбарных отделов мозга вплоть до двигательной коры [18, 19].

Парасимпатические влияния на сердце осуществляется преганглионарными нейронами двух основных областей ствола головного мозга: дорсального двигательного ядра блуждающего нерва (DVN), откуда берут начало медленнопроводящие С-волокна; и двойного ядра (NA), откуда берут начало быстропроводящие миелинизированные В-волокна. Во время вдоха нейроны дыхательного центра тормозят нейроны NA и снижают тонус блуждающего нерва, что немедленно вызывает рост ЧСС. Быстропроводящая природа волокон в этой области обеспечивает быструю связь между дыханием и изменениями ЧСС.

Наибольшую популярность имеет анализ ВСР во временной и в частотной области. Первый с помощью статистических методов позволяет оценить: суммарный эффект регуляции (SDNN, мс) и уровень активности или преобладание влияний парасимпатического звена вегетативной регуляции (RMSSD, pNN50, мс).

При анализе в частотной области с помощью метода быстрого преобразования Фурье или авторегрессионного анализа выделяют периодические составляющие в колебаниях сердечного ритма и количественно оценивают их вклад в общую мощность колебаний. На основании графика спектральной плотности мощности выделяют следующие значимые параметры ($мс^2$): TP — общая мощность спектра отражает суммарный эффект всех уровней регуляции, HF– мощность спектра в диапазоне высоких частот отражает активность парасимпатического отдела ВНС, LF– мощность спектра в диапазоне низких частот отражает активность симпатического и частично парасимпатического отделов ВНС, и VLF– мощность спектра в диапазоне очень низких частот, предположительно, отражает активность гуморально-метаболических механизмов регуляции [20], но их точное физиологическое значение неясно.

Высокочастотные волны были впервые описаны Карлом Людвигом в 1847 г., они определяются исключительно парасимпатическими влияниями, поскольку связаны с актом дыхания. Частотный пик этих волн совпадает с циклической активацией диафрагмального нерва, и может сдвигаться в зависимости от частоты дыхания. Отражают активность блуждающего нерва (исчезают после перерезки вагуса или использования холиноблокатора — атропина).

Рассмотрим возможные механизмы формирования высокочастотных волн сердечного ритма [21].

- Центральный нейрогенный механизм. Дыхательные нейроны продолговатого мозга синхронно с дыханием меняют мембранные свойства кардиомоторных нейронов вагуса, связанных общей нейронной сетью, и ослабляют их тоническое возбуждение на вдохе [19].
- Барорецепторный механизм. Связан с тем, что акт дыхания меняет сопротивление сосудов малого круга, ударный объем и влияние размаха дыхательных волн на артериальное давление. Меняется афферентация от барорецепторов и импульсация эфферентов вагуса [22].
- Хеморецепторный механизм. Изменение газового состава крови активирует не только структуры дыхательного центра продолговатого мозга, но и сосудодвигательного центра. Гипоксия провоцирует вдох и растет ЧСС.
- Механизм аксон-рефлекса. Активация стретч-рецепторов легких при растяжении, передается на блуждающий нерв, антидромное проведение ослабляет тоническое возбуждение преганглионарных нейронов вагуса, в результате ЧСС увеличивается на вдохе.

Низкочастотные волны были впервые обнаружены Траубе в XIX веке, и в начале прошлого века были подробно изучены немецкими учёными [23]. Они обусловлены симпатическими и частично парасимпатическими влияниями. Фармакологическая блокада блуждающего нерва в экспериментах на животных устраняла высокочастотные колебания сердечного ритма и частично снижала низкочастотные, аналогичные результаты были получены при избирательной парасимпатэктомии синусового узла.

Источником происхождения этих волн исследователи считают следующее.

- Барорефлекторный механизм рассматривает 0,1 Гц пик в ритме сердца как следствие колебаний артериального давления [24]. Период колебаний артериального давления и вслед за ним ЧСС составляет около 10 с. Это определяется временем высвобождения норадреналина при симпатическом возбуждении, сокращением сосудов и последующим их расслаблением.
- Нейрогенная теория центрального осциллятора, аналогично дыхательному, представляющего собой нейрональную сеть ретикулярной формации ствола мозга, с центральной частотой осцилляций 0,1 Гц [25]. Однако для работы этого генератора необходимо наличие афферентации от барорецепторов.
- Возможно, ритмические реакции миогенных артериол участвуют в формировании этих волн.

Необходимо также учитывать, что симпатические волны модулируются парасимпатическими влияниями.

Барорецепторный рефлекс является основным регуляторным механизмом, ответственным за поддержание адекватного уровня АД. Контроль колебаний

артериального давления осуществляется по принципу отрицательной обратной связи посредством модуляции сердечного ритма и сосудистого тонуса. Чувствительность артериального барорефлекса может быть использована в качестве маркера автономной дисфункции [26].

Барорефлекторная дуга представляет собой сложную систему, состоящую из нескольких звеньев. Синоаортальные барорецепторы располагаются в адвентициальной оболочке каротидного синуса, дуги аорты и соединении правой сонной артерии с правой подключичной артерией. Они работают как рецепторы растяжения и представляют собой инкапсулированные или свободные нервные окончания, которые активируются при повышении внутрипросветного АД.

Кардиопульмонарные барорецепторы расположены в предсердиях, желудочках, веноатриальном соединении и легочной сосудистой сети (сердце, полая вена и легочная сосудистая сеть). Их активность коррелирует с внутригрудным (центральным) объемом крови; поэтому эти нервные окончания часто называют «рецепторами объема» [27].

Афферентная барорецепторная информация от синоаортальной области передается по волокнам IX (языкоглоточного) и X (блуждающего) пар ЧН к ядрам ствола мозга. Возбуждающие импульсы (L-glutamat) поступают в первую очередь в NTS [28]. Кардиоингибиторный путь включает прямую проекцию (ацетилхолин) от NTS к группе преганглионарных нейронов вагуса, расположенных в дорзальном моторном ядре и вентролатеральной части NA. Аксоны этих нейронов проецируются в парасимпатические ганглии сердца. Усиление импульсации блуждающего нерва вызывает высвобождение ацетилхолина и быстро снижает ЧСС.

Клетки NTS также инициирует симпатоингибирующий путь, который включает проекцию от NTS к интернейронам (L-glutamate) в каудальном вентролатеральном продолговатом мозге (CVLM). Эти интернейроны посылают тормозные проекции (ГАМК) к симпатовозбуждающим нейронам в ростральном вентролатеральном продолговатом мозге (RVLM). Они в свою очередь проецируются на преганглионарные симпатические нейроны в интермедиолатеральном сером столбе спинного мозга, которые затем переключаются в симпатических ганглиях, а также посылают проекции к мозговому слою надпочечников, высвобождающему адреналин. Постганглионарные симпатические волокна направляются к миокарду, а также управляют вазоконстрикцией сосудов мышц, брыжейки и почек. С некоторой задержкой происходит ингибирование симпатических влияний на сердце (синусовый узел и кардиомиоциты) и сосуды. Снижается ЧСС, сердечный выброс и возникает вазодилатация. Все эти события приводят к быстрому снижению уровня АД.

Повышенная активность кардиопульмонарных барорецепторов также подавляет секрецию вазоконстириктора и антидиуретического пептида вазопрессина из магноцеллюлярных нейронов паравентрикулярного ядра (PVN) и супраоптического ядра (SON) гипоталамуса [29]. Активация

кардиопульмонарных барорецепторов вызывает изменения периферической симпатической активности, снижает сосудистое сопротивления и высвобождение ренина ивазопрессина, но мало влияет на ЧСС.

Оценка чувствительности артериального барорефлекса важна для выявления ВД и прогноза кардиоваскулярных рисков. До недавнего времени оценка состояния барорефлекторной регуляции была возможна только инвазивным путем. В настоящее время, появились методы оценки чувствительности барорефлекса неинвазивными способами. Метод последовательностей, широко используемый для определения барорефлекторной чувствительности, описан Parati в 1988 г. [30]. Он основан на анализе спонтанных beat-to-beat (от удара к удару) колебаний артериального давленияи ЧСС. Метод активно внедряется в клинику с использованием оборудования для одновременной непрерывной регистрация ЭКГ и значений систолического АД.

Снижение показателей ВРС часто предшествует проявлению основной симптоматики многих заболеваний и является наиболее ранним прогностическим признаком развивающейся автономной дисфункции. Показана высокая информативность методов анализа ВСР и оценки чувствительности артериального барорефлекса при выявлении автономных нарушений в диагностике полиневропатий, нейродегенеративной патологии, паркинсонизма [31], синдрома раздраженного кишечника [32], эпилепсии [33, 34].

Знание современных механизмов автономной нервной регуляции физиологических функций и корректное применение методов оценки ВД помогут своевременно выявлять автономные нарушения. Использование современных методов диагностики поможет достоверно установить факт наличия ВД, определить ее причины, степень тяжести, составить план лечения и оценить его эффективность на основе последующих исследований.

Исследования в области вегетативных расстройств остается одной из наиболее актуальных проблем медицины. Успехи в области современных медицинских технологий подняли понимание функционирования ВНС на новый уровень [35]. Это касается достижений в генетических, иммунологических, нейровизуализационных исследованиях, а также в разработке методов неинвазивного тестирования автономных функций. ВНС охватывает все системы органов и координирует взаимосвязанные автономные функции, поэтому дисавтономии обычно имеют системные эффекты и нуждаются в мультидисциплинарном подходе. ВД часто сопровождает психоневрологические расстройства и значимо влияет на качество жизни пациентов. Для понимания причин и механизмов возникновения ВД требуется объединение неврологов и экспертов смежных специальностей. В настоящее время необходимо проведение качественных клинических исследований, которые обеспечили бы надежную основу для принятия клинических решений и научно обоснованных рекомендаций по лечению пациентов с вегетативными расстройствами.

Широкая доступность аппаратных методов регистрации сердечного ритма, в том числе с помощью носимых устройств, а также совершенствование алгоритмов анализа данных открывают новые перспективы применения вегетативных параметров в неврологии [36]. Например, мультимодальный анализ биосигналов, в том числе физиологических показателей, отражающих вегетативные изменения, регистрируемых с помощью индивидуальных носимых устройств, позволяет автоматически регистрировать эпилептические приступы. Дальнейшее совершенствование, распространение и популяризация методов индивидуальной оценки состояния ВНС в рамках повседневной активности или при проведении специализированных обследований позволят персонифицировать подход в ведении пациентов с болезнями мозга.

Литература

1. Шлык Н. И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов.— Ижевск: Изд-во «Удмуртский университет», 2009.— 259 с.
2. Benarroch E. E. Physiology and Pathophysiology of the Autonomic Nervous System. Contin. Lifelong Learn. Neurol. 2020;26:12–24. doi:10.1212/CON.0000000000000817.
3. Ноздрачев А. Д. Метасимпатическая система мозга. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская академия наук», 2006.— 707–709с.
4. Benarroch E. E. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. Mayo Clinic Proceedings.— 1993.— Т. 68.— № 10.— С. 988–1001.
5. Sklerov M., Dayan E., Browner N. Functional neuroimaging of the central autonomic network: recent developments and clinical implications. Clinical Autonomic Research.— 2019.— Т. 29.— № 6.— С. 555–566.
6. Shouman K., Benarroch E. E. Central autonomic control. In: Biaggioni I, Browning K, Fink G, Jordan J, Low PA, Paton JFR, eds. Primer on the Autonomic Nervous System. Fourth. Academic Press; 2023:11–16. https://doi.org/10.1016/B978–0–323–85492–4.00040–5.
7. Sandroni P. Clinical evaluation of autonomic disorders. In: Biaggioni I, Browning K, Fink G, Jordan J, Low PA, Paton JFR, eds. Primer on the Autonomic Nervous System. Fourth. Academic Press; 2023:375–378. https://doi.org/10.1016/B978–0–323–85492–4.00024–7.
8. Ricci F., Fedorowski A., Radico F. A. et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: A meta-analysis of prospective observational studies. European Heart Journal.— 2015.— Т. 36.— № 25.— С. 1609–1617.
9. Wulsin L. R., Horn P. S., Perry J. L. et al. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.— 2015.— Т. 100.— № 6.— С. 2443–2448.
10. Sletten D. M. COMPASS31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score Elsevier, 2012.— 1196–1201c.
11. Visser M., Marinus J., Stiggelbout A. M. et al. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT. Movement Disorders.— 2004.— Т. 19.— № 11.— С. 1306–1312.
12. Федорова Н. В., Яблонская А. Ю. Шкала для оценки вегетативных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. Методическая разработка ГОУ ДПО РМАПО — М. 2011.— 32с.
13. Ewing D. J., Martyn C. N., Young R. J. et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes care.— 1985.— Т. 8.— № 5.— С. 491–498.
14. Баевский Р. М., Иванов Г. Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвуковая и функциональная диагностика.— 2001.— № 3.— С. 108–127.
15. Kleiger R. E., Stein P. K., Bigger J. T. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. Annals of Noninvasive Electrocardiology.— 2005.— Т. 10.— № 1.— С. 88–101.
16. 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. European heart journal.— 1996.— Т. 17.— № 3.— С. 354–381.
17. Cheshire W. P. Freeman R. Gibbons C. H. et al. Electrodiagnostic assessment of the autonomic nervous system: A consensus statement endorsed by the American Autonomic Society, American Academy of Neurology, and the International Federation of Clinical Neurophysiology. Clinical Neurophysiology.— 2021.— V. 132.— № 2.— P. 666–682.
18. Сафонов В. А., Лебедева М. А. Автоматия или ритмообразование в дыхательном центре. Физиология человека.— 2003.— Т. 29.— № 1.— С. 108–121.
19. Richter D. W., Smith J. C. Respiratory rhythm generation in vivo. Physiol.— 2014.— 29(1): 58–71. doi:10.1152/physiol.00035.2013
20. Хаспекова Н. Б. Диагностическая информативная ценность мониторирования вариабельности ритма сердца, Вестник аритмологии.— 2003.— Т. 32.— С. 15–20.
21. Хаютин В. М., Лукошкова Е. В. Колебания частоты сердцебиений: спектральный анализ. Вестник аритмологии.— 2002.— Т. 26.— № 9.— С. 10–21.
22. Keyl, C., Dambacher M., Schneider A. et al. Cardiocirculatory coupling during sinusoidal baroreceptor stimulation and fixed-frequency breathing. Clinical Science. 2000. Vol. 99. P. 113–124.
23. Fleisen A. Beckmann R. Die raschen Schwankungen der Pulsfrequensregistiert mit dem Pulsfettschreiber. Zeitschrift for die Gesampte Experimentelle Medizin.— 1932.— Т. 80.— С. 487–510.
24. Elghozi J. L. [Short-term variability of blood pressure: physiology and pharmacology] Annales pharmaceutiques francaises.— 2008.— Т. 66.— № 3.— С. 158–168.
25. Cevese A., Grasso R., Poltronieri R. et al. Vascular resistance and arterial pressure low-frequency oscillations in the anesthetized dog. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.— 1995.— Т. 268.— № 1.— С. H7–H16.
26. Parati G. Arterial baroreflex control of heart rate: Determining factors and

methods to assess its spontaneous modulation. Journal of Physiology.— 2005.— T. 565.— № 3.— C. 706–707.
27. Chapleau M. W. Baroreceptor reflexes. In: Primer on the Autonomic Nervous System 2023, Pages 171–177 https://doi.org/10.1016/B978–0–323–85492–4.00074–0.
28. Zhang J., Mifflin SW. Subthreshold aortic nerve inputs to neurons in nucleus of the solitary tract. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 278: R1595-R1604, 2000.
29. Benarroch E. E. The arterial baroreflex: Functional organization and involvement in neurologic disease 10.1212/01.wnl.0000335246.93495.92 Neurology2008;71;1733–1738.
30. Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, et al. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intraarteria blood pressure monitoring in humans. Hypertension 1988; 12:214–222.
31. Guekht A., Lebedeva M., Popov G. et al. Cardiovascular autonomic dysfunction, depression and cognitive disorders in Parkinson's disease patients.International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, June 4–8, 2017 VANCOUVER British Columbia Canada, № 65.
32. Лебедева М. А., Карганов М. Ю., Козлова Ю. А., Готовцева Г. Н., Тумуров Д. А., Гудкова А. А., Гехт А. Б. Роль вегетативной дисфункции в патогенезе синдрома раздраженного кишечника. Патологическая физиология и экспериментальная терапия.— 2014.— Т. 58.— № 3.— С. 37–44.
33. Журавлев Д. В., Лебедева А. В., Лебедева М. А., Гехт А. Б. Современные представления о вегетативной дисфункции у пациентов с эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.— 2022.— Т. 122.— № 3.— С. 131–138.
34. Zhuravlev D, Guekht A, J. Hilz M. Autonomic regulation in epilepsy. In: Biaggioni I, Browning K, Fink G, Jordan J, Low PA, Paton JFR, eds. Primer on the Autonomic Nervous System. Fourth. AcademicPress; 2023:645–649. https://doi.org/10.1016/B978–0–323–85492–4.00016–8.
35. Cheshire W. P. The grand challenge of autonomic disorders. Front. Neurol.— 2022. 13:1052137. doi: 10.3389/fneur.2022.1052137.
36. Beniczky S., Karoly P., Nurse E., Ryvlin P., Cook M. Machine learning and wearable devices of the future. Epilepsia.— 2021. 62 (Suppl 2): S116–S124. doi: 10.1111/epi.16555.

ИВЛИЗИ®
дивозилимаб

Возможность поставить болезнь на стоп

Единственное оригинальное российское моноклональное антитело с модифицированной формулой и мощным анти-В-клеточным ответом

48 часов
снижение уровня В-клеток[1]

9 из 10
пациентов без клинических обострений РС и очагов на МРТ головного мозга (в Т1 и Т2 режимах)[2]

10 из 10
пациентов без подтвержденного усиления инвалидизации



Инструкция по медицинскому применению

EDSS – Расширенная шкала инвалидизации
РС – рассеянный склероз

[1] Бойко А.Н. и др. Результаты I фазы клинического исследования моноклонального антитела против CD20 (BCD-132): фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019, т. 119, №10, вып. 2, с. 87-95.
[2] Бойко А.Н.и др., Эффективность и безопасность 24 недель применения дивозилимаба среди пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-2. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(8):17.

Реклама. Информация предназначена исключительно для специалистов здравоохранения – медицинских и фармацевтических работников.
АО «БИОКАД» 198515, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. поселок Стрельна, п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1

RU.DIVO.000024_31.01.2024_v1

BIOCAD
Biotechnology Company

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ И НЕФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СИСТЕМЫ ПЛАЗМИНОГЕН/ПЛАЗМИН

С. А. Иконникова[1, 2], А. Н. Ясаманова[1], Л. И. Мухаметова[3], Н. А. Павлов[1, 4], А. А. Гудкова[1, 4]

[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] — ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия
[4] — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

Введение

Гемостазиологические нарушения являются ведущим звеном патогенеза острого ишемического инсульта и проявляются в виде высокой степени интенсивности тромботического состояния крови. Являясь неотъемлемой частью гемостаза, фибринолитическая система крови функционирует вместе с системой свертывания крови и физиологическими антикоагулянтами. Система фибринолиза защищает организм от избыточного образования тромбов. В норме процессы коагуляции и фибринолиза уравновешены и не приводят ни к чрезмерному тромбообразованию, ни к кровотечению [1].

«Фибринолитическую систему» в настоящее время чаще называют «системой плазминоген/плазмин». Система плазминоген/плазмин, помимо плазминогена, включает в себя активаторы плазминогена (тканевой (tPA) и урокиназный активатор плазминогена (uPA)), ингибиторы активатора плазминогена (PAI-1 и PAI-2), ингибитор плазмина (α2-антиплазмин), альфа-2-макроглобулин, ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином (TAFI) [2].

Ключевая функция системы плазминоген/плазмин состоит в расщеплении фибрина. Плазмин является сериновой протеазой и образуется из своего неактивного предшественника, плазминогена [3], под действием uPA или tPA, выделяемого повреждёнными тканями и сосудистым эндотелием [4]. Система плазминоген/плазмин воздействует преимущественно локально, т.к. ее компоненты адсорбируются на фибриновых нитях [5].

Однако ферменты, входящие в состав системы плазминоген/плазмин, обладают не только фибринолитической функцией, но также выполняют свои роли помимо разрушения фибриновой сети. Понимание эффектов, оказываемых препаратами активатора плазминогена, как на работу собственного фибринолиза организма, так и на прочие функции системы плазминоген/плазмин при ишемическом инсульте, важно для предсказания результатов действия тромболитической терапии и возможных её осложнений.

Активация фибринолиза

Плазминоген представляет собой один из наиболее распространённых белков плазмы и существует в 2 формах: Glu-плазминоген, который преобладает в плазме и имеет закрытую конформацию, и Lys-плазминоген, который является частично деградированной формой и имеет открытую конформацию, за счет которой в 10–20 раз быстрее трансформируется в плазмин под действием физиологических активаторов [6]. Lys-плазминоген локализуется преимущественно на поверхности клеток и не циркулирует в системном кровотоке [6].

Lys-плазминоген образуется из Glu-плазминогена по действием плазмина, и при этом легче инактивируется антиплазмином [7]. Плазминоген может быть представлен в 2 гликоформах (I и II) [6], и при этом плазминоген II подразделяется на 6 субформ в зависимости от содержания сиаловой кислоты [8]. Кроме того, в плазме крови человека также было обнаружено 14 различных протеоформ плазминогена [6].

В кровотоке плазминоген устойчив к активации в связи с тем, что находится в закрытой форме. На поверхности фибрина, после его полимеризации, обнажаются участки связывания, к которым способен прикрепиться плазминоген [9] и перейти в свою открытую форму, способную под действием tPA, uPA, калликреина и фактора XII преобразовываться в активный плазмин [10]. Фибринолиз в основном протекает в области тромба, но помимо этого фибринолиз способен происходить на клетках, экспрессирующих профибринолитические рецепторы [11].

tPA вырабатывается из неповрежденного эндотелия сосуда и находится в крови в концентрации около 5 нг/мл. Под действием плазмина одноцепочечный tPA (sc-tPA) расщепляется и превращается в двухцепочечный фермент (tc-tPA), который имеет более высокую активность. Как sc-tPA, так и tc-tPa, способны сформировать комплекс с фибрином и плазминогеном и, расщепив связь Arg561-Val562, преобразовать плазминоген в плазмин [3]. Плазмин способствует дальнейшему образованию новых центров связывания tPA и плазминогена на поверхности фибрина, что усиливает лизис фибрина [12].

tPA имеет высокое сродство к фибрину и потому является ключевым активатором при расщеплении фибрина в тромбе [13].

uPA синтезируется эндотелиальными клетками, фибробластами, моноцитами/макрофагами и находится в крови в концентрации 2–4 нг/мл. Однако, хотя uPA является высокоэффективным активатором плазминогена, он не имеет сродства к фибрину [14]. Предшественником фермента является pro-uPA, который активируется плазмином [15]. Образование активной формы uPA происходит благодаря формированию комплекса uPAR-uPA, образующегося путем связывания uPA с рецептором uPAR на поверхности клетки [16].

Фибринолиз также активируется при участии бактериальных белков, стрептокиназы и стафилокиназы [17]. При этом, для длительного существования комплекса «стафилокиназа-плазминоген» необходим фибрин, так как при его отсутствии комплекс нейтрализуется альфа-2-антиплазмином [18]. Стрептокиназа и uPA не имеют сродство к фибрину, и потому способны активировать плазминоген в циркулирующей крови, но подвергаются быстрой инактивации [19].

Торможение фибринолиза

Параллельно с плазминогеном в крови функционируют ингибиторы, способные блокировать активацию фибринолитической системой на различных этапах. К важнейшим ингибиторам относятся ингибиторы активаторов плазминогена (PAI-1, PAI-2), α2-антиплазмин, α-2-макроглобулин, TAFI [5].

PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена 1-го типа) является основным ингибитором uPA и tPA и относится к семейству серпинов. Его концентрация в плазме крови низка и составляет около 0,4 нМ. Тем не менее, так как PAI-1 синтезируется в тромбоцитах, его локальная концентрация в тромбе может быть в 500 раз выше его концентрации в плазме крови, что предупреждает преждевременное рассасывание тромба [20].

PAI-1 способен быстро ингибировать свободный tPA, но связанный с фибрином tPA не подвергается его воздействию [21]. Для того, чтобы ингибировать связанный с фибрином tPA, PAI-1 также связывается с фибрином, что позволяет ему образовывать стабильные комплексы tPA/PAI-1, которые не способны растворить фибрин [22].

PAI-2, ингибитор активатора плазминогена второго типа, преимущественно образуется в плаценте, в связи с чем считается, что основное значение он имеет при беременности [23]. PAI-2 индуцируется после ишемического инсульта, однако, вероятно, не играет существенной роли во вторичном повреждении головного мозга, чем отличается от PAI-1. Так, в исследовании E.V. Griemert и соавт. (2019) у мышей с дефицитом PAI-2 объем инфаркта мозга был всего на 6% меньше, чем у здоровых мышей. В то же время, мыши с дефицитом PAI-1 показали уменьшение объема инфаркта на 31% в идентичных условиях [24].

α2-антиплазмин является прямым ингибитором плазмина. α2-антиплазмин образует связь с первым кринглом плазмина и формирует стабильные комплексы, что предотвращает формирование связи между плазмином и фибрином. Более того, α2-антиплазмин способен связывается с фибрином при участии фактора XIIIa, что делает фибриновый сгусток устойчивым к расщеплению плазмином [25]. Хотя α2-антиплазмин быстро ингибирует действие свободного плазмина, он оказывает слабое воздействие на уже связанный с фибрином плазмин [26]. В связи с этим плазмин в свободной форме в плазме крови имеет период полураспада менее 1 секунды и потому выполняет свою функцию преимущественно на поверхности

фибрина или клетки [27]. Это обеспечивает локальное протекание фибринолиза только в области образования тромба и предотвращает гиперфибринолиз.

При этом α2-антиплазмин способствует развитию микрососудистого тромбоза и усиливает экспрессию матриксной металлопротеиназы-9 [28]. Благодаря этим механизмам α2-антиплазмин способствует прогрессированию повреждения головного мозга при ишемическом инсульте, формированию геморрагических осложнений и отека [29] и также может быть одной из причин неэффективности реперфузионной терапии при использовании препаратов рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (r-tPA) [30].

Мыши с дефицитом α2-антиплазмина показали более успешное протекание фибринолиза при легочном тромбозе по сравнению с мышами с дефицитом PAI-1, что позволяет предположить, что α2-антиплазмин является основным фактором, способствующим устойчивости тромбов к фибринолизу [30]

α2-макроглобулин оказывает влияние на протекание фибринолиза при истощении запасов α2-антиплазмина. α2-макроглобулин является вторичным ингибитором и не способен полностью компенсировать снижение уровня α2-антиплазмина. Так, F. Leebeek и соавт. в 1990 году продемонстрировали четкую иерархию потребления у 35 пациентов, прошедших тромболитическую терапию,— α2-антиплазмин у данных пациентов потреблялся в первую очередь. α2-макроглобулин начинал потребляться только при снижении уровня α2-антиплазмин меньше 20% [31]. Важно отметить, что J. Weitz и соавт. в 1993 году обнаружили, что при снижении уровня α2-антиплазмина во время терапии фибринолитическими препаратами α2-макроглобулин не может предотвратить разрушение фибрина [32].

TAFI также является белком, регулирующим активацию плазминогена и процесс фибринолиза [33]. Под действием тромбина, комплекс тромбин-тромбомодулин и плазмина TAFI расщепляет лизиновые остатки с поверхности фибрина, тем самым лишая плазминоген сайтов связывания на фибрине, чем и способствует замедлению процесса образования плазмина [34].

Продукты деградации фибрина

Продукты деградации фибрина (ПДФ) оказывают сложное воздействие на фибринолиз, так как способны одновременно стимулировать и ингибировать этот процесс. Ранние и промежуточные ПДФ, к которым относятся высокомолекулярные продукты и фрагменты, такие как DDE-комплекс и DD, способствуют образованию плазмина и усиливают фибринолиз [35]. В то же время, эти же фрагменты могут ослаблять лизис сгустка и предотвращать ингибирование плазмина. При дальнейшей деградации фибрина стимулирующие эффекты ослабевают. Низкомолекулярные фрагменты, такие как фрагмент E, ингибируют фибринолиз [36]. Механизм заключается в конкурентных белок-белковых взаимодействиях, осуществляющихся на различных фрагментах

фибринового матрикса и проявляющихся различной способностью модулировать активность компонентов системы фибринолиза [37]. Важно отметить, что чем больше в кровотоке фрагментов фибрина, способных связывать плазмин, тем меньше его остается для дальнейшего разрушения тромба [38].

Нефибринолитические функции системы плазминоген/плазмин

Помимо фибринолиза, система плазминоген/плазмин выполняет в организме и другие функции.

Плазмин разрушает не только фибрин, но и фибриноген путём последовательного асимметричного расщепления. Budzynski и соавт. (1977) представили данные о том, что плазмин вызывает «2 асимметричных расщепления» в фибриногене: X → Y + D, затем Y → E + D, благодаря чему из одной молекулы фибриногена образуется две молекулы фрагмента D и одна молекулу фрагмента E [39]. Эта модель асимметричного расщепления была также подтверждена M. A. Lucas и соавт. в 1983 году [40].

Плазмин также воздействует на факторы V, VIII и XII. В частности, J. Hoover-Plower и соавт. (2010) утверждают, что *in vitro* плазмин демонстрирует способность плазмина расщеплять и инактивировать факторы V и VIII, однако также отмечают, что доказательства протекания этого процесса *in vivo* отсутствуют [41]. Активация XII фактора плазмином посредством протеолитического расщепления был описана G. Ewald и соавт. в 1995 году [42].

Однако массового разрушения факторов свёртывания и активации XII фактора плазмином не происходит, так как плазмин быстро ингибируется в кровотоке α2-антиплазмином.

Плазмин также разрушает фактор Виллебранда, хотя процессы, происходящие *in vivo* сложны. По данным K. Hamilton и соавт. плазмин расщепляет *in vitro* крупные формы фактора Виллебранда до более мелких форм [43]. В 2014 году C. Tersteeg и соавт. также продемонстрировали, что плазмин расщепляет мультимеры фактор Виллебранда, снижая их тромбогенность [44]. В 2017 году T. M. Brophy и соавт. обнаружили участок расщепления K1491-R1492 в линкере A1-A2 фактора Виллебранда [45]. Данные A. Federici и соавт. подтвердили деградацию фактора Виллебранда плазмином *in vivo* у пациентов с острым лейкозом, циррозом печени и панкреатитом [46].

Однако K. Hamilton и соавт. сообщили о парадоксальном нарастании фактора Виллебранда в 2–3 раза у пациентов, получавших стрептокиназу, несмотря на деградацию *in vitro*, что позволяет предположить, что компенсаторное высвобождение фактора Виллебранда из эндотелия происходит быстрее, чем деградация [43].

Плазминоген также влияет на иммуномодуляцию, клиренс белка, передачу сигналов клеткам и ремоделирование тканей. Так, плазмин удаляет неправильно свернутые белки и преобразует факторы роста в активные формы [47].

В онкологических процессах плазминоген способствует выживанию опухоли, метастазированию и формированию лекарственной устойчивости посредством передачи сигналов, опосредованных рецепторами [48].

Было идентифицировано более десятка структурно непохожих рецепторов плазминогена, экспрессируемых практически во всех типах клеток [49]. При участии этих рецепторы происходит образование плазмина на поверхности клеток.

K. A. Hajjar и соавт. разделили рецепторы по своей функции на рецепторы активации (на эндотелиальных клетках, клетках крови, нейрональных и опухолевых клетках) и рецепторы очистки (на гепатоцитах и макрофагах) [50]. Остается нерешенным вопрос, почему необходимы несколько рецепторов, а не один универсальный рецептор.

Особо примечательным является то, что эндотелиальные клетки обладают способностью связывать несколько миллионов молекул плазминогена на клетку, и эта способность может увеличиваться от трех до 20 раз в зависимости от различных раздражителей. K. Hajjar и соавт. обнаружили приблизительно 1,4 млн сайтов связывания на эндотелиальную клетку [51]. P. Ganz и соавт. сообщили о более высоких значениях в зависимости от типа сосудистого эндотелия. Так, артериальный и капиллярный эндотелий содержал около 4,1–4,2 млн сайтов связывания на клетку, в то время как венозный — 6,2–12,4 млн сайтов на клетку [52]. L. Miles и соавт. сообщили о еще более высоких оценках — приблизительно 18 миллионах сайтов связывания на клетку [53]. При этом связывание плазминогена вызывает ретракцию монослоя эндотелия, потерю межклеточных контактов и повышение проницаемости. Данные эффекты были обратимы и зависели от воздействия плазминогена на рецептор [54].

Рецепторы плазминогена обнаружены на поверхности тромбоцитов, моноцитов, но не на эритроцитах [55]. В отношении эритроцитов A. Raska и соавт. показали, что низкое количество эритроцитов способствует фибринолизу [56].

Плазминоген влияет на активность тромбоцитов, моноцитов через расположенные на них рецепторы. R. Medcalf и соавт. сообщает, что «почти все иммунные клетки содержат по крайней мере один из двенадцати рецепторов плазминогена» [47], а Charithani B. Keragala и соавт. подтверждает влияние плазминогена на активность клеток при связывании плазминогена с рецептором [57].

В своей работе F. Napolitano и соавт. показали, что при активации тромбоциты обеспечивают сайты связывания для фибринолитических ферментов на своей поверхности [58]. L. Chen и соавт. обнаружили, что Lys-плазминоген способствует ингибированию агрегации тромбоцитов тканевым активатором плазминогена [59]. Плазмин влияет на агрегацию тромбоцитов посредством медленного расщепления тромбиновых рецепторов PAR-4 [60]. A. Ishii-Watabe и соавт. (2000) продемонстрировали, что плазмин вызывает дегрануляцию тромбоцитов,

что приводит к высвобождению АДФ и усилению индуцированной плазмином агрегации тромбоцитов [61].

Однако вместе с тем плазмин способен оказывать ингибирующий эффект, а именно плазмин расщепляет тромбоцитарный гликопротеин IIb/IIIa и снижает связывание фибриногена и агрегацию тромбоцитов дозозависимым образом. B. Pasche и соавт. продемонстрировали, что воздействие плазмина на тромбоциты в плазме вызывает дозозависимое снижение максимального уровня связывания фибриногена и скорости агрегации. Исследователи обнаружили протеолитическое расщепление GPIIIa по связи lys444-pro445, которое происходило только в присутствии фибриногена в плазме [62].

Плазминоген регулирует также и иммунные реакции путем связывания рецепторов на клеточной поверхности с иммунными клетками, модулирует экспрессию цитокинов и активирует систему комплемента [47]. Система плазминоген/плазмин оказывает специфическое активирующее воздействие на моноциты. Активируя рецепторы на поверхности моноцитов, плазмин инициирует работу множественных сигнальных путей клетки, приводящих к индукции цитокинов: тканевого фактора и IL-1α, IL-1β, TNF-α, а также синтез мРНК этих протеинов [63]. При этом TNF-α и IL-1β увеличивают продукцию PAI-1 в эндотелиальных клетках на 300–400% [64]. Провоспалительные цитокины, включая IL-6 и TNF-α, повышают уровни циркулирующего PAI-1 во время протекания процесса воспаления [65].

Плазминоген не влияет на развитие атеросклероза напрямую, но косвенно принимает участие в атерогенезе и тромбообразовании. Длительное повышение уровня tPA в плазме свидетельствует о хроническом повреждении эндотелия. При этом повышенный уровень tPA в плазме крови связан с увеличением риска развития аортального стеноза [66].

Ранее предположение о влиянии системы плазминоген/плазмин на атеросклероз основывалось на корреляции, но в настоящее время генетические исследования установили прямую причинно-следственную связь [67]. Система плазминоген/плазмин непосредственно вовлечена в прогрессирование атеросклероза, что подтверждается многочисленными исследованиями на животных.

Q. Xiao и соавт. сообщили, что у мышей с дефицитом плазминогена, скрещенных с мышами с дефицитом аполипопротеина E, значительно ускорялось образование повреждений интимы по сравнению с мышами с дефицитом аполипопротеина E, что является прямым доказательством влияния плазминогена на заболевание сосудистой стенки [68]. При этом M. Kremen и соавт. сообщили, что снижение уровня плазминогена защищает от атеросклероза трансгенных мышей со сверхэкспрессией урокиназы, нацеленной на макрофаги [69].

Подводя итоги, можно сказать, что нарушение регуляции системы плазминоген/плазмин, по-видимому, влияет на прогрессирование атеросклеротической бляшки.

Заключение

Таким образом, система плазминоген/плазмин, помимо участия в фибринолизе, также участвует в фибриногенолизе, и обладает другими нефибринолитическими функциями, воздействуя на иммуномодуляцию, клиренс белка и онкогенез. Плазминоген и плазмин регулируют реакции посредством связывания рецепторов на клеточной поверхности, оказывая влияние на протекание физиологических и патофизиологических функций органов и систем.

Организм человека представляет собой сложный биохимический механизм, функции которого невозможно рассматривать отдельно друг от друга. Воздействие на одно его звено влечёт за собой изменения и в других органах и системах. Изменения в системе плазминоген/плазмин могут повлечь за собой и другие системные эффекты. Применение тромболитической терапии потенциально может оказывать более комплексное воздействие на организм.

Также представляется перспективным изучение воздействия компонентов данной системы на физиологические функции тромбоцитов, поскольку активность системы плазминоген/плазмин может оказывать влияние на терапию препаратами, подавляющими тромбоцитарную агрегацию.

Литература

1. Гуцол Л.О., Егорова И.Э., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Дмитриева Л.А. Фибринолиз: современный взгляд, патология, диагностика. Байкальский медицинский журнал. 2025;4(3):12–30
2. Kwaan HC, Mazar AP. Biologic role of the plasminogen-plasmin system: thrombolysis, bleeding, and beyond. Semin Thromb Hemost. 2013 Jun;39(4):327–8. doi: 10.1055/s-0033–1343616.
3. Литвинов Р.И. Молекулярные механизмы и клиническое значение фибринолиза // Казанский мед.ж.. 2013. № 5. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnye-mehanizmy-i-klinicheskoe-znachenie-fibrinoliza.
4. Hunt B. et al., 1996 https://doi.org/10.1136/jcp.49.12.958.
5. Батищева Г.А., Болотских В.И., Чернов Ю.Н., Жданов А.И., Сомова М.Н., Гончарова Н.Ю., Исаев А.В. Лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, в схемах и таблицах: учебное пособие,— Воронеж, 2019–70 с.
6. Cramer DAT, Yin V, Caval T, Franc V, Yu D, Wu G, Lloyd G, Langendorf C, Whisstock JC, Law RHP, Heck AJR. Proteoform-Resolved Profiling of Plasminogen Activation Reveals Novel Abundant Phosphorylation Site and Primary N-Terminal Cleavage Site. Mol Cell Proteomics. 2024 Jan;23(1):100696. doi: 10.1016/j.mcpro.2023.100696.
7. Wiman B, Lijnen HR, Collen D. On the specific interaction between the lysine-binding sites in plasmin and complementary sites in alpha2-antiplasmin and in fibrinogen. Biochim Biophys Acta. 1979 Jul 25;579(1):142–54. doi: 10.1016/0005–2795(79)90094–1.
8. Pirie-Shepherd SR, Jett EA, Andon NL, Pizzo SV. Sialic acid content of plasminogen 2 glycoforms as a regulator of fibrinolytic activity. Isolation, carbohydrate analysis, and kinetic characterization of six glycoforms of plasminogen. J Biol Chem. 1995 Mar 17;270(11):5877–81. doi: 10.1074/jbc.270.11.5877
9. Lam T, Medcalf RL, Cloud GC, Myles PS, Keragala CB. Tranexamic acid for haemostasis and beyond: does dose matter? Thromb J. 2023 Sep 12;21(1):94. doi: 10.1186/s12959–023–00540–0
10. Law RH, Caradoc-Davies T, Cowieson N, Horvath AJ, Quek AJ, Encarnacao JA, Steer D, Cowan A, Zhang Q, Lu BG, Pike RN, Smith AI, Coughlin PB, Whisstock JC. The X-ray crystal structure of full-length human plasminogen. Cell Rep. 2012 Mar 29;1(3):185–90. doi: 10.1016/j.celrep.2012.02.012
11. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. 2015 Jan;29(1):17–24. doi: 10.1016/j.blre.2014.09.003.

12. Айсина Р.Б., Мухаметова Л.И. Структура и функции системы плазминоген/плазмин. Биоорганич. химия. 2014; 40 (6): 642–657. DOI: 10.7868/S0132342314060025)
13. Кугаевская Е.В., Гуреева Т.А., Тимошенко О.С., Соловьева Н.И. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор) // Общая реаниматология. 2018. № 6. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-aktivatora-plazminogena-urokinaznogo-tipa-v-norme-i-pri-zhizneugrozhayuschih-protsessah-obzor
14. De Simone I., Roest M., Wolberg A.S., de Laat B., Huskens D. (2023). A Novel Plasminogen Activator Anti-Fibrin-uPA Increases the Sensitivity of the Plasmin Generation Assay to Therapeutic Target PAI-1. Blood, 142(Supplement 1), 5464–5464. https://doi.org/10.1182/blood-2023–181509
15. Petersen, L.C. (1997). Kinetics of Reciprocal Pro-Urokinase/Plasminogen Activation. European Journal of Biochemistry, 245(2), 316–323. https://doi.org/10.1111/j.1432–1033.1997.00316.x
16. Mahmood N., Mihalcioiu C., Rabbani S.A. (2018). Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. Frontiers in Oncology, 8. https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00024
17. Kaur P., Sethi D., Hade M.D., Kaur J., Dikshit K.L. (2023). C-terminal lysine residues enhance plasminogen activation by inducing conformational flexibility and stabilization of activator complex of staphylokinase with plasmin. Archives of Biochemistry and Biophysics, 743, 109671. https://doi.org/10.1016/j.abb.2023.109671
18. Lijnen HR, Van Hoef B, De Cock F, Okada K, Ueshima S, Matsuo O, Collen D. On the mechanism of fibrin-specific plasminogen activation by staphylokinase. J Biol Chem. 1991 Jun 25;266(18):11826–32
19. Longstaff C, Williams S, Thelwell C. Fibrin binding and the regulation of plasminogen activators during thrombolytic therapy. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2008 Jul;6(3):212–23. doi: 10.2174/187152508784871945
20. Longstaff C, Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. J Thromb Haemost. 2015 Jun;13 Suppl 1: S98–105. https://doi.org/10.1111/jth.12935
21. Chmielewska J, Rånby M, Wiman B. Evidence for a rapid inhibitor to tissue plasminogen activator in plasma. Thromb Res. 1983 Aug 1;31(3):427–36. doi: 10.1016/0049–3848(83)90407–3.
22. Wagner OF, de Vries C, Hohmann C, Veerman H, Pannekoek H. Interaction between plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) bound to fibrin and either tissue-type plasminogen activator (t-PA) or urokinase-type plasminogen activator (u-PA). Binding of t-PA/PAI-1 complexes to fibrin mediated by both the finger and the kringle-2 domain of t-PA. J Clin Invest. 1989 Aug;84(2):647–55
23. Astedt B, Lindoff C, Lecander I. Significance of the plasminogen activator inhibitor of placental type (PAI-2) in pregnancy. Semin Thromb Hemost. 1998;24(5):431–5. doi: 10.1055/s-2007–996035
24. Griemert EV, Recarte Pelz K, Engelhard K, Schäfer MK, Thal SC. PAI-1 but Not PAI-2 Gene Deficiency Attenuates Ischemic Brain Injury After Experimental Stroke. Transl Stroke Res. 2019 Aug;10(4):372–380. doi: 10.1007/s12975–018–0644–9
25. Sakata Y, Aoki N. Cross-linking of alpha 2-plasmin inhibitor to fibrin by fibrin-stabilizing factor. J Clin Invest. 1980 Feb;65(2):290–7. doi: 10.1172/JCI109671
26. Wiman B, Collen D. On the kinetics of the reaction between human antiplasmin and plasmin. Eur J Biochem. 1978 Mar 15;84(2):573–8. doi: 10.1111/j.1432–1033.1978.tb12200.x
27. Sun M, Hao Pontius MH, Yang S, Pendekanti T, Raghunathan S, Shavit JA, Sen Gupta A. Direct delivery of plasmin using clot-anchoring thrombin-responsive nanoparticles for targeted fibrinolytic therapy. J Thromb Haemost. 2023 Apr;21(4):983–994. doi: 10.1016/j.jtha.2022.11.037.
28. Reed GL, Houng AK, Wang D. Microvascular thrombosis, fibrinolysis, ischemic injury, and death after cerebral thromboembolism are affected by levels of circulating α2-antiplasmin. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014 Dec;34(12):2586–93. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304530
29. Houng AK, Wang D, Reed GL. Reversing the deleterious effects of α2-antiplasmin on tissue plasminogen activator therapy improves outcomes in experimental ischemic stroke. Exp Neurol. 2014 May;255:56–62. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.02.009
30. Singh S., Saleem S., Reed G.L. (2020). Alpha2-Antiplasmin: The Devil You Don't Know in Cerebrovascular and Cardiovascular Disease. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 7. https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.608899
31. Leebeek FW, Kluft C, Knot EA, Los P, Cohen AF, Six AJ. Plasmin inhibitors in the prevention of systemic effects during thrombolytic therapy: specific role of the plasminogen-binding form of alpha 2-antiplasmin. J Am Coll Cardiol. 1990 May;15(6):1212–20. doi: 10.1016/s0735–1097(10)80003–8
32. Weitz JI, Leslie B, Hirsh J, Klement P. Alpha 2-antiplasmin supplementation inhibits tissue plasminogen activator-induced fibrinogenolysis and bleeding with little effect on thrombolysis. J Clin Invest. 1993 Apr;91(4):1343–50. doi: 10.1172/JCI116335
33. Urano T., Castellino F.J., Suzuki Y. Regulation of plasminogen activation on cell surfaces and fi brin. J. Thromb. Haemost. 2018;16(8):1487–1497. DOI:10.1111/jth.14157

34. Nesheim M., Bajzar L. The discovery of TAFI. J. Thromb. Haemostasis. 2005;3(10):2139–2146. 7836.2005.01280.x
35. Gerdin B., Saldeen T. (1978). Effect of fibrin degradation products on microvascular permeability. Thrombosis Research, 13(6), 995–1006. https://doi.org/10.1016/0049–3848(78)90228–1
36. Khavkina L.S., Rozenfeld M.A., Leonova V.B. (1995). Mechanism of inhibition of fibrinolysis and fibrinogenolysis by the end fibrinogen degradation products. Thrombosis Research, 78(2), 173–187. https://doi.org/10.1016/0049–3848(95)00045–3
37. Weitz J.I., Leslie B., Ginsberg J. (1991). Soluble fibrin degradation products potentiate tissue plasminogen activator-induced fibrinogen proteolysis. Journal of Clinical Investigation, 87(3), 1082–1090. https://doi.org/10.1172/jci115069
38. Житкова Ю.В., Айсина Р.Б., Варфоломеев С.Д. Кинетика лизиса фибрина плазмином: ингибирование продуктами деградации фибрина. Биоорганическая химия, 1996, том 22, № 12, с. 911–915 УДК
39. Budzynski A.Z., Marder V.J. (1977). Degradation Pathway of Fibrinogen by Plasmin. Thrombosis and Haemostasis, 38(04), 0793–0800. https://doi.org/10.1055/s-0038–1651898
40. Lucas M.A., Fretto L.J., McKee P.A. (1983). The relationship of fibrinogen structure to plasminogen activation and plasmin activity during fibrinolysis*. Annals of the New York Academy of Sciences, 408(1), 71–91. https://doi.org/10.1111/j.1749–6632.1983.tb23235.x
41. Hoover-Plow (2010). Does plasmin have anticoagulant activity? Vascular Health and Risk Management, 199. https://doi.org/10.2147/vhrm.s9358.
42. Ewald G.A., Eisenberg P.R. (1995). Plasmin-Mediated Activation of Contact System in Response to Pharmacological Thrombolysis. Circulation, 91(1), 28–36. https://doi.org/10.1161/01.cir.91.1.28
43. Hamilton K.K., Fretto L.J., Grierson D.S., McKee P.A. (1985). Effects of plasmin on von Willebrand factor multimers. Degradation in vitro and stimulation of release in vivo. Journal of Clinical Investigation, 76(1), 261–270. https://doi.org/10.1172/jci111956
44. Tersteeg C., de Maat S., De Meyer S.F., Smeets M.W.J., Barendrecht A.D., Roest M., Pasterkamp G., Fijnheer R., Vanhoorelbeke K., de Groot Philip G., Maas C. (2014). Plasmin Cleavage of von Willebrand Factor as an Emergency Bypass for ADAMTS13 Deficiency in Thrombotic Microangiopathy. Circulation, 129(12), 1320–1331. https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.006727
45. Brophy T.M., Ward S.E., McGimsey T.R., Schneppenheim S., Drakeford C., O'Sullivan J.M., Chion A., Budde U., O'Donnell J.S. (2017). Plasmin Cleaves Von Willebrand Factor at K1491-R1492 in the A1–A2 Linker Region in a Shear- and Glycan-Dependent Manner In Vitro. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 37(5), 845–855. https://doi.org/10.1161/atvbaha.116.308524
46. Federici A., Berkowitz S., Lattuada A., Mannucci P. (1993). Degradation of von Willebrand factor in patients with acquired clinical conditions in which there is heightened proteolysis. Blood, 81(3), 720–725. https://doi.org/10.1182/blood.v81.3.720.720
47. Medcalf RL, Keragala CB. Fibrinolysis: A Primordial System Linked to the Immune Response. Int J Mol Sci. 2021 Mar 26;22(7):3406. doi: 10.3390/ijms22073406
48. Heissig B, Salama Y, Osada T, Okumura K, Hattori K. The Multifaceted Role of Plasminogen in Cancer. Int J Mol Sci. 2021 Feb 25;22(5):2304. doi: 10.3390/ijms22052304
49. Plow EF, Doeuvre L, Das R. So many plasminogen receptors: why? J Biomed Biotechnol. 2012;2012:141806. doi: 10.1155/2012/141806
50. Hajjar, K. A. (1995). Cellular Receptors in the Regulation of Plasmin Generation. Thrombosis and Haemostasis, 74(01), 294–301. https://doi.org/10.1055/s-0038–1642693
51. Hajjar K.A., Harpel P.C., Jaffe E.A., Nachman R.L. (1986). Binding of plasminogen to cultured human endothelial cells. Journal of Biological Chemistry, 261(25), 11656–11662. https://doi.org/10.1016/s0021–9258(18)67293-x
52. Ganz P.R., Dupuis D., Dudani A.K., Hashemi S. (1991). Characterization of plasminogen binding to human capillary and arterial endothelial cells. Biochemistry and Cell Biology, 69(7), 442–448. https://doi.org/10.1139/o91–067
53. Miles L., Levin E., Plescia J., Collen D., Plow E. (1988). Plasminogen receptors, urokinase receptors, and their modulation on human endothelial cells. Blood, 72(2), 628–635. https://doi.org/10.1182/blood.v72.2.628.628
54. Conforti G., Dominguez-Jimenez C., Ronne E., Hoyer-Hansen G., Dejana E. (1994). Cell-surface plasminogen activation causes a retraction of in vitro cultured human umbilical vein endothelial cell monolayer. Blood, 83(4), 994–1005. https://doi.org/10.1182/blood.v83.4.994.994
55. Miles L.A., Plow E.F. (1987). Receptor Mediated Binding of the Fibrinolytic Components, Plasminogen and Urokinase, to Peripheral Blood Cells. Thrombosis and Haemostasis, 58(03), 936–942. https://doi.org/10.1055/s-0038–1646019
56. Raska A., Kálmán K., Egri B., Csikós P., Beinrohr L., Szabó L., Tenekedjiev K., Nikolova N., Longstaff C., Roberts I., Kolev K., Wohner N. (2024). Synergism of red blood cells and tranexamic acid in the inhibition of fibrinolysis. Journal

of Thrombosis and Haemostasis, 22(3), 794–804. https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.11.009
57. Keragala C. B., Medcalf R. L. (2021). Plasminogen: an enigmatic zymogen. Blood, 137(21), 2881–2889. https://doi.org/10.1182/blood.2020008951
58. Napolitano F., Montuori N. (2022). Role of Plasminogen Activation System in Platelet Pathophysiology: Emerging Concepts for Translational Applications. International Journal of Molecular Sciences, 23(11), 6065. https://doi.org/10.3390/ijms23116065
59. Chen L. Y., Mehta J. L. (1994). Lys-and Glu-plasminogen potentiate the inhibitory effect of recombinant tissue plasminogen activator on human platelet aggregation. Thrombosis Research, 74(6), 555–563. https://doi.org/10.1016/0049–3848(94)90213–5
60. Quinton T. M., Kim S., Derian C. K., Jin J., Kunapuli S. P. (2004). Plasmin-mediated Activation of Platelets Occurs by Cleavage of Protease-activated Receptor 4. Journal of Biological Chemistry, 279(18), 18434–18439. https://doi.org/10.1074/jbc.m401431200
61. Ishii-Watabe A., Uchida E., Mizuguchi H., Hayakawa T. (2000). On the mechanism of plasmin-induced platelet aggregation. Biochemical Pharmacology, 59(11), 1345–1355. https://doi.org/10.1016/s0006–2952(00)00279–3
62. Pasche B., Ouimet H., Francis S., Loscalzo J. (1994). Structural changes in platelet glycoprotein IIb/IIIa by plasmin: determinants and functional consequences. Blood, 83(2), 404–414. https://doi.org/10.1182/blood.v83.2.404.404
63. Syrovets T, Jendrach M, Rohwedder A, Schüle A, Simmet T. Plasmin-induced expression of cytokines and tissue factor in human monocytes involves AP-1 and IKKbeta-mediated NF-kappaB activation. Blood. 2001 Jun 15;97(12):3941–50. doi: 10.1182/blood.v97.12.3941
64. Schleef RR, Bevilacqua MP, Sawdey M, Gimbrone MA Jr, Loskutoff DJ. Cytokine activation of vascular endothelium. Effects on tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor. J Biol Chem. 1988 Apr 25;263(12):5797–803
65. Chen Z., Shen Y., Xue Q., Lin B. W., He X. Y., Zhang Y. B., Yang Y., Shen W. F., Liu Y. H., Yang K. (2020). Clinical Relevance of Plasma Endogenous Tissue-Plasminogen Activator and Aortic Valve Sclerosis: Performance as a Diagnostic Biomarker. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 7. https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.584998
66. Morrow GB, Whyte CS, Mutch NJ. A Serpin With a Finger in Many PAIs: PAI-1's Central Function in Thromboinflammation and Cardiovascular Disease. Front Cardiovasc Med. 2021 Apr 16;8:653655. doi: 10.3389/fcvm.2021.653655

67. Carmeliet P, Collen D. Gene targeting and gene transfer studies of the plasminogen/plasmin system: implications in thrombosis, hemostasis, neointima formation, and atherosclerosis. FASEB J. 1995 Jul;9(10):934–8. doi: 10.1096/fasebj.9.10.7615162
68. Xiao Q., Danton M. J. S., Witte D. P., Kowala M. C., Valentine M. T., Bugge T. H., Degen J. L. (1997). Plasminogen deficiency accelerates vessel wall disease in mice predisposed to atherosclerosis. Proceedings of the National Academy of Sciences, 94(19), 10335–10340. https://doi.org/10.1073/pnas.94.19.10335
69. Kremen M., Krishnan R., Emery I., Hu J. H., Slezicki K. I., Wu A., Qian K., Du L., Plawman A., Stempien-Otero A., Dichek D. A. (2008). Plasminogen mediates the atherogenic effects of macrophage-expressed urokinase and accelerates atherosclerosis in apoE-knockout mice. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105(44), 17109–17114. https://doi.org/10.1073/pnas.0808650105

МЕКСИДОЛ®.

ГРАНИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ



Оригинальный мультимодальный нейропротектор

ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ В ОБЛАСТИ ТЕРАПИИ:[1-4]

- хронической ишемии мозга
- инсульта
- лёгкого (умеренного) когнитивного расстройства
- синдрома вегетативной дисфункции (СВД)
- синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ)
- глаукомы

1. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг. ЛП №(000086)-(РГ-RU) от 08.03.2026. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг. ЛП №(000086)-(РГ-RU) от 21.01.2025. Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл. ЛП №(000010)-(РГ-RU) от 06.04.2026
2. Шмидт Н.А., Оглоев А.Р., Рахимбаева Г.С., Пургуева Г.С., Хасьянова Д.Р., Соловьева Э.Ю., Мельникова Е.В., Лимаревский С.Н., Машин В.В., Лазова Н.В., Поверденова И.Е., Чугрина С.Г., Атафьева А.С., Решковская Л.В. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии препаратом этилметилгидроксипиридина сукцината пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (МИР). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2025;125(8 вып. 2):40–63. https://doi.org/10.17116/jnevro202512508240
3. Федин А.И., Захаров О.В., Ганашим М.М., Чуканова Е.И., Маджидова Е.Л., Шепанкевич Л.А., Остроумова О.Д. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7–15. https://doi.org/10.17116/jnevro202112111 7
4. Завьялова Н.Н., Суворинова Н.Ю., Батышева Т.Т., Ганнова О.В., Платонова А.Н., Гайнетдинова Д.Д., Левитина Е.В., Машин В.В., Вакуров И.Н., Максимова Н.Е. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Мексидол в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей (МЕГА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(4):75–86. https://doi.org/10.17116/jnevro202212204175

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.
ООО «Вектор Фарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов, д. 2, этаж 16, комната 31, тел.: +7 (495) 926 47 60

ВЕКТОРФАРМ

Российское научное медицинское
общество терапевтов (РНМОТ)
приглашает специалистов
принять участие в

РНМОТ

Научно-практической Олимпиаде
Медицина будущего:
30
лет
достижений
и новых горизонтов

Об Олимпиаде
Экспертный совет
Условия участия
Регистрация

ВЕКТОРФАРМ
Навигатор здоровой жизни
при поддержке ООО «НПК «Фармасофт»
ФАРМАСОФТ
БЕРЕЖЕМ НАСТОЯЩЕЕ, СОЗДАЕМ БУДУЩЕЕ
МЕКСИДОЛ®

МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА И СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М. Д. Чан[1], А. Н. Ясаманова[2], С. А. Иконникова[2, 3], Н. А. Павлов[2, 4], А. А. Гудкова[2, 4]

[1] — Военный госпиталь № 175, Хошимин, СР Вьетнам
[2] — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия
[3] — ГБУЗ Городская клиническая больница № 31 им. акад. Г. М. Савельевой ДЗМ, Москва, Россия
[4] — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

Фактор фон Виллебранда (ФФВ) — гемостатический мультимерный гликопротеин, участвующий в процессе адгезии тромбоцитов при повреждении эндотелия сосуда и в образовании тромбоцитарного тромба. Он связывается с фактором VIII и защищает его от протеолиза, а незащищенный — нестабилен и подвергается быстрому разрушению. Патологические кровотечения могут развиваться при недостатке или дисфункции ФФВ, при этом при повышении его активности повышается риск развития артериальных тромбозов [1].

ФФВ вырабатывается преимущественно эндотелиальными клетками и депонируется в эндотелиальных тельцах Вейбеля – Паладе. Молекулы ФФВ накапливаются в эндотелии и затем претерпевают мультимеризацию. Кроме эндотелиальных клеток в синтезе ФФВ принимают участие мегакариоциты. Синтезированный ФФВ также накапливается внутри α-гранул тромбоцитов (до 15–20%). ФФВ тромбоцитов не оказывает существенного влияния на его концентрацию в плазме крови, содержит существенно меньше N-гликанов и хуже соединяется с рецептором GPIbα [2]. Тромбоцитарный ФФВ выполняет основную функцию и при связывании тромбоцитов с коллагеном. Однако в отличие от эндотелиального, он не принимает непосредственного участия в формировании артериальных тромбов. Помимо эндотелиальных клеток и мегакариоцитов, ФФВ способны продуцировать онкологические клетки, такие как клетки меланомы, опухоли легкого, толстой кишки и предстательной железы. [3].

Структура ФФВ сложна: он состоит из различного количества доменов, которые посредством полимеризации образуют высокомолекулярные мультимеры (рис. 1). Активность ФФВ связана с большим количеством доменов [4]. В связи с чем высокомолекулярные мультимеры принимают участие в клеточной адгезии. В то время как мультимеры меньшего размера связаны с траспортировкой фактора свёртываемости VIII.

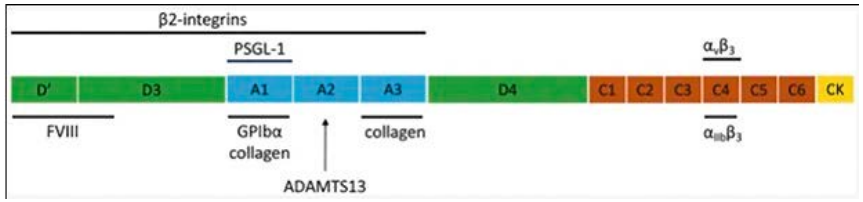


Рис. 1. Доменная структура фактора фон Виллебранда и основные участки взаимодействия. Проведена доменная структура фактора фон Виллебранда и указаны наиболее важные взаимодействия, связанные с воспалением и гемостазом (Denorme F. et al., 2019)

Домен A1 активируется при высокой скорости сдвига крови в мелких артериях, артериолах и в местах стеноза сосуда и обеспечивает адгезию ФФВ с гликопротеиновым комплексом GPIb-V–IX тромбоцитов, а также обеспечивает связывание с коллагенами типов I, IV, VI и гепарином. При соединении с коллагеном, ФФВ способствует присоединению тромбоцитов к измененному участку эндотелия сосуда путем образования адгезивного мостика. [5]. Ослабление активности ADAMTS-13 связано с доменом A2, который обеспечивает распад ФФВ благодаря его связи с металлопротеазой. Домен A3 необходим для связывания ФФВ с коллагеном I и III типов, обнажающимися при дисфункции эндотелия. Связь с тромбоцитами осуществляется через домен C4, который имеет сайты связывания с рецепторами тромбоцитарного интегрина αIIbβ3 (GPIIb/IIIa).

При соединении с ФФВ тромбоциты активируются и выделяют из гранул тромбоцитов коллаген и аденозиндифосфат (АДФ), что приводит к последующему усилению активации тромбоцитов [5].

Домен D´D3 обеспечивает связь с фактором свертывания VIII, что способствует его защите от распада системой протеинов C и S [6]. При физиологической норме весь VIII фактор связан с ФФВ, при этом дефицит ФФВ часто приводит к развитию вторичного дефицита фактора VIII [7]. Для достаточного содержания в крови фактора VIII необходим значительный уровень ФФВ, что, в свою очередь, важно для более высокого риска тромботических осложнений [8, 9].

ФФВ образует в крови две формы — активная и неактивная. Данные формы связаны со скоростью сдвига. В физиологических условиях при минимальных скоростях сдвига, которые характерны для вен и крупных артерий, ФФВ остается в неактивной форме и не взаимодействует с тромбоцитами [10]. И, напротив, при высоких скоростях сдвига в мелких артериях, артериолах и в местах значительного стеноза артерии и при повреждении эндотелия ФФВ разворачивается и переходит в активное состояние. Активный ФФВ обнажает домены с сайтами связывания для GPIb рецепторов тромбоцитов и увеличивает количество тромбоцитов, участвующих в адгезии, а также служит субстратом для металлопротеазы

ADAMTS-13, которая расщепляет гигантские мультимеры ФФВ на мультимеры меньшего размера, что уменьшает его гемостатическую активность [11].

ADAMTS-13 также может взаимодействовать с фактором фон Виллебранда, даже если он находится в глобулярной конфигурации, что приводит к образованию комплексов ФФВ-ADAMTS-13 в плазме крови [12]. Кроме ADAMTS-13 на активность ФФВ воздействуют также такие протеазы, как плазмин, который также расщепляет мультимеры ФФВ [13].

Быстрая секреция ФФВ осуществляется при выделении ФФВ из телец Вейбеля — Паладе при участии тромбина, фибрина, плазмина, АДФ и факторов воспаления — гистамина, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли.

ФФВ вступает в контакт с коллагеном эндотелиальных клеток, что вызывает конформационные изменения, необходимые для связывания с гликопротеином Ib тромбоцитов. Этот процесс инициирует серию внутриклеточных сигнальных реакций, приводящих к активации тромбоцитов [14]. Рецептор GPIIb/IIIa взаимодействует с фибриногеном и с ФФВ, поддерживая агрегацию тромбоцитов. При дисфункции эндотелия крупного сосуда ФФВ может проникать в него, депонироваться и взаимодействовать с клетками субэндотелия, что приводит к пролиферации и утолщению интимы [5].

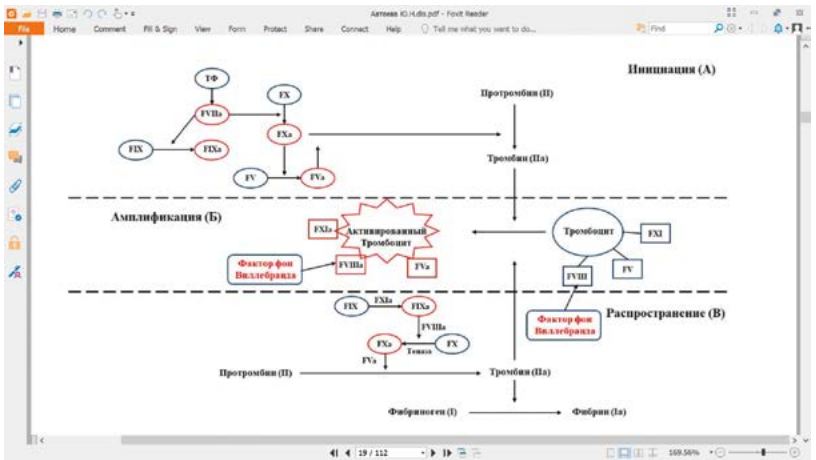


Рис. 2. «Клеточная» модель гемостаза [6]

Определение концентрации ФФВ в плазме крови, а именно выявление антигена ФФВ, чаще всего осуществляется методом иммуноферментного анализа (ИФА). Этот метод базируется на специфической реакции между антигеном и антителом. С помощью ИФА можно определить концентрацию ФФВ в образце, однако данный метод не позволяет оценить функциональное состояние фактора.

Наибольшую роль при оценке активности ФФВ играет анализ агрегации тромбоцитов на ристоцетин, который способствует переходу мультимера ФФВ в активную форму, способствуя взаимодействию рецепторов GPIb тромбоцитов с доменом A1 этого фактора [4]. Измерение агглютинации тромбоцитов осуществляется с использованием агрегометра.

Лабораторные методы имеют существенное ограничение, заключающееся в их недостаточной точности в воспроизведении физиологических процессов гемодинамики, связанных с адгезией и агрегацией тромбоцитов [15].

Уровень ФФВ в крови служит подтверждённым на уровне патофизиологии, в экспериментальных и клинических условиях индикатором дисфункции эндотелия. Этот показатель позволяет выявить и оценить нарушения «работы» эндотелия.

Факторы риска сосудистых заболеваний мозга и ФФВ

Группа крови

В последнее время появился ряд работ, подтверждающих гипотезу о том, что группа крови оказывает количественное и качественное воздействие на ФФВ, что затрудняет проведение различий между здоровыми людьми с низким его уровнем и лицами с умеренным его содержанием [16].

Возраст

В процессе изучения системы гемостаза у новорожденных было обнаружено, что в этот период активность ADAMTS-13 снижена, в то время как уровень ФФВ в плазме существенно превышает показатели взрослых. Со временем уровень ФФВ постепенно снижается и к шести месяцам достигает значений, характерных для взрослых. В обычных условиях у здоровых младенцев дисбаланс между ФФВ и металлопротеиназой ADAMTS-13 не вызывает тромбозов. Однако при наличии дополнительных факторов риска, например, гипоксии или сепсиса, вероятность тромбообразования может повышаться [17, 18].

С возрастом уровень ФФВ в плазме крови увеличивается на 1–2% ежегодно, тогда как активность металлопротеиназы ADAMTS-13, наоборот, снижается. Снижение концентрации ФФВ наблюдается при наследственном дефиците этого белка (как количественном, так и качественном), а также при гипотиреозе, системной красной волчанке и других аутоиммунных патологиях.

ФФВ повышен у пациентов с сахарным диабетом, дислипидемией типов IIa и IIb, у курильщиков по сравнению с людьми без этих факторов. Также его концентрация возрастает в послеоперационный период, при наличии опухолей, беременности и гемолитической анемии [19].

ФФВ в плазме крови значительно возрастает при адренергическом стрессе, образовании тромбина или после введения десмопрессина. Повышение ФФВ в плазме во время ишемического повреждения миокарда служит независимым

фактором риска неблагоприятного исхода у пациентов. Высокие уровни ФФВ коррелируют с тяжестью артериальной гипертензии.

Участие ФФВ в патогенезе атеросклероза

Взаимодействие тромбоцитов и эндотелиальных клеток играет ключевую роль в развитии атеросклероза, поскольку они могут влиять на этот процесс через избыточную выработку ФФВ. Однако на данный момент нет окончательных доказательств того, что ФФВ однозначно участвует в атерогенезе [20].

В эндотелиальных клетках животных с атеросклеротическими изменениями было зафиксировано значительное повышение числа телец Вайбеля — Паладе, содержащих ФФВ. Окисленные липопротеины низкой плотности, способствующие развитию атеросклероза, активировали процесс экзоцитоза телец Вейбеля — Паладе и выброс фактора фон Виллебранда в системный кровоток. ЛПВП и их главный аполипопротеин АпоА-I способны проявлять антикоагулянтные свойства, подавляя секрецию ФФВ и блокируя его взаимодействие с сосудистой стенкой [21]. ФФВ также непосредственно стимулировал пролиферацию гладкомышечных клеток, которые являются ключевым элементом атеросклеротических бляшек [22].

ADAMTS-13 косвенно влияет на атеросклероз, разрушая сверхкрупные мультимеры ФФВ. Эти мультимеры могут способствовать привлечению макрофагов и нейтрофилов к воспаленной атеросклеротической бляшке, что может оказывать защитное действие на развитие атеросклероза. Однако не было однозначно доказано, что дефицит ФФВ защищает от развития атеросклероза у человека. Исследования, основанные на аутопсиях, показали, что даже у пациентов с врожденным дефицитом ФФВ, при котором этот фактор вообще не синтезируется, атеросклероз все же развивается [23].

Атеросклеротическая бляшка проходит несколько этапов развития, которые сопровождаются рядом осложнений, таких как кровоизлияние и/или тромбоз [24]. Размер атеросклеротической бляшки и степень сужения просвета сосуда могут значительно варьироваться, независимо от характеристик внутренней структуры бляшки. При эрозии интимы с последующим развитием тромбоза, которое может быть при всех разновидностях атеросклеротического поражения артерий, уровень ФФВ в крови был достоверно выше по сравнению с пациентами, у которых отсутствовали ангиографические маркеры дестабилизации бляшки [25].

В зонах, где риск атеросклероза повышен из-за меньшего сдвигающего напряжения, клетки эндотелия утрачивают свою вытянутую структуру, что приводит к снижению экспрессии защитного фактора транскрипции KLF2. Этот фактор регулирует длину секретируемого ФФВ и уменьшает содержание в тельцах Вейбеля — Паладе веществ, способствующих дестабилизации эндотелия, таких как ангиопоэтин-2 и провоспалительные молекулы [26].

Общепризнанные факторы риска, такие как атеросклероз, курение, гипертония, диабет и стресс, могут влиять на развитие заболеваний через повышение уровня ФФВ.

ФФВ и воспаление

В последние десятилетия было установлено, что множество компонентов системы гемостаза, включая ФФВ и тромбоциты, участвуют в воспалительных реакциях, создавая сложные взаимосвязи между гемостазом, тромбообразованием и воспалительными процессами [27].

Ранее предполагалось, что ФФВ может быть одним из белков, участвующих в острейшем периоде воспалительного процесса. ФФВ функционирует как молекула клеточной адгезии и играет ключевую роль в миграции лейкоцитов в область повреждения.

Помимо связывания с лейкоцитами, ФФВ также может образовать комплекс ФФВ-тромбоцит-лейкоцит и входить в состав нейтрофильных внеклеточных сетей. В результате сеть, в которую попадают как тромбоциты, так и лейкоциты, способствует образованию тромбов, а также поддержанию воспаления. При этом у пациентов с системным воспалением наблюдается снижение активности ADAMTS-13, то есть воспаление может потенциально активировать тромбоз, вызывая выраженный дисбаланс между ФФВ и ADAMTS-13 [23].

ФФВ и инсульт

В экспериментах на мышах было установлено, что дефицит ФФВ способствует значительному снижению частоты ишемического инсульта (ИИ) и улучшению функционального исхода. У мышей с дефицитом ADAMTS-13 развились более крупные инфаркты головного мозга и худшие неврологические исходы, тогда как инфузия рекомбинантного ADAMTS-13 была способна ослабить ишемическое повреждение головного мозга.

Высокий уровень ФФВ связан с отрицательным клиническим исходом у пациентов с ИИ [28]. Однако не повышение ФФВ вызывает ИИ, а ИИ приводит к повышению ФФВ [29, 30].

Значимых изменений между кардиоэмболическим и атеротромботическим патогенетический вариантом ИИ не установлено [31]. Определена роль ФФВ не только в качестве фактора риска развития инсульта, но и в качестве предиктора исхода, степени функционального восстановления пациента, что объяснялось лучшей реперфузией области ишемии у пациентов с низким уровнем ФФВ, а, следовательно, с низкой опасностью тромбообразования [26].

Высокая активность ФФВ связана с неблагоприятными клинико-нейровизуализационными характеристиками геморрагического инсульта (ГИ), выраженным неврологическим дефицитом, угнетением сознания, большим объемом и увеличением в динамике гематомы. Увеличение ФФВ к концу второй

недели заболевания отражает прогрессирующее усиление эндотелиальной дисфункции. Интересно, что повышенная активность ФФВ и сниженная активность ADAMTS-13 связаны не только с более высокой частотой инсультов, но и с худшими отдаленными исходами заболевания. Так, концу первого года после перенесенного ГИ сохраняется повышенная активность ФФВ, что подтверждает степень необратимых изменений эндотелия у таких пациентов.

Таким образом, ФФВ играет ключевую роль в различных физиологических и патологических процессах, включая гемостаз. Он также изменяет секрецию и транспорт множества веществ, корректирует ангиогенез, что влияет на развитие атеросклероза.

Существуют две противоположные точки зрения на роль ФФВ. Одни исследователи считают его лишь клинически значимым биомаркером эндотелиальной дисфункции, уровень активности которого может косвенно указывать на тяжесть состояния пациентов. Другие же полагают, что ФФВ может быть использован в качестве терапевтической мишени.

Литература

1. Автаева Ю. Н. Взаимодействие клеток крови с адгезивной белковой поверхностью в условиях контролируемого потока и разработка методики диагностики нарушений клеточного гемостаза на основе микрофлюидной технологи. М., 2022. Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.
2. Авдонин П. П., Цветаева Н. В., Гончаров Н. В., Рыбакова Е. Ю., Труфанов С. К., Цитрина А. А., Авдонин П. В. Фактор Виллебранда в норме и при патологии. Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. 2021;38(4):237–256. [Avdonin P. P., Tsvetaeva N. V., Goncharov N. V., Rybakova E. Y., Trufanov S. K., Citrina A. A., Avdonin P. V. von Willebrand factor in norm and pathology. Biological Membranes: Journal of Membrane and Cell Biology. 2021;38(4):237–256. (In Russ.)] DOI:10.31857/S0233475521040034.
3. Yang AJ, Wang M, Wang Y, Cai W, Li Q, Zhao TT, Zhang LH, Houck K, Chen X, Jin YL, Mu JY, Dong JF, Li M. Cancer cell-derived von Willebrand factor enhanced metastasis of gastric adenocarcinoma. Oncogenesis. 2018 Jan 24;7(1):12. doi: 10.1038/s41389–017–0023–5.
4. Охота С. Д. и др. Фактор фон Виллебранда и сердечно-сосудистая патология. Атеросклероз и Дислипидемии, 2022(4 (49)): p. 10–24.DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2022.04.0002.
5. Чернова Е. В. Фактор Виллебранда. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2018;10(4):73–80. [Chernova EV. Von Willebrand factor. Herald of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. 2018;10(4):73–80. (In Russ.)] https://doi.org/10.17816/mechnikov201810473–80.
6. Нечаева Н. Л. Клиническое значение эндотелиальных факторов и мутаций в генах свертывающей системы крови в восстановительном периоде ишемического инсульта у детей. М., 2013. Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.
7. Симоненко В. Б., Широков Е. А. Основы кардионеврологии. М., Медицина. 2001:240. [Simonenko V. B., Shirokov E. A. Fundamentals of cardioneurology. M.: Medicina. 2001:240. (in Russian)].
8. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis — current understanding from an epidemiological point of view. Br J Haematol. 2010 Jun;149(6):824–33. doi: 10.1111/j.1365–2141.2010.08206.x.
9. Campos M, Buchanan A, Yu F, Barbalic M, Xiao Y, Chambless LE, Wu KK, Folsom AR, Boerwinkle E, Dong JF. Influence of single nucleotide polymorphisms in factor VIII and von Willebrand factor genes on plasma factor VIII activity: the ARIC Study. Blood. 2012 Feb 23;119(8):1929–34. doi: 10.1182/blood-2011–10–383661.

10. Zheng Y, Chen J, López JA. Flow-driven assembly of VWF fibres and webs in in vitro microvessels. Nat Commun. 2015 Jul 30;6:7858. doi: 10.1038/ncomms8858.
11. Rana A, Westein E, Niego B, Hagemeyer CE. Shear-Dependent Platelet Aggregation: Mechanisms and Therapeutic Opportunities. Front Cardiovasc Med. 2019 Sep 20;6:141. doi: 10.3389/fcvm.2019.00141. PMID: 31620451.
12. de Groot R, Lane DA, Crawley JT. The role of the ADAMTS13 cysteine-rich domain in VWF binding and proteolysis. Blood. 2015 Mar 19;125(12):1968–75. doi: 10.1182/blood-2014–08–594556.
13. Brophy TM, Ward SE, McGimsey TR, Schneppenheim S, Drakeford C, O'Sullivan JM, Chion A, Budde U, O'Donnell JS. Plasmin Cleaves Von Willebrand Factor at K1491-R1492 in the A1-A2 Linker Region in a Shear- and Glycan-Dependent Manner In Vitro. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017 May;37(5):845–855. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308524.
14. Chen Y, Ju LA, Zhou F, Liao J, Xue L, Su QP, Jin D, Yuan Y, Lu H, Jackson SP, Zhu C. An integrin αIIbβ3 intermediate affinity state mediates biomechanical platelet aggregation. Nat Mater. 2019 Jul;18(7):760–769. doi: 10.1038/s41563–019–0323–6.
15. Brazilek R. J., Tovar-Lopez F.J., Wong A. K.T., Tran H., Davis A. S., McFadyen J.D., Kaplan Z., Chunilal S., Jackson S. P., Nandurkar H., Mitchell A., Nesbitt W. S. Application of a strain rate gradient microfluidic device to von Willebrand's disease screening. Lab Chip, 2017. 17(15): p. 2595–2608 DOI: 10.1039/c7lc00498b.
16. Roberts JC, Flood VH. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease. Int J Lab Hematol. 2015 May;37 Suppl 1(Suppl 1):11–7. doi: 10.1111/ijlh.12345.
17. Palacios-Acedo AL, Mège D, Crescence L, Dignat-George F, Dubois C, Panicot-Dubois L. Platelets, Thrombo-Inflammation, and Cancer: Collaborating With the Enemy. Front Immunol. 2019 Jul 31;10:1805. doi: 10.3389/fimmu.2019.01805.
18. Григорьева К. Н., Бицадзе В. О., Хизроева Д. Х., Цибизова В. И., Третьякова М. В., Блинов Д. В., Панкратьева Л. Л., Гашимова Н. Р., Якубова Ф. Э., Антонова А. С., Гри Ж., Элалами И., Макацария А. Д. Прогностическое значение фактора фон Виллебранда в клинической практике. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2022;16(5):588–599. [Grigoreva K. N., Bitsadze V. O., Khizroeva J. Kh., Tsibizova V. I., Tretyakova M. V., Blinov D. V., Pankratyeva L. L., Gashimova N. R., Yakubova F. E., Antonova A. S., Gris J., Elalamy I., Makatsariya A. D. Prognostic value of von Willebrand factor in clinical practice. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2022;16(5):588–599. (In Russ.).] https://doi.org/10.17749/2313–7347/ob.gyn.rep.2022.363.
19. Резяпова Н. Х., Крюков Н. Н., Киселева Г. И. Фактор Виллебранда и толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных артериальной гипертензией. Казанский медицинский журнал. 2010;91(4):442–

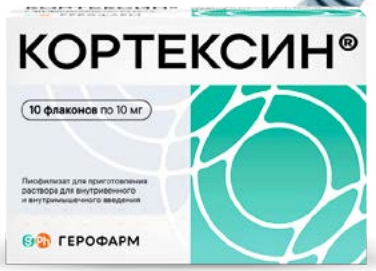
444. Rezyapova N. H., Kryukov N. N., Kiseleva G. I. Willebrand factor and thickness of intima-media complex of carotid arteries in patients with arterial hypertension. Kazan Medical Journal. 2010;91(4):442–444. (In Russ.). https://cyberleninka.ru/article/n/faktor-fon-villebranda-i-tolschina-kompleksa-intima-media-sonnyh-arteriy-u-bolnyh-arterialnoy-gipertenziey.
20. van Galen KP, Tuinenburg A, Smeets EM, Schutgens RE. Von Willebrand factor deficiency and atherosclerosis. Blood Rev. 2012 Sep;26(5):189–96. doi: 10.1016/j.blre.2012.05.002.
21. Chung DW, Chen J, Ling M, Fu X, Blevins T, Parsons S, Le J, Harris J, Martin TR, Konkle BA, Zheng Y, López JA. High-density lipoprotein modulates thrombosis by preventing von Willebrand factor self-association and subsequent platelet adhesion. Blood. 2016 Feb 4;127(5):637–45. doi: 10.1182/blood-2014–09–599530.
22. Qin F, Impeduglia T, Schaffer P, Dardik H. Overexpression of von Willebrand factor is an independent risk factor for pathogenesis of intimal hyperplasia: preliminary studies. J Vasc Surg. 2003 Feb;37(2):433–9. doi: 10.1067/mva.2003.63.
23. Алексеева И. В., Уразгильдеева С. А. Функциональная гетерогенность фактора фон Виллебранда: патогенетическое значение и практические аспекты использования в кардиологии. Кардиология. 2022;62(7):54–60. [Alekseeva I. V., Urazgildeeva S. A. Functional heterogeneity of the von Willebrand factor: pathogenetic significance and practical aspects of use in cardiology. Kardiologiia. 2022;62(7):54–60. (In Russ.)]. DOI:10.18087/cardio.2022.7.n1641.
24. Рагино Ю. И., Волков А. М., Чернявский А. М. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек — патофизиологическая и гистологическая характеристика. Российский кардиологический журнал. 2013;(5):88–95. [Ragino Yu.I., Volkov A. M., Chernyavskyi A. M. Stages of atherosclerotic plaque development and unstable plaque types: pathophysiologic and histologic characteristics. Russian Journal of Cardiology. 2013;(5):88–95. (In Russ.)]. DOI:10.15829/1560–4071–2013–5–88–95.
25. Лутай М. И., Ломаковский А. Н., Абуталипов Р. Ф. и др. Морфологическая характеристика нестабильных атеросклеротических поражений венечных артерий сердца. Укр. кардиол. журнал, 2005; 2:40–6. [Lutai M. I., Lomakovski A. N., Abutalipov R. F. et al. Morphological characteristics of unstable atherosclerotic lesions of coronary arteries. Ukr. cardiology J., 2005; 2:40–6. Russian].
26. Кольцов И. А., Мартынов М. Ю., Ясаманова А. Н. и др. Влияние фактора Виллебранда на общие патофизиологические механизмы цереброваскулярной патологии и рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(Прил. 1):62–68. [Koltsov IA, Martynov MYu, Yasamanova AN, et al. Influence of von Willebrand factor on common pathophysiological mechanisms of cerebrovascular diseases and multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(Suppl. 1):62–68. (In Russ.).] DOI: 10.14412/2074–2711–2021–1S-62–68.
27. Denorme F, Vanhoorelbeke K, De Meyer SF. von Willebrand Factor and Platelet Glycoprotein Ib: A Thromboinflammatory Axis in Stroke. Front Immunol. 2019 Dec 17;10:2884. doi: 10.3389/fimmu.2019.02884.
28. Sonneveld MA, de Maat MP, Leebeek FW. Von Willebrand factor and ADAMTS13 in arterial thrombosis: a systematic review and meta-analysis. Blood Rev. 2014 Jul;28(4):167–78. doi: 10.1016/j.blre.2014.04.003.
29. McCabe DJ, Murphy SJ, Starke R, Harrison P, Brown MM, Sidhu PS, Mackie IJ, Scully M, Machin SJ. Relationship between ADAMTS13 activity, von Willebrand factor antigen levels and platelet function in the early and late phases after TIA or ischaemic stroke. J Neurol Sci. 2015 Jan 15;348(1–2):35–40. doi: 10.1016/j.jns.2014.10.035.
30. Kovacevic KD, Mayer FJ, Jilma B, Buchtele N, Obermayer G, Binder CJ, Blann AD, Minar E, Schillinger M, Hoke M. Von Willebrand factor antigen levels predict major adverse cardiovascular events in patients with carotid stenosis of the ICARAS study. Atherosclerosis. 2019 Nov;290:31–36. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.003.
31. Bath PM, Blann A, Smith N, Butterworth RJ. Von Willebrand factor, P-selectin and fibrinogen levels in patients with acute ischaemic and haemorrhagic stroke, and their relationship with stroke sub-type and functional outcome. Platelets. 1998;9(3–4):155–9. doi: 10.1080/09537109876618.

КОРТЕКСИН®

SMART

ПЕПТИД

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ МОЗГА



- 9 эффективных точек взаимодействия с молекулярными партнерами мозга
- Универсальное действие на ключевые звенья патогенеза церебральных патологий
- Длительное сохранение эффекта и его потенцирование при повторных курсах
- Высокий профиль безопасности, подтвержденный многолетней клинической практикой

1. Степаничев М.Ю, Гуляева Н.В., соавт. Влияние препарата Кортексин на свободнорадикальное окисление и воспалительные процессы у крыс с нормальным и ускоренным старением. Нейрохимия, 2018, том 35, № 2, с. 187–198. 2. Яковлев А.А., Гуляева Н.В. Молекулярные партнеры Кортексина в мозге. Нейрохимия, 2017,№1,с. 91-96. 3. Отчет по лиганд-рецепторному взаимодействию Кортексина на модели радиолигандного связывания, панель Eurofins Pharma Discovery Services. ООО «ГЕРОФАРМ», 2019 4. Федин А.И., соавт. Дозозависимое действие кортексина при хронической ишемии мозга (результаты многоцентрового, рандомизированного, контролируемого исследования). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2018, №9, с.35-42. 5. Белова Л.А., Машин В.В., соавт. Эффективность Кортексина в остром и восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2016, №10, с.38-42. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КОРТЕКСИН® https://grls.rosminzdrav.ru/

25 ГЕРОФАРМ

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, БРЕМЯ И КОМОРБИДНОСТЬ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Д. А. Тумуров[1, 2], С. И. Дедаев[1], Д. В. Туриева[1, 3], Ю. В. Повольнова[1], Ф.Р.-О. Гусейнли[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
[3] — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Введение

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) — вторичная хроническая головная боль, развивающаяся у пациентов с первичными головными болями, преимущественно мигренью и головной болью напряжения, вследствие систематического и чрезмерного применения препаратов для купирования острых болевых эпизодов. Согласно критериям Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ 3), диагноз ЛИГБ устанавливается при частоте головной боли 15 и более дней в месяц на протяжении трех и более месяцев на фоне приема анальгетиков 10–15 дней в месяц, в зависимости от класса препарата [1].

В последние десятилетия ЛИГБ признана не только одной из наиболее распространенных форм хронической головной боли, но и значимой медико-социальной проблемой, входящей (по данным на 2013 г.) в число 20 ведущих причин инвалидизации по показателю лет жизни, утраченных в связи с инвалидностью (YLD) [2]. Важной клинической особенностью ЛИГБ, существенно осложняющей ее течение и ухудшающей прогноз, является высокая коморбидность с непсихотическими психическими расстройствами — тревогой, депрессией, обсессивно-компульсивными нарушениями и зависимым поведением. Эта связь носит двунаправленный характер: психические расстройства повышают риск формирования ЛИГБ, а хроническая головная боль и злоупотребление анальгетиками, в свою очередь, усугубляют психическое неблагополучие, создавая самоподдерживающийся цикл [3, 4].

Данный обзор посвящен систематическому анализу эпидемиологии и бремени ЛИГБ с особым акцентом на коморбидность с непсихотическими психическими расстройствами (НППР), рассматриваемую как один из ключевых факторов, определяющих тяжесть заболевания, эффективность терапии и социально-экономические потери.

Распространенность в популяции

Глобальная распространенность ЛИГБ варьирует от 0,5 до 7,2% в зависимости от региона и применяемых диагностических критериев [5]. В большинстве стран с высоким уровнем дохода этот показатель составляет 1–2%, что эквивалентно примерно 58–63 миллионам человек во всем мире [6]. В систематическом обзоре Westergaard и соавт. (2014) наибольшие значения были зафиксированы в Российской Федерации (7,6%), в то время как в большинстве исследований, проведенных в Западной Европе и Северной Америке, показатели не превышали 1,5–2,0% [5].

Согласно данным Глобального исследования бремени болезней (GBD), в 2023 году головные боли всех типов поражали 2,9 миллиарда человек (95% ДИ 2,6–3,1), что составляет глобальную стандартизованную по возрасту распространенность 34,6% (31,6–37,5) [7]. Хотя ЛИГБ является лишь частью этой популяции, вклад злоупотребления анальгетиками в бремя мигрени и головной боли напряжения чрезвычайно высок. Согласно расчетам GBD2023, более 20% YLD, ассоциированных с этими формами головной боли, могут быть атрибутированы именно фактору лекарственного злоупотребления [7].

Выраженная гендерная асимметрия (соотношение женщин и мужчин 3 : 1–4 : 1) объясняется более высокой распространенностью мигрени среди женщин, а также, согласно недавним данным GBD, большей продолжительностью болевых эпизодов у женщин [7, 8]. Пик заболеваемости приходится на возраст 30–50 лет; у лиц старше 65 лет распространенность снижается до 1,0–1,7%, у детей и подростков составляет 0,2–0,5% [9].

Структура злоупотребляемых препаратов

Типы препаратов, ассоциированных с ЛИГБ, различаются в зависимости от уровня медицинской помощи и региона. В первичном звене доминируют безрецептурные анальгетики (около 60% случаев), тогда как в специализированных центрах чаще встречаются триптаны, комбинированные анальгетики и опиоиды [10, 11]. В странах Запада триптаны являются ведущей причиной ЛИГБ, в развивающихся — простые анальгетики и эрготамин [12]. Время до формирования ЛИГБ различается в зависимости от класса препарата: для триптанов оно составляет в среднем 1,7 года, для опиоидов — 2,2 года, а для простых анальгетиков — 4,8 года [6], что указывает на более высокую скорость хронификации при использовании специфических противомигренозных средств и опиоидов.

Бремя болезни

Инвалидизация (YLD) и место среди заболеваний

В GBD 2023 глобальный показатель YLD для всех головных болей составил 541,9 (373,4–739,9) на 100000 населения. Для мигрени, как основного фонового заболевания для ЛИГБ, этот показатель равен 487,5 (323,0–678,8) на 100000, что ставит мигрень на 8-е место среди всех причин инвалидизации [7]. При перераспределении бремени, связанного с лекарственным злоупотреблением, обратно к первичным головным болям, было показано, что до 58,9% YLD от головной боли напряжения у мужчин и 56,1% у женщин, а также 22,6% YLD от мигрени у мужчин и 14,1% у женщин ассоциированы с ЛИГБ [7]. В абсолютных цифрах это означает, что 8–9 миллионов YLD (более 20% глобального бремени головных болей) потенциально устранимы при коррекции злоупотребления анальгетиками [7].

Экономические и социальные последствия

Согласно исследованию Eurolight, косвенные экономические затраты (потеря производительности, прогулы, преждевременная пенсия) составляют около 90% всех расходов, связанных с головными болями в Европе, причем индивидуальные затраты для пациентов с ЛИГБ выше, чем для пациентов с мигренью [13]. В Италии стоимость лечения ЛИГБ на одного пациента в год оценивается примерно в 2500 евро, причем основную долю составляют непрямые расходы [14]. Это делает ЛИГБ одной из наиболее затратных форм головной боли для общества.

Качество жизни у пациентов с ЛИГБ значительно ниже, чем у пациентов с эпизодической головной болью и даже с хронической головной болью без злоупотребления. Инвалидизация по шкале MIDAS достигает III–IV уровней, что соответствует существенному ограничению профессиональной, социальной и семейной активности [11].

Коморбидность с непсихотическими психическими расстройствами

НППР являются наиболее частыми психиатрическими коморбидными состояниями при ЛИГБ. Так, в исследовании Sarchielli и соавт. (2016) распространенность большого депрессивного расстройства в анамнезе составила 30%, а тревожных расстройств — 26% [15]. В то же время, другие работы, выполненные на базе специализированных центров, сообщают о частоте депрессии, достигающей 50% [4]. При этом депрессия и тревога не только сопутствуют ЛИГБ, но и являются независимыми факторами риска ее развития: в 11-летнем исследовании Hagen и соавт. повышенные баллы по шкале HADS достоверно предсказывали возникновение ЛИГБ среди лиц с хронической головной болью [16].

Взаимосвязь носит двунаправленный характер: хроническая боль и необходимость частого приема анальгетиков усиливают тревогу и депрессию, а аффективные расстройства, в свою очередь, снижают толерантность к боли, повышают восприятие болевой интенсивности и способствуют компульсивному приему лекарств [4, 15]. Это создает самоподдерживающийся цикл, поддерживающий как головную боль, так и психическое неблагополучие.

Вопрос о том, является ли ЛИГБ формой поведенческой зависимости, остается дискуссионным, однако многочисленные данные указывают на сходство механизмов. Результаты ряда исследований, проведенных с использованием критериев DSM–IV, демонстрируют, что значительная часть пациентов с ЛИГБ (по некоторым данным, до 70% в специализированных выборках) соответствует критериям лекарственной зависимости, особенно при злоупотреблении опиоидами и комбинированными анальгетиками [17, 18]. Скрининговый инструмент Severity of Dependence Scale (SDS) показал высокую чувствительность и специфичность в выявлении ЛИГБ в общей популяции, а высокие баллы по SDS предсказывают менее успешные исходы лечения [19, 20].

Примечательно, что в исследованиях пациенты с ЛИГБ зачастую не идентифицируют себя как зависимых и рассматривают анальгетики как «незаменимые» лекарства, что затрудняет мотивацию к отмене [21]. Это поведение напоминает «псевдоаддикцию», когда компульсивный прием лекарств обусловлен не столько психологической зависимостью, сколько страхом перед болью [22].

Нейровизуализационные исследования выявляют изменения в орбитофронтальной коре и мезокортиколимбическом дофаминергическом пути, сходные с таковыми при расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ [23, 24]. Это подтверждает нейробиологическую общность ЛИГБ и аддиктивных состояний.

Другие психопатологические феномены

У пациентов с ЛИГБ чаще встречаются обсессивно-компульсивные расстройства, посттравматическое стрессовое расстройство, а также дисфункциональные копинг-стратегии (катастрофизация боли, избегающее поведение) [15, 25]. Личностные особенности, такие как нейротизм, тревожность и перфекционизм, также ассоциированы с риском формирования ЛИГБ [26].

Важно отметить, что коморбидность с психическими расстройствами ухудшает прогноз лечения: пациенты с депрессией и тревогой имеют более высокий риск рецидива после успешной отмены и хуже привержены профилактической терапии [4, 15].

Терапевтические подходы с учетом коморбидности

Мультидисциплинарный подход

Учитывая многофакторную природу ЛИГБ и высокую психиатрическую коморбидность, современные клинические рекомендации и данные исследований указывают на то, что мультидисциплинарный подход является предпочтительной стратегией ведения пациентов с ЛИГБ и высокой психиатрической коморбидностью [27]. Он объединяет усилия неврологов, психиатров, психологов, психотерапевтов и медицинских сестер. Исследования показали, что комбинированное лечение обеспечивает более устойчивые результаты, чем изолированная отмена препаратов [28].

Поведенческие и психотерапевтические интервенции

Когнитивно-поведенческая терапия, обучение методам релаксации, управление стрессом и биологическая обратная связь способствуют успешной отмене анальгетиков и предотвращению рецидивов [29]. В одном из исследований у пациентов, получавших психотерапию, частота головной боли и прием лекарств через 12 месяцев были сопоставимы с таковыми в группе профилактической фармакотерапии [30].

Фармакотерапия с учетом психического статуса

Выбор профилактического препарата должен учитывать коморбидные психические расстройства. Современные рекомендации экспертов допускают одномоментное лечение хронической головной боли и психических расстройств такими препаратами, как венлафаксин, в ряде случаев дулоксетин, топирамат [31, 32]. Однако, когда такой подход недоступен, лечение данных состояний проводится параллельно. Моноклональные антитела к CGRP, показавшие высокую эффективность при ЛИГБ, также могут оказывать положительное влияние на аффективную сферу, что требует дальнейшего изучения [33].

Важно, что лечение психических расстройств должно проводиться параллельно с детоксикацией, поскольку нелеченная депрессия и тревога являются предикторами неудачной отмены и высокого риска рецидива [15, 16, 34].

Профилактика и образовательные программы

Профилактика ЛИГБ тесно связана с информированием пациентов о рисках злоупотребления анальгетиками и о связи между частым приемом препаратов и хронификацией головной боли. Образовательные вмешательства в первичном звене снижают злоупотребление на 38–72% и уменьшают частоту головной боли [35, 36]. Однако, как показало исследование Bailey и соавт. (2024), 40% пациентов с хронической мигренью не знают термина «лекарственно-индуцированная головная боль», причем эта группа представлена пожилыми пациентами

и лицами из этнических меньшинств [37]. Это указывает на необходимость целенаправленных образовательных кампаний, особенно среди уязвимых групп.

Особое внимание следует уделять пациентам с выявленной психиатрической коморбидностью, поскольку они находятся в группе наивысшего риска. Скрининг тревоги и депрессии рекомендуется внедрить в рутинную практику при ведении пациентов с хронической головной болью.

Заключение

Лекарственно-индуцированная головная боль представляет собой глобальную медико-социальную проблему, вносящую существенный вклад в глобальное бремя инвалидизации и более 20% всего бремени головных болей. Ее эпидемиология характеризуется высокой распространенностью, выраженной гендерной асимметрией и значительными экономическими потерями, прежде всего за счет непрямых затрат.

Важной клинической особенностью ЛИГБ, существенно утяжеляющей ее течение и прогноз, является высокая коморбидность с НППР — депрессией, тревогой и зависимым поведением. Эти состояния встречаются у 30–50% пациентов с ЛИГБ, взаимно отягощают друг друга через общие нейробиологические механизмы и создают самоподдерживающийся цикл, поддерживающий хроническую боль и злоупотребление анальгетиками.

Учет психиатрической коморбидности представляет собой необходимое условие для оптимизации терапии и улучшения отдаленных исходов: мультидисциплинарный подход, сочетающий отмену препаратов, профилактическую фармакотерапию и психотерапевтические интервенции, обеспечивает наилучшие результаты. Скрининг тревоги и депрессии должен быть включен в стандарт ведения пациентов с хронической головной болью, а образовательные программы — охватывать как пациентов, так и врачей первичного звена.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку персонализированных алгоритмов лечения ЛИГБ с учетом психиатрического профиля, оценку долгосрочной эффективности мультидисциплинарных программ и изучение роли новых классов препаратов (гепантов и дитанов) в снижении как цефалгического, так и аффективного бремени.

Литература

1. Olesen J. The international classification of headache disorders: history and future perspectives // Cephalalgia. SAGE Publications Sage UK: London, England, 2024. Vol. 44, № 1. P. 03331024231214731.
2. Vos T. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // Lancet. Elsevier, 2015. Vol. 386, № 9995. P. 743–800.
3. Radat F., Lanteri-Minet M. What is the role of dependence-related behavior in medication-overuse headache? // Headache J. Head Face Pain. Wiley Online Library, 2010. Vol. 50, № 10. P. 1597–1611.
4. Lampl C. et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project // J. Headache Pain. Springer, 2016. Vol. 17, № 1. P. 59.
5. Westergaard M. L. et al. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review // Cephalalgia. SAGE Publications Sage UK: London, England, 2014. Vol. 34, № 6. P. 409–425.
6. Diener H.-C., Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem // Lancet Neurol. Elsevier, 2004. Vol. 3, № 8. P. 475–483.
7. Hus A. K. et al. Global, regional, and national burden of headache disorders, 1990–2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023 // Lancet Neurol. Elsevier, 2025. Vol. 24, № 12. P. 1005–1015.
8. Kristoffersen E. S., Lundqvist C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment // Ther. Adv. drug Saf. Sage Publications Sage UK: London, England, 2014. Vol. 5, № 2. P. 87–99.
9. Wang S.-J. et al. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse // Neurology. Lippincott Williams & Wilkins, 2006. Vol. 66, № 2. P. 193–197.
10. Jonsson P., Hedenrud T., Linde M. Epidemiology of medication overuse headache in the general Swedish population // Cephalalgia. SAGE Publications Sage UK: London, England, 2011. Vol. 31, № 9. P. 1015–1022.
11. Kristoffersen E. S. et al. Management of primary chronic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache // J. Headache Pain. Springer, 2012. Vol. 13, № 2. P. 113–120.
12. Tfelt-Hansen P.C., Diener H.-C. Why should American headache and migraine patients still be treated with butalbital-containing medicine? // Headache J. Head Face Pain. 2012. Vol. 52, № 4. P. 672.
13. Linde M. et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. // Eur. J. Neurol. England, 2012. Vol. 19, № 5. P. 703–711.
14. Raggi A. et al. The cost and the value of treatment of medication overuse

headache in Italy: a longitudinal study based on patient-derived data // Eur. J. Neurol. Wiley Online Library, 2020. Vol. 27, № 1. P. 62-e1.
15. Sarchielli P. et al. Psychopathological comorbidities in medication-overuse headache: a multicentre clinical study // Eur. J. Neurol. Wiley Online Library, 2016. Vol. 23, № 1. P. 85–91.
16. Hagen K. et al. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Studies // Pain. Elsevier, 2012. Vol. 153, № 1. P. 56–61.
17. Fuh J.-L. et al. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? // Pain. Elsevier, 2005. Vol. 119, № 1–3. P. 49–55.
18. Radat F. et al. Behavioral dependence in patients with medication overuse headache: A cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria // Headache J. Head Face Pain. Wiley Online Library, 2008. Vol. 48, № 7. P. 1026–1036.
19. Grande R. B. et al. The Severity of Dependence Scale detects people with medication overuse: the Akershus study of chronic headache // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. BMJ Publishing Group Ltd, 2009. Vol. 80, № 7. P. 784–789.
20. Lundqvist C. et al. Dependence scores predict prognosis of medication overuse headache: a prospective cohort from the Akershus study of chronic headache // Pain. Elsevier, 2012. Vol. 153, № 3. P. 682–686.
21. Jonsson P. et al. Holding on to the indispensable medication–a grounded theory on medication use from the perspective of persons with medication overuse headache // J. Headache Pain. Springer, 2013. Vol. 14, № 1. P. 43.
22. Saper J. R., Lake III A. E. Medication overuse headache: type I and type II // Cephalalgia. SAGE Publications Sage UK: London, England, 2006. Vol. 26, № 10. P. 1262.
23. Fumal A. et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine // Brain. Oxford University Press, 2006. Vol. 129, № 2. P. 543–550.
24. Ferraro S. et al. In medication-overuse headache, fMRI shows long-lasting dysfunction in midbrain areas // Headache J. Head Face Pain. Wiley Online Library, 2012. Vol. 52, № 10. P. 1520–1534.
25. Radat F. et al. Psychological and neuropsychological correlates of dependence-related behaviour in medication overuse headaches: a one year follow-up study // J. Headache Pain. Springer, 2013. Vol. 14, № 1. P. 59.
26. Sances G. et al. Medication-overuse headache and personality: A controlled study by means of the MMPI-2 // Headache J. Head Face Pain. Wiley Online Library, 2010. Vol. 50, № 2. P. 198–209.
27. Gaul C. et al. Clinical outcome of a headache-specific multidisciplinary treatment program and adherence to treatment recommendations in a tertiary headache center: an observational study // J. Headache Pain. Springer, 2011. Vol. 12, № 4. P. 475–483.
28. Bendtsen L. et al. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicentre, multinational study (COMOESTAS project). // Cephalalgia. England, 2014. Vol. 34, № 6. P. 426–433.
29. Andrasik F., Buse D. C., Grazzi L. Behavioral medicine for migraine and medication overuse headache // Curr. Pain Headache Rep. Springer, 2009. Vol. 13, № 3. P. 241–248.
30. Grazzi L. et al. Mindfulness and pharmacological prophylaxis after withdrawal from medication overuse in patients with Chronic Migraine: an effectiveness trial with a one-year follow-up // J. Headache Pain. Springer, 2017. Vol. 18, № 1. P. 15.
31. Potrebic S. et al. Pharmacologic Treatment for Migraine Prevention in Adults Practice Guideline Recommendations // Headache J. Head Face Pain. John Wiley & Sons, Ltd, 2026. Vol. n/a, № n/a.
32. Diener H.-C. et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. // Lancet. Neurol. England, 2019. Vol. 18, № 9. P. 891–902.
33. Tepper S. J. et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: subgroup analysis of a randomized trial // Neurology. Lippincott Williams & Wilkins Hagerstown, MD, 2019. Vol. 92, № 20. P. e2309–e2320.
34. Табеева Г. Р. et al. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. Общество с ограниченной ответственностью «ИМА-Пресс», 2022. Vol. 14, № 1. P. 4–13.
35. Grande R. B. et al. Reduction in medication-overuse headache after short information. The Akershus study of chronic headache // Eur. J. Neurol. Wiley Online Library, 2011. Vol. 18, № 1. P. 129–137.
36. Kristoffersen E. S. et al. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. BMJ Publishing Group Ltd, 2015. Vol. 86, № 5. P. 505–512.
37. Bailey S. C. et al. Association between awareness and knowledge of medication-overuse headache with medication-taking behavior among adults with migraine // PLoS One. Public Library of Science San Francisco, CA USA, 2024. Vol. 19, № 6. P. e0306264.

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-№(011409)-(РГ-RU) от 25.08.2025 ЛП-№(010880)-(РГ-RU) от 08.07.2025 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

Реклама

ITALFARMACO

ITF.RU.GLI.10.2026/1

ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ: АКТУАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ И МЕТОДЫ ОЦЕНКИ

А. М. Турчинец[1], О. А. Тихонова[1], И. С. Федирко[1], И. С. Трифонов[1, 2, 3], Ф. К. Ридер[1]

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

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

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

Введение

Эффективность хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ) в настоящее время достигает 60–70%, а при височных формах — до 80% (Trifonov I. et al., 2025; Tran V. D. et al., 2023; West S. et al., 2019; Крылов В. В. и др., 2026) и в несколько раз превышает гипотетический эффект от продолжения медикаментозной терапии (Jobst B. C., Cascino G. D., 2015). Однако на сегодняшний день по-прежнему существует проблема недостаточного применения хирургического лечения у пациентов с ФРЭ либо позднего направления пациентов на операцию, в результате чего только около 1% из них получают хирургическую помощь (Samanta D. et al., 2025). При этом за последние 10 лет в мире наблюдается отрицательный тренд объема оперативного лечения, хотя количество госпитализаций по поводу эпилепсии растет (Solli E. et al., 2020). Это происходит по многим причинам, в том числе из-за недостаточной осведомленности и предубеждения пациентов и врачей. Согласно данным одного из исследований, из 185 потенциальных кандидатов на хирургическое лечение лишь 43% (80 человек) были направлены эпилептологами на предхирургическое обследование, из них только 30% (24 человека) обратились за консультацией нейрохирурга, 24% (19 человек) прошли неинвазивное предхирургическое обследование, и лишь 11% (9 пациентам) было проведено хирургическое лечение (Steinbrenner M. et al., 2019). Отказ от прохождения хирургического лечения (в том числе инвазивного ЭЭГ-мониторинга) 50% пациентов объясняли общим страхом перед нейрохирургическим вмешательством, а 20% — страхом перед послеоперационными когнитивными нарушениями — то есть каждый пятый пациент опасался нарушений когнитивных функций из-за операции (рис. 1). Между тем показано, что у большинства пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, ухудшение результатов нейропсихологических проб отмечается только в первые 6 месяцев после операции с постепенным восстановлением высших психических функций к концу первого года (Крылов В. В. и др., 2026). Кроме того, согласно литературным данным, при ФРЭ с течением времени также происходит снижение когнитивных функций (Dwivedi R. et al., 2017),

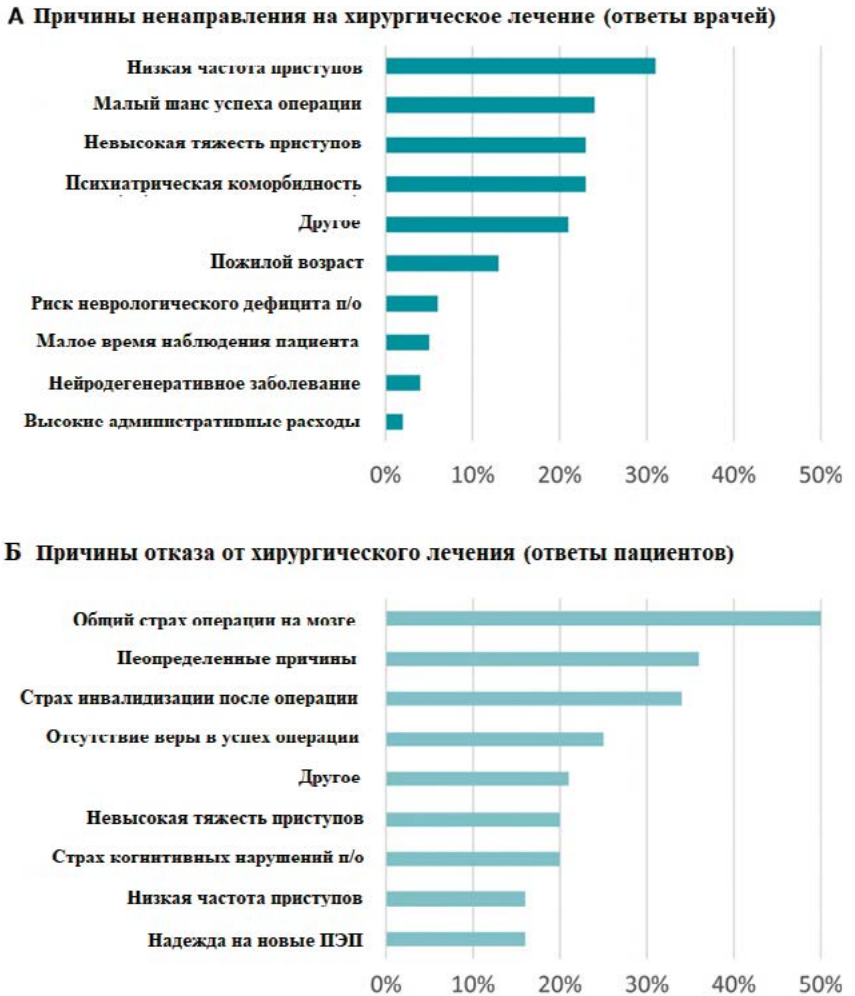


Рис. 1. Причины, по которым: (А) эпилептологи не направляли пациентов на предхирургическое обследование (105 пациентов); (Б) пациенты отказывались от рекомендации врачей пройти его (56 пациентов). Допускались множественные ответы. В разделе «другие» можно было указать причины, которые не были представлены в качестве варианта. (А) В качестве причины неконтролируемых приступов врачи в основном называли существовавшую ранее тяжелую умственную отсталость, а также предполагаемое несоблюдение требований к регулярному приему противоэпилептических препаратов. (Б) Пациенты чаще отмечали неопределенный страх перед негативными последствиями операции (например, отложить обследование, пока их дети не подрастут, если с ними случится что-то «плохое»), но некоторые также отмечали, что они довольны текущим контролем приступов и не хотят никаких изменений. «п/о» — после операции, «ПЭП» — противоэпилептические препараты. Переведено по Steinbrenner и соавт. (2018).

и даже более выраженное в сравнении с таковым в постхирургическом периоде, в особенности если речь идет о лазерной интерстициальной термотерапии (LITT) либо радиочастотной термокоагуляции (Stavrogianni K. et al., 2026).

Учитывая мировые данные по распространенности ФРЭ, в Российской Федерации может насчитываться от 100000 до 150000 пациентов с ФРЭ (Guekht A. et al., 2010; Neligan A. et al., 2013). Около 20% (не менее 20000) из них могут быть кандидатами на хирургическое лечение, что соответствует ежегодной потребности в хирургическом лечении эпилепсии 1500 человек в год (Крылов В. В. и др., 2026). Несмотря на увеличение объема оказываемой нейрохирургической помощи пациентам с эпилепсией в РФ (Штадлер Д. И. и др., 2024), потребность в хирургическом лечении эпилепсии удовлетворяется недостаточно. Необходимо детальное изучение факторов, влияющих на принятие решения о целесообразности проведения хирургического лечения при ФРЭ как лечащим врачом, так и пациентом, а также на удовлетворенность пациента результатами операции, в том числе оценка реальных рисков снижения когнитивных функций в послеоперационном периоде (Лебедева А. В. и др., 2018). Целью настоящего обзора является изучение распространенности когнитивных расстройств после хирургического лечения эпилепсии и методов их диагностики.

Вербальная (слухоречевая) память

Снижение вербальной памяти после резекции доминантной (чаще левой) височной доли является наиболее частым когнитивным осложнением хирургического лечения эпилепсии. В систематическом обзоре Sherman и соавт. (2011) показатель частоты снижения вербальной памяти составил 44% после левосторонней резекции височной доли по сравнению с 20% после правосторонней резекции (Sherman E. M. et al., 2011). Согласно результатам метаанализа, при проведении классического нейропсихологического теста Рея, предназначенного для исследования слухоречевой памяти, размер эффекта снижения для левосторонних вмешательств по сравнению с правосторонними составил 0,79 для непосредственного и 0,69 для отсроченного воспроизведения (Jobst B. C., Cascino G. D., 2015). В отдельных исследованиях частота нарушения слухоречевой памяти варьирует от 19% до 50% при вмешательствах на доминантном полушарии (Sherman E. M. et al., 2011), а в многоцентровом когортном исследовании с применением номограмм клинически значимое снижение как минимум по одному показателю вербальной памяти было выявлено у 26–29% пациентов, при этом 88–93% из них перенесли операцию на доминантном полушарии (Busch R. M. et al., 2021).

На первый взгляд кажется парадоксальным, но по данным многих исследований наиболее значимым фактором риска ухудшения вербальной памяти является ее более высокий исходный (предоперационный) уровень (Busch R. M. et al., 2021; Engel J. et al., 2003; Spencer S., Huh L., 2008). Вероятно

интактный (нормального объема, с отсутствием гиппокампального склероза), хорошо функционирующий гиппокамп имеет больший потенциал для функциональных потерь, тогда как у пациентов с исходными нарушениями памяти или выраженным гиппокампальным склерозом не отмечается столь значимого ухудшения, и может даже наблюдаться когнитивное улучшение (Крылов В. В. и др., 2026). Для объяснения данного феномена были разработаны две взаимодополняющие гипотезы: модель функциональной адекватности (согласно которой степень снижения функции взаимосвязана с функциональной сохранностью резецированной ткани) и модель функционального резерва (согласно которой состояние памяти в послеоперационном периоде зависит от компенсаторных возможностей контралатерального гиппокампа и нейрональных сетей) (Richardson M. P. et al., 2006; Stasenko A. et al., 2022). Объем резекции является модифицируемым фактором: было показано, что резекция только задних отделов левого гиппокампа снижала вероятность значимого ухудшения вербальной памяти в 8,1 раза без ущерба для эффективности достижения долгосрочной ремиссии эпилептических приступов (Sone D. et al., 2022).

Важно отметить, что динамика нарушения вербальной памяти в долгосрочной перспективе достаточно кратковременна: снижение происходит в течение первых 1–2 лет после операции с дальнейшей стабилизацией без прогрессирующего ухудшения вплоть до 10 лет после операции. Через 10 лет степень снижения памяти как минимум сопоставима у пациентов, получавших хирургическое и медикаментозное лечение. Таким образом, временное когнитивное ухудшение после хирургического лечения, вероятно, частично компенсируется профилактикой когнитивных нарушений, обусловленных персистирующими эпилептическими приступами и приемом большого числа и высоких доз противоэпилептических препаратов (ПЭП). Приведенный ниже график (рис. 2) иллюстрирует эту динамику в зависимости от стороны оперативного вмешательства: значимое снижение вербальной памяти ограничивается группой пациентов с вмешательством на доминантном полушарии при оценке до операции, через 6 и 24 месяца после нее (Langenberg P. et al., 2026).

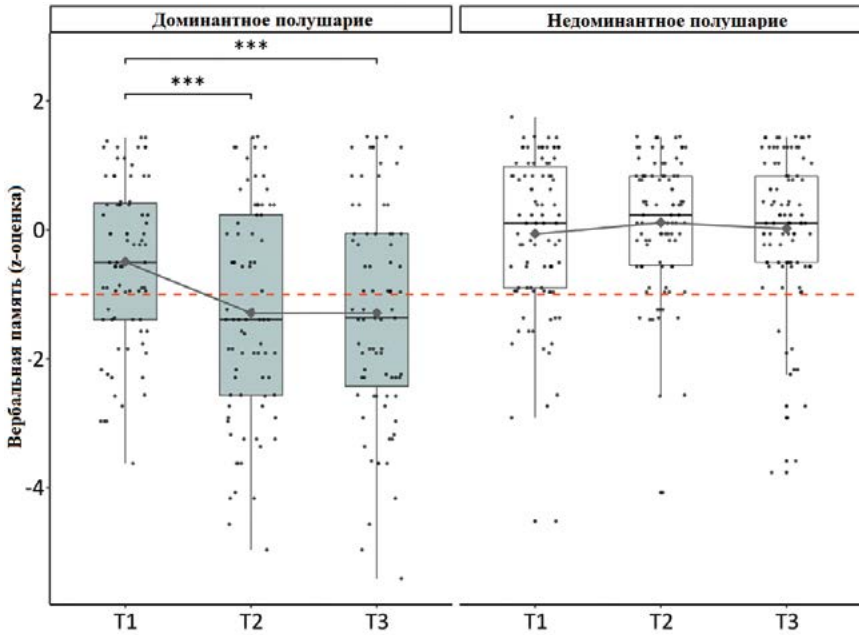


*Рис. 2. Динамика функции вербальной памяти в зависимости от полушарной латерализации резективного вмешательства. Пунктирная линия обозначает пороговое значение (z < –1) для нарушения функции вербальной памяти. Ромбы представляют средние значения в группе в каждой временной точке. T1 — до операции; T2–6 месяцев после операции; T3–24 месяца после операции. *** — Posthoc тест, p < 0,001. Переведено по Langenberg и соавт. (2026)*

Нарушение номинативной функции (дисномия)

Нарушение номинативной функции представляет собой независимое от снижения вербальной памяти нарушение и является вторым по частоте нежелательным явлением после операций на доминантной височной доле. Средняя частота составляет 34% после резекции левой височной доли, при этом при возникновении дисномии восстановление нарушенной функции в части случаев не наступает. В многоцентровом исследовании клинически значимое снижение (≥ 5 баллов по Бостонскому тесту называния) было выявлено у 26% пациентов, у 11% отмечалось снижение умеренной и тяжелой степени, при этом 88–92% пациентов перенесли операцию на доминантном полушарии (Busch R. M. et al., 2018). Факторы риска развития дисномии отличаются от таковых для ухудшения вербальной памяти: более поздний возраст дебюта приступов и более старший возраст на момент операции существенно повышают риск дисномии (каждый год более позднего дебюта увеличивает вероятность примерно на 5%),

что отражает меньший потенциал реорганизации семантических сетей. К другим факторам риска относятся более высокие исходные показатели номинативной функции, а также резекция задних отделов височной доли (Busch R. M. et al., 2018; Reindl C. et al., 2023; Walther K. et al., 2025). Топически номинативная функция связана с задними отделами левой средней височной извилины (поле 21 по Бродману) и речевыми зонами базальных отделов височной доли (basal temporal language area — BTLA) (Mhanna A. et al., 2025). У части пациентов (по данным Walther K. et al. (2025), примерно у 39%) номинативная функция частично восстанавливается в течение 10 лет после операции, однако у 26% пациентов, перенесших левостороннюю резекцию височной доли, сохраняется стойкий дефицит (Walther K. et al., 2025).

Снижение зрительной / невербальной памяти

В различных исследованиях ухудшение невербальной памяти наблюдается примерно у трети пациентов после резекции правой (недоминантной) височной доли, а в одной из серий наблюдений было выявлено снижение оценки по краткому тесту зрительно-пространственной памяти (BVMT-R) на 56% после операций на правой височной доле (Duncan J. S. et al., 2016; Stasenko A. et al., 2022). Однако, по данным метаанализа Sherman и соавт. (2011), общий эффект ухудшения невербальной памяти после правосторонней резекции невелик и вариабелен, что, вероятно, связано с гетерогенностью используемых методов оценки (Sherman E. M. et al., 2011; Jobst B. C., Cascino G. D., 2015). В практических рекомендациях Американской академии неврологии (AAN) описана двоякая тенденция: вербальная память имеет тенденцию к ухудшению после операций на доминантном полушарии и к улучшению после операций на недоминантном, тогда как для зрительно-пространственной памяти характерна обратная картина (Engel J. et al., 2003). При долгосрочном наблюдении также отмечается, что зрительно-образная (предметная) память имеет тенденцию нарушаться в более поздние сроки после операции (спустя 2 года и более), чем вербальная (первые 12–24 месяцев) (Kyte E. B. et al., 2026). Зависимость между объемом резекции гиппокампа и отсроченным воспроизведением (как вербальным, так и зрительным) показана на рисунке 3 (Reedy E. M. et al., 2026).

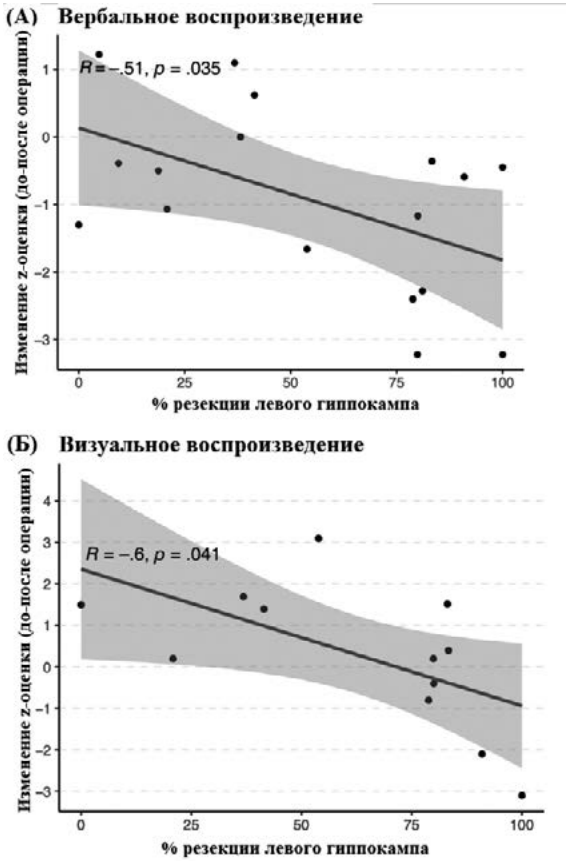


Рис. 3. Связь между объемом резекции гиппокампа и изменениями в (А) вербальном и (В) зрительном (визуальном) отсроченном воспроизведением после левосторонней передней височной лобэктомии. По мере увеличения объема резецируемой ткани гиппокампа показатели вербальной и зрительной памяти снижаются. Следует отметить, что результаты вербального воспроизведения не изменяются при сохранении левого гиппокампа, а по мере увеличения объема его резекции дефицит нарастает (изменение с уровня 0). В отличие от этого, для зрительного воспроизведения характерно улучшение (изменение с уровня ~ 2–3) при сохранении левого гиппокампа, при этом по мере увеличения объема резекции улучшение нивелируется и переходит в дефицит. Переведено по Reedy и соавт. (2026)

Исполнительные функции, внимание и скорость обработки информации

После оперативных вмешательств на височной доле исполнительные функции и внимание, как правило, сохраняются, а беглость речи может показывать положительную динамику (примерно у 27% пациентов после операций на левой височной доле) (Sherman E. M. et al., 2011). Данные когнитивные домены затрагиваются преимущественно при оперативных вмешательствах на лобных долях и при других экстратемпоральных резекциях, однако профиль нейропсихологических исходов при таких операциях в целом благоприятный: в крупнейшей серии наблюдений после лобнодолевых резекций у взрослых в 48% случаев значимого снижения когнитивных функций не наблюдалось, и лишь у 10% отмечалось снижение в 3 и более доменах (Busch R. M. et al., 2017). Наиболее частыми когнитивными нарушениями при оперативных вмешательствах на лобных долях являются снижение скорости обработки информации (оценивается тестом на прокладывание маршрута, часть А — ТМТ-А), нарушение беглости речи, увеличение количества персеваторных ошибок (по Висконсинскому тесту сортировки карточек — WCST) и нарушение мелкой моторики контралатеральных конечностей (при вовлечении дополнительной моторной коры) (Busch R. M. et al., 2017; Ljunggren S. et al., 2015). Соответствие критериям клинически выраженной депрессии в предоперационном периоде является предиктором послеоперационного дефицита исполнительных функций после лобнодолевых резекций (Dulay M. F. et al., 2013). В исследовании на педиатрической популяции было выявлено, что после проведения гемисферотомии понимание речи и скорость обработки информации оставались стойко сниженными через 24 месяца при восстановлении других когнитивных доменов, а при изолированных вмешательствах на лобной доле показатели когнитивного функционирования оставались близкими к среднепопуляционным значениям (de Angelis G. et al., 2026).

Общее когнитивное функционирование, IQ и предикторы их изменений

Коэффициент умственного развития (*англ. «intelligence quotient (IQ)»)* при анализе на крупных когортах не показал значимого снижения ни при височных, ни при экстратемпоральных резекциях (Sherman E. M. et al., 2011; Jobst B. C., Cascino G. D., 2015). После любых хирургических вмешательств по поводу эпилепсии до 60% пациентов демонстрируют временное ухудшение как минимум по одному из когнитивных доменов (в зависимости от метода оценки и сроков наблюдения), однако достижение контроля над приступами является наиболее сильным предиктором улучшения когнитивных функций, а исходные уровни когнитивного функционирования — главным фактором, определяющим послеоперационный нейропсихологический статус (Baxendale S., 2020; Helmstaedter C. et al., 2018; Yardi R. et al., 2026).

Когнитивные нарушения при малоинвазивных вмешательствах

Среди малоинвазивных оперативных вмешательств при эпилепсии наиболее часто выполняются установка стимулятора блуждающего нерва (*англ. Vagus nerve stimulation — VNS)* и лазерная интерстициальная термотерапия (ЛИТТ, *англ. Laser interstitial thermal therapy — LITT)* (Gaba F. et al., 2024), менее широко используемые методы — глубокая стимуляция мозга (*англ. Deep brain stimulation — DBS)* и нейростимуляция с обратной связью (*англ. responsive neurostimulation — RNS)* (Zakar R. et al., 2024).

Согласно исследованиям, при ЛИТТ значимо реже нарушается номинативная функция (в 9% случаев против 43% при резективных вмешательствах на доминантном полушарии) (Stavrogianni K. et al., 2026). Drane и соавт. (2021), при сопоставлении с контрольной группой (пациенты, перенесшие резективное оперативное вмешательство) было выявлено значительно менее выраженное снижение вербальной памяти (5% после ЛИТТ против 30% после резективной хирургии) (Drane D. L. et al., 2021). Однако следует учитывать, что все проведенные к настоящему моменту исследования изменения когнитивных функций после ЛИТТ носят обсервационный характер и характеризуются низкой степенью доказательности (Jobst B. C. et al., 2026).

Что касается стимуляционных методов лечения, согласно систематическому обзору, не было выявлено их значимого влияния на долговременную динамику снижения когнитивных функций (Lam J. et al., 2021). Более того, некоторые исследования свидетельствуют об улучшении социальной когниции и кратковременной невербальной памяти в долгосрочной перспективе после VNS, что, конечно, требует подтверждения в более масштабных исследованиях (Puteikis K. et al., 2024). Кроме того, VNS значимо снижает количество приступов и улучшает качество жизни у пациентов с ФРЭ, что может вносить непрямой вклад в когнитивное функционирование, в том числе субъективное (Kong Y. et al., 2024; Melese D. M. et al., 2024; Miller M. et al., 2022). Качество жизни после ЛИТТ также стабильно улучшается, в том числе в домене когнитивного функционирования по QOLIE-31; следующий рисунок по данным регистра LAANTERN демонстрирует устойчивое повышение показателей по субшкале когнитивного функционирования QOLIE-31 на протяжении 4 лет после ЛИТТ (Landazuri P. et al., 2025).

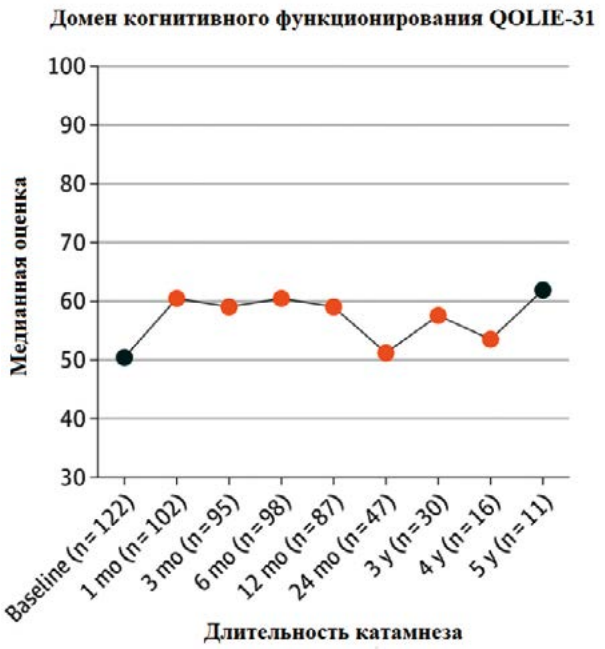


Рис. 4. Медиана баллов по домену когнитивного функционирования 31-пунктового опросника качества жизни при эпилепсии (QOLIE-31) после проведения лазерной интерстициальной термотерапии. Желтые круги обозначают статистически значимое улучшение по сравнению с исходным уровнем. «Baseline» — до ЛИТТ, «mo» — месяцев после ЛИТТ, «y» — лет после ЛИТТ. Переведено по Landazuri и соавт. (2025)

Диагностические инструменты

Международные рекомендации

Рабочая группа Международной противоэпилептической лиги (ILAE) по нейропсихологии рекомендует проводить рутинную нейропсихологическую оценку (памяти, внимания, исполнительных функций, речи, зрительно-пространственных навыков, интеллекта, депрессии, тревоги и качества жизни) всем пациентам с эпилепсией (Wilson S. J. et al., 2015; Baxendale S. et al., 2019). Методические рекомендации Национальной ассоциации эпилептологических центров США (NAEC) 2024 года также советуют проведение нейропсихологического обследования во всех хирургических центрах (Lado F. A. et al., 2024). Однако проблемой остается отсутствие стандартизации методов исследования. Так, европейское исследование в рамках проекта E-PILEPSY выявило использование 186 различных нейропсихологических тестов при предоперационном обследовании и отсутствие единой универсальной батареи методик (Vogt V. L.

et al., 2017). В рамках проекта стандартизации данных Национального института неврологических расстройств и инсульта США (NINDS Common Data Elements) были стандартизированы показатели нейропсихологической оценки при эпилепсии. В частности, для оценки вербальной памяти рекомендован тест слухоречевой памяти Рея (RAVLT) (Busch R. M. et al., 2021; Loring D. W. et al., 2011).

Нейропсихологические тесты по когнитивным доменам (NINDS)

- **Вербальная память.** Тест слухоречевой памяти Рея (RAVLT), Калифорнийский тест вербальной памяти (CVLT-II), Шкала памяти Векслера (WMS) — логическая память и парные вербальные ассоциации.
- **Зрительная память.** Краткий тест зрительно-пространственной памяти (BVMT-R), отсроченное воспроизведение сложной фигуры Рея — Остеррица.
- **Речь/номинативная функция.** Бостонский тест называния, тест ассоциаций с контролируемым словом (COWAT).
- **Исполнительные (регуляторные) функции.** Тест построения маршрута (часть B; TMT-B), Висконсинский тест сортировки карточек (WCST), тест Струпа, повторение цифр в обратном порядке.
- **Внимание/скорость обработки информации.** Тест построения маршрута (часть A; TMT-A), субтест шифровки батареи Векслера (WAIS Coding), тест символьно-цифрового кодирования (SDMT).
- **Интеллект.** Шкалы интеллекта Векслера (WAIS-III/IV для взрослых, WISC/WPPSI для детей).

Многие из этих тестов доступны в национальных клинических рекомендациях с подробным описанием методики проведения (Клинические рекомендации «Когнитивные нарушения у лиц пожилого и старческого возраста» МЗ РФ).

В научной и рутинной клинической практике используется еще ряд тестов и опросников, разработанных специально для пациентов с эпилепсией. К ним относятся следующие.

EpiTrack® — это 15-минутный скрининговый тест для оценки внимания и исполнительных функций, разработанный для оценки когнитивных функций в динамике на фоне лечения ПЭП (Lutz M. T., Helmstaedter C., 2005). Тест обладает высокой диагностической ценностью: при точке отсечения ≤ 25 баллов нарушения выявляются у 48,4% пациентов с эпилепсией против 2,7% в контрольной группе. Существует также версия для детского возраста — EpiTrack Junior (Hauger L. E. et al., 2023).

Опросник ***ABNAS*** оценивает субъективные когнитивные побочные эффекты ПЭП, а ***MAC-E*** — это валидированная шкала субъективных когнитивных жалоб из 30 пунктов, разработанная специально для пациентов с эпилепсией (Feldman L. et al., 2018; Samarasekera S. R. et al., 2015; Miller M. et al., 2022).

ILAE разработана Международная классификация когнитивных расстройств при эпилепсии (***IC–CoDE***), которая предлагает классифицировать нейропсихологический статус пациентов по категориям (когнитивно-интактный, однодоменное нарушение, двухдоменное или множественное нарушение) в рамках 5 доменов (язык, память, исполнительные функции, внимание/скорость реакции, зрительно-пространственная ориентация) (Norman M. et al., 2021). Использование IC–CoDE предполагает выбор стандартных инструментов, имеющих популяционную базу референсных значений; для определения нарушения по любому из тестов принят порог ≤ 1,5 SD. Также учитываются модификаторы: тревога, депрессия и качество жизни. Классификация валидирована на международных когортах пациентов с эпилепсией, имеет портал с открытым доступом, который предлагает инструкции по проведению тестов для специалистов и специальный калькулятор для фенотипирования пациентов (Busch R. M. et al., 2026). К сожалению, в настоящее время ресурс доступен только на английском языке.

Шкалы для оценки настроения, тревоги и качества жизни

Нейропсихологический скрининг в обязательном порядке должен включать оценку эмоционально-аффективной сферы, учитывая высокую встречаемость депрессии и тревоги в периоперационном периоде, а также оценку качества жизни: данные параметры оказывают значимое влияния на объективную и субъективную оценку когнитивного функционирования (Patel A. D. et al., 2018; Arrotta K. et al., 2022).

Для оценки настроения сотрудниками ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ на русском языке валидизирован ряд инструментов:

- специфичный для эпилепсии опросник для оценки депрессии *NDDI-E* (балл > 12 указывает на депрессивный эпизод) (Zinchuk M. et al., 2020).
- GAD-7 (неспецифичный) и brEASI (специфичный для эпилепсии) для оценки тревоги (точки отсечения для диагностики клинически выраженного тревожного расстройства составляют более 8 баллов по GAD-7 и более 7 баллов для brEASI (Zinchuk M. et al., 2022, 2021)).

Для оценки качества жизни на русском языке валидизирован специфичный для эпилепсии опросник QOLIE-31 (Melikyan E. et al., 2012). Данные инструменты включены в национальные клинические рекомендации (Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» МЗ РФ). Мы рекомендуем специальный алгоритм для скрининга наиболее распространенных психических расстройств, когнитивных функций и стигматизации у пациентов с эпилепсией (Методические рекомендации № 67 ДЗМ, 2025).

Заключение

Наиболее частыми когнитивными нарушениями после хирургического лечения эпилепсии являются снижение вербальной памяти (≈ 44% после резекции доминантной височной доли) и нарушение функции называния (дисномия, ≈ 34%). За ними следует снижение зрительной (невербальной) памяти после операций на недоминантном полушарии. Нарушения исполнительных функций, внимания и скорости обработки информации встречаются реже и в основном ассоциированы с вневисочными и полушарными резекциями. Важно понимать, что когнитивные нарушения в послеоперационном периоде чаще носят временный характер и имеют тенденцию к максимальному восстановлению в течение 12–24 месяцев после операции. Даже в случае стойкого когнитивного дефицита негативное влияние на качество жизни в большинстве случаев компенсируется достижением контроля над приступами. Это подчеркивает важность тщательного предхирургического обследования и индивидуального консультирования пациентов, а также необходимость поиска предоперационных предикторов нарушения когнитивных функций в послеоперационном периоде.

Литература

1. Ткачева О.Н. (Синюгина), Яхно Н.Н., Незнанов Н.Г. и соавт. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 2025.— Т. 125.— № 3–3.— С. 7–149.
2. Лебедева А.В., Аведисова А.С., Кустов Г.В. и соавт. Прогноз хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии: роль психических и когнитивных расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 2018.— Т. 118.— № 10–2.— С. 27–36.
3. Скрининг наиболее распространенных психических расстройств, когнитивных функций и стигматизации у больных с эпилепсией. Методические рекомендации департамента здравоохранения г. Москвы № 67, 2025. / Text: electronic.— URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=84089760.
4. Штадлер Д.И., Штадлер В.Д., Староверов М.С. и соавт. Хирургическое лечение эпилепсии в Пермском крае // Нейрохирургия.— 2024.— Т. 26.— № 3.— С. 13–22.
5. Крылов В.В., Гехт А.Б., Григорьев А.Ю. и соавт. Хирургия эпилепсии — Издательский дом «АБВ-пресс»,— URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=41515971
6. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей / Клинические рекомендации МЗ РФ.— Text: electronic.— URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49531025.
7. «Эпилепсия. Диагностика и лечение. Клиническое руководство» под ред. В.В. Крылова, А.Б. Гехт. Издательство: «МедИНК». Год издания: 2026. Страниц: 876. ISBN: 978–5–6054800–2–0. Главы 1–9.
8. Jobst B.C. American Epilepsy Society/Congress of Neurological Surgeons Clinical Practice Guideline Draft for Public Comment / B.C. Jobst, G. Bergey, A. Darzi // American Epilepsy Society.— 2026.
9. Baxendale S. Current Opinion in Neurology. The Cognitive Costs, Contraindications and Complications of Epilepsy Surgery in Adults / Baxendale S. Current Opinion in Neurology.— 2020.— Vol. 33.— № 2.— P. 207–212.
10. Duncan JS, Winston GP, Koepp MJ, Ourselin S. Brain Imaging in the Assessment for Epilepsy Surgery. The Lancet // Neurology.— 2016.— Vol. 15.— № 4.— P. 420–33.
11. Busch RM. The International Classification of Cognitive Disorders in Epilepsy (IC–CoDE) Portal: An Open Source Resource for Neuropsychological Research in Epilepsy / Busch R.M., Brünger T., Arrotta K. // Epilepsia.— 2026.

12. Busch R.M. Neuropsychological Outcome Following Frontal Lobectomy for Pharmacoresistant Epilepsy in Adults / Busch R.M., Floden D.P., Ferguson L. // Neurology.— 2017.— Vol. 88.— № 7.— P. 692–700.
13. Busch R.M. Nomograms to Predict Naming Decline After Temporal Lobe Surgery in Adults With Epilepsy / Busch R.M., Hogue O., Kattan M.W. // Neurology.— 2018.— Vol. 91.— № 23.— P. e2144-e2152.
14. Busch R.M. Nomograms to Predict Verbal Memory Decline After Temporal Lobe Resection in Adults With Epilepsy / Busch R.M., Hogue O., Miller M. // Neurology.— 2021.— Vol. 97.— № 3.— P. e263-e274.
15. Ljunggren S, Andersson-Roswall L, Rydenhag B et al. Cognitive Outcome Two Years After Frontal Lobe Resection for Epilepsy — a Prospective Longitudinal Study — 2015.— Vol. 30.— P. 50–6.
16. de Angelis G. Longitudinal Bayesian Analysis of Lobe-Specific Cognitive Outcomes After Pediatric Epilepsy Surgery / de Angelis G., Lopes-Santos L.E., Aragon D.C. // Epilepsia.— 2026.
17. Drane DL. Superior Verbal Memory Outcome After Stereotactic Laser Amygdalohippocampotomy / Drane DL, Willie JT, Pedersen NP // Frontiers in Neurology.— 2021.— Vol. 12.— P. 779495.
18. Engel J. Practice Parameter: Temporal Lobe and Localized Neocortical Resections for Epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association With the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons / Engel J, Wiebe S, French J // Neurology.— 2003.— Vol. 60.— № 4.— P. 538–47.
19. Feldman L, Lapin B, Busch RM, Bautista JF Evaluating Subjective Cognitive Impairment in the Adult Epilepsy Clinic: Effects of Depression, Number of Antiepileptic Medications, and Seizure Frequency // Epilepsy &Behavior: E&B.— 2018.— Vol. 81.— P. 18–24.
20. Dulay MF, Busch RM, Chapin JS et al. Executive Functioning and Depressed Mood Before and After Unilateral Frontal Lobe Resection for Intractable Epilepsy / — 2013.— Vol. 51.— № 7.— P. 1370–6.
21. Hauger LE. Screening of Attention and Executive Functions in Pediatric Patients at a Tertiary Epilepsy Center / Hauger LE, Lossius MI, Aaberg KM // European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society.— 2023.— Vol. 46.— P. 35–41.
22. Helmstaedter C. Cognitive Outcomes More Than 5 Years After Temporal Lobe Epilepsy Surgery: Remarkable Functional Recovery When Seizures Are Controlled / Helmstaedter C, Elger CE, Vogt VL // Seizure.— 2018.— Vol. 62.— P. 116–123.
23. Kyte EB. Well Preserved Versus Severely Impaired Memory 10–44 Years After Temporal Lobe Epilepsy Surgery: «How Did the Patients Get There?» / Kyte EB, Skogan AH, Ivanovic J // Seizure.— 2026.— Vol. 137.— P. 143–151.

24. Lado FA. Guidelines for Specialized Epilepsy Centers: Executive Summary of the Report of the National Association of Epilepsy Centers Guideline Panel / Lado FA, Ahrens SM, Riker E // Neurology.— 2024.— Vol. 102.— № 4.— P. e208087.
25. Langenberg P. Dynamic patterns of verbal memory function after an initial decline following temporal lobe resection against epilepsy: Sex-specific differences in the postoperative course / Langenberg P, Reisch LM, Hopf JL // Epilepsia.— 2026.— Vol. 67.— № 5.— P. 2159–2170.
26. Loring DW. Common Data Elements in Epilepsy Research: Development and Implementation of the NINDS Epilepsy CDE Project / Loring DW, Lowenstein DH, Barbaro NM // Epilepsia.— 2011.— Vol. 52.— № 6.— P. 1186–91.
27. Richardson MP, Strange BA, Duncan JS, Dolan RJ. Memory fMRI in Left Hippocampal Sclerosis: Optimizing the Approach to Predicting Postsurgical Memory // Neurology.— 2006.— Vol. 66.— № 5.— P. 699–705.
28. Mhanna A. Lesion and Lesion Network Localization of Dysnomia After Epilepsy Surgery / Mhanna A, Bruss J, Griffis JC // Brain: A Journal of Neurology.— 2025.— Vol. 148.— № 3.— P. 776–787.
29. Patel AD. Quality Improvement in Neurology: Epilepsy Quality Measurement Set 2017 Update / Patel AD, Baca C, Franklin G // Neurology.— 2018.— Vol. 91.— № 18.— P. 829–836.
30. Reedy EM. Graded extent of hippocampal resection is related to neuropsychological outcomes in temporal lobe epilepsy surgery / Reedy EM, Robinson E, Aung T // Epilepsia.— 2026.— Vol. 67.— № 6.— P. 2755–2767.
31. Reindl C. Age of Epilepsy Onset as Modulating Factor for Naming Deficit After Epilepsy Surgery: A Voxel-Based Lesion-Symptom Mapping Study / Reindl C, Walther K, Allgäuer AL // Scientific Reports.— 2023.— Vol. 13.— № 1.— P. 14395.
32. Samarasekera SR. Cognitive Impairment in Adults With Epilepsy: The Relationship Between Subjective and Objective Assessments of Cognition / Samarasekera SR, Helmstaedter C, Reuber M. Epilepsy &Behavior: E&B.— 2015.— Vol. 52.— № Pt A.— P. 9–13.
33. Sherman EM. Neuropsychological Outcomes After Epilepsy Surgery: Systematic Review and Pooled Estimates / Sherman EM, Wiebe S, Fay-McClymont TB // Epilepsia.— 2011.— Vol. 52.— № 5.— P. 857–69.
34. Sone D. Optimal Surgical Extent for Memory and Seizure Outcome in Temporal Lobe Epilepsy / Sone D, Ahmad M, Thompson PJ // Annals of Neurology.— 2022.— Vol. 91.— № 1.— P. 131–144.
35. Spencer S. Outcomes of Epilepsy Surgery in Adults and Children / Spencer S, Huh L. The Lancet // Neurology.— 2008.— Vol. 7.— № 6.— P. 525–37.
36. Stasenko A. Association Between Microstructural Asymmetry of Temporal Lobe White Matter and Memory Decline After Anterior Temporal Lobectomy / Stasenko A, Kaestner E, Reyes A // Neurology.— 2022.— Vol. 98.— № 11.— P. e1151-e1162.
37. Stavrogianni K. Neuropsychological Outcomes Comparing Traditional Surgical Approaches and Laser Interstitial Thermal Therapy for Refractory Mesial Temporal Lobe Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis / Stavrogianni K, Poprelka K, Fasilis T // Epilepsia.— 2026.— Vol. 67.— № 2.— P. 588–605.
38. Vogt VL. Current Standards of Neuropsychological Assessment in Epilepsy Surgery Centers Across Europe / Vogt VL, Äikiä M, Del Barrio A // Epilepsia.— 2017.— Vol. 58.— № 3.— P. 343–355.
39. Walther K. Object Naming After Epilepsy Surgery in the Dominant Left Temporal Lobe: Risk Factors, Time Course and Long-Term Outcome / Walther K, Reindl C, Schwarz M // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.— 2025.— Vol. 96.— № 7.— P. 630–638.
40. Wilson SJ. Indications and Expectations for Neuropsychological Assessment in Routine Epilepsy Care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013–2017 / Wilson SJ, Baxendale S, Barr W // Epilepsia.— 2015.— Vol. 56.— № 5.— P. 674–81.
41. Yardi R. Emerging Technologies and Strategies in Epilepsy Surgery: Toward Personalised Medicine / Yardi R, Englot DJ, Wu C // The Lancet. Neurology.— 2026.— Vol. 25.— № 1.— P. 77–89.
42. Trifonov I., Krylov V., Lebedeva A. et al. Long-term outcomes of surgical treatment of patients with drug-resistant epilepsy in Russian Federation — Text: electronic // Book of abstracts 15th Asian and Oceanian Epilepsy Congress.— New Delhi, India, 2025.— P. P112.— URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=80474048 (date accessed: 30.05.2025).
43. Neligan A., Haliasos N., Pettorini B. et al. A survey of adult and pediatric epilepsy surgery in the United Kingdom // Epilepsia.— 2013.— Vol. 54.— № 5.— P. e62–65.
44. Norman M., Wilson S. J., Baxendale S. et al. Addressing neuropsychological diagnostics in adults with epilepsy: Introducing the International Classification of Cognitive Disorders in Epilepsy: The IC CODE Initiative // Epilepsia Open.— 2021.— Vol. 6.— Addressing neuropsychological diagnostics in adults with epilepsy.— № 2.— P. 266–275.
45. Lam J., Williams M., Ashla M., Lee D. J. Cognitive outcomes following vagus nerve stimulation, responsive neurostimulation and deep brain stimulation for epilepsy: A systematic review // Epilepsy Research.— 2021.— Vol. 172.— Cognitive outcomes following vagus nerve stimulation, responsive neurostimulation and deep brain stimulation for epilepsy.— P. 106591.
46. Solli E., Colwell N. A., Say I. et al. Deciphering the surgical treatment gap

for drug-resistant epilepsy (DRE): A literature review // Epilepsia.— 2020.— Vol. 61.— Deciphering the surgical treatment gap for drug-resistant epilepsy (DRE).— № 7.— P. 1352–1364.
47. Kong Y., Zhao K., Zeng D. et al. Effects of vagus nerve stimulation on cognitive function in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis // Frontiers in Neurology.— 2024.— Vol. 15.— Effects of vagus nerve stimulation on cognitive function in patients with epilepsy.— P. 1332882.
48. Samanta D., Newell G., Caraway A. R. et al. Factors Associated With More Medication Trials Before Surgical Evaluation and Postsurgical Outcomes in Pediatric Drug-Resistant Epilepsy // Neurology.— 2025.— Vol. 105.— № 9.— P. e214198.
49. Gaba F. Applications of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy in disconnective epilepsy surgery / F. Gaba, J. L. Hect, T. J. Abel // Frontiers in Neurology.— 2024.— Vol. 15.— P. 1484263.
50. Melikyan E., Guekht A., Milchakova L. et al. Health-related quality of life in Russian adults with epilepsy: the effect of socio-demographic and clinical factors // Epilepsy & Behavior: E&B.— 2012.— Vol. 25.— Health-related quality of life in Russian adults with epilepsy.— № 4.— P. 670–675.
51. Baxendale S., Wilson S. J., Baker G. A. et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in epilepsy surgery in children and adults // Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape.— 2019.— Vol. 21.— № 3.— P. 221–234.
52. Landazuri P., Cheng J. J., Leuthardt E. et al. Interstitial Thermal Therapy in Mesial Temporal Lobe Epilepsy // JAMA neurology.— 2025.— Vol. 82.— № 9.— P. 915–924.
53. Jobst, B. C. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review / B. C. Jobst, G. D. Cascino // JAMA.— 2015.— Vol. 313.— Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy.— № 3.— P. 285–293.
54. Puteikis K., Jasionis A., Jasionytė G., Mameniškienė R. Long-term effects of vagus nerve stimulation therapy on cognitive functioning in patients with drug-resistant epilepsy // Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology.— 2024.— Vol. 45.— № 5.— P. 2245–2252.
55. Lutz M. T. EpiTrack: tracking cognitive side effects of medication on attention and executive functions in patients with epilepsy / M. T. Lutz, C. Helmstaedter // Epilepsy & Behavior: E&B.— 2005.— Vol. 7.— EpiTrack.— № 4.— P. 708–714.
56. Melese D. M. The effect of Vagus nerve stimulation (VNS) on seizure control, cognitive function, and quality of life in individuals with drug-resistant epilepsy: A systematic review article / D. M. Melese, A. Aragaw, W. Mekonen // Epilepsia Open.— 2024.— Vol. 9.— The effect of Vagus nerve stimulation (VNS) on seizure control, cognitive function, and quality of life in individuals with drug-resistant epilepsy.— № 6.— P. 2101–2111.
57. Zinchuk M., Kustov G., Pashnin E. et al. Not always that EASI: Validating the Russian version of the epilepsy anxiety survey instrument and its brief counterpart // Epilepsy & Behavior: E&B.— 2022.— Vol. 133.— Not always that EASI.— P. 108801.
58. Arrotta K., Thompson N. R., Honomichl R. et al. Quality of life after epilepsy surgery: How domain-specific cognitive changes impact QOL within the context of seizure outcome // Epilepsy & Behavior: E&B.— 2022.— Vol. 137.— Quality of life after epilepsy surgery.— № Pt A.— P. 108948.
59. Zakar R., El Khoury J.-V., Prince G. et al. Quantifying Vagus Nerve Stimulation Outcomes in Multifocal Refractory Epilepsy: A Model Across Multiple Surgeries // Cureus.— 2024.— Vol. 16.— Quantifying Vagus Nerve Stimulation Outcomes in Multifocal Refractory Epilepsy.— № 9.— P. e69284.
60. Steinbrenner M. Referral to evaluation for epilepsy surgery: Reluctance by epileptologists and patients / M. Steinbrenner, A. B. Kowski, M. Holtkamp // Epilepsia.— 2019.— Vol. 60.— Referral to evaluation for epilepsy surgery.— № 2.— P. 211–219.
61. Dwivedi R., Ramanujam B., Chandra P. S. et al. Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Children // The New England Journal of Medicine.— 2017.— Vol. 377.— № 17.— P. 1639–1647.
62. West S., Nevitt S. J., Cotton J. et al. Surgery for epilepsy // The Cochrane Database of Systematic Reviews.— 2019.— Vol. 6.— № 6.— P. CD010541.
63. Tran V. D., Nguyen B. T., Van Dong H. et al. Temporal Lobe Surgery for Epilepsy in a Resource-Limited Vietnamese Cohort // World Neurosurgery.— 2023.— Vol. 178.— P. e559-e565.
64. Guekht A., Hauser W. A., Milchakova L. et al. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation // Epilepsy Research.— 2010.— Vol. 92.— № 2–3.— P. 209–218.
65. Miller M., Honomichl R., Lapin B. et al. The memory assessment clinics scale for epilepsy (MAC-E): A brief measure of subjective cognitive complaints in epilepsy // The Clinical Neuropsychologist.— 2022.— Vol. 36.— The memory assessment clinics scale for epilepsy (MAC-E).— № 6.— P. 1438–1452.
66. Zinchuk M., Kustov G., Pashnin E. et al. Validation of the Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) in Russian people with epilepsy // Epilepsy & Behavior: E&B.— 2021.— Vol. 123.— P. 108269.
67. Zinchuk M., Kustov G., Pashnin E. et al. Validation of the Russian version of neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E) // Epilepsy & Behavior: E&B.— 2020.— Vol. 113.— P. 107549.

УЛУЧШАЯ ИНТЕРФЕРОН, РАСШИРЯЕМ ВОЗМОЖНОСТИ

плегриди
(пэгинтерферон бета-1а)

Снижение среднегодовой частоты обострений на 36% по сравнению с плацебо[1]

Частота введения 1 раз в 2 недели[1]

Образование нейтрализующих антител менее чем у 1% пациентов[1]

Достижение клинической NEDA у 79% пациентов через 1 год от начала терапии[2]

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПЛЕГРИДИ РУ ЕАЭС ЛП-№(009870)-(РГ-RU)

Клиническая NEDA: отсутствие обострений к 48 неделе, отсутствие подтвержденного в течение 12 недель прогрессирования инвалидизации по EDSS к 48 неделе.

Список литературы:

1. Peter A Calabresi, Bernd C Kieseier, Douglas L Arnold, Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study, Lancet Neurol 2014; 13: 657-65
2. Arnold DL et al. Peginterferon Beta-1a Significantly Increases the Proportion of Patients with Freedom from Measured Disease Activity in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Findings from the ADVANCE Study. ANN, Philadelphia, Pennsylvania, April 29, 2014

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Johnson&Johnson

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614,
Москва, ул. Крылатская, д.17, к.2, тел. (495) 755 83 57

СР-516636 МАЙ 2025

НЕЙРОГЕННАЯ ДИСФОНИЯ КАК РАННИЙ МАРКЕР НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ И НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И АЛГОРИТМ МАРШРУТИЗАЦИИ

А. А. Казакова, С. И. Дедаев, А. В. Размахнин

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

Введение

Голос является уникальным продуктом эволюции человека, обеспечивающим коммуникативную, социальную и профессиональную функции. Формирование акустических характеристик голоса представляет собой сложный многоуровневый процесс, в основе которого лежит координированное взаимодействие четырёх функциональных отделов голосового аппарата: энергетического (дыхательная система), генераторного (гортань с голосовыми складками), резонаторного (надгортанные полости) и артикуляционного (язык, губы, мягкое нёбо) [1, 2].

Координация деятельности этих отделов невозможна без сложных механизмов центральной нервной регуляции. Согласно трёхкомпонентной модели фонации, предложенной Titze и развитой в работах Colton и соавт., колебания голосовых складок возникают в результате взаимодействия трёх факторов: подскладочного давления, эластических свойств голосовых складок и нейромышечного контроля их натяжения и положения [1, 2].

Согласно современным представлениям о нейрофизиологии фонации выделяют несколько уровней регуляции: стволовой (продолговатый мозг, мост), подкорковый (базальные ядра, мозжечок, таламус) и корковый (дополнительная моторная область — SMA, первичная моторная кора, островок, лобные доли) [3]. Нарушение на любом из этих уровней — от периферического нервно-мышечного синапса до корковых ассоциативных зон — потенциально может привести к развитию дисфонии. Именно эта многоуровневая интеграция делает голос одним из наиболее тонких и информативных индикаторов состояния центральной и периферической нервной системы [3, 4].

Нарушения звучности голоса традиционно рассматриваются в практике врача-оториноларинголога как проявление органических и/или функциональных дисфоний. Однако современное понимание патофизиологии дисфоний выходит за рамки традиционной оториноларингологии. Известно, что в ряде случаев дисфония может иметь нейрогенную или психогенную природу и быть ранним проявлением системных неврологических заболеваний или развиваться при конверсионных расстройствах [3, 4]. Это обусловливает необходимость мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов в области неврологии, реабилитации и психиатрии [5].

При этом акустические изменения голоса могут возникать на ранних этапах заболевания и долгое время существовать изолированно до появления других симптомов. Подобные ситуации могут существенно затруднять постановку диагноза, нередко наводя на мысли о функциональных нарушениях голосовой функции, что приводит к диагностическим ошибкам и задержке в назначении этиопатогенетической терапии [6].

Важным этапом стало опубликование в 2018 году клинических рекомендаций AAO-HNS по диагностике и ведению пациентов с дисфонией, где среди причин нарушения звучности голоса выделены неврологические заболевания (болезнь Паркинсона, спастическая дисфония, вокальный тремор, паралич голосовых складок) [7]. Это подчёркивает необходимость активного неврологического скрининга на первичном приёме у врача-оториноларинголога.

Среди нейрогенных дисфоний особое место занимают болезнь Паркинсона (БП) и миастения гравис (МГ). При БП голосовые нарушения (гипофония, монотонность, дизартрия) встречаются у большинства пациентов и нередко предшествуют моторной симптоматике [6, 8, 9, 10]. При МГ дисфония является одной из характерных жалоб и проявляется патологической утомляемостью голоса, флюктуирующей в течение суток [11, 12, 13, 14, 15]. Обе патологии на ранних стадиях могут имитировать функциональные нарушения голоса, что создаёт серьёзные диагностические трудности [3, 4, 14].

Цель настоящего обзора — систематизировать современные данные о дифференциальной диагностике нейрогенной дисфонии при БП, МГ и функциональных нарушениях голоса с учётом международных рекомендаций, а также предложить практический алгоритм для врачей первичного звена.

Актуальность

Актуальность проблематики определяется несколькими ключевыми факторами.

Высокая распространённость и недооценка проблемы. По данным AAO-HNS (2018), дисфония поражает до одной трети населения в определённый период жизни [7]. Болезнью Паркинсона страдает около 1% населения старше 60 лет. Согласно диагностическим критериям MDS (2015), двигательные нарушения являются ключевыми, однако голосовые изменения могут быть ранним проявлением заболевания [8]. Миастения гравис встречается с частотой 5–20 случаев на 100000 населения, и в некоторых случаях заболевание дебютирует с бульбарной симптоматики, включая дисфонию [14].

Диагностические ошибки и задержка в постановке диагноза. В исследованиях Rusz и соавт. продемонстрировано, что акустические изменения голоса при БП могут возникать за годы до постановки неврологического диагноза [9, 10]. При миастении средняя задержка диагностики от появления первых симптомов до верификации диагноза составляет 1–2 года, и в значительной части случаев первым

специалистом, к которому обращается пациент, является врач-оториноларинголог [14, 15]. В международных экспертных документах подчёркивается, что отсутствие стандартизированных диагностических алгоритмов — основная причина поздней диагностики нейрогенной дисфонии [16, 17].

Клиническая значимость. Лечение функциональных нарушений голоса (фонопедическая реабилитация) кардинально отличается от терапии БП (дофаминергические препараты, специализированная голосовая терапия LSVT) и миастении гравис (антихолинэстеразные препараты, иммуносупрессия, тимэктомия) [3, 7, 9, 11]. Неверно выбранная лечебная тактика приводит к потере времени и прогрессированию основного заболевания. Согласно консенсусу ELS/UEP (2023), обязательным компонентом первичной диагностики является акустический анализ с минимальным набором параметров (F0, Jitter, Shimmer, NHR) [16]. Согласно рекомендациям AAO-HNS (2018), при отсутствии улучшения дисфонии в течение 4 недель показано выполнение ларингоскопии для верификации диагноза. При подозрении на нейрогенную природу дисфонии, особенно при наличии экстраларингеальных неврологических симптомов (гипомимия, тремор, брадикинезия, птоз, диплопия), пациент должен быть направлен на консультацию к неврологу [8, 16].

Новые диагностические возможности. В последние годы активно изучается возможность использования акустических параметров голоса в качестве неинвазивных биомаркеров нейродегенеративных заболеваний — так называемых «акустических фенотипов» [18]. Изменения просодики, тембра и частотных характеристик голоса могут возникать задолго до манифестной клинической симптоматики при БП и других нейродегенеративных заболеваниях [6, 19]. Перспективным направлением является применение методов искусственного интеллекта (ИИ) для анализа голосовых записей с целью раннего скрининга и мониторинга нейрогенных нарушений голоса [20].

Для практического применения целесообразно развивать объяснимые алгоритмы ИИ, которые не только классифицируют тип дисфонии, но и показывают вклад отдельных признаков в итоговый вывод: вариабельности частоты основного тона, пауз, показателей Jitter и Shimmer, отношения гармоник к шуму, кепстральных и временных параметров. Это позволит сопоставлять результат модели с данными видеоларингоскопии, неврологического осмотра и перцептивной оценки голоса, используя ИИ как инструмент поддержки принятия клинических решений [21]. Для оценки динамики лечения целесообразно формировать индивидуальную базовую линию по первым стандартизированным записям пациента, а последующие измерения анализировать относительно неё. Дополнительную устойчивость может обеспечить мультимодальный подход, объединяющий акустические признаки голоса с характеристиками речи, результатами неврологического скрининга, шкалами качества жизни и временем относительно приёма лекарственных препаратов. Перед практическим внедрением

такие модели должны проходить внешнюю проспективную проверку на разных возрастных группах, языках, типах микрофонов и акустических условиях [22; 23].

Внедрение объективных акустических методов в рутинную практику позволяет повысить диагностическую точность и сократить время от появления первых симптомов до назначения этиопатогенетической терапии [24].

Таким образом, ранняя диагностика нейрогенной дисфонии — это междисциплинарная задача, требующая интеграции знаний из области оториноларингологии, неврологии и фониатрии. Своевременная верификация нейрогенного генеза дисфонии имеет не только клиническое значение, определяя тактику этиопатогенетической терапии, но и высокую социально-экономическую значимость, поскольку позволяет предотвратить инвалидизацию пациентов с потенциально курабельными неврологическими заболеваниями.

Клинический случай

Пациентка К., 54 года, обратилась на приём к оториноларингологу-фониатру с жалобами на изменение звучности голоса в виде осиплости, снижения толерантности к бытовым голосовым нагрузкам. Симптомы появились около 8 месяцев назад, постепенно нарастали. Ранее была консультирована оториноларингологом стороннего лечебно-профилактического учреждения, установлен диагноз: функциональная дисфония по гипотонусному типу, лёгкой степени. Назначена метаболическая терапия и даны рекомендации по ежедневной регулярной дозированной голосовой нагрузке — без значительного эффекта.

Данные объективного осмотра: охриплость 1 степени по Yanagihara, голос ослаблен, монотонный, с придыханием, быстро истощается. При видеоларингостробоскопии: голосовые складки светло-серые, свободные края несколько истончены, серповидно-вогнутые. Подвижность голосовых складок сохранена в полном объёме. Смыкание при фонации неполное (веретенообразная щель до 2 мм) в средней трети. Тремор в области черпаловидных хрящей при фонации. Слизистая волна сохранена, колебания дисритмичные, ослаблены.

При осмотре обращает на себя внимание брадикинезия, гипофония, минимальная гипомимия лица, лёгкий тремор пальцев правой руки в покое. Пациентка отметила, что в последнее время стала «медленнее писать» и почерк стал мельче (микрография). Тест Мини-Ког (Mini-Cog) –1 балл из 5 (указывает на когнитивное снижение).

Пациентка направлена к неврологу. Неврологический осмотр выявил ригидность мышц шеи и конечностей по пластическому типу, брадикинезию, постуральную неустойчивость. Установлен диагноз: болезнь Паркинсона, стадия I по Hoehn — Yahr, акинетико-ригидная форма с минимальным тремором. Назначена дофаминергическая терапия (леводопа/карбидопа) и курс фонопедической реабилитации. Через 3 месяца терапии отмечено субъективное улучшение голоса, уменьшение гипомимии, регресс тремора.

Согласно рекомендациям AAO-HNS (2018), отсутствие ответа на терапию в течение 4 недель является показанием для углублённого обследования [7]. Представленный клинический случай соответствует категории высокого риска выявления нейрогенной дисфонии, характеризующейся отсутствием ответа на курс фонопедической реабилитации, наличием экстраларингеальных неврологических симптомов, возрастом дебюта > 50 лет [17].

Таким образом, дисфония у данной пациентки была не самостоятельным заболеванием, а ранним проявлением экстрапирамидной патологии. Отсутствие ответа на фонопедическую реабилитацию в сочетании с экстрапирамидными проявлениями (гипомимия, микрография, брадикинезия) должно настораживать врача. Это подчёркивает важность скрининга экстраларингеальных неврологических симптомов с целью выявления нейрогенных форм дисфонии [3, 7].

Международные рекомендации по диагностике нейрогенной дисфонии

В последние годы опубликован ряд ключевых международных документов, определяющих стандарты диагностики и ведения пациентов с нейрогенной дисфонией.

AAO-HNS Clinical Practice Guideline (2018). Рекомендованы: видеоларингостробоскопия, акустический анализ, оценка максимального времени фонации (МВФ), скрининг экстраларингеальных неврологических симптомов, направление к неврологу при отсутствии ответа на терапию в течение 4 недель [7].

ELS/UEP Consensus (2023). Акустический анализ является обязательным компонентом первичной диагностики; предложен минимальный набор акустических параметров (F0, Jitter, Shimmer, HNR, МВФ) [16].

MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease (2015). Основой диагностики является паркинсонический синдром (брадикинезия плюс тремор покоя или ригидность). Поддерживающие критерии включают положительный ответ на леводопу [8].

International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis (2020). Антихолинэстеразные препараты являются первой линией терапии; для диагностики используются ЭМГ и определение антител к ацетилхолиновым рецепторам [11].

Neurolaryngology Study Group Recommendations. Опубликованы рекомендации по применению ларингеальной электромиографии для диагностики ларингеальных нарушений [17].

Дисфония как проявление нейродегенерации: данные литературы

Связь между нарушениями звучности голоса и нейродегенеративными заболеваниями активно изучается в последнее десятилетие. В ряде исследований

вводится понятие «акустического фенотипа» как неинвазивного биомаркера нейродегенеративных заболеваний [18].

Болезнь Паркинсона. В работе Rusz и соавт. на основании проспективного наблюдения пациентов с ранней БП выделены акустические фенотипы прогрессирования заболевания; изолированная гипофония является маркером более быстрого моторного снижения [10]. В систематическом обзоре Rusz и Krack подтверждено, что акустические изменения при БП являются наиболее ранними и специфичными маркерами заболевания [10].

Миастения гравис. Голосовые нарушения при МГ обусловлены поражением бульбарной мускулатуры и в некоторых случаях могут быть изолированным симптомом на протяжении многих месяцев [14]. Акустический анализ голоса у пациентов с МГ выявляет объективные изменения: худшие показатели Shimmer, более высокие значения normalized noise energy, более низкие HNR и МВФ по сравнению со здоровыми добровольцами [15]. Konstantopoulos и соавт. (2017) на 12 пациентах с МГ продемонстрировали эффективность электроглоттографии и речевой акустики для выявления комбинированного нарушения речи и голоса (дизартрии и дисфонии) [25]. Недавнее исследование Abdou и соавт. (2026) на 25 пациентах с МГ и 15 здоровых добровольцах показало статистически значимые различия по показателям абсолютного Jitter, Jitter (%), Shimmer (дБ), Shimmer (%) и noise-to-harmonic ratio (NHR) [24].

Прозериновая (неостигминовая) проба — ключевой дифференциально-диагностический тест при подозрении на миастению гравис. В РФ стандартом является проба с неостигмином (прозерином); в международной практике также применяется проба с эдрофонием (tensilon). Проба проводится строго в условиях стационара под контролем невролога с возможностью оказания неотложной помощи из-за риска развития холинергического криза. Оценка эффекта включает субъективную динамику звучности голоса и объективные акустические параметры (Jitter, Shimmer, HNR), зарегистрированные до и через 30–40 минут после введения препарата. Положительной считается проба при достоверном улучшении голоса [26]. Narayanaswami и соавт. (2021) в международном консенсусе по ведению МГ подтверждают значимость фармакологического тестирования в диагностике заболевания [11].

Функциональные дисфонии. Ключевым дифференциальным критерием между функциональными и нейрогенными дисфониями является ответ на фонопедическую реабилитацию: при нейрогенной дисфонии эффект отсутствует или минимален [27]. При подозрении на МГ необходимо обращать внимание на наличие экстраларингеальных симптомов: птоз, диплопия, слабость жевательных мышц, а также оценивать эффект компрессионного теста на гортань [12]. Benšić и соавт. (2022) исследовали возможность акустической дифференциальной диагностики между аддукторной спастической дисфонией и дисфонией

мышечного напряжения, которые имеют сходные перцептивные и акустические характеристики [28].

Собственные данные

В рамках настоящей работы проведён ретроспективный анализ результатов комплексного фониатрического обследования 60 пациентов с дисфонией различного генеза, обратившихся в ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ в период с марта по август 2026 г. Средний возраст пациентов составил 39,8 ± 11,5 года (от 21 до 58 лет), женщин и мужчин было поровну — по 30 человек.

Всем пациентам выполнено комплексное оториноларингологическое обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, эндоскопическое обследование ЛОР-органов, перцептивную и акустическую оценку голоса, определение времени максимальной фонации (ВМФ), консультацию невролога и психиатра. Акустические показатели голоса — F0 (Fundamental Frequency, основная частота), SD F0 (Standard Deviation of F0, стандартное отклонение F0), HNR (Harmonics-to-Noise Ratio, отношение гармоник к шуму), Jitter (нестабильность по частоте), Shimmer (нестабильность по амплитуде) и темп речи оценивали до начала и через 8 недель от начала стандартизированного амбулаторного лечения; внутригрупповую динамику сравнивали парным t-критерием.

Распределение пациентов по нозологическим формам представлено в таблице 1.

Таблица 1. Структура дисфоний у обследованных пациентов (n = 60)

Нозологическая форма	Количество пациентов (%)
Функциональные дисфонии	33 (55,0%)
— гипотонусная дисфония	20 (33,3%)
— гипертонусная дисфония	3 (5,0%)
— смешанная форма дисфонии	10 (16,7%)
Двигательные нарушения гортани	7 (11,7%)
— односторонний парез гортани	3 (5,0%)
— двусторонний центральный функциональный парез гортани	1 (1,7%)
— парадоксальное движение голосовых складок	3 (5,0%)
Нейрогенная дисфония (болезнь Паркинсона)	3 (5,0%)
Гиперестезия гортани	10 (16,7%)
Другие состояния	7 (11,7%)

Наиболее частой причиной дисфонии в нашей когорте явились функциональные нарушения голоса (55%), что согласуется с данными литературы о доминировании функциональных дисфоний у пациентов трудоспособного возраста [29, 30]. Среди функциональных нарушений преобладала гипотонусная дисфония (33,3%), что

может быть связано как с профессиональными голосовыми нагрузками, так и с неэффективным типом голосоведения на фоне стрессовых факторов [30].

Двигательные нарушения гортани выявлены у 7 (11,7%) пациентов, среди которых наиболее часто встречался односторонний парез гортани (3 случая), преимущественно постинфекционного или идиопатического генеза [7]. Обращает на себя внимание парадоксальное движение голосовых складок, диагностированное у 3 пациентов, которое нередко ошибочно интерпретируется как бронхиальная астма или психогенная дисфония [7].

Особый интерес представляют 3 пациента (5%), у которых дисфония явилась манифестным проявлением БП. У всех трёх голосовые нарушения (гипофония, монотонность, снижение интенсивности голоса) предшествовали развёрнутой неврологической симптоматике (тремор, гипомимия, брадикинезия) на срок до 1,5 лет, что согласуется с данными литературы о ранних акустических изменениях при экстрапирамидной патологии [31, 32]. Диагноз БП верифицирован неврологом. После назначения дофаминергической терапии у всех трёх пациентов отмечено субъективное улучшение голосовой функции.

Гиперестезия гортани диагностирована у 10 (16,7%) пациентов. Данное состояние характеризуется повышенной чувствительностью слизистой оболочки гортани, проявляющейся дискомфортом, ощущением «инородного тела», рефрактерным непродуктивным кашлем, что часто сочетается с гиперфункцией вестибулярных складок [28, 33]. Все пациенты с гиперестезией были осмотрены гастроэнтерологом для исключения ларингофарингеального рефлюкса, однако у 6 из 10 рефлюксная патология не была подтверждена. На фоне курса фонопедической реабилитации (6 сеансов) отмечена редукция жалоб у 6 пациентов, полное купирование — у 4.

В 7 (11,7%) случаях дисфония была обусловлена сочетанной патологией; эти пациенты требовали мультидисциплинарного подхода с участием фониатра, фонопеда, гастроэнтеролога и психиатра. Различия между группами не достигали уровня статистической значимости ввиду малой выборки.

Полученные данные подтверждают высокую частоту функциональных нарушений голоса и одновременно демонстрируют, что в 5% случаев дисфонии носят нейрогенную природу, что требует особой настороженности врача при обследовании пациентов старшей возрастной группы.

Объективные акустические показатели

Дополнительно пациенты были распределены по ведущему аффективному расстройству: депрессивному, тревожному и смешанному тревожно-депрессивному. Каждая группа включала 20 пациентов; соотношение женщин и мужчин в группах было одинаковым (таб. 2).

Таблица 2. Группы для анализа акустических показателей голоса (n = 60)

Группа	n	Ж/М	Возраст, лет (M ± SD)
Депрессивное расстройство	20	10/10	36,8 ± 11,2
Тревожное расстройство	20	10/10	41,4 ± 10,1
Смешанное тревожно-депрессивное расстройство	20	10/10	41,4 ± 12,9

В группе депрессивного расстройства через 8 недель отмечены увеличение F0 (143,9 ± 17,0 → 149,2 ± 17,8 Гц), SD F0 (18,0 ± 3,5 → 23,5 ± 4,1 Гц), HNR (14,1 ± 2,0 → 16,2 ± 2,1 дБ) и темпа речи (2,92 ± 0,41 → 3,47 ± 0,43 слог/с), а также снижение Jitter (1,40 ± 0,29 → 1,06 ± 0,30%) и Shimmer (5,43 ± 0,78 → 4,48 ± 0,84%); все изменения были статистически значимыми ($p < 0,001$).

В группе тревожного расстройства через 8 недель зарегистрировано снижение F0 (189,6 ± 18,4 → 181,8 ± 18,2 Гц), SD F0 (32,8 ± 3,7 → 25,6 ± 5,1 Гц), Jitter (1,84 ± 0,32 → 1,38 ± 0,30%), Shimmer (6,31 ± 0,97 → 5,06 ± 1,03%) и темпа речи (4,81 ± 0,50 → 4,29 ± 0,54 слог/с) при увеличении HNR (11,9 ± 1,9 → 14,0 ± 1,9 дБ); все изменения были статистически значимыми ($p < 0,001$).

При смешанном тревожно-депрессивном расстройстве зарегистрировано увеличение HNR (12,7 ± 1,4 → 14,9 ± 1,5 дБ), снижение Jitter (1,55 ± 0,32 → 1,13 ± 0,34%) и Shimmer (5,45 ± 0,85 → 4,37 ± 0,84%; $p < 0,001$). F0 увеличилась с 168,1 ± 19,1 до 169,9 ± 18,7 Гц ($p = 0,014$); изменения SD F0 (25,5 ± 3,0 → 25,2 ± 4,1 Гц) и темпа речи (3,81 ± 0,44 → 3,80 ± 0,41 слог/с) статистически значимыми не были.

Таблица 3. Динамика акустических показателей через 8 недель лечения (M ± SD изменения)

Группа	Δ F0, Гц	Δ SD F0, Гц	Δ HNR, дБ	Δ Jitter, п.п.	Δ Shimmer, п.п.	Δ темпа, слог/с
Депрессивное	+5,30 ± 1,37	+5,49 ± 1,43	+2,14 ± 0,59	–0,34 ± 0,13	–0,95 ± 0,28	+0,55 ± 0,15
Тревожное	–7,82 ± 2,75	–7,15 ± 2,15	+2,07 ± 0,50	–0,46 ± 0,12	–1,25 ± 0,31	–0,52 ± 0,15
Смешанное	+1,77 ± 2,94	–0,36 ± 3,02	+2,28 ± 0,50	–0,42 ± 0,12	–1,08 ± 0,34	–0,01 ± 0,30

Выявленная разнонаправленная динамика F0, вариабельности основного тона и темпа речи при сохранном улучшении HNR, Jitter и Shimmer подчёркивает необходимость комплексной интерпретации акустических параметров в контексте клинической картины и проводимого лечения.

Алгоритм дифференциальной диагностики

На основании обобщённых данных международных рекомендаций предлагается следующий пошаговый алгоритм для врача-оториноларинголога/фониатра при первичном осмотре пациента с дисфонией [7, 8, 16, 17].

Шаг 1. Скрининг (первичный приём)

- сбор анамнеза: возраст дебюта, динамика дисфонии (флюктуирует? ухудшается к вечеру? стабильна?) [13, 14];
- оценка экстраларингеальных симптомов: птоз, диплопия, слабость жевательных мышц, тремор, гипомимия, брадикинезия [3];
- видеоларингостробоскопия с оценкой смыкания, слизистой волны, динамики при фонационной нагрузке [7];
- акустический анализ (F0, SD F0, Shimmer, HNR) и измерение МВФ [16].

Шаг 2. Интерпретация (согласно критериям ELS/UEP, 2023) [16]

МВФ	Акустические параметры	Рекомендации
≥ 20 с	В норме	Фонопедическая реабилитация, контроль через 4 недели
15–20 с	Лёгкие нарушения	Фонопедическая реабилитация + акустический контроль через 4 недели
< 15 с	Значительные нарушения	Направить на нейрофониатрическое обследование

Шаг 3. Углублённое нейрофониатрическое обследование (при МВФ < 15 секунд или отсутствии ответа на терапию)

- акустический стресс-тест (непрерывная фонация 10 секунд) [15];
- прозериновая (неостигминовая) проба — при подозрении на МГ; проводится в условиях стационара под контролем невролога [11, 26];
- консультация невролога (при подозрении на БП или МГ) [7, 8].

Шаг 4. Интерпретация и маршрутизация

Результаты	Вероятный диагноз	Тактика
МВФ < 10 с, прозерин (+)	Подозрение на миастению [11, 27]	Направление к неврологу, ЭНМГ, антитела к AChR
Гипофония, монотонность, тремор, гипомимия	Подозрение на болезнь Паркинсона [8]	Направление к неврологу, дофаминергическая терапия
МВФ 15–20 с, прозерин (–), эффект от терапии	Функциональная дисфония [28, 33]	Фонопедическая реабилитация, психотерапия

Шаг 5. Мониторинг

- повторная акустическая оценка через 3–6 месяцев [25];
- при прогрессировании симптомов — повторная консультация оториноларинголога-фониатра, невролога, психиатра [4].

Заключение

Нейрогенная дисфония, манифестирующая при болезни Паркинсона и миастении гравис, является важной и недооценённой диагностической проблемой в практике врача-оториноларинголога. Многолетняя задержка диагностики, обусловленная сходством ранних симптомов с функциональными нарушениями голоса, ведёт к позднему началу этиопатогенетической терапии и ухудшению прогноза заболевания [3].

Современные международные рекомендации — AAO-HNS (2018) [7], ELS/UEP (2023) [16], MDS (2015) [8] и международный консенсус по миастении (2020) [11, 12] предлагают чёткие алгоритмы скрининга и маршрутизации. Ключевым элементом этих алгоритмов является объективный акустический анализ голоса с измерением времени максимальной фонации [16, 23].

Выводы

1. Голос служит чувствительным клиническим маркером экстрапирамидной и нервно-мышечной патологии, позволяя выявлять ранние проявления БП и МГ. Оториноларинголог-фониатр — важное звено в ранней диагностике этих заболеваний [10, 13].
2. Внедрение акустического анализа голоса (Jitter, Shimmer, HNR) и фармакологических проб (прозериновый тест) в рутинную практику позволяет повысить диагностическую точность [25, 26].
3. Отсутствие ответа на фонопедическую реабилитацию в течение 4 недель является показанием для углублённого нейрофониатрического обследования и направления к неврологу [7, 17].
4. Мультидисциплинарный подход обеспечивает своевременную диагностику и адекватную терапию [3, 4].

Перспективы дальнейших исследований связаны с разработкой автоматизированных систем акустического скрининга на основе ИИ и поиском биомаркеров в сочетании с нейровизуализацией в качестве предикторов нейрогенной дисфонии [10, 18]. Дополнительным направлением может стать автоматизированный мониторинг голосовой функции в процессе лечения: стандартизованная запись протяжной гласной и связной речи, автоматический расчёт F0, Jitter, Shimmer, HNR, МВФ, кепстральных параметров и интегральных индексов AVQI и CSID [34, 35]. При повторной регистрации целесообразно использовать одинаковые речевые задания, расстояние до микрофона, формат записи и акустические условия, а также фиксировать время обследования относительно приёма лекарственных препаратов. При БП автоматический анализ речевых признаков уже показал возможность различать состояния до и после приёма леводопы, однако такие алгоритмы требуют независимой валидации и не могут заменять клиническое обследование [36].

Литература

1. 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
2. Colton RH, Casper JK, Leonard R. Understanding Voice Problems: A Physiological Perspective for Diagnosis and Treatment. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2011.
3. Sulica L, Blitzer A. Neurogenic voice disorders. In: Remacle M, Eckel HE, eds. Textbook of Surgery of Larynx and Trachea. Cham: Springer; 2022.
4. Sapmaz Atalar M, Oguz O, Genc G. Hypokinetic Dysarthria in Parkinson's Disease: A Narrative Review. Med Bull Sisli Etfal Hosp. 2023;57(2):163–170. DOI: 10.14744/SEMB.2023.29560.
5. Roy, N., Barkmeier-Kraemer, J., Eadie, T., Sivasankar, M.P., Mehta, D., Paul, D., Hillman, R. (2013). Evidence-based clinical voice assessment: A systematic review. American Journal of Speech-Language Pathology, 22(2), 212–226.
6. Ma A, Lau KK, Thyagarajan D. Voice changes in Parkinson's disease: What are they telling us? J Clin Neurosci. 2020; 72:1–7. doi:10.1016/j.jocn.2019.12.029
7. Stachler RJ, Francis DO, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Hoarseness (Dysphonia) (Update). Otolaryngol Head Neck Surg. 2018;158(1_suppl): S1–S42. DOI: 10.1177/0194599817751030. PMID: 29494316.
8. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015; 30(12):1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
9. Rusz J, Tykalová T, Novotný M, et al. Defining Speech Subtypes in De Novo Parkinson Disease: Response to Long-term Levodopa Therapy. Neurology. 2021;97(21): e2124–e2135. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012878. PMID: 34615785.
10. Rusz J, Krack P, Tripoliti E. From prodromal stages to clinical trials: The promise of digital speech biomarkers in Parkinson's disease. Neurosci Biobehav Rev. 2024;167:105922. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2024.105922. PMID: 39424108.].
11. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology. 2021;96(3):114–122. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011124. PMID: 33144515.
12. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology. 2016;87(4):419–425. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002790. PMID: 27358333.

13. Gilhus NE. Myasthenia gravis. N Engl J Med. 2016;375(26):2570–2581. DOI: 10.1056/NEJMra1602678. PMID: 27959677.
14. Liu WB, Xia Q, Men LN, et al. Dysphonia as a primary manifestation in myasthenia gravis (MG): a retrospective review of 7 cases among 1520 MG patients. J Neurol Sci. 2007;260(1–2):16–22. DOI: 10.1016/j.jns.2007.03.019. PMID: 17466337.
15. Xu W, Han D, Hou L, et al. Clinical and electrophysiological characteristics of larynx in myasthenia gravis. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2009;118(9):656–661. DOI: 10.1177/000348940911800910. PMID: 19810607.].
16. Lechien JR, Geneid A, Bohlender JE, et al. Consensus for voice quality assessment in clinical practice: guidelines of the European Laryngological Society and Union of the European Phoniatricians. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2023;280(12):5459–5473. DOI: 10.1007/s00405–023–08211–6. PMID: 37707614.
17. Blitzer A, Crumley RL, Dailey SH, et al. Recommendations of the Neurolaryngology Study Group on laryngeal electromyography. Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;140(6):782–793. DOI: 10.1016/j.otohns.2009.01.026. PMID: 19467391.].
18. Hecker P, Steckhan N, Eyben F, et al. Voice Analysis for Neurological Disorder Recognition — A Systematic Review and Perspective on Emerging Trends. Front Digit Health. 2022;4:842301. DOI: 10.3389/fdgth.2022.842301.
19. Chiaramonte R, Bonfiglio M. Acoustic analysis of voice in Parkinson's disease: a systematic review of voice disability and meta-analysis of studies. Rev Neurol. 2020;70(11):393–405. doi:10.33588/rn.7011.2019414
20. Batthyany C, Latoszek B. B.V., Maryn Y. Meta-Analysis on the Validity of the Acoustic Voice Quality Index. J Voice. 2024;38(6):1527.e1–1527.e19. DOI: 10.1016/j.jvoice.2022.04.022. (2022 epub / 2024 print)
21. Calà F, Frassineti L, Cantarella G, et al. Towards an explainable Artificial intelligence system for voice pathology identification and post-treatment characterisation. Biomed Signal Process Control. 2025;104:107530. DOI: 10.1016/j.bspc.2025.107530.
22. Šimek M, Tykalová T, Novotný M, Illner V, Kouba T, Šubert M, et al. Speech Biomarkers From Smartphone Calls Track Progression in REM Sleep Behavior Disorder and Parkinson's Disease. Ann Neurol. 2026;99(4):935–948. DOI: 10.1002/ana.78140. PMID: 41467327.
23. Lim WS, Fan SP, Chiu SI, et al. Smartphone-derived multidomain features including voice, finger-tapping movement and gait aid early identification of Parkinson's disease. npj Parkinson's Disease. 2025;11:111. DOI: 10.1038/s41531–025–00953-w.
24. Abdou RM, Elfatatry AM, Qamara NS, Gommaa SS. Assessment of Voice and Speech Attributes in Adult Patients with Myasthenia Gravis: A Case-Control Study. Folia Phoniatr Logop. 2026. DOI: 10.1159/000551091. PMID: 41712474
25. Konstantopoulos K, Christou YP, Zamba-Papanicolaou E, Kleopa KA. A quantitative method for the assessment of dysarthrophonia in myasthenia gravis. J Neurol Sci. 2017;377:42–46. DOI: 10.1016/j.jns.2017.03.045. PMID: 28477705.
26. Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:44. DOI: 10.1186/1750–1172–2–44. PMID: 17986328.
27. Kim SY, Lee SH. Differential Diagnosis between Neurogenic and Functional Dysphonia. J Korean Soc Laryngol Phoniatr Logop. 2017;28(2): 71–78.
28. Benšić A, Arlović M, Orlić P, Maržić D. Importance of acoustic analysis in the differential diagnosis of adductor spasmodic and muscle tension dysphonia besides fiberoptic video laryngoscopy. Liječnički vjesnik. 2022;144(1–2):32–38. DOI: 10.26800/LV-144–1–2–3.
29. Martins RHG, do Amaral HA, Tavares ELM, Martins MG, Gonçalves TM, Dias NH. Voice disorders: Etiology and diagnosis. J Voice. 2016;30(6):761.e1–761.e9. doi:10.1016/j.jvoice.2015.09.017
30. Van Houtte E, Van Lierde K, D'Haeseleer E, Claeys S. The prevalence of laryngeal pathology in a treatment-seeking population with dysphonia. Laryngoscope. 2010;120(2):306–312. doi:10.1002/lary.20696
31. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. Brain. 2012;135(Pt 6):1860–1870. doi:10.1093/brain/aws099
32. Harel B, Cannizzaro M, Snyder PJ. Variability in fundamental frequency during speech in prodromal and incipient Parkinson's disease: A longitudinal case study. Brain Cogn. 2004;56(1):24–29. doi:10.1016/j.bandc.2004.05.002
33. Roy N. Functional Dysphonia: A Clear Need for Differential Diagnosis. J Voice. 2020;34(6): e2. DOI: 10.1016/j.jvoice.2019.06.017.
34. Schneider SL, Habich L, Weston ZM, Rosen CA. Observations and Considerations for Implementing Remote Acoustic Voice Recording and Analysis in Clinical Practice. J Voice. 2024;38(1):69–76. DOI: 10.1016/j.jvoice.2021.06.011.
35. Lee JM, Roy N, Peterson E, Merrill RM. Comparison of Two Multiparameter Acoustic Indices of Dysphonia Severity: The Acoustic Voice Quality Index and Cepstral Spectral Index of Dysphonia. J Voice. 2018;32(4):515.e1–515.e13. DOI: 10.1016/j.jvoice.2017.06.012. PMID: 28739333.
36. Thies T, Mallick E, Tröger J, et al. Automatic speech analysis combined with machine learning reliably predicts the motor state in people with Parkinson's disease. npj Parkinson's Disease. 2025;11:105. DOI: 10.1038/s41531–025–00959–4

Для лечения взрослых пациентов с гМГ
и с положительным результатом теста на антитела
к ацетилхолиновым рецепторам (АХР)[1]

УЛТОМИРИС®
(равулизумаб)



ПОДАРИТЕ ПАЦИЕНТУ РАДОСТЬ УПРАВЛЯТЬ СВОЕЙ ЖИЗНЬЮ

УЛТОМИРИС®
Продолжительный
контроль
над симптомами*–
цель терапии.

УЛТОМИРИС® — первый и единственный ингибитор С5 длительного действия, который обеспечивает:[1,4,5,6]

- **Продолжительный контроль симптомов**
  - Улучшение общих баллов оценки по шкале MG-ADL наблюдались уже через 1 неделю терапии препаратом УЛТОМИРИС® и сохранялись на протяжении 164 недель (> 3 лет) в рамках открытого исследования продолжения терапии[2,3]
- **Поддерживающий режим терапии — один раз в 8 недель (6–7 инфузий в год)[b]**
  - Предсказуемое дозирование: каждая инфузия длится около часа[1,b,c]

Все пациенты должны пройти вакцинацию от менингококковой инфекции не менее, чем за две недели до начала лечения Ултомирис[RU]. Для получения более полной информации о безопасности ознакомьтесь с ОХЛП УЛТОМИРИС®.

a Шкала MG-ADL представляет собой опросник о тяжести симптомов МГ, сообщаемых пациентом, из 8 пунктов с диапазоном общей оценки от 0 до 24 баллов.[2]
b Один раз в 8 недель, начиная со 2 недели после нагрузочной дозы.[1]
c Минимальная длительность процедуры инфузии поддерживающих доз препарата УЛТОМИРИС® 100 мг/мл составляет от 30 до 75 минут, в зависимости от массы тела пациента.[1]
гМГ – генерализованная миастения гравис; MG-ADL – шкала оценки повседневной активности пациентов с миастенией гравис.

*Взрослым пациентам с диагнозом гМГ с массой тела от 40 кг поддерживающие дозы препарата вводятся каждые 8 недель.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Ултомирис (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 300 мг/3 мл, 1100 мг/11 мл, 300 мг/30 мл). Регистрационное удостоверение ЛП-001862 от 28.02.2023 (переоформлено 21.10.2024) https://astrazeneca.ru/api/media/%D0%A3%D0%9B%D0%A2%D0%9E%D0%9C%D0%98%D0%A0%D0%98%D0%A1_%D0%9E%D0%A5%D0%9B%D0%9F_21.10.2024.pdf. 2. Vu T, et al. N Eng J Med Evid. 2022;1(5) doi:10.1056/EVIDoa2100066. 3. Vu TH, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Meisel A, Nicolle MW, Bril V, Aguzzi R, Frick G, Howard JF Jr; CHAMPION MG Study Group. Long-Term Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adults With Anti-Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: Final Results From the Phase 3 CHAMPION MG Open-Label Extension. Eur J Neurol. 2025 Apr;32(4):e70158. doi: 10.1111/ene.70158 Meeting: April 13-18, 2024; Denver, CO. 4. Kulasekararaj AG, et al. Blood. 2019;133(6):540-549. 5. Lee JW, et al. Blood. 2019;133(6):530-539. 6. Государственный реестр лекарственных средств/Электронный ресурс: https://grls.rosminzdrav.ru/ (дата обращения: 22.09.2023).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.
Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП).

Номер одобрения: RU-27881. Дата одобрения: 24/02/2026 Дата истечения: 24/02/2028

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

Пожалуйста, отсканируйте этот код для доступа к ОХЛП УЛТОМИРИС®

AstraZeneca

ВЛИЯНИЕ ДИСТАЛЬНОГО СТРЕССА НА СОЦИАЛЬНО-СЕМЕЙНУЮ АДАПТАЦИЮ И ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ЛИЦ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

И. Н. Мишин, С. Б. Попова, Н. И. Тихонова, Г. В. Кустов, Ю. Е. Брызгалова, М. С. Зинчук

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

Введение

Непсихотические психические расстройства представляют собой группу заболеваний, при которых на фоне психопатологической симптоматики непсихотического уровня часто снижаются показатели субъективного благополучия, удовлетворённости жизнью, ухудшается качество межличностных отношений, и ограничиваются возможности полноценного социального функционирования. Комплексная оценка состояния пациентов с непсихотическими психическими расстройствами не должна ограничиваться только оценкой выраженности психопатологических расстройств, но должна также включать такие домены как субъективное восприятие собственной жизни, отношения с окружающими и доступность жизненных ресурсов. Нарушения в перечисленных сферах не являются прямыми производными тяжести психопатологических расстройств, но находятся под влиянием многих психологических, нейробиологических и социальных факторов, частично вовлеченных в формирование и самих непсихотических психических расстройств.

Одним из биографических параметров, потенциально связанных с особенностями психического и социального функционирования во взрослом возрасте, является неблагоприятный опыт детского периода развития. Дистальный стресс — это объективные, внешние, независимые от воли человека события и условия среды, которые создают общее психологическое давление [1]. К дистальному стрессу относятся значимые острые травматические жизненные события (потеря близкого, пережитое насилие, тяжелая авария, финансовый крах семьи, вынужденная эмиграция), хронические средовые условия (бедность, проживание в опасном районе, неблагоприятный климат), социальное давление (системная дискриминация, предвзятость общества, институциональные ограничения, институты неравенства) [2]. Ранний стрессовый опыт связан с показателями последующего субъективного благополучия, межличностных отношений и восприятия человеком условий жизни [3]. Обобщённые данные систематических обзоров указывают, что неблагоприятный детский опыт ассоциирован с повышенной вероятностью развития психических расстройств во взрослом возрасте. В зонтичном обзоре систематических обзоров и метаанализов

неблагоприятные детские переживания были связаны с более высокими шансами тревожных расстройств, депрессии, интернализирующих расстройств и суицидальности; объединённые отношения шансов для депрессии составляли 2,01, для тревожных расстройств — 1,94, для суицидальности — 2,33. Эти данные подчёркивают клиническую значимость оценки раннего стрессового опыта, но не исключают неоднородности связей в разных клинических и популяционных группах [4].

Значение раннего стрессового опыта не сводится к связи с наличием или выраженностью отдельных психических симптомов. У взрослых с аффективными расстройствами систематический обзор и метаанализ показал ассоциации детской травматизации с более низким общим социальным функционированием и менее благоприятными межличностными отношениями. Авторы также отмечали, что наиболее выраженные ассоциации выявлялись для эмоционального насилия и эмоционального пренебрежения [5].

Несмотря на имеющиеся данные о связи неблагоприятного детского опыта с психическими расстройствами и социальным функционированием, особенности этих ассоциаций у российских пациентов с непсихотическими психическими расстройствами остаются малоизученными. В условиях клинической выборки связь дистального стресса с качеством жизни может пересекаться с текущими депрессивными и тревожными проявлениями, а также с социально-демографическими характеристиками. Поэтому представляется целесообразным рассматривать данные показатели совместно в многофакторной модели.

Цель исследования

Целью настоящего исследования стало изучение ассоциации выраженности дистального стресса (на примере опыта жестокого обращения и травматизации в детстве) с показателями социально-семейной адаптации и качества жизни у стационарных пациентов с непсихотическими психическими расстройствами.

Пациенты и методы

Одномоментное наблюдательное исследование было проведено на базе ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ. В исследование последовательно включали стационарных пациентов, проходивших лечение с января 2024 г. по январь 2025 г. Диагнозы непсихотических психических расстройств устанавливались и подтверждались врачами-психиатрами со стажем клинической работы не менее 5 лет и основывались на соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [6]. Критериями включения являлись возраст 18 лет и старше, лечение в стационаре ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ, наличие установленного непсихотического психического расстройства, способность понять содержание исследования и самостоятельно заполнить психометрические методики, а также добровольное письменное информированное

согласие на участие. Критериями невключения являлись психотические психические расстройства, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, а также выраженные когнитивные нарушения или иные состояния, препятствующие адекватному пониманию содержания исследования и самостоятельному заполнению психометрических методик.

Психометрические методики

Выраженность дистального стресса оценивалась с помощью общего балла Шкалы жестокого обращения и травматизации в детстве (Child Abuse and Trauma Scale, CATS) [7]. Данный инструмент представляет собой стандартизированный психологический опросник из 38 пунктов, предназначенный для ретроспективной оценки негативного опыта и травм, пережитых в детском и подростковом возрасте. Респондент оценивает частоту каждого события по 5-балльной шкале Ликерта (от 0 — «никогда» до 4 — «всегда»). Оцениваются как отдельные субдомены неблагоприятного опыта («Наказание и физическое насилие», «Сексуализированное насилие»,«Пренебрежение и негативная домашняя атмосфера»), так и общий уровень кумулятивной (суммарной) детской травматизации. Русскоязычная версия CATS показала высокую внутреннюю согласованность (α Кронбаха > 0,85), однако факторная структура русскоязычной версии опросника несколько отличалась от оригинальной версии [8].

Депрессивная симптоматика оценивалась по шкале депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) [9]. Данный инструмент состоит из 21 пункта, оцениваемых за последние 2 недели, каждый из которых рассчитывается по 4-балльной шкале Ликерта (где 0 — симптом отсутствует, а 3 — выражен в максимальной степени). Русскоязычная версия BDI обладает высокой внутренней согласованностью (α Кронбаха 0,81–0,92) и доказанной конструктной валидностью для скрининга депрессивных расстройств [10].

Ситуативная и личностная тревожность оценивалась по шкале реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера в адаптации Ю. Л. Ханина (STAI) [11]. Методика содержит 40 утверждений и включает две субшкалы по 20 пунктов для оценки ситуативной и личностной тревожности. Суммарные баллы по каждой субшкале варьируют от 20 до 80; более высокие значения отражают большую выраженность тревожности. Русскоязычная версия опросника характеризуется высокими показателями внутренней согласованности для ситуативной тревоги (α Кронбаха 0,92) и личностной тревоги (α Кронбаха 0,89) [12].

Качество жизни было оценено при помощи опросника качества жизни Всемирной организации здравоохранения ВОЗКЖ-100 (WHOQOL) [13]. Методика включает 100 вопросов и позволяет оценить физическую, психологическую, социальную и средовую составляющие качества жизни, уровень независимости, а также домен духовности/религии/личных убеждений. Оценка проводится

по пятибалльным шкалам; более высокие доменные баллы отражают более благоприятную субъективную оценку качества жизни.

Статистический анализ

Количественные переменные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, M ± SD; категориальные переменные — в виде абсолютной частоты и процента, n (%). Для выявления переменных, независимо ассоциированных с выраженностью дистального стресса, была построена множественная линейная регрессионная модель (GLM). Зависимой переменной являлся суммарный балл CATS. Независимыми переменными выступали пол, возраст, образование, трудовой статус, семейное положение, выраженность депрессии по BDI, ситуативная и личностная тревожность, а также домены качества жизни ВОЗКЖ-100: физическая и психологическая сферы, уровень независимости, социальные взаимоотношения, окружающая среда, духовность/религия/личные убеждения и общая оценка восприятия жизни. Размер эффекта отдельных переменных оценивали с использованием частичного эта-квадрат (partial ηp^2). Качество подгонки полной модели оценивали по скорректированному коэффициенту детерминации (adjusted R^2). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$. Диагностическая проверка модели не выявила существенной мультиколлинеарности (VIF < 5,0; tolerance > 0,20). Тест Бройша — Пагана не выявил статистически значимых признаков гетероскедастичности: $\chi^2(18) = 12,556$; $p = 0,817$. По критерию Шапиро — Уилка выявлено пограничное отклонение распределения остатков от нормального: $W = 0,993$; $p = 0,045$. В то же время по критерию Колмогорова — Смирнова статистически значимые отклонения не выявлены: $D = 0,033$; $p = 0,771$. Визуальная оценка Q–Q-графика показала в целом приемлемое соответствие распределения остатков нормальному с небольшими отклонениями в хвостах. Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения Jamovi v 2.8.2.

Результаты

В исследование были включены 449 стационарных пациентов с непсихотическими психическими расстройствами. Средний возраст участников составил 27,4 ± 10,3 года. В выборке преобладали женщины: 398 (88,6%); мужчин было 51 (11,4%).

Начальное или среднее общее образование имели 87 (19,4%) участников, среднее специальное — 67 (14,9%), неоконченное высшее — 134 (29,8%), высшее — 161 (35,9%). Учились или работали 293 (65,3%) пациента; 156 (34,7%) являлись безработными или пенсионерами. Одинокими были 232 (51,7%) пациента, состояли в браке или незарегистрированных отношениях — 217 (48,3%). Средний суммарный балл CATS составил 7,6 ± 3,3. Основные социально-демографические и клинические характеристики выборки приведены в таблице 1.

Таблица 1. Социодемографические и клинические характеристики выборки

Переменная	Mean (SD)/n (%)
Возраст	27,4 (10,3)
Пол	
Мужчины	51 (11,4%)
Женщины	398 (88,6%)
Образование	
Основное/среднее общее	87 (19,4%)
Среднее специальное	67 (14,9%)
Неоконченное высшее	134 (29,8%)
Высшее	161 (35,9%)
Статус трудоустройства	
Учащиеся/работающие	293 (65,3%)
Безработные/пенсионеры	156 (34,7%)
Семейное положение	
Одинокие	232 (51,7%)
В браке/в отношениях	217 (48,3%)
Уровень депрессии (балл BDI)	29,8 (10,1)
Ситуативная тревожность (балл STAI-s)	60,8 (10,4)
Личностная тревожность (балл STAI-t)	61,9 (10,1)
Ранний травматический опыт (общий балл CATS)	7,6 (3,3)
Домены качества жизни (баллы по ВОЗКЖ-100)	
Физическая сфера	35,8 (16,1)
Психологическая сфера	47,8 (8,8)
Уровень независимости	41,1 (14,4)
Социальные взаимоотношения	43,9 (18,1)
Окружающая среда	51,6 (12,7)
Духовность/религия/личные убеждения	44,8 (26,2)
Общая оценка восприятия жизни	34,6 (18,8)

В многофакторном линейном регрессионном анализе более высокий уровень детского стресса был независимо ассоциирован с женским полом (β = 0,419 (95% CI 0,088–0,684), η2 = 0,019, p = 0,006), нахождением в браке/отношениях (β = 0,200 (95% CI 0,005–0,362), ŋ2 = 0,010, p = 0,048), а также более низкими показателями социальных взаимоотношений (β = –0,190 (95% CI –0,363 — –0,053), ŋ2 = 0,016, p = 0,012) и домена окружающей среды (β = –0,245 (95% CI –0,361 — –0,140), ŋ2 = 0,043, p < 0,001). Совокупность включенных в модель факторов объясняла 13,7% дисперсии суммарного балла CATS (adjusted $R^2 = 0,137$, $p < 0,001$). Основные результаты множественной регрессионной модели отражены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты многофакторной модели общей линейной регрессии факторов, ассоциированных с выраженностью детского стресса по шкале CATS

Переменная	Partial eta-squared	p-value	Adjusted R^2	p-value
Пол	0,019	0,006	0,137	< 0,001
Возраст	0,006	0,134		
Образование	0,004	0,79		
Статус трудоустройства	0,005	0,158		
Семейное положение	0,010	0,048		
Уровень депрессии по BDI	0,005	0,156		
Ситуативная тревожность	0,006	0,117		
Личностная тревожность	0,000	0,953		
Физическая сфера	0,001	0,564		
Психологическая сфера	0,000	0,687		
Уровень независимости	0,000	0,948		
Социальные взаимоотношения	0,016	0,012		
Окружающая среда	0,043	< 0,001		
Духовность/религия/личные убеждения	0,009	0,063		
Общая оценка восприятия жизни	0,001	0,591		

Обсуждение

В настоящем исследовании у стационарных пациентов с непсихотическими психическими расстройствами более высокий суммарный балл CATS был ассоциирован с менее благоприятной субъективной оценкой социальных взаимоотношений и окружающей среды в структуре качества жизни. Наиболее крупный независимый размер эффекта среди доменов ВОЗКЖ-100 был выявлен для домена окружающей среды (partial $\eta p^2 = 0{,}043$); эффект для социальных взаимоотношений был меньшим (partial $\eta p^2 = 0{,}016$). Полученные результаты согласуются с данными систематического обзора и метаанализа Fares-Otero и соавт., включившего исследования лиц с аффективными расстройствами [5]. Авторы сообщили, что жестокое обращение в детстве было ассоциировано с более низким уровнем общего социального функционирования и менее благоприятными межличностными отношениями; наиболее выраженные связи наблюдались для эмоционального насилия и эмоционального пренебрежения. Хотя в настоящем исследовании социальное функционирование не оценивалось специализированной шкалой, выявленная обратная ассоциация суммарного балла CATS с доменом социальных взаимоотношений ВОЗКЖ-100 согласуется с этими данными. Систематические обзоры исследований лиц, переживших жестокое обращение в детстве, также указывают на связь такого опыта со снижением показателей качества жизни, хотя используемые инструменты и оцениваемые домены существенно различаются между исследованиями [14].

Полученная ассоциация между более высоким CATS и менее благоприятной оценкой социальных взаимоотношений указывает на связь выраженности ретроспективно оцениваемого детского стрессового опыта с субъективным неблагополучием в межличностной сфере. Современные обзоры рассматривают нарушения социального функционирования после детской травматизации как многокомпонентное явление, потенциально включающее трудности межличностного доверия, эмоциональной регуляции и восприятия социальной поддержки [15]. В настоящей работе домен социальных взаимоотношений рассматривался как один из доступных показателей субъективной социальной составляющей адаптации. Вместе с тем этот домен не позволяет установить, какие именно аспекты межличностного функционирования (например, социальная поддержка, качество партнёрских отношений, качество семейных отношений или социальная активность) преимущественно связаны с дистальным стрессом.

Связь более высокого CATS с менее благоприятной оценкой домена окружающей среды может отражать ассоциацию детского стрессового опыта с субъективным восприятием условий жизни и доступных ресурсов. Этот результат нельзя интерпретировать как доказательство того, что перенесённый в детстве стресс непосредственно определяет актуальные обстоятельства жизни или вызывает снижение качества жизни. Нельзя исключить роль неизмеренных клинических, социальных и биографических факторов.

В полной модели также были выявлены связи CATS с полом и семейным положением. Эти результаты следует трактовать с осторожностью. В частности, размер эффекта семейного статуса был небольшим (partial $\eta p^2 = 0{,}010$), а сам по себе факт нахождения в браке или отношениях не отражает качество семейного взаимодействия и не является прямым показателем благополучной семейной адаптации.

В полученной модели не выявлено статистически значимого уникального вклада показателей депрессии, ситуативной тревожности и личностной тревожности в вариабельность CATS. Данный результат не следует интерпретировать как отсутствие каких-либо связей детского стрессового опыта с текущими эмоциональными симптомами. В проспективном систематическом обзоре и метаанализе M. Li (2016) жёсткое обращение в детстве было связано с повышенной вероятностью депрессии и тревожных расстройств во взрослом возрасте [16]. В настоящей работе незначимость коэффициентов BDI и тревожности означает лишь, что при одновременном учёте всех включённых социально-демографических, клинических показателей и доменов качества жизни их уникальные ассоциации с CATS не достигли выбранного уровня статистической значимости.

Полная модель объясняла 13,7% дисперсии суммарного балла CATS. Следовательно, 86,3% вариабельности данного показателя не объяснялось переменными, включёнными в модель. Это указывает, что выявленные ассоциации отражают лишь часть факторов, связанных с выраженностью ретроспективно оцениваемого детского стрессового опыта. Полученные результаты подчёркивают

целесообразность комплексной оценки перенесённого в детстве неблагоприятного опыта и субъективных социально-средовых аспектов качества жизни у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами.

Ограничения исследования

Исследование имеет поперечный дизайн, в связи с чем выявленные связи имеют ассоциативный характер и не позволяют установить причинно-следственные отношения между выраженностью дистального стресса и показателями качества жизни или социально-семейной адаптации. Детский стресс оценивали ретроспективно с использованием самоотчётной методики, поэтому результаты могут зависеть от особенностей памяти, текущего эмоционального состояния и субъективного восприятия участников. Социально-семейная адаптация не оценивалась отдельной специализированной методикой. В данном исследовании она была представлена семейным положением и доменом социальных взаимоотношений ВОЗКЖ-100, отражающими лишь отдельные аспекты социальной и семейной сферы. Женщины составляли 88,6% выборки, что может ограничивать переносимость результатов на группы с иным соотношением полов. В единую модель одновременно включали несколько концептуально взаимосвязанных показателей — домены качества жизни, депрессивную симптоматику и тревожность. Поэтому полученные коэффициенты и размеры эффекта отражают уникальные условные ассоциации при учёте остальных переменных модели, а не простые двусторонние связи.

Заключение

У русскоязычных стационарных пациентов с непсихотическими психическими расстройствами более высокий суммарный балл дистального стресса по CATS был ассоциирован с более низкими показателями социальных взаимоотношений и домена окружающей среды ВОЗКЖ-100. Наиболее крупная независимая ассоциация среди показателей качества жизни выявлена для домена окружающей среды. Полученные результаты согласуются с возможной значимостью детского стрессового опыта для субъективной социальной и средовой составляющих качества жизни, однако не подтверждают его причинного влияния.

Этические аспекты

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ. До включения в исследование все участники подписали добровольное письменное информированное согласие.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении», грант № 0602–3/23.

Литература

1. Ensel WM, Lin N. Distal stressors and the life stress process. J Community Psychol, 1996. https://doi.org/10.1002/(SICI)1520–6629(199601)24:1.
2. Ensel WM, Lin N. Age, the stress process, and physical distress: the role of distal stressors. J Aging Health, 2000;12:139–68. https://doi.org/10.1177/089826430001200201.
3. Dohrenwend BP. The role of adversity and stress in psychopathology: Some evidence and its implications for theory and research. J Health Soc Behav, 2000;41:1–19. https://doi.org/10.2307/2676357.
4. Sahle BW, Reavley NJ, Li W, Morgan AJ, Yap MBH, Reupert A, et al. The association between adverse childhood experiences and common mental disorders and suicidality: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2022;31:1489–99. https://doi.org/10.1007/S00787–021–01745–2/METRICS.
5. Fares-Otero NE, De Prisco M, Oliva V, Radua J, Halligan SL, Vieta E, et al. Association between childhood maltreatment and social functioning in individuals with affective disorders: A systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand, 2023;148:142–64. https://doi.org/10.1111/ACPS.13557.
6. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders Clinical descriptions and diagnostic guidelines World Health Organization. ICD-10 Classification of Mentall and Behavioural Disorders, 1990:69–70.
7. Sanders B, Becker-Lausen E. The measurement of psychological maltreatment: early data on the Child Abuse and Trauma Scale. Child Abuse Negl, 1995;19:315–23. https://doi.org/10.1016/S0145–2134(94)00131–6.
8. Герсамия А, Меньшикова А, Акжигитов Р, Гришкина М. Психометрические свойства шкалы жестокого обращения и травматизации в детстве (cats). Российский Психиатрический Журнал, 2015.
9. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry, 1961; 4:561–71. https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.1961.01710120031004.
10. Yakovleva YaV, Kasyanov ED, Mazo GE. Psychometric properties of the Beck depression Scale (BdI) in the Russian sample. Psychiatry and Psychopharmacotherapy, 2024;26:39–43. https://doi.org/10.62202/2075–1761–2024–26–6–39–43.
11. Вергунов Е. Г., Николаева Е. И., Боброва Ю. В. К вопросу о психометрической надежности некоторых психологических методик. Теоретическая и Экспериментальная Психология, 2019;12:61–8.
12. Merzlyakov DE. Assessment of the internal consistency and factorial validity of Ch. Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory. Вестник Пермского Уни-

верситета Философия Психология Социология, 2025:587–600. https://doi.org/10.17072/2078–7898/2025–4–587–600.
13. Бурковский ГВ, Левченко ЕВ, Тейлор Р. Сравнительный анализ двух инструментов для измерения качества жизни психически больных (ВОЗКЖ-100 и ЛКОЛП). Обозрение Психиатрии и Медицинской Психологии им В. М. Бехтерева, 2008;1:23–7.
14. Zhang H, Wang Y, Xia X, Wang M. The Association Between Child Maltreatment and Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. Trauma Violence Abuse, 2025. https://doi.org/10.1177/15248380251357611.
15. Pfaltz MC, Halligan SL, Haim-Nachum S, Sopp MR, Åhs F, Bachem R, et al. Social Functioning in Individuals Affected by Childhood Maltreatment: Establishing a Research Agenda to Inform Interventions. Psychother Psychosom, 2022;91:238–51. https://doi.org/10.1159/000523667.
16. Li M, D'Arcy C, Meng X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. Psychol Med, 2016; 46:717–30. https://doi.org/10.1017/S0033291715002743.



Гедеон Рихтер
Здоровье — наша миссия
Отмечаем 125 лет

ОХЛП Реагила®
ЛП-№(001510)-(РГ-RU)
от 09.04.2025

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. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь с ОХЛП Реагила® РУ: № ЛП-№(001510)-(РГ-RU) от 09.04.2025 на сайте https://pharma.eaeunion.org

РЕАГИЛА®
КАРИПРАЗИН

ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ НА РИСК СОВЕРШЕНИЯ ПОВТОРНЫХ СУИЦИДАЛЬНЫХ ПОПЫТОК ПАЦИЕНТАМИ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

С. Б. Попова, И. Н. Мишин, Г. В. Кустов, Н. И. Тихонова, М. С. Зинчук

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

Введение

Суицидальное поведение остаётся одной из значимых клинических и социальных проблем. Совершенная ранее суицидальная попытка относится к числу наиболее значимых предикторов совершения повторной суицидальной попытки. Систематический обзор и метаанализ исследований повторных суицидальных попыток показал, что помимо самого факта совершения попытки играет роль и их количество, при этом большее число суицидальных попыток связано с более высокими шансами повторной попытки. Среди других факторов повторения попытки самоубийства в литературе рассматриваются активная суицидальная идеация, травматический опыт, употребление алкоголя и наркотиков [1]. Клиническая оценка вероятности повторного суицидального поведения традиционно включает психопатологические симптомы, характеристики предшествующих попыток, коморбидные психические расстройства, импульсивность, несуицидальное самоповреждающее поведение, а также неблагоприятные социальные обстоятельства [2, 3].

Несмотря на значительное число описанных в литературе предикторов совершения суицидальной попытки предсказательная способность моделей в реальной клинической практике остается неудовлетворительной, что требует продолжения исследования в данной области.

Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, является комплексным показателем, способным существенно обогатить клиническую оценку, за счет учета субъективного восприятия пациентами своего физического и психологического состояния, удовлетворенности социальными отношениями, жизненными условиями и общего благополучия [4]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, качество жизни представляет собой восприятие человеком своего положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых он живёт, а также в связи с его целями, ожиданиями, стандартами и интересами [5].

Имеющиеся наблюдательные исследования указывают, что лица с недавними либо повторными суицидальными попытками характеризуются менее благоприятными показателями качества жизни. В трёхмесячном наблюдении после суицидальной попытки у участников, совершивших повторную попытку,

отмечались более низкие показатели качества жизни; статистически значимые различия касались физической и средовой сфер, оцененных с помощью краткой версии опросника качества жизни, разработанного Всемирной организации здравоохранения [6].

До настоящего времени недостаточно изученной остаётся связь отдельных доменов качества жизни с вероятностью повторной суицидальной попыткой у стационарных пациентов с непсихотическими психическими расстройствами и уже имеющимся анамнезом суицидальных попыток. Проспективная оценка влияния исходных показателей качества жизни в такой выборке может уточнить, какие характеристики ассоциированы с повышенным риском совершения повторных суицидальных попыток.

Целью текущего исследования было определение влияния показателей качества у пациентов жизни с повторной суицидальной попыткой в течение 12 месяцев у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами и анамнезом суицидальных попыток.

Пациенты и методы

Авторами проведено проспективное наблюдательное исследование, в которое последовательно включались стационарные пациенты старше 18 лет с непсихотическими психическими расстройствами и суицидальным поведением, обратившиеся в ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ. Пациенты с первичными психотическими расстройствами, тяжелыми соматоневрологическими заболеваниями, а также когнитивным дефицитом и социокультуральной компетентностью ниже уровня, необходимого для понимания смысла вопросов интервьюера и пунктов опросника не включались в исследование. Все пациенты дали письменное согласие на участии в исследовании до выполнения любых процедур, отклоняющихся от стандартного протокола обследования пациентов. Клинико-психопатологическое обследование с постановкой диагноза психического расстройства по критериям МКБ-10 проводилось психиатром с опытом диагностики и лечения непсихотических психических расстройств. В целях скрининга наличия суицидальности задавался вопрос из русскоязычной версии структурированного интервью «Самоповреждающие Мысли и Поведение» (Self-Injurious Thoughts and Behaviors Interview — SITBI) [7] — «Возникали ли у Вас когда-нибудь мысли о самоубийстве?». Пациентам, ответившим положительно, для скрининга суицидальной попытки также задавался вопрос из этого опросника — «Совершали ли Вы когда-либо настоящую попытку самоубийства, имея при этом, хотя бы отчасти, намерение умереть?». На каждого пациента заполнялась регистрационная карта, разработанная непосредственно для этого исследования, и учитывающая социодемографические, биографические и клинические переменные. Для получения данных о показателях качества жизни все пациенты заполнили опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения — World Health Organization

Quality of Life assessment, 100 questions (ВОЗКЖ-100) [8]. Данный инструмент включает 100 вопросов и позволяет провести общую оценку восприятия жизни, оценить физическую, психологическую, социальную и средовую составляющие качества жизни, уровень независимости, а также домен духовности/религии/личных убеждений. Оценка проводится по пятибалльным шкалам; более высокие доменные баллы отражают более благоприятную субъективную оценку качества жизни. После завершения исходного обследования пациентов наблюдали в течение 12 месяцев. По окончании периода наблюдения повторно уточняли факт совершения суицидальных попыток. Первичным исходом исследования считали наличие хотя бы одной повторной суицидальной попытки, совершённой в период 12 месяцев после выписки из стационара в связи с завершением полного курса обследования и лечения.

Статистическая обработка

Унивариантный анализ проводили для оценки связи социально-демографических характеристик и показателей качества жизни с риском повторной суицидальной попытки в течение последующих 12 месяцев наблюдения. Для сравнения категориальных переменных использовали точный критерий Фишера, непрерывных — U-критерий Манна — Уитни.

Авторами была построена серия многомерных моделей бинарной логистической регрессии. В модели включали показатели сфер качества жизни, продемонстрировавшие значимые ассоциации в унивариантном анализе, с поправкой на значимые социально-демографические переменные. Показатели качества жизни последовательно включали в модели, как по отдельности, так и одновременно. Мультиколлинеарность оценивали с использованием фактора инфляции дисперсии (variance inflation factor, VIF) и показателя толерантности. Значения VIF варьировали от 1,00 до 1,13, а показатели толерантности — от 0,88 до 1,00, что свидетельствовало об отсутствии признаков существенной мультиколлинеарности. Статистический анализ проводился в программе Jamovi v 2.8.2.

Результаты

В исследование были включены 184 последовательно набранных стационарных пациента с непсихотическими психическими расстройствами, совершавших ранее суицидальную попытку в возрасте 26,71 (10,57) года. Большинство участников имело (171; 92,9%) имело женский пол. Структура непсихотических психических расстройств была следующей: органические психические расстройства — 12 (6,5%), шизотипическое расстройство — 32 (17,4%), биполярное расстройство — 40 (21,7%), униполярная депрессия — 56 (30,4%), тревожные расстройства — 12 (6,5%), обсессивно-компульсивное расстройство — 3 (1,6%), расстройства пищевого поведения — 3 (1,6%) и расстройства личности — 46 (25,0%). У 20 (10,9%) пациентов выявлялось два и более коморбидных психических расстройства.

Всем пациентам была проведена стандартная терапия в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Все пациенты завершили полный курс стационарного лечения, были выписаны с улучшением и отрицали суицидальные мысли на момент выписки.

В период 12 месяцев после выписки повторную суицидальную попытку совершили 30 пациентов (16,3%).

По данным унивариантного анализа пациенты, совершившие повторную суицидальную попытку, были статистически значимо моложе, чем пациенты без повторной попытки (21,67 (4,25) vs 27,69 (11,15): p = 0,001). У них были более низкие показатели духовной сферы качества жизни (29,17 (24,96) vs 43,79 (24,54): p = 0,004), а также общего восприятия качества жизни (23,54 (16,39) vs 32,56 (18,62): p = 0,017). Основные результаты данного анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнение пациентов, совершавших и не совершавших суицидальные попытки в период 12-месячного наблюдения

	Mean (SD)/n (%)			p-value
	Всего (n = 184)	Повторная СП (n = 30)	Без СП (n = 154)	
Возраст, лет*	26,71 (10,57)	21,67 (4,25)	27,69 (11,15)	0,001
Пол**				
Мужчины Женщины	13 (7,1%) 171 (92,9%)	0 (0%) 30 (100%)	13 (8,4%) 141 (91,6%)	0,132
Образование**				
Основное/среднее общее Среднее специальное Неоконченное высшее Высшее	41 (22,3%) 29 (15,8%) 62 (33,3%) 52 (28,3%)	9 (30,0%) 6 (20,0%) 10 (33,3%) 5 (16,7%)	32 (20,8%) 23 (14,9%) 52 (33,8%) 47 (30,5%)	0,349
Статус трудоустройства				
Учащиеся/работающие Безработные/пенсионеры	127 (69,0%) 57 (31,0%)	22 (73,3%) 8 (26,7%)	105 (68,2%) 49 (31,8)	0,699
Семейное положение**				
Одинокие В браке/в отношениях	99 (53,8%) 85 (46,2%)	18 (60,0%) 12 (40,0%)	81 (52,6%) 73 (47,4%)	0,550
Домены качества жизни по ВОЗКЖ-100*				
Физическая сфера Психологическая сфера Уровень независимости Социальные взаимоотношения Окружающая среда Духовность/религия/личные убеждения Общая оценка восприятия жизни	33,64 (16,62) 47,42 (8,75) 39,79 (13,90) 42,30 (18,46) 50,82 (12,69) 41,39 (25,13) 31,08 (18,54)	32,64 (17,64) 46,83 (7,43) 38,02 (14,19) 41,32 (19,10) 49,09 (11,41) 29,17 (24,96) 23,54 (16,39)	33,84 (15,95) 47,53 (9,00) 40,13 (13,87) 42,50 (18,39) 51,15 (49,22) 43,79 (24,54) 32,56 (18,62)	0,472 0,634 0,449 0,696 0,455 **0,004** **0,017**

СП = суицидальные попытки; * — тест Манна — Уитни; ** — точный тест Фишера

В отдельных многомерных моделях бинарной логистической регрессии с поправкой на возраст более высокие показатели духовности/религии/личных убеждений были ассоциированы с меньшими шансами повторной суицидальной попытки в течение 12 месяцев наблюдения (OR 0,98, 95% CI (0,96–0,99); p = 0,016) (Модель 1 в таблице 2). Аналогичная связь наблюдалась для общего восприятия качества жизни (OR 0,97, 95% CI (0,95–0,99); p = 0,024) (Модель 2 в таблице 2).

В совместной модели, включавшей возраст и оба показателя качества жизни, статистически значимая связь с повторной суицидальной попыткой сохранялась только для возраста (OR = 0,90; 95% CI 0,83–0,98; p = 0,015); для духовности и общей оценки восприятия жизни оценки ассоциаций не достигали статистической значимости (al p > 0,05) (Модель 3 в таблице 2).

Таблица 2. Результаты моделей логистической регрессии, описывающих связь возраста, духовности и восприятия качества жизни с повторным совершением суицидальных попыток

	Модель 1		Модель 2		Модель 3	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Возраст	0,90 (0,82–0,98)	0,017	0,90 (0,82–0,97)	0,010	0,90 (0,83–0,98)	0,015
Духовность/религия/личные убеждения	0,98 (0,96–0,99)	0,016	-	-	0,98 (0,96–1,00)	0,090
Общая оценка восприятия жизни	-	-	0,97 (0,95–0,99)	0,024	0,98 (0,96–1,01)	0,146

OR = отношение шансов; CI = доверительный интервал

Обсуждение

Частота повторных суицидальных попыток в настоящем исследовании составила 16,3% за 12 месяцев наблюдения. Для сравнения, в проспективной когорте ACTION-J среди пациентов после суицидальной попытки повторные попытки за период наблюдения были зарегистрированы у 16,8% мужчин и 19,5% женщин [9]. Прямое сопоставление этих показателей ограничено различиями продолжительности наблюдения, клинического состава выборок, критериев включения и организации последующей помощи. Тем не менее близкая по порядку величина частоты повторных попыток подчёркивает клиническую значимость последующего наблюдения пациентов с суицидальным анамнезом.

Наиболее устойчивым результатом настоящего исследования являлась связь меньшего возраста с повторной суицидальной попыткой. В совместной модели увеличение возраста на один год было ассоциировано с меньшими шансами повторной попытки. Иными словами, при учёте духовности/религии/личных убеждений и общей оценки качества жизни каждый дополнительный год возраста соответствовал приблизительно на 10% меньшим шансам повторной

попытки. Этот показатель относится к отношению шансов и не является оценкой абсолютного риска. Полученные данные согласуются с рядом исследований повторного суицидального поведения. В исследовании пациентов после индексной суицидальной попытки более молодой возраст также был связан с повторным суицидальным поведением, наряду с расстройствами личности и расстройствами, связанными с употреблением алкоголя [10]. Также в исследовании лиц с единичной и повторными суицидальными попытками более молодой возраст был ассоциирован с повторными попытками после учёта ряда клинических и социально-демографических характеристик [11]. Следует учитывать, что наличие суицидальной попытки в текущем исследовании оценивали за весь период жизни, а не за фиксированный период до включения. Поэтому временной интервал между предшествующей попыткой и исходным обследованием мог существенно различаться у разных пациентов. Вследствие этого настоящее исследование не полностью сопоставимо с когортами, в которые пациентов включали непосредственно после индексной суицидальной попытки.

Число зарегистрированных повторных суицидальных попыток было ограниченным (n = 30), что снижало статистическую мощность исследования для выявления небольших ассоциаций и ограничивало точность оценок отношения шансов. В связи с этим статистически незначимые результаты не следует интерпретировать как доказательство отсутствия клинически значимых связей. Кроме того, ограниченное число событий обусловило необходимость использовать компактные регрессионные модели с небольшим числом предикторов; полученные оценки требуют подтверждения в более крупных проспективных выборках.

В универиантном анализе пациенты с повторной суицидальной попыткой имели более низкие показатели духовности/религии/личных убеждений и общей оценки восприятия качества жизни. В отдельных моделях с поправкой на возраст более высокие значения обоих показателей были ассоциированы с меньшими шансами повторной попытки. Однако после одновременного включения данных показателей в совместную модель их ассоциации с исходом не достигали статистической значимости. Такое изменение результатов при совместном учёте двух показателей может свидетельствовать о частичном перекрытии их психологического содержания: оба домена могут отражать связанные аспекты субъективного благополучия. Важно, что показатели VIF в моделях варьировали от 1,00 до 1,13, а толерантность — от 0,88 до 1,00, то есть выраженной статистической мультиколлинеарности не выявлено. Вместе с тем отсутствие существенной мультиколлинеарности не означает полной независимости конструктов на содержательном уровне.

Интерпретация показателя духовности/религии/личных убеждений требует особой осторожности. Домен ВОЗКЖ-100 отражает субъективную духовно-ценностную сферу и личные убеждения, но не является прямой мерой религиозной принадлежности, интенсивности религиозной практики или религиозного

участия. В шестимесячном проспективном исследовании пациентов с тяжёлой депрессией, получавших помощь третичного уровня в Бразилии, показатели религиозности, духовности и качества жизни в духовной сфере были обратно ассоциированы с суицидальным риском [12]. Однако в той работе оценивали уровень суицидального риска, а не факт повторной суицидальной попытки; следовательно, она не является прямым подтверждением результатов настоящего исследования. Вместе с тем полученные данные согласуются с предположением, что субъективная духовно-ценностная сфера может быть релевантна при оценке суицидального неблагополучия. Однако она не может рассматриваться как самостоятельный защитный фактор на основании представленной модели: соответствующая ассоциация не сохранялась после взаимного учёта с общей оценкой восприятия качества жизни. Вероятно, такие показатели требуют интерпретации в составе комплексной клинической оценки, включающей психопатологические симптомы, суицидальный анамнез, особенности индексной попытки, социальную поддержку и доступность последующей помощи.

Исходная общая оценка качества жизни также была ниже у пациентов, совершивших повторную попытку, и демонстрировала ассоциацию с исходом в отдельной возраст-скорректированной модели. Ранее в трёхмесячном наблюдении после суицидальной попытки Pien и соавт. показали, что у участников с повторной попыткой показатели качества жизни по результатам краткой версии опросника качества жизни, разработанного Всемирной организации здравоохранения, снижались в течение периода наблюдения, тогда как в группе без повторной попытки они повышались; статистически значимые межгрупповые различия были получены для физического и средового доменов [6]. В настоящем исследовании статистически значимые различия касались духовности/личных убеждений и общей оценки качества жизни, но не физического или средового доменов. Эти различия могут быть связаны с неодинаковой длительностью наблюдения, объёмом выборки, клиническими характеристиками участников, способом учёта повторных попыток и применённой методикой оценки качества жизни. В настоящей работе использовался ВОЗКЖ-100, тогда как Pien и соавт. применяли краткую версию этого инструмента. Кроме того, число повторных попыток в настоящей выборке составило 30, что ограничивает точность оценок для небольших эффектов.

Статистически значимых связей повторной суицидальной попытки с полом, уровнем образования, трудовым или семейным статусом, а также с другими доменами качества жизни не выявлено. Эти результаты следует трактовать как отсутствие статистически значимых ассоциаций в данной клинической выборке, а не как доказательство отсутствия клинической связи между указанными характеристиками и повторным суицидальным поведением.

В целом полученные результаты показывают, что у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами и анамнезом суицидальных

попыток более молодой возраст был наиболее устойчиво ассоциирован с повторной суицидальной попыткой в последующие 12 месяцев. Исходные показатели духовности/религии/личных убеждений и общей оценки качества жизни были связаны с исходом в универиантном анализе и отдельных возраст-скорректированных моделях, но не подтвердили независимого вклада при взаимном учёте. Это подчёркивает необходимость комплексной клинической оценки пациентов с суицидальным анамнезом, в которой субъективные показатели качества жизни могут использоваться как дополнительная, но не самостоятельная основа для суждения о вероятности повторного суицидального поведения.

Заключение

В течение 12 месяцев после выписки повторные суицидальные попытки были зарегистрированы у 16,3% стационарных пациентов с непсихотическими психическими расстройствами и суицидальными попытками в анамнезе. Наиболее устойчивую связь с повторной суицидальной попыткой продемонстрировал более молодой возраст.

Низкие исходные показатели духовности/религии/личных убеждений и общей оценки качества жизни были связаны с повторным суицидальным поведением в первоначальном и возраст-скорректированном анализе, однако не сохраняли независимой статистической значимости при их взаимном учёте. Это позволяет рассматривать данные показатели как взаимосвязанные субъективные характеристики благополучия, но не как самостоятельные предикторы или защитные факторы повторной суицидальной попытки.

Полученные результаты подтверждают целесообразность комплексной клинической оценки пациентов с суицидальным анамнезом, включающей наряду с клиническими характеристиками субъективные показатели качества жизни. Для уточнения самостоятельного прогностического значения отдельных доменов качества жизни необходимы более крупные проспективные исследования с учётом характеристик предшествующих попыток, актуальной психопатологической симптоматики и параметров последующего лечения.

Литература

1. Pemau A, Marin-Martin C, Diaz-Marsa M, De La Torre-Luque A, Ayad-Ahmed W, Gonzalez-Pinto A, et al. Risk factors for suicide reattempt: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2024;54:1897–904. https://doi.org/10.1017/S0033291724000904.
2. Park S, Lee Y, Youn T, Kim BS, Park JI, Kim H, et al. Association between level of suicide risk, characteristics of suicide attempts, and mental disorders among suicide attempters. BMC Public Health 2018;18. https://doi.org/10.1186/S12889–018–5387–8.
3. Zinchuk M, Kustov G, Mishin I, Popova S, Sviatskaia E, Yakovlev A, et al. Clinical and psychological profiles of patients with different patterns of nonsuicidal self-injury. Front Psychiatry 2025;16:1570880. https://doi.org/10.3389/FPSYT.2025.1570880/XML.
4. de Freitas Melo C, de Vasconcelos Filho JE, Costa IM, Cavalcante AKS, da Silva SMM, de Freitas Filho RA. Assessment and Associations between Quality of Life and Risk of Suicide. Psico-USF 2022;27:61–72. https://doi.org/10.1590/1413–82712022270105.
5. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med 1995;41:1403–9. https://doi.org/10.1016/0277–9536(95)00112-K.
6. Pien FC, Chang YC, Feng HP, Hung PW, Huang SY, Tzeng WC. Changes in Quality of Life After a Suicide Attempt. West J Nurs Res 2016;38:721–37. https://doi.org/10.1177/0193945915620306.
7. Nock MK, Holmberg EB, Photos VI, Michel BD. Self-Injurious Thoughts and Behaviors Interview: Development, Reliability, and Validity in an Adolescent Sample 2007. https://doi.org/10.1037/1040–3590.19.3.309.
8. Бурковский Г. В., Левченко Е. В., Тейлор Р. Сравнительный анализ двух инструментов для измерения качества жизни психически больных (ВОЗКЖ-100 и ЛКОЛП). Обозрение Психиатрии и Медицинской Психологии Им ВМ Бехтерева 2008;1:23–7.
9. Tachikawa H, Takahashi S, Nemoto K, Yonemoto N, Oda H, Miyake Y, et al. Predictive factors for recurrent suicide attempts: Evidence from the ACTION-J study. PCN Reports: Psychiatry and Clinical Neurosciences 2022;1:e7. https://doi.org/10.1002/PCN5.7.
10. Parra-Uribe I, Blasco-Fontecilla H, Garcia-Parés G, Martínez-Naval L, Valero-Coppin O, Cebrià-Meca A, et al. Risk of re-attempts and suicide death after a suicide attempt: A survival analysis. BMC Psychiatry 2017;17. https://doi.org/10.1186/S12888–017–1317-Z.
11. Lübbert M, Bahlmann L, Josfeld S, Bürger J, Schulz A, Bär KJ, et al. Identifying Distinguishable Clinical Profiles Between Single Suicide Attempters

and Re-Attempters. Front Psychiatry 2021;12. https://doi.org/10.3389/FPSYT.2021.754402.
12. Mosqueiro BP, Caldieraro MA, Messinger M, da Costa FBP, Peteet JR, P Fleck M. Religiosity, spirituality, suicide risk and remission of depressive symptoms: a 6-month prospective study of tertiary care Brazilian patients. J Affect Disord 2021;279:434–42. https://doi.org/10.1016/J.JAD.2020.10.028.



Гедеон Рихтер
Здоровье — наша миссия
Отмечаем 125 лет

ОХЛП Реагила®
ЛП-№(001510)-(РГ-RU)
от 09.04.2025

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. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь с ОХЛП Реагила® РУ: № ЛП-№(001510)-(РГ-RU) от 09.04.2025 на сайте https://pharma.eaeunion.org

РЕАГИЛА®
КАРИПРАЗИН

ПИЛОТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ (ВР) С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ (БОС) У ПАЦИЕНТОВ С ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

А. В. Размахнин, Д. В. Журавлёв, И. Н. Мишин

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

Введение

Виртуальная реальность используется в психиатрии и психотерапии как управляемая среда, в которой можно реализовать экспозицию, релаксационные сценарии и тренировку навыков саморегуляции. Для тревожных и связанных с тревогой расстройств доказательная база наиболее развита для виртуальной экспозиции: метаанализ рандомизированных исследований показал преимущество над листом ожидания и сопоставимость с экспозицией *in vivo* [1]. Однако результаты исследований экспозиционной терапии нельзя напрямую переносить на релаксационные сценарии с физиологической обратной связью.

Сочетание ВР и БОС представляет самостоятельный исследовательский интерес. В систематическом обзоре и метаанализе Kothgassner и соавт. были найдены 7 исследований с 191 участником, в том числе 5 рандомизированных, ВР-БОС ассоциировалась со снижением самооценки тревоги и частоты сердечных сокращений, но не продемонстрировала убедительного изменения вариабельности сердечного ритма [2]. В открытом рандомизированном перекрестном исследовании у людей с высоким стрессом как ВР-релаксация, так и традиционная БОС снижали ситуативную тревогу и субъективный стресс, без достоверного различия между подходами по этим исходам [3]. Более поздний метаанализ ВР дыхательных вмешательств также не установил превосходства ВР над не-ВР дыхательными вмешательствами по тревоге, настроению, частоте сердечных сокращений или вариабельности сердечного ритма [4]. Следовательно, дизайн с активным контролем, учетом порядка процедур и воспроизводимой регистрацией физиологических сигналов остается принципиальным.

Протокол последующего основного исследования предусматривает сравнение ВР-БОС с БОС без ВР в перекрестном дизайне. Однако на пилотном этапе, результаты которого представлены в настоящей работе, все участники проходили процедуру только в ВР-очках. Обратная связь перед монитором не применялась. Пилотный фрагмент данных включает повторную оценку состояния по шкале САН, телеметрические показатели и отдельный опрос пользовательского опыта. Цель настоящей работы состоит в прозрачном описании этих результатов без смешения разнородных выборок и без подмены пилотного анализа оценкой сравнительной эффективности.

Материал и методы

Дизайн и источники данных

Работа выполнена как анализ обезличенных материалов пилотного этапа исследования программы ВР с элементами БОС. В пилотном этапе все участники проходили ВР-процедуру в очках с визуальной обратной связью по частоте сердечных сокращений, для одной процедуры протокол предусматривал продолжительность 15 минут. Условие с обратной связью на мониторе без ВР в пилот не входило. В доступной электронной таблице оценки САН обозначены как «до исследования» и «после исследования». До и после курса предусматривались STAI, BDI и PSS-10. Таким образом, анализ описывает изменения в пределах пилотного этапа и не содержит межгруппового или межусловного сравнения.

В анализ САН включены 10 полных пар оценок до исследования и после исследования. Телеметрическая часть включает 8 обезличенно сопоставленных записей, в 6 из которых доступна детализация динамики первого и последнего 20% наблюдения. Возраст в телеметрической подвыборке составлял от 25 до 51 года. Отдельный опрос приемлемости ВР содержит 34 завершенных ответа и рассматривается как самостоятельная выборка пользовательского опыта, она не объединялась с клиническими измерениями.

Вмешательство и показатели

ВР сеанс проводился в положении сидя при регистрации кардиоинтервалограммы. На экране ВР-очков отображалась текущая частота сердечных сокращений, а участнику предлагалось снижать ее в ходе сеанса. Все участники пилотного этапа использовали ВР-очки. В доступном наборе данных анализировались субъективные показатели функционального состояния и телеметрические параметры, а не клинические диагнозы или индивидуальные истории болезни.

Шкала «Самочувствие Активность Настроение» включает 30 биполярных пунктов и дает три средних показателя по 10 пунктов. При вводе в используемую электронную таблицу ответы уже были кодированы в смысловом направлении от 1 балла для неблагоприятного до 7 баллов для благоприятного состояния, повторный разворот полюсов не применялся. Показатели PSS-10 и шкалы депрессии Бека в настоящей выгрузке доступны только в одной временной точке и приведены описательно. В качестве телеметрических исходов использовались средняя частота сердечных сокращений, SDNN и RMSSD. Интерпретация ВСР проводилась с учетом общепринятых стандартов регистрации и отчетности [5, 6]. Расчетный сводный индекс тревоги является внутренним показателем отчета, алгоритм его формирования в доступном фрагменте не документирован, поэтому он приводится только описательно.

Статистический анализ

Количественные показатели представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение. Для повторных измерений САН использовался точный двусторонний знаково-ранговый критерий Уилкоксона. Нулевые изменения исключались из ранжирования, при совпадающих абсолютных разностях использовались усредненные ранги. Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Телеметрические и пользовательские результаты, для которых доступны только сводные данные, представлены описательно. Анализ имеет разведочный характер.

Результаты

Субъективная оценка функционального состояния

Во всех 10 строках были заполнены ответы на 30 пунктов САН до исследования и после исследования. Средний общий балл увеличился на 0,14 балла, но различие не достигло статистической значимости. Наиболее выраженная положительная направленность наблюдалась для самочувствия: у 8 участников показатель повысился, у 1 снизился и у 1 не изменился. Настроение повысилось у 6 участников, снизилось у 2 и не изменилось у 2. Активность снизилась у 7 участников и повысилась у 3.

Таблица 1. Динамика показателей САН в пилотной выборке

Показатель	До M ± SD	После M ± SD	Δ	p
Самочувствие	4,14 ± 1,41	4,54 ± 1,44	+0,40	0,090
Активность	4,19 ± 0,90	3,95 ± 1,14	–0,24	0,533
Настроение	4,94 ± 1,34	5,19 ± 1,26	+0,25	0,141
Общий САН	4,42 ± 1,11	4,56 ± 1,21	+0,14	0,475

Примечание: n = 10; Δ = среднее изменение «после минус до»; p по точному двустороннему знаково-ранговому критерию Уилкоксона

Исходные одноразовые показатели по другим шкалам составили: PSS-10 — 33,2 ± 7,0 балла, медиана 33,5, BDI — 16,0 ± 8,29 балла, медиана 18,0. Повторные измерения этих шкал в доступной выгрузке отсутствовали, поэтому оценка их динамики не проводилась.

Телеметрические показатели

В 7 из 8 телеметрических записей расчетный индекс тревоги снизился. Среди этих 7 записей его среднее значение изменилось с 0,641 до 0,238, что соответствует снижению на 62,9%. В шести записях с полной детализированной выгрузкой сравнение первого и последнего 20% наблюдения показало снижение средней частоты сердечных сокращений и увеличение временных показателей ВСР. Статистическое тестирование телеметрических результатов не проводилось, поскольку в доступном фрагменте представлены сводные, а не исходные ряды сигналов.

Таблица 2. Описательная динамика телеметрических показателей

Набор данных	Показатель	Результат
8 телеметрических записей	Расчетный индекс тревоги	Снижение в 7 из 8 записей
7 записей со снижением индекса	Среднее значение индекса	0,641 до 0,238,—62,9%
6 детализированных записей	Средняя ЧСС	–9,8 уд/мин
6 детализированных записей	SDNN	+15,6 мс
6 детализированных записей	RMSSD	+22,7 мс

Примечание: динамика рассчитана по сводным материалам внутреннего телеметрического отчета. Расчетный индекс тревоги не является стандартизированным клиническим инструментом в рамках настоящей рукописи

Пользовательский опыт виртуальной реальности

Отдельный опросник пользовательского опыта был завершен 34 участниками. Его данные не использовались для оценки клинической эффективности. Оценка виртуального окружения по шкале 0–10 была доступна у 33 участников и составила в среднем 7,00 балла при медиане 8, оценка голосового и текстового сопровождения — 7,64 балла при медиане 8. Продолжительность сеанса сочли оптимальной 24 из 34 участников, а 28 из 34 сообщили хотя бы о некотором расслаблении. В то же время 22 из 34 отметили, что присутствие других людей в помещении мешало хотя бы в некоторой степени, что следует учитывать при организации процедуры.

Таблица 3. Опрос приемлемости ВР как отдельная выборка пользовательского опыта

Показатель	Результат
Оценка виртуального окружения, n = 33	M = 7,00, Me = 8,0 из 10
Оценка голосового и текстового сопровождения, n = 33	M = 7,64, Me = 8,0 из 10
Продолжительность «в самый раз», n = 34	24 из 34, 70,6%
Хотя бы некоторое расслабление, n = 34	28 из 34, 82,4%
Музыка не мешала, n = 33	20 из 33, 60,6%
Другие люди мешали хотя бы в некоторой степени, n = 34	22 из 34, 64,7%

Пилотный анализ выявил небольшое увеличение общего балла САН после исследования, а также положительную динамику самочувствия и настроения. Ни одно сравнение не достигло статистической значимости, что ожидаемо при n = 10 и вариабельности индивидуальных изменений. Эти результаты корректнее описывать как направленную тенденцию и основание для дальнейшего исследования, а не как доказательство эффективности.

Телеметрические наблюдения имеют согласованное с релаксационной реакцией направление — в большинстве записей снижался внутренний расчетный индекс тревоги, а в детализированной части уменьшалась средняя ЧСС при росте SDNN и RMSSD. Вместе с тем, ВСР зависит от дыхания, двигательных артефактов, времени суток, медикаментозной терапии и качества выделения нормальных RR интервалов. Без описания очистки RR ряда, без стандартизированного алгоритма расчетного индекса тревоги и без парного анализа исходных записей

эти показатели нельзя интерпретировать как самостоятельное клиническое доказательство [5, 6].

Полученные наблюдения согласуются с осторожной интерпретацией современной литературы. Систематический обзор ВР-БОС показал снижение самооценки тревоги и ЧСС, но не убедительное улучшение ВСР, а также отсутствие различий с двумерной БОС при активном сравнении [2]. Исследование Kim и соавт. также показывает, что на фоне релаксационной процедуры снижение стресса может наблюдаться в обоих условиях, ВР и обычной БОС [3]. Следовательно, следующим шагом должен быть не поиск более сильной формулировки эффекта, а полноценная проверка различий между условиями в предусмотренном перекрестном дизайне.

Опрос пользовательского опыта подтверждает приемлемость ВР-сценария для большинства участников, но выявляет практически значимый организационный фактор — присутствие других людей часто мешало погружению. Для последующего этапа целесообразно обеспечить тихое индивидуальное помещение, регистрировать переносимость ВР и фиксировать возможные нежелательные явления для каждой сессии. Пользовательский опрос следует хранить и анализировать отдельно от клинических исходов.

Ограничения

Исследование имеет ограничения. Во-первых, объем выборки мал, а телеметрические данные представлены в трех частично пересекающихся объемах: 10 пар САН, 8 телеметрических записей и 6 детализированных записей. Во-вторых, пилот включал только процедуру в ВР-очках и не содержал условия с обратной связью перед монитором, поэтому сравнительный эффект ВР не может быть оценен. В-третьих, динамика PSS-10, BDI и STAI не анализируется из-за отсутствия повторных значений в выгрузке. В-четвертых, расчетный индекс тревоги не сопровождается описанием алгоритма и должен рассматриваться как исследовательский внутренний показатель. Наконец, отдельный опрос из 34 ответов отражает опыт использования ВР и не является клинической выборкой для оценки эффективности.

Заключение

Пилотные материалы демонстрируют приемлемость ВР-программы и небольшую положительную динамику самочувствия и настроения по САН при отсутствии статистически значимого изменения общего балла. Телеметрические данные в большинстве доступных записей направлены в сторону уменьшения вегетативной активации, но требуют стандартизированной обработки и проверки в контролируемом дизайне. Для оценки добавочной роли ВР в дальнейшем исследовании потребуется отдельное активное условие сравнения, заранее заданный анализ и полное отражение одобрения этического комитета и информированного согласия в финальной версии рукописи.

Литература

1. Carl E, Stein AT, Levihn Coon A, et al. Virtual reality exposure therapy for anxiety and related disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Anxiety Disorders. 2019,61:27–36. doi:10.1016/j.janxdis.2018.08.003.
2. Kothgassner OD, Goreis A, Bauda I, et al. Virtual reality biofeedback interventions for treating anxiety: a systematic review, meta-analysis and future perspective. Wiener Klinische Wochenschrift. 2022,134(Suppl 1):49–59. doi:10.1007/s00508–021–01991-z.
3. Kim H, Kim DJ, Kim S, et al. Effect of virtual reality on stress reduction and change of physiological parameters including heart rate variability in people with high stress: an open randomized crossover trial. Frontiers in Psychiatry. 2021,12:614539. doi:10.3389/fpsyt.2021.614539.
4. Cortez Vázquez G, Adriaanse MC, Burchell GL, et al. Virtual reality breathing interventions for mental health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Applied Psychophysiology and Biofeedback. 2024,49(1):1–21. doi:10.1007/s10484–023–09611–4.
5. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. European Heart Journal. 1996,17(3):354–381. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014868.
6. Quigley KS, Gianaros PJ, Norman GJ, et al. Publication guidelines for human heart rate and heart rate variability studies in psychophysiology Part 1: physiological underpinnings and foundations of measurement. Psychophysiology. 2024,61(9): e14604. doi:10.1111/psyp.14604.
7. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. Journal of Health and Social Behavior. 1983,24(4):385–396. PMID:6668417.
8. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Archives of General Psychiatry. 1961,4:561–571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.
9. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for the State Trait Anxiety Inventory. Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1970.
10. Доскин В. А., Лаврентьева Н. А., Мирошников М.П., Шарай В. Б. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния. Вопросы психологии. 1973,6:141–145.
11. Schröder D, Wrona KJ, Müller F, et al. Impact of virtual reality applications in the treatment of anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry. 2023,81:101893. doi:10.1016/j.jbtep.2023.101893.

ЗАВЕТНЫЕ ПЛОДЫ И ПОДВОДНЫЕ КАМНИ ПСИХОТЕРАПИИ

Р. Г. Акжигитов, П. В. Гаськов, Р. Ш. Сабитов
ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

Современная психотерапия — это не просто разговор по душам, а сложная, научно обоснованная система помощи, которая постоянно развивается. Её возможности сегодня можно описать через несколько ключевых аспектов: от доказательности и разнообразия методов до технологических инноваций и понимания ограничений. Это дисциплина, опирающаяся на доказательную медицину. Эффективность таких методов, как когнитивно-поведенческая терапия, десенсибилизация и переработка движением глаз (ДПДГ), психодинамическая терапия проверена в строгих клинических исследованиях. С помощью фМРТ и ЭЭГ учёные видят, как психотерапия физически меняет мозг и его нейропластичность, укрепляя одни нейронные связи и ослабляя другие. Это доказывает, что терапия — это не «самовнушение», а биологический процесс. Для многих расстройств (депрессия, ОКР, ПТСР, паническое расстройство) существуют четкие клинические рекомендации, какие методы работают лучше всего.

Потребность в психотерапии растёт во многих странах. Это связано не только с увеличением числа тревожных и депрессивных состояний, но и с тем, что люди стали лучше распознавать психологические трудности и чаще считать обращение за помощью нормальной частью заботы о здоровье. Оценка объемов потребностей в психотерапии и реально оказываемой помощи значительно затруднены по причине сохраняющегося до настоящего времени высокого уровня стигматизированности всего, что связано с психикой человека. Сам же индивид, решивший за такой помощью обратиться, желает получать ее тайно и никому не афиширует подобный процесс. В результате в профессиональной литературе практически невозможно найти соответствующие эпидемиологические данные. В открытом доступе есть лишь обобщенные цифры, предоставляемые чаще не врачами, а социологами, по которым можно косвенно судить о масштабе проблемы. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 1 миллиарда человек живут с психическим расстройством. Наиболее распространёнными остаются тревожные и депрессивные расстройства (https://www.who.int/ru/news/item/02–09–2025-over-a-billion-people-living-with-mental-health-conditions-services-require-urgent-scale-up).

В России интерес к психологической помощи заметно растет. По данным исследования, опубликованного РБК со ссылкой на BusinesStat, в 2020–2024 годах число клиентов психологов увеличилось с 15,6 млн до 19,6 млн человек, то есть примерно на 26%. Оценочный объём российского рынка психологических услуг за этот период вырос с 21,9 млрд до 49,7 млрд рублей. Эти цифры относятся к широкому рынку психологических услуг и не равны числу пациентов

именно психотерапевтов или психиатров (Маркетинговое исследование рынка психологических услуг в России 2021–2025 гг. 01.09.2026 г., https://marketing.rbc.ru/research/issue/83260).

По данным ВЦИОМ, к концу 2024 года индекс потребности россиян в психологической помощи составил 30 пунктов из 100 — это максимальное значение за период наблюдений после 2009 года. У женщин показатель был выше, чем у мужчин: 38 против 22 пунктов; в крупных городах потребность также оценивалась выше, чем в сельской местности (https://www.vedomosti.ru/society/news/2025/02/10/1091329-uslugi-psihologov).

При этом опыт обращения за профессиональной психологической помощью пока есть примерно у 13% россиян. В Москве и Санкт-Петербурге этот показатель значительно выше — около 25%, тогда как в сельской местности — около 9%. ТАСС — ВЦИОМ: почти каждый восьмой россиянин обращался за психологической помощью (10.02.2025 г., https://tass.ru/obschestvo/23097195).

Сегодня существует более 400 методик психотерапии, но реальная практика тяготеет к интеграции — сочетанию техник из разных подходов под конкретного клиента. Наиболее известной и доказавшей свою эффективность является когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). Многочисленные исследования подтверждают обоснованность ее проведения во многих случаях терапии психических расстройств, она входит в большинство клинических рекомендаций по всему миру и по праву удерживает «пальму первенства» [6]. Тем не менее, арсенал психотерапевтов не ограничивается КПТ и включает множество иных методик, хоть и имеющих не такую вескую доказательную базу, но утвердившихся в качестве действенных способов оказания специализированной помощи. Среди основных можно выделить следующие.

- Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) — «золотой стандарт» для тревожных и депрессивных расстройств. Работает с мыслями и поведением. Современная КПТ включает схема-терапию, DBT (диалектико-поведенческую терапию) и ACT (терапию принятия и ответственности).
- Психодинамическая терапия (трансформация классического психоанализа З. Фрейда). Исследует бессознательные конфликты и детский опыт. Современные короткие формы показывают высокую эффективность при расстройствах личности.
- Десенсибилизация и переработка движением глаз. Рекомендована ВОЗ для лечения ПТСР. Помогает переработать травматический опыт.
- Системная семейная терапия. Работает не с индивидом, а с отношениями в семье или паре.
- Телесно-ориентированная терапия. Через работу с телом помогает при психосоматике и травме.

- Арт-терапия и другие экспрессивные методы. Используются для доступа к эмоциям, которые сложно выразить словами.

Последние годы ознаменованы ослаблением стигматизированности психотерапии. Урбанизация и технократизация жизни во многом способствуют тому, что современный индивид стал более склонен к саморефлексии и самоанализу с одной стороны, а комплекс психотерапевтических услуг — доступнее и удобнее с другой. В этой связи крайне важным является профессионализм лиц, предлагающих подобные виды помощи, их добросовестность и готовность к сопереживанию и поддержке.

В настоящее время сессии по видеосвязи порой не уступают по эффективности очным для большинства расстройств. Это открыло доступ к специалистам для людей из отдаленных регионов и тех, кто много работает и не имеет возможности посещать медицинскую организацию. Современные мессенджеры предоставили возможность переписки с терапевтом в чате (текстовая терапия), которая удобна для интровертов или людей с плотным графиком. Наконец, обращение к искусственному интеллекту в качестве советчика и терапевта также может давать положительные результаты, хотя в данном случае высок риск получения неуместных или вообще неадекватных рекомендаций, а правовое регулирование в данном сегменте еще не установлено.

Свою актуальность и эффективность по-прежнему сохраняют различные виды групповой терапии, которая экономически эффективна и дает уникальный опыт поддержки и обратной связи от равных. В качестве инноваций и методов инструментальной психотерапии следует упомянуть технологии, которые не заменяют терапевта, но усиливают эффект его работы. Это следующее.

- VR-терапия (виртуальная реальность) используется для лечения фобий (страх высоты, полетов, публичных выступлений) и ПТСР. Позволяет безопасно погрузиться в пугающую ситуацию.
- Биологическая обратная связь (БОС): датчики показывают клиенту его пульс, дыхание и напряжение мышц, помогая овладеть навыками саморегуляции.
- Нейростимуляция (TMS, tDCS): применяется в связке с психотерапией при терапевтически резистентных депрессиях и низкой эффективности остальных методов.

Вместо «одного метода для всех» современная психотерапия стремится подобрать подход под конкретного человека. Терапия адаптируется под культурные, религиозные и гендерные особенности клиента. Современные подходы (например, диалектическая поведенческая терапия для пограничного расстройства личности) позволяют работать с состояниями, которые раньше считались «неизлечимыми» или «неподдающимися терапии». Главное достижение психотерапии — превращение из «беседы» в мощный инструмент доказательной медицины, который признан во всем мире. Психотерапия занимает важное место

в лечении пограничных психических расстройств — депрессий, тревожных нарушений, обсессивно-компульсивного и посттравматического стрессового расстройства, личностных нарушений и пр.

Психотерапевтическая работа включает и ряд ограничений. В понимании обывателей, особенно друзей или родственников пациентов, психотерапия должна исправить непродуктивные паттерны поведения пациента, сделать его более дисциплинированным, пунктуальным, заставить учиться или работать, перестать проявлять враждебность или агрессию. Весьма часто при этом звучит запрос: «А Вы можете ввести его/ее в гипноз и удалить из головы негативные мысли?» Гипноз вообще многие люди склонны наделять элементами волшебства, с помощью которого можно просто решить сложные проблемы. Однако, если во времена, когда творили великие Жан Мартен Шарко и В. М. Бехтерев [2], уровень развития медицины и образованности общества были крайне низки, и им удавалось добиваться с помощью гипноза исцелений, казавшихся «волшебными», то в современном мире, пронизанном духом недоверия и скептицизма с одной стороны, а также вооруженном нейрофизиологическим и нейровизуализационным инструментами с другой, ценность данного метода стремится к нулю.

Развитие психотерапии в нашей стране во второй половине XX века прежде всего связано с именами представителей Московской (В. Е. Рожнов) и Ленинградской школ (Б. Д. Карвасарский). Ими были созданы первые учебники и нормативные документы по психотерапии, предложены регламенты ее проведения, в 1995 году издан Приказ Минздрава СССР № 294 «О психиатрической и психотерапевтической помощи», в 1998 году опубликована «Психотерапевтическая энциклопедия» [4]. Курс развития психотерапии на современном этапе во многом определяется учениками и последователями этих школ — в Москве В. В. Макаровым [3], в Санкт-Петербурге — А. В. Васильевой и Т. А. Караваевой. Последние под совместной редакцией с Н. Г. Незнановым в 2022 году опубликовали фундаментальный учебник по психотерапии [5].

Психотерапия не заменяет медикаменты при многих психических расстройствах, она требует времени и усилий, мотивации клиента и его регулярной работы. Разумеется, важны личность и квалификация специалиста, качество терапевтического альянса — комплаентности пациента и его доверия к врачу или психологу. Но не менее, а скорее более важным фактором является готовность пациента к переменам, его активное стремление к ним и готовность усердно над этим трудиться. Следует понимать, что психотерапия не сотворяет чудесную метаморфозу. Она помогает человеку стать совершеннее, обрести копинг-стратегии и научиться совладанию с проблемами. Увы, некоторые люди не готовы к рефлексии или не имеют ресурсов для изменений, и в таких случаях психотерапия просто не показана.

К подводным камням психотерапии уместно отнести обывательские мифы о психотерапии, которые часто строятся на стереотипах из массовой культуры,

страхе перед неизвестным или недостатке информации о том, как на самом деле устроена эта профессия. К наиболее распространенным относятся следующие.

- «Психотерапия — это для «психов».

Многие путают психотерапию с психиатрией. На самом деле большинство клиентов психотерапевтов — это психически здоровые люди, которые столкнулись с кризисами, трудностями в отношениях, выгоранием или желанием лучше понять себя. Терапия помогает справляться с нормальными реакциями на ненормальные обстоятельства.

- «Зачем платить деньги, если можно поговорить с другом?».

Дружеская поддержка важна, но она принципиально отличается от профессиональной помощи. Друг эмоционально вовлечен, он может давать советы, исходя из своего опыта, ждать ответной поддержки или судить. Терапевт сохраняет объективность, не дает советов, использует научно обоснованные методики и соблюдает строгую конфиденциальность.

- «К психотерапевтам ходят только слабые люди».

В реальности признание проблемы и готовность встретиться со своими страхами и тяжелыми чувствами требуют большого мужества. Самолечение («просто возьми себя в руки») часто оказывается менее эффективным, чем решение разобраться в причинах своего состояния.

- «Психолог/психотерапевт видит меня насквозь и знает, о чем я думаю».

Психотерапевты не обладают экстрасенсорными способностями. Они опираются только на то, что клиент рассказывает о себе, и на свои наблюдения за его реакциями. Это не «чтение мыслей», а совместная детективная работа по исследованию психических процессов.

- «Хороший терапевт — это человек с идеальной жизнью».

Существует миф, что психолог/психотерапевт не имеет права на развод, плохое настроение или конфликты с детьми. Однако специалист — это прежде всего профессионал с набором инструментов. Его личный опыт важен, но его навыки определяются обучением, супервизией и личной терапией, а не отсутствием жизненных трудностей.

- «Терапия — это на всю жизнь, она вызывает зависимость».

Цель качественной терапии — сделать клиента автономным, чтобы он научился опираться на себя и обходиться без помощи специалиста. Длительность работы зависит от запроса: краткосрочные методы могут занимать 10–20 встреч, более глубокая работа — дольше, но завершение терапии всегда является одной из её целей.

- «Меня заставят обвинять родителей во всех бедах».

Обсуждение детства в терапии нужно не для того, чтобы назначить виноватых, а для того, чтобы понять, как сформировались текущие сценарии поведения. Задача — не застрять в прошлом, а научиться действовать иначе в настоящем, приняв свой опыт.

- «Психотерапевт даст мне совет и решит мои проблемы».

Прямые советы («увольтесь», «разведитесь») — это признак неэтичной работы. Терапевт помогает клиенту самому прийти к решению, создавая условия, в которых человек обретает ясность и силы для выбора. Психотерапия встраивается в систему, где сначала предлагается наименее инвазивное и наиболее эффективное вмешательство. Для пациентов с субклиническими симптомами или легкими формами расстройств используются малоинтенсивные методы, в том числе психологическое консультирование без применения лекарств. Они могут быть не менее эффективны, чем полноценная терапия, но требуют меньше ресурсов. Например, самостоятельная работа по материалам, компьютеризированная КПТ, структурированные программы физической активности, психообразовательные группы. При неэффективности низкоинтенсивных методов или при изначально более тяжелых состояниях предлагаются полноценные курсы психотерапии в сочетании с психофармакотерапией и иными нелекарственными методиками. Психотерапия применяется не только для лечения обострений, но и для удержания ремиссии. В частности, для пациентов, имеющих высокий риск возврата болезни (или не желающих продолжать прием антидепрессантов), рекомендуются индивидуальная КПТ или терапия, основанная на осознанности. Для женщин во время беременности или после родов, имеющих симптомы депрессии или тревоги, рекомендуются краткосрочные психологические интервенции продолжительностью 4–6 сессий.

Важным компонентом психотерапевтической работы является оплата труда специалиста. И если в ситуации коммерческой клиники или кабинета частнопрактикующего врача все достаточно ясно, то при оказании специализированной психолого-психотерапевтической помощи в государственной медицинской организации возникает риск возникновения ситуаций, когда пациент не мотивирован и не нацелен на собственное выздоровление, а лишь использует психотерапевта в качестве объекта для реализации своих манипулятивных стратегий и рентных установок. Подобные паттерны поведения вкупе с тенденциями госпитализма при формальной готовности к психотерапевтической работе и декларируемым стремлением к изменениям, таковыми не являются. По меткому определению Э. Берна [1] они представляют собой затяжную «игру» по принципу «да, но…» и не ведут к исцелению от болезни, которая имеет «условные выгоды».

Также следует отметить, что не существует единого «универсального» критерия качества в психотерапии. Это объясняется ее многомерностью, субъективностью результатов и вариативностью целей. В качестве основных причин отсутствия общего критерия качества можно привести следующие.

- Разнообразие подходов. Существует много школ и методик, которые трудно свести к одному показателю.
- Разные клинические цели. Для одного пациента/клиента — это лечение

депрессии, для другого улучшение межличностных отношений или качества жизни. Что «качественно» для одного пациента, может не подходить другому.
- Субъективность результата. Большая часть эффектов измеряется по самооценкам (чувствую себя лучше, мне легче жить) и они зависят от ожиданий, культуры и ситуации.
- Вклад общих факторов. До 50–70% вариации результата часто объясняют «общие факторы» (альянс, эмпатия, ожидание), а не конкретная техника, поэтому сложно отдать предпочтение одной методике.
- Методологические сложности исследований. РКИ (рандомизированные контролируемые исследования) полезны, но в них трудно контролировать все: коморбидность, сопутствующие вмешательства, долгосрочные эффекты и т.п.
- Контекст и культура. Эффективность и приемлемость терапии зависят от культурных и социальных условий, что мешает универсальным критериям.

Но все же существует набор инструментов, которые позволяют оценивать и повышать качество при учете индивидуального контекста. К ним относятся следующие.

- Доказательная база: для многих методов есть исследования эффективности и клинические руководства.
- Стандарты образования и аккредитации: требования к подготовке терапевтов, супервизии и профессиональной этики.
- Руководства по лечению и клинические алгоритмы для конкретных расстройств.
- Регулярный мониторинг исходов — ROM.
- Пациентские отчеты о качестве (удовлетворенность, целевые показатели улучшения).

Попытки ввести жесткие критерии «контроля» опасны. Это может привести к риску редуцирования терапии до механических процедур. При этом может потеряться гибкость индивидуального подхода, что в свою очередь снизит мотивацию уже терапевтов, акцентировав их внимание на «чек-листы», а не на работу с отношениями.

Нормативное регулирование медицинской помощи регулируется следующими документами.

- Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (ст. 10, 37, 80, 84).
- Постановление Правительства РФ от 27.12.2024 № 1940 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов».
- Территориальная программа государственных гарантий бесплатного

оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2026 год и на плановый период 2027 и 2028 годов (Постановление Правительства Москвы).

- Приказ Минздравсоцразвития России от 17.05.2012 № 566н «Порядок оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения».
- Клинические рекомендации Минздрава РФ при лечении психических расстройств.

Бесплатная психотерапия и консультирование медицинского психолога в бюджетной системе– это не «терапия по желанию», а строго регламентированная медицинская услуга. В ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ психотерапевтическая работа проводится как врачами, так и клиническими психологами. В практике преобладают индивидуальные и групповые методики аутогенной тренировки и рациональной психотерапии — широкий спектр психотерапевтических техник в зависимости от навыков конкретного специалиста и показаний для лечения конкретного пациента. Ограниченность пребывания пациента в стационаре предопределяет превалирование краткосрочных вариантов психотерапии, включающей когнитивную, когнитивно-поведенческую, гипносуггестивную терапию и методы релаксации. Преимущество краткосрочных методов заключается в возможности провести курс терапии за время госпитализации пациента, дать ему представление о данном виде работы, сформировать практические навыки совладания со стрессом. Основными критериями, которыми руководствуется врач или психолог при выборе метода — это работа, направленная на уменьшение симптоматики, предотвращение ипохондризации пациентов, формирование в них готовности к принятию ответственности за свое здоровье.

Методы релаксации активно используются в форме коллективной терапии и включают в себя многоступенчатую аутогенную тренировку, медитацию и контроль дыхания. Регулярное выполнение данных методик пациентами, последующее их использование после выписки способствует сглаживанию и нивелированию клинических проявлений психоэмоциональных нарушений. В групповой психотерапии, при которой инструментом воздействия выступает психотерапевтическая группа, существует ситуация реального эмоционального взаимодействия, реального поведения, в которую систематически включаются пациенты с широким диапазоном различных отношений, установок, эмоциональных и поведенческих реакций, находящихся при этом в относительно равной позиции по отношению друг к другу («горизонтальный» контур взаимодействия).

В качестве длительной амбулаторной помощи может быть предложена структура, которая строится по четырёхэтапной фазово-ориентированной модели, соответствующей действующим клиническим рекомендациям (таб. 1).

Таблица 1. Четырёхэтапная фазово-ориентированная модель длительной амбулаторной помощи, соответствующая действующим клиническим рекомендациям

Этап	Срок	Группы
Этап 1 Стабилизация	4–8 нед.	Релаксация, аутотренинг, арт-терапия, эриксоновский гипноз, нейрофитнес
Этап 2 Навыки	8–12 нед.	Стрессоустойчивость, коммуникативный тренинг, символодрама, терапия творческим самовыражением
Этап 3 Реструктуризация	12–18 нед.	КПТ при тревоге/депрессии, АСТ, терапия творческим самовыражением
Этап 4 ДПДГ	18–24 нед.	Индивидуальный протокол ДПДГ

Переход на очередной этап определяется лечащим врачом в соответствии с динамикой клинических проявлений и отражается им в медицинской документации. В один день допускается посещение только одной группы. Параллельное прохождение групп разных этапов запрещено. Индивидуальная психотерапия проводится бесплатно до 12 сеансов в рамках одного курса. Групповая психотерапия — до 20 сеансов в рамках одного курса. После посещения указанного количества сеансов большинство пациентов достигает компенсации болезненных проявлений и обретает необходимые копинг-стратегии. Для продолжения психотерапевтической работы с целью дополнительного совершенствования навыков межличностных коммуникаций и личностного роста, по желанию пациента возможен перевод на платную основу.

Несмотря на некоторые сложности с доказательностью эффективности психотерапии с точки зрения доказательной медицины, ее практическая ценность не вызывает сомнений. Перспективы развития психотерапии в ближайшие годы будут определяться несколькими мощными тенденциями: технологической революцией — особенно в области искусственного интеллекта (ИИ), стремлением к персонализации лечения и необходимостью адаптации к новым культурным и социальным вызовам. Речь может идти не о замене терапевтов, а некотором перераспределении ролей и создании гибридных моделей. ИИ-системы могут брать на себя структурированные, масштабируемые вмешательства (например, обучение навыкам в рамках КПТ), в то время как человеческие терапевты фокусируются на сложных аспектах: построении отношений, этических дилеммах и кризисных ситуациях. Специалист-человек всё чаще будет выступать в роли куратора, аудитора и этического хранителя интеллектуальных систем. Это потребует новых компетенций в области надзора за ИИ и понимания его ограничений.

Алгоритмы смогут анализировать огромные массивы данных (от генетических маркеров до речевых паттернов) и предсказывать, какой именно метод терапии будет наиболее эффективен для конкретного пациента, а какой — нет. Психотерапия продолжит развитие как в рамках частных кабинетов, так и общей системы здравоохранения. В медицинской модели психотерапия

будет развиваться как полноценный метод лечения и реабилитации. Это требует создания системы обоснованного применения методов, постановки «функционального диагноза» и разработки индивидуальных программ для пациентов с пограничными расстройствами и последствиями травм. При лечении соматических заболеваний всё больше внимания будет уделяться психологическим предикторам эффективности, что потребует стандартизированных протоколов психологического сопровождения.

При этом критически важно, чтобы системы создавались на основе этических принципов. Вопросы конфиденциальности и защиты чувствительной информации о психическом здоровье обретут еще большую актуальность.

Литература

1. Берн Э. Игры, в которые играют люди. // М., Эксмо, 2026.
2. Бехтерев В. М. Гипноз, внушение, телепатия.// М., «Мысль», 1994.
3. Макаров В. В. Избранные лекции по психотерапии. // М Академический проект, 1999.
4. Психотерапевтическая энциклопедия под ред. Б. Д. Карвасарского.// СПб, «Питер», 1998.
5. Психотерапия под ред. А. В. Васильевой, Т. А. Караваевой, Н. Г. Незнанова. // М., Гэотар-медиа, 2022.
6. Cuijpers P, Berking M, Andersson G, Quigley L, Kleiboer A, Dobson KS. A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. Can J Psychiatry. 2013 Jul;58(7):376–85. doi: 10.1177/070674371305800702. PMID: 23870719.

ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ



- Восстановление мембран и холинэргической передачи
- Биодоступность сопоставима с внутривенным введением



- Улучшает когнитивные функции и уровень внимания
- Способствует восстановлению после инсульта и ЧМТ
- Гибкий режим дозирования



РЕКОГНАН®
ЦИТИКОЛИН/CITICOLINE

25 ГЕРОФАРМ

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РЕКОГНАН РУ № ЛП-N(001950)-(РГ-RU)
РКГН-Л-1.26-ПОСТИНФ

ЧАСТЬ II
ТЕЗИСЫ



Аджови №1 по назначениям врачей РФ в категории анти-CGRP препаратов для профилактики мигрени[1]

Аджови — препарат первой линии профилактики мигрени с подтвержденными показателями эффективности у широкого круга пациентов[2–6]:

- Снижение дней с мигренью в реальной клинической практике превосходит данные рандомизированных клинических исследований[7]
- На фоне терапии отмечалось сокращение потребности в препаратах для купирования приступов мигрени[8]
- Высокая приверженность терапии обеспечивается за счёт гибкого режима дозирования и хорошей переносимости[2,9–11]
- Способствует увеличению числа дней полноценной жизни без мигрени[12–14]

Общая характеристика лекарственного препарата

CGRP — кальцитонин-ген-родственный пептид; РФ — Российская федерация.

1. Исследование PrindexTM "Мониторинг назначений лекарственных препаратов" доля назначений лекарственных препаратов АТС-категории N02CD Антагонисты кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP) за 1–3 кварталы 2025 г. по данным исследования IPSOS по врачам неврологам в 19 крупных городах России.; 2. Аджови. Общая характеристика лекарственного препарата brandquad.ru_ Дата обращения 12.01.2026; 3. Sacco et al. The Journal of Headache and Pain (2022) 23:67; 4. Клинические рекомендации М3 РФ minzdrav.gov.ru_ Дата обращения 12.01.2026.; 5. Straube A. Real-world effectiveness of fremanezumab in patients with migraine switching from another mAb targeting the CGRP pathway: a subgroup analysis of the Finesse Study J Headache Pain. 2023 23;24(1):59.; 6. Barbanti P et al. Neurol Ther 2024; 13(3): 611–624; 7. Barbanti et al. The Journal of Headache and Pain (2022) 23:46; 8. Ashina et al. Real-world effectiveness of fremanezumab for the preventive treatment of migraine: Interim analysis of the pan-European, prospective, observational, phase 4 PEARL study. 2023 Nov;43(11).DOI: 10.1177/03331024231214987; 9. Krasenbaum et al. The Journal of Headache and Pain (2022) 23:54; 10. Peter J. Goadsby Neurology® 2020;95:e2487–e2499; 11. Buse et al. The Journal of Headache and Pain (2020) 21:109; 12. Richard B. Lipton Neurology® 2020;95:e878–e888; 13. Egilius L. H. Spierings Headache, 2021;61:1376–1386; 14. M. Ashina Cephalalgia 2025, Vol. 45(12) 1–12.

Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам.
AJO-RU-00627-DOC-01.2026. ООО «Тева» Россия, Москва. www.teva.ru

ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ CAROTID WEB (CAW)

М. Н. Журавлев, М. А. Арабханян, В. В. Мочалов, С. А. Мурунов, Е. П. Стремаус, Е. А. Пономарева, Р. Ф. Бакиева, А. В. Кокухин, Р. З. Галимов, Т. Ф. Калинина, Я. В. Яценко, О. А. Петрова, Е. А. Иванникова

ГБУЗ ТО Областная клиническая больница № 2, Региональный сосудистый центр, Тюмень, Россия

Актуальность проблемы ишемического инсульта у пациентов молодого возраста, а также формирование концепции эмболического инсульта из неустановленного источника (ESUS), требуют обращение внимания на редкий вариант сосудистой патологии, какой является каротидная сеть (Carotid Web, CaW, каротидная мембрана). CaW — редкая неатеросклеротическая патология, представляющая собой мембраноподобный выступ по задней стенке луковицы внутренней сонной артерии (ВСА). Данный анатомический дефект создает условия для стаза крови и формирования пристеночных тромбов, выступая доказанной причиной криптогенного ишемического инсульта у пациентов молодого и среднего возраста, при исключении других причин. Патология часто пропускается, т.к. стандартное дуплексное сканирование часто пропускает мембрану, принимая ее за пристеночный артефакт или гемодинамически незначимую бляшку, что требует обязательного выполнения КТ-ангиографии. Изолированная консервативная терапия (антиагреганты) ассоциирована с высокой частотой рецидивов эмболии (до 30–50%), в связи с чем эндоваскулярное каротидное стентирование рассматривается как приоритетный метод лечения. Тем не менее, протоколы послеоперационного ведения таких пациентов содержат ряд нерешенных проблем: отсутствуют стандарты длительности двойной антитромботической терапии (ДАТТ), не определена необходимость приема статинов при интактном комплексе интима-медиа (КИМ). Также остается дискуссионной патоморфологическая связь CaW с фибромышечной дисплазией (ФМД). Актуальность темы подтверждается ростом публикаций. За последние два года в базе PubMed представлено более 130 зарубежных исследований, посвященных каротидным мембранам. Основной массив зарубежных публикаций посвящен сравнению консервативной терапии и эндоваскулярного лечения, гистопатологическому подтверждению структуры мембраны после каротидной эндартерэктомии, созданию шкал стратификации рисков повторного инсульта на основе ангиоархитектоники и гидродинамического моделирования. Патология для российской клинической практики остается относительно новой и редко диагностируемой на догоспитальном этапе. Публикации в РФ за 2024–2026 гг. носят преимущественно характер описания единичных клинических случаев успешного хирургического или эндоваскулярного лечения, что указывает на растущий интерес к CaW как к причине криптогенного инсульта.

С целью демонстрации эффективности и безопасности эндоваскулярного стентирования приводим описание клинического случая пациентки с симптомной CaW. Пациентка К., 56 лет, экстренно поступила в Региональный сосудистый центр (РСЦ) с повторным ишемическим инсультом в бассейне правой средней мозговой артерии через сутки после выписки из стационара. Из анамнеза: во время первой госпитализации по поводу ишемического инсульта в правом каротидном бассейне (14–19.06.2026), верифицированного по МРТ головного мозга, по данным КТ-ангиографии был выявлен дефект стенки в области луковицы правой ВСА, описанный как CaW. Однако, в связи с регрессом неврологической симптоматики, от предложенного хирургического лечения пациентка тогда отказалась. Выписана с рекомендацией продолжения ДАТТ и гиполипидемической терапии. При повторном поступлении (20.06.2026) в неврологическом статусе отмечалась левосторонняя гемигипестезия (NIHSS — 1 балл). По данным МРТ головного мозга (DWI) выявлены новые очаги острого кортикального инфаркта в правой теменной области размерами до 20 мм. На УЗДГ БЦА значимых стенозов и бляшек не обнаружено, толщина КИМ справа составила 0,06 см (интактная стенка). При получении информированного согласия, 24.06.2026 выполнено плановое эндоваскулярное вмешательство. При эндоваскулярном вмешательстве дополнительно проведено внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) (датчик OptiCross 40), при котором четко визуализирован мембранозный дефект стенки. В проекцию CaW имплантирован специализированный микросетчатый стент CASPER 10 × 20 мм. Контрольное ВСУЗИ показало адекватное позиционирование стента с изоляцией мембраны. По данным финальной ангиографии остаточный стеноз отсутствовал, достигнут магистральный кровоток mTICI–III. Пациентка выписана на 9-е сутки с рекомендацией продолжения ДАТТ (клопидогрел + аспирин) на 3–6 месяцев и приема аторвастатина в дозе 80 мг.

Описанный случай наглядно демонстрирует неэффективность изолированной консервативной терапии при симптомной CaW и высокий риск сверхраннего (в течение 24 часов) рецидива эмболического инсульта при отказе от хирургической коррекции. Эндоваскулярное каротидное стентирование с применением микросетчатых стентов под контролем ВСУЗИ является высокоэффективным, малоинвазивным и безопасным методом радикального выключения мембраны из кровотока. Отсутствие признаков атеросклероза (интактный КИМ 0,06 см) подчеркивает дискуссионность назначения максимально высоких доз статинов и длительности ДАТТ у данной категории пациентов, что требует накопления клинических данных. Остается открытым вопрос о тактике при асимптомной CaW. Специалистам, участвующим в оказании помощи пациентам с ОНМК, необходимо рассматривать CaW как одну из возможных причин криптогенного инсульта у пациентов молодого и среднего возраста и включать КТ-ангиографию в комплекс обязательных обследований.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ НА 28 СУТКИ ПОСЛЕ РЕПЕРФУЗИИ

Е. С. Джваридзе, С. В. Котов, Е. В. Исакова

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

Введение. Ишемический инсульт остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения во всем мире. В последние десятилетия методы реваскуляризации, включающие системную тромболитическую терапию (ТЛТ) и внутрисосудистую тромбоэкстракцию (ВСТЭ), а также их комбинацию (бридж-терапия, БТ) позволили эффективно восстанавливать кровоток в окклюзированной артерии и улучшать клинический прогноз. Однако клиническая практика показывает, что даже технически успешная реканализация не всегда сопровождается благоприятным функциональным исходом. Так, по данным ряда исследований, частота «безрезультатной» реваскуляризации, когда восстановление перфузии не приводило к ожидаемому клиническому улучшению, могла достигать 34–47%.

Выявление факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом после реваскуляризации, имеет критическое значение для персонализированного подбора пациентов, оптимизации периоперационного ведения и разработки стратегий вторичной профилактики. В литературе описаны многочисленные предикторы неблагоприятного прогноза, которые можно условно разделить на несколько групп: демографические, клинические, лабораторные, перипроцедурные и др. Особого внимания заслуживает феномен гипергликемии: уровень глюкозы ≥ 6,99 ммоль/л ассоциирован с двукратным повышением риска безрезультативной реваскуляризации, а ≥ 16,5 ммоль/л — с трехкратным.

Понимание этих факторов необходимо для улучшения стратификации риска, принятия обоснованных клинических решений и, в конечном счете, повышения эффективности реперфузионной терапии.

Цель исследования. Целью нашей работы было выявление предикторов исхода после проведенной реваскуляризации пациентам с ИИ в бассейне средней мозговой артерии (СМА).

Материалы и методы. Проведение исследования было одобрено независимым локальным этическим комитетом при МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, все пациенты, включенные в исследование или их законные представители подписали информированное согласие. Нами наблюдались 250 пациентов с ИИ в бассейне СМА, госпитализированных в неврологическое отделение для пациентов с инсультом ГБУЗ МО «Ступинская клиническая больница» в 2025–2026 гг., прошедших процедуру реваскуляризации: системную тромболитическую терапию (ТЛТ) — 113, внутрисосудистую тромбоэкстракцию (ВСТЭ) — 69, бридж-терапию (БТ) — 68, 130 мужчин и 120 женщин в возрасте 31–99 лет (средний

возраст — 70,4 ± 10,3 года. У 183 пациентов ИИ был первичным, у 67 — повторным. Атеротромботический подтип выявлен у 16, кардиоэмболический — у 16, лакунарный — у 4, неуточненной этиологии — у 11. Тяжесть инсульта оценивали по шкале NIHSS, функциональное состояние — по модифицированной шкале Рэнкина (МШР), уровень двигательной активности — по индексу мобильности Ривермид. Оценку функционального исхода на 28-е сутки ИИ оценивали по МШР: благоприятный — 0–2 балла, умеренно благоприятный — 3 балла, неблагоприятный — 4–5 баллов, летальный — 6 баллов.

Всем пациентам, включённым в исследование, была выполнена РКТ головы в динамике, в первые сутки поступления в стационар и повторно через 24 часа, РКТ-ангиография внутричерепных и брахиоцефальных артерий (БЦА). Оценку ранних ишемических изменений на бесконтрастной РКТ выполняли по шкале ASPECTS дважды — при поступлении и через 24 часа.

Результаты. К концу острого периода ИИ (28-е сутки) благоприятный исход зарегистрирован у 53 пациентов (21,2%), умеренно благоприятный — у 33 (13,2%), неблагоприятный — у 93 (37,2%) пациентов, летальный — в 71 (28,4%) случае. Благоприятный исход был достигнут у 33,6% после ТЛТ, у 5,8% после ВСТЭ, у 16,2% после БТ, умеренно благоприятный — у 17,7%, 7,2%, 11,8%, неблагоприятный — у 31,0%, 43,5% и 41,2%, летальность в остром периоде ИИ — 16,8%, 43,5% и 32,4% соответственно. Таким образом, при ТЛТ зарегистрирована наибольшая доля благоприятных исходов, по сравнению с ВСТЭ и БТ, что объясняется, вероятно, селекцией более тяжёлых пациентов (более высокие исходные показатели NIHSS и МШР) для инвазивных методик. Сам выбор метода реперфузии не являлся значимым для определения исхода по данным регрессионного анализа, выбор основывался на технических и клинических показателях.

Отмечена четкая взаимосвязь исхода заболевания и показателя NIHSS при поступлении: благоприятный исход — 8 [5, 11], умеренно благоприятный — 11 [7, 16], неблагоприятный — 15 [10, 20], летальный — 21 [17, 27] баллов (критерий Краскела — Уоллиса $p < 0,001$).

Показатели ASPECTS при поступлении составили 10 [9, 10] баллов у пациентов с последующим благоприятным исходом, 9 [8, 10] — умеренно благоприятным, 8 [7, 9] — неблагоприятным, 7 [6, 9] при летальном исходе. Показатель ASPECTS через 24 часа составлял 9 [8, 10], 8 [6, 9], 6 [4, 8] и 2 [0, 4] балла соответственно. У 43 из 53 пациентов с благоприятным исходом (81%) сохранялась стабильность показателя ASPECTS в течение суток после реперфузии, что свидетельствовало об обратимости ишемии, то есть пенумбра была спасена. При проведении ROC-анализа оптимальный порог для ASPECTS через 24 часа был ≥ 8 баллов, что дало хороший баланс между чувствительностью (82%) и специфичностью (82%). Пациенты с ASPECTS через 24 часа ≥ 8 по отношению шансов имели в 4 раза выше шанс на благоприятный исход. У всех умерших наблюдался либо исходный ASPECTS ≤ 7, либо катастрофическое падение через 24 часа, что может

быть признаком «злокачественной» прогрессии с формированием обширного отека мозга.

У 93% пациентов с благоприятным исходом была получена полная реваскуляризация, TICI = 3, тогда как при неблагоприятном исходе — только 65% (критерий Хи-квадрат 23,5, $p < 0,001$). Геморрагическая трансформация (ГТ) была неблагоприятным фактором, увеличивающим смертность (63,6% умерших против 12,7% без ГТ). В группах ВСТЭ и БТ ГТ явилась маркером успешной реканализации и была ассоциирована с лучшей выживаемостью (66–83% выживших с ГТ против 28–47% без ГТ). В этих группах преимущества восстановления кровотока перевешивали риск ГТ.

Как наличие фибрилляции предсердий, так и кардиоэмболический подтип ИИ имели слабую отрицательную корреляционную связь с уровнем функционального исхода на уровне тенденции.

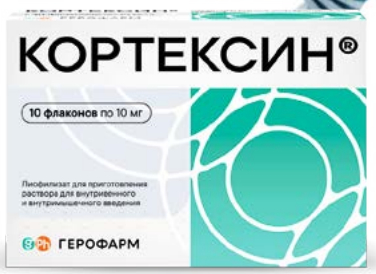
Выводы. Полноценная реваскуляризация TICI 3 и стабильный показатель ASPECTS — это два «кита», предсказывающие благоприятный исход (МШР 0–2), даже при высоком показателе NIHSS при поступлении. Показатель ASPECTS через 24 часа после реваскуляризации является сильным и статистически значимым предиктором исхода в остром периоде ИИ. Его значения закономерно убывали от благоприятного исхода к летальному, причём эта закономерность сохранялась во всех трёх группах лечения. Отрицательная динамика NIHSS (увеличение баллов к концу острого периода) предсказывает тяжелую инвалидизацию (МШР 4–5). Пациенты с МШР 3 — это не «неудача» терапии, а целевая группа для интенсивной реабилитации, поскольку они имели лучшие шансы стать независимыми к 6 месяцам по сравнению с любой другой группой, кроме изначально независимых. Изолированная ТЛТ является «золотым стандартом» для достижения МШР 0–2 в условиях среднетяжелого ИИ, отсутствия окклюзии крупного сосуда и соблюдения временных показателей, так как работает в условиях интактного мозга. При использовании БТ следует добиваться TICI 3, в противном случае она переводит пациента в группу МШР 3 или 4–5. ГТ не является самостоятельным предиктором неблагоприятного исхода в группах инвазивного лечения, а скорее отражает сложность и эффективность вмешательства.

КОРТЕКСИН®

SMART

ПЕПТИД

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ МОЗГА



- 9 эффективных точек взаимодействия с молекулярными партнерами мозга
- Универсальное действие на ключевые звенья патогенеза церебральных патологий
- Длительное сохранение эффекта и его потенцирование при повторных курсах
- Высокий профиль безопасности, подтвержденный многолетней клинической практикой

1. Степаничев М.Ю, Гуляева Н.В., соавт. Влияние препарата Кортексин на свободнорадикальное окисление и воспалительные процессы у крыс с нормальным и ускоренным старением. Нейрохимия, 2018, том 35, № 2, с. 187–198. 2. Яковлев А.А., Гуляева Н.В. Молекулярные партнеры Кортексина в мозге. Нейрохимия, 2017,№1,с. 91-96. 3. Отчет по лиганд-рецепторному взаимодействию Кортексина на модели радиолигандного связывания, панель Eurofins Pharma Discovery Services. ООО «ГЕРОФАРМ», 2019 4. Федин А.И., соавт. Дозозависимое действие кортексина при хронической ишемии мозга (результаты многоцентрового, рандомизированного, контролируемого исследования). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2018, №9, с.35-42. 5. Белова Л.А., Машин В.В., соавт. Эффективность Кортексина в остром и восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2016, №10, с.38-42. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КОРТЕКСИН® https://grls.rosminzdrav.ru/

25 ГЕРОФАРМ

АКТИВНОСТЬ ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА В ОСТРЕЙШЕМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

С. А. Иконникова

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия
ГБУЗ Городская клиническая больница № 31 им. акад. Г. М. Савельевой ДЗМ, Москва, Россия

Актуальность. Фактор фон Виллебранда (ФВ) является крупным мультимерным гликопротеином крови, выполняющим две основные функции: опосредование прикрепления тромбоцитов к поврежденной стенке сосуда при взаимодействии с коллагеном и рецептором GPIb, а также перенос и стабилизация фактора VIII в кровотоке. Таким образом, ФВ играет ключевую роль в первичном гемостазе и, опосредованно, в каскаде свертывания крови. Ключевое значение ФВ приобретает при высоких значениях стеноза сосудов при атеросклерозе у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) и он связан с атеросклеротическим поражением крупных артерий и тяжестью инсульта. Высокие уровни активности ФВ характерны для пациентов при атеросклеротическом ишемическом инсульте крупных артерий и также сопровождаются худшим функциональным исходом. Стабильно высокая активность ФВ также указывает на повышенную склонность к тромбообразованию, особенно в артериях с высоким напряжением сдвига. Таким образом, с клинической точки зрения высокая активность ФВ говорит о повышенной склонности к тромбообразованию при ИИ. При этом взаимосвязь между активностью ФВ и динамикой неврологического статуса при выполнении тромболитической терапии (ТЛТ) у пациентов с ИИ недостаточно освещена.

Цель исследования. Изучить динамику активности ФВ на фоне проведения ТЛТ в острейшем периоде ИИ в зависимости от динамики неврологического дефицита к исходу 24 часов после ИИ.

Материалы и методы. Обследованы 29 пациентов (70,0 ± 11,0 лет) с установленным диагнозом ИИ и проведённой ТЛТ препаратами алтеплазы (21 человек) или рекомбинантным белком, содержащим аминокислотную последовательность стафилокиназы, (8 человек) в соответствие с клиническими рекомендациями. Выраженность неврологического дефицита оценивалась по шкале NIHSS на момент поступления и через 24 часа. Активность ФВ оценивалась до ТЛТ, через час после её окончания, на следующий день и на 3–5-е сутки ИИ по унифицированной методике на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов. Всем пациентам выполнена КТ головного мозга при поступлении в стационар. Для исключения геморрагических осложнений пациентам спустя сутки проведена КТ головного мозга в динамике. Статистический анализ осуществлялся с помощью программы STATISTICA 7. Количественные данные представлены в виде среднего значения

и стандартного отклонения при нормальном распределении (M ± SD), а также медианы и интерквартильного интервала в случаях распределения, отличающегося от нормального (Me [Q1; Q3]).

Результаты и обсуждение. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от динамики степени неврологического дефицита (шкала NIHSS). В первую группу включены 7 пациентов, у которых наблюдалась положительная динамика в неврологическом статусе (снижение баллов NIHSS на 1 и более спустя 24 часа по сравнению с исходным уровнем). Во вторую группу вошли 22 пациента, у которых не наблюдалось положительной динамики (неврологический дефицит остался на исходном уровне или наблюдалось нарастание неврологической симптоматики с увеличением баллов по шкале NIHSS, соответственно). В первой исследовательской группе определялось постепенное нарастание активности ФВ с нормальных значений (86% [81,4; 90,6]) до значений, выходящих за пределы референсного интервала с максимальным пиком спустя 24 часа (166,1% [141,4; 195,6]) и последующим снижением к 3–5-м суткам до нормальных значений (119,6% [111,1; 171,8]). Во второй группе наблюдались исходно высокие значения активности ФВ (166,5% [160,9; 172,0]), которые спустя час после ТЛТ увеличивались (171,8% [115,3; 326,9]) и затем снижались к 3–5-м суткам (149,1% [116,5; 189,2]), оставаясь всё время выше верхних границ нормы.

Выводы. Нарастание активности ФВ после ТЛТ в обеих группах наиболее вероятно связано с повреждением эндотелия в результате действия тромболитических препаратов. Тем не менее, увеличение активности ФВ увеличивает вероятность тромбообразования и, соответственно, возрастает риск ретромбозов, что может потенциально снижать положительный ответ пациента на ТЛТ. ФВ возможно применять как маркер неблагоприятного прогноза восстановления после перенесённого ИИ.

ГРУППА КРОВИ А (II) СИСТЕМЫ АВ0 И ДИНАМИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Я. Н. Барданова[1, 2], Н. Н. Страмбовская[1, 2]

[1] — ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет МЗ РФ, Иркутск, Россия
[2] — ГАУЗ Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко МЗ Республики Бурятия, Улан-Удэ, Россия

Введение. Групповая принадлежность системы АВ0 ассоциирована с ишемическим инсультом: у лиц с группой крови А шансы его развития выше, чем у лиц с группой 0 (OR = 1,19) [1]. Генетические данные подтверждают эту связь — аллель А1 ассоциирована с повышенным риском раннего ишемического инсульта (OR=1,16), тогда как 01 — со сниженным (OR = 0,88) [2]. Связь групповой принадлежности АВ0 с тяжестью неврологического дефицита изучена значительно меньше, а данные о динамике NIHSS ограничены [3].

Цель исследования. Оценить особенности исходной тяжести и динамики неврологического дефицита у пациентов с ишемическим инсультом с группами крови A (II) и 0 (I).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование пациентов с ишемическим инсультом. В сравнительный анализ включены 2108 пациентов с группами крови 0 (I) (n = 1111) и A (II) (n = 997), для которых имелись данные оценки неврологического дефицита по шкале NIHSS при поступлении и выписке. Динамику неврологического дефицита оценивали по показателю ΔNIHSS, рассчитанному как разность между NIHSS при поступлении и NIHSS при выписке; положительное значение ΔNIHSS соответствовало уменьшению выраженности неврологического дефицита. Статистический анализ выполнен в программе IBM SPSS Statistics 27.0. Распределение количественных показателей отличалось от нормального ($p < 0,001$), в связи с чем данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала Me [Q1; Q3]. Межгрупповые различия оценивали с использованием U-критерия Манна — Уитни. Для оценки независимой ассоциации группы крови с ΔNIHSS дополнительно выполнен многофакторный линейный регрессионный анализ с поправкой на возраст, пол и исходное значение NIHSS. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. В анализ включены 2108 пациентов: 1111 с группой крови 0 (I) и 997 с A (II). При сравнении четырех групп крови системы AB0 различия NIHSS при поступлении не достигали статистической значимости ($p = 0,065$). При попарном сравнении у пациентов, имеющих группу крови A (II), тяжесть неврологического дефицита при поступлении была выше: NIHSS — 7 [4; 13] баллов против 6 [3; 11] баллов при 0 (I) ($p = 0,019$). Динамика неврологического дефицита, оцененная как ΔNIHSS (NIHSS при поступлении — NIHSS при выписке), также различалась между группами: 2 [0; 5] балла при A (II) и 2 [0; 4] балла при 0 (I) ($U = 524913$; $Z = -2,081$; $p = 0,037$). В многофакторной линейной регрессионной модели с поправкой на возраст, пол и исходное значение NIHSS принадлежность к группе A (II) сохраняла независимую положительную ассоциацию с величиной ΔNIHSS (B = 0,432; 95% ДИ 0,001–0,863; $p = 0,049$). Исходная тяжесть неврологического дефицита была положительно связана с величиной ΔNIHSS (B = 0,237; $p < 0,001$), возраст — отрицательно (B = –0,070; $p < 0,001$); независимой связи пола с ΔNIHSS не выявлено ($p = 0,256$). Модель в целом была статистически значимой ($F = 54,301$; $p < 0,001$; скорректированный $R^2 = 0,092$).

Выводы. Пациенты с ишемическим инсультом, имеющие группу крови A (II), характеризовались большей тяжестью неврологического дефицита при поступлении по сравнению с пациентами, имеющими группу крови 0 (I). У пациентов с A (II) выявлена несколько более выраженная положительная динамика NIHSS в период госпитализации; данная ассоциация сохранялась после коррекции на возраст, пол и исходную тяжесть инсульта. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной связи групповой принадлежности AB0 с клиническими характеристиками ишемического инсульта и требуют подтверждения в дальнейших исследованиях.



Российское научное медицинское
общество терапевтов (РНМОТ)
приглашает специалистов
принять участие в

РНМОТ

Научно-практической Олимпиаде
Медицина будущего:
30
лет
достижений
и новых горизонтов

Об Олимпиаде
Экспертный совет
Условия участия
Регистрация

ВЕКТОРФАРМ
Навигатор здоровой жизни
при поддержке ООО «НПК «Фармасофт»
ФАРМАСОФТ
БЕРЕЖЕМ НАСТОЯЩЕЕ, СОЗДАЕМ БУДУЩЕЕ
МЕКСИДОЛ®

РОЛЬ ПРОВОДЯЩИХ ПУТЕЙ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА В ПРОГНОЗЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕЧИ ПРИ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ АФАЗИИ

С. В. Котов, М. М. Щербакова, Е. А. Степанова

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

Введение. Широкое применение методов функциональной нейровизуализации в последние годы привело к растущему интересу по изучению роли белого вещества в формировании афатических нарушений у пациентов с органическими поражениями головного мозга, в первую очередь — постинсультной афазии. Если существовавшие в прошлые годы модели строения речевой системы А. Р. Лурия и Wernicke — Lichtheim — Geschwind, подчеркивающие дуалистическую структуру речи, включающую два параллельных процесса — ее понимание и порождение, отдавали преимущество корковым представительствам, то появление двухпотоковой модели G. Hickok — D. Poeppel не только продемонстрировало более широкое вовлечение корковых зон обоих полушарий в единую речевую сеть, но подчеркнуло роль связывающих эти области мозга трактов белого вещества, которые поддерживают функциональные взаимодействия между областями коры головного мозга при обработке речи.

Накопление опыта в этой области, проведение обширных клинико-нейровизуализационных сопоставлений привело к пересмотру взглядов на локализацию и функционирование речевой системы, в частности обнаружено, что процесс понимания речи (нарушенный при сенсорных афазиях) локализован в гомонимных височно-теменных областях обоих полушарий, тогда как нарушение порождения речи (моторная афазия) далеко не всегда обусловлено поражением традиционно связываемыми с ним зоной Брока, премоторной и префронтальной областями левого полушария.

Цель. Целью нашей работы было выявление взаимосвязи между данными нейровизуализации (объем инфаркта мозга, его локализация, пораженные зоны коры и проводящие пути) и исходом восстановления речи у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) в бассейне левой средней мозговой артерии (ЛСМА).

Материалы и методы. Проведение исследования было одобрено независимым локальным этическим комитетом при МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, все пациенты, включенные в исследование или их законные представители подписали информированное согласие. Проведено клинико-нейровизуализационное исследование 47 пациентов в остром периоде ИИ в ЛСМА, 30 мужчины и 17 женщин, средний возраст — 68,9 ± 11,1 года. У 42 ИИ был первичным, у 5 — повторным. Атеротромботический подтип выявлен у 16, кардиоэмболический — у 16, лакунарный — у 4, неуточненной этиологии — у 11.

При первичном осмотре у 5 пациентов выявлена тотальная афазия, у 27 — грубая сенсомоторная афазия, у 7 — сенсомоторная афазия средней степени тяжести (нарушение как импрессивной, так и экспрессивной речи, однако контакт возможен), у 8 — моторная афазии грубой и средней степени тяжести.

Всем пациентам, включённым в исследование, была выполнена РКТ головы в динамике, в первые сутки поступления в стационар и повторно через 24–48 часов, РКТ-ангиография внутричерепных и брахиоцефальных артерий (БЦА). Объём инфаркта мозга (Vol) определяли как объём гиподенсивной зоны при исследовании через 24–48 часов от начала заболевания. Локализацию зон инфаркта коры головного мозга оценивали в соответствии с картами полей Бродмана. На синтезированных коронарных срезах на уровне лобных отделов, оперкулума/островковой зоны, теменно-височной области оценивали повреждение дугообразного пучка (ДП), волокон наружной капсулы (НК), верхнего (ВПП), среднего (СПП), нижнего (НПП) продольных пучков, нижнего лобно-затылочного пучка (НЛЗП), крючковидного пучка (КП), относящихся к проводникам речевой нейросети. Лобный косой пучок не идентифицировали в связи со сложностью его выявления при РКТ.

Эффективность восстановления речевой функции оценивали по 4 балльной шкале, где 0 — отсутствие улучшения, 1 — минимальное улучшение, 2 — умеренное улучшение, 3 — полное восстановление.

Результаты. К окончанию острого периода ИИ отсутствие улучшения речевой функции (0 баллов) отмечено у 8 пациентов (17%), минимальное улучшение (1 балл) — у 31 пациентов (66%), умеренное улучшение (2 балла) — у 5 пациентов (10,6%), полное восстановление речи (3 балла) — у 3 пациентов (6,4%).

Отмечено, что у пациентов с ИИ в бассейне верхней корковой ветви ЛСМА восстановление речи было лучше, чем при ИИ в нижней ветви ЛСМА. Выявлена слабая отрицательная корреляция результатов лечения с объемом очага ИИ ($r = -0{,}318$; $p = 0{,}029$), однако прямая сравнительная статистика между группами с улучшением и без не достигала значимости ($p = 0{,}245$). Полное восстановление речи зафиксировано при небольших очагах (< 7,0 см^3), однако некоторые пациенты с крупными инфарктами (до 60 см^3) также показали положительную динамику.

Очаги ИИ в зоне полей 4, 6, 8, 9, 44, 45 без сопутствующего поражения проводников чаще сопровождались частичным восстановлением. Инфаркт, захватывающий зоны понимания речи (поля 22, 40, 39), значительно ухудшал прогноз, даже при небольшом объеме поражения, а в сочетании с моторными зонами определял стойкий грубый дефицит речи.

Дугообразный пучок был поражен у 93,6%, верхний продольный — у 70,2%, нижний лобно-затылочный пучок — у 48,9%, средний продольный пучок — у 38,3%, наружная капсула — у 36,2% пациентов. Количество пораженных пучков демонстрирует наиболее сильную отрицательную корреляцию с результатом восстановления речи из всех изученных параметров: $r = -0{,}441$; $p = 0{,}002$.

Поражение нижнего лобно-затылочного пучка и наружной капсулы в сочетании с дугообразным пучком зарегистрировано у 16 пациентов с отсутствием или минимальной динамикой речевой функции.

Наиболее частой локализацией поражения пучков речевой сети были задний лобный и передний теменно-височный отделы левого полушария. Мультифокальное поражение, захватывающее 4 и более среза, ассоциировалось с отсутствием улучшения.

Выводы. Полученные данные демонстрируют, что объем инфаркта является важным, но не абсолютным предиктором восстановления речи. Поражение зоны Брока (поля 44, 45) и инсулярной коры (поле 43) ассоциировалось с наихудшим прогнозом (> 40% плохих исходов). Инфаркт, захватывающий зоны понимания речи (поля 22, 40, 39), значительно ухудшал прогноз, даже если объем поражения не являлся максимальным.

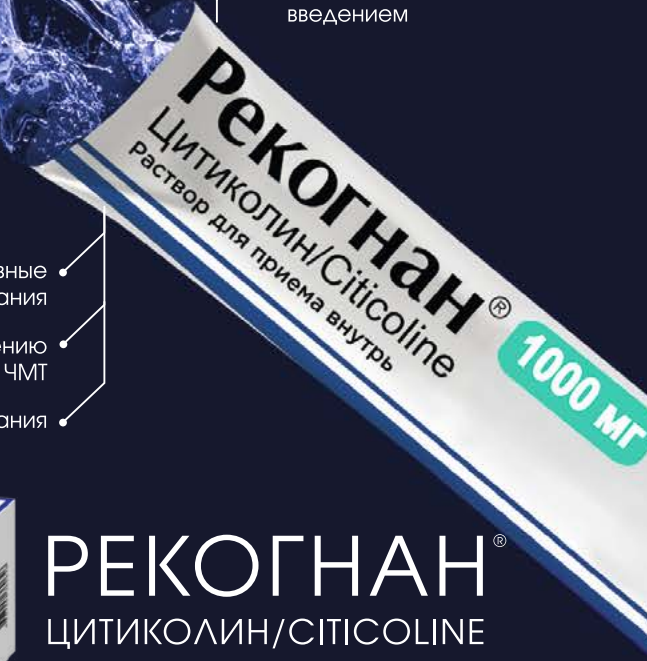
Дугообразный пучок (AF) поражен практически у всех пациентов, но при этом сохраняется относительно благоприятный прогноз (18,2% плохих исходов), что свидетельствует о его критической роли в речевой сети и невозможности полной компенсации при его повреждении. Вовлечение наружной капсулы (EC) и нижнего лобно-затылочного пучка (IFOF) явилось наиболее неблагоприятным прогностическим фактором. Ключевым фактором, определяющим исход, по нашему мнению, является сохранность глубоких ассоциативных путей (IFOF, EC, ILF). Если эти структуры не повреждены, мозг сохраняет пластический резерв для перестройки речевой сети, что позволяет добиться полного восстановления даже при поражении дугообразного пучка. Поражение височно-теменной коры (зоны Вернике) в сочетании с разрушением этих магистралей делает прогноз крайне неблагоприятным

Таким образом, благоприятными прогностическим факторами восстановления речи после перенесенного ИИ в ЛСМА являются объем инфаркта мозга менее 6–7 см^3, поражение только передней речевой зоны (поля 44, 45, 6) или минимальное поражение корковых зон, поражение только путей дорзального тракта (дугообразный и верхний лобный пучки) при сохранности нижнего лобно-затылочного и наружной капсулы.

ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ



- Восстановление мембран и холинэргической передачи
- Биодоступность сопоставима с внутривенным введением



- Улучшает когнитивные функции и уровень внимания
- Способствует восстановлению после инсульта и ЧМТ
- Гибкий режим дозирования



РЕКОГНАН®

ЦИТИКОЛИН/CITICOLINE

25 ГЕРОФАРМ

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РЕКОГНАН РУ № ЛП-N(001950)-(РГ-RU)
РКГН-Л-1.26-ПОСТИНФ

МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ АКТИВАЦИЯ МОЗГА НА ОСНОВЕ ЗЕРКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ АФАЗИИ И НАРУШЕНИИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ РУКИ

Е. С. Гуц, Е. В. Исакова

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

Актуальность. Постинсультная афазия и парез верхней конечности часто сочетаются, что связано с анатомической близостью речевых и моторных центров в головном мозге, а также с общими нейрональными механизмами, включая систему зеркальных нейронов. Традиционные реабилитационные стратегии, как правило, предполагают раздельное восстановление речевых и двигательных функций, что может ограничивать их эффективность. В отличие от этого, мультимодальная стимуляция, оказывающая комплексное воздействие на оба вида дефицитов, демонстрирует значительный потенциал для повышения результативности реабилитационных мероприятий. Разработка интегрированных программ, объединяющих двигательную и речевую терапию на основе мультимодального подхода, представляет собой актуальную и перспективную задачу в области медицинской реабилитации.

Цель исследования. Изучить эффективность комплексной нейрореабилитационной программы на основе модифицированной зеркальной терапии для синхронного восстановления функции руки и речи у пациентов в восстановительном периоде церебрального инсульта.

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное контролируемое исследование включено 40 пациентов (по 20 в основной и контрольной группах), сопоставимых по полу, возрасту, давности инсульта и исходной тяжести неврологических нарушений. Пациенты основной группы получали программу, включающую: тренировки на компьютеризированном комплексе с джойстиками для верхней конечности, модифицированную зеркальную терапию (с предварительной видеозаписью движений здоровой руки и последующей трансляцией на планшете для минимизации отвлечения внимания) и занятия с логопедом-нейропсихологом. Контрольная группа получала стандартную реабилитацию (ЛФК, физиотерапию, логопедические занятия). Курс состоял из 10 процедур. Оценка проводилась до и после лечения с использованием шкалы Фугла – Мейера для верхней конечности (ФМВК), шкалы Л. И. Вассермана для оценки речевых нарушений и индекса Бартел (BI).

Результаты. В обеих группах после лечения наблюдалось улучшение двигательных функций руки (ФМВК: $p = 0{,}01$) и речевых показателей (шкала Вассермана: $p = 0{,}01$ в основной группе, $p = 0{,}02$ в контрольной). Однако динамика в основной группе была статистически значимо выше, чем в контрольной, как по шкале ФМВК (межгрупповое $p = 0{,}02$), так и по шкале Вассермана ($p = 0{,}01$). Значительное повышение активности повседневной жизни (BI) произошло только в основной группе ($p = 0{,}025$).

Выводы. Комплексная нейрореабилитационная программа на основе модифицированной зеркальной терапии с мультимодальной активацией мозга обеспечивает статистически и клинически значимое синхронное улучшение двигательных и речевых функций у пациентов после инсульта, превосходя по эффективности стандартную реабилитацию. Полученные результаты обосновывают внедрение интегративных подходов в клиническую практику.

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ МИГРЕНОЗНОГО ИНФАРКТА И ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ МИГРЕНИ

О. В. Золотарев[1], А. А. Воробьев[2]

[1] — ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко МЗ РФ, Воронеж, Россия

[2] — БУЗ ВО Воронежская областная клиническая больница № 1, Воронеж, Россия

Частота встречаемости мигренозного инфаркта (МИ) невелика и составляет порядка 0,5% от всех ишемических инсультов. Согласно критериям SSS-TOAST он относится к инсультам другой известной этиологии, но при этом патогенез его развития до конца на сегодняшний день неясен. Кроме того, следует отметить сложности диагностики данного заболевания, связанные с развитием таких состояний как персистирующая аура, или одновременного возникновения инсульта и мигрени. Также и критерии, разработанные Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3), предполагают наличие, как МИ, так и сочетание ишемического инсульта и мигрени. Неясность патогенеза, сложности дифференциальной диагностики приводят к затруднениям вторичной профилактики этих сосудистых осложнений, что делает данную проблему достаточно интересной и актуальной.

В региональном сосудистом центре г. Воронежа на протяжении 2026 года проходили лечение две женщины в возрасте 27 и одна 48 лет с диагнозом мигрень и ишемический инсульт. Всем была проведена МРТ головного мозга и выявлены гиперинтенсивные очаги по T_2 FLAIR и DWI в полушариях, что позволило верифицировать диагноз острого ишемического инсульта. Диагноз мигрени ставился клинически на основании МКГБ-3. Также проводился стандартный объем исследования для пациентов отделения острого инсульта (анализы крови, ЭКГ и холтеровское мониторирование, Эхо-КГ, УЗДГ БЦА, ТКДГ). После проведенного лечения была назначена терапия в рамках, как основного заболевания, так и вторичной профилактики инсульта. Сроки проспективного наблюдения на момент подачи публикации составляют от 6 месяца до года.

Пациентка № 1, возраст 27 лет, диагноз «Мигрень без ауры», больна с юношеских лет, перед поступлением отмечала хронизацию процесса (более 15 приступов в месяц) и усиление боли до 8–9 баллов по ВАШ. Очередной приступ сильной боли в височно-глазничной области с тошнотой и светобоязнью сопровождался онемением в левой половине тела, нечеткостью речи, вследствие чего пациентка обратилась за медицинской помощью. При проведении МРТ головного мозга выявлены гиперинтенсивные по T_2 FLAIR округлые очаги в теменной и в затылочной долях правого полушария. Очаг в теменной доле, диаметром до 4 мм, выявлялся и в режиме DWI. В 25-летнем возрасте, во время беременности, пациентка проходила обследование на полиморфизм генов системы гемостаза, выявлена мутация в гене ITGB3 и SERPINE1, также для анализа были предоставлены ранее проводимые томограммы головного мозга, где очаговых изменений не было выявлено. На фоне проводимого лечения в течение суток восстановилась речь, за последующую неделю регрессировали нарушения чувствительности. При выписке для купирования приступов мигрени рекомендован переход на гепанты, в качестве вторичной профилактики инсульта, с учетом мутации T1565C в гене ITGB3 назначен клопидогрел.

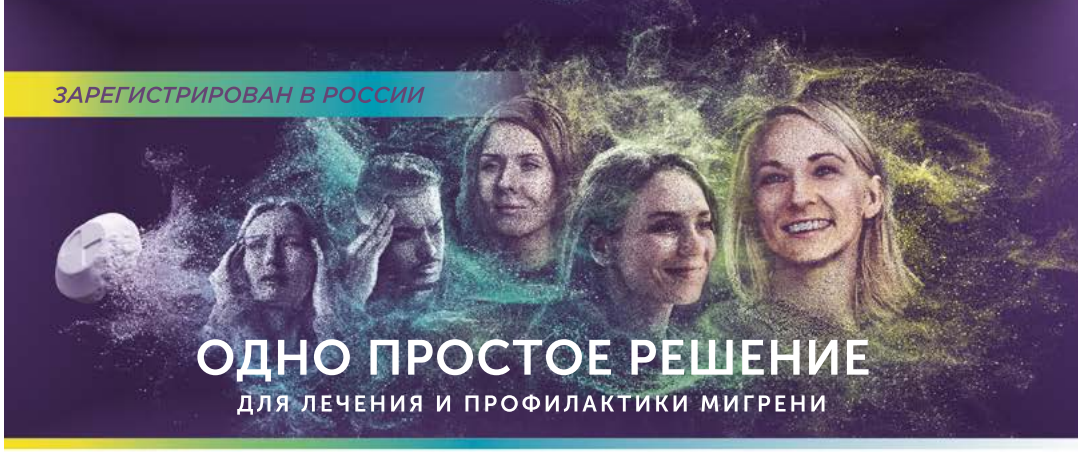
Пациентка № 2, возраст 27 лет. Ранее была здоровой, приступов головной боли не отмечала. Внезапно отметила выпадение правых полей зрения, к которым, примерно через час, добавилась головная боль в области лба и глазницы. Боль имела постепенно нарастающий характер, стала выраженной (ВАШ 8–9 баллов), в связи с чем обратилась за медицинской помощью. На МРТ головного мозга — гиперинтенсивный очаг по DWI и T_2 FLAIR в височной области слева размерами 15 х 112 мм. Остальной спектр обследований патологию со стороны внутренних органов не выявил. К моменту выписки сохранялась гемианопсия, приступов головной боли не отмечалось. В качестве терапии мигрени рекомендовано начать с НПВП (ибупрофен), с учетом отсутствия явных факторов риска сосудистых заболеваний и единственного приступа мигрени в рамках профилактики инсульта рекомендован здоровый образ жизни.

Пациентка № 3, 48 лет, на протяжении более 10 лет отмечала периодическое появление ярких «точек и ломаных линий» в верхнем наружном квадранте слева, длительностью от нескольких минут до получаса, приступы проходили бесследно, с частотой несколько раз в год. Также иногда отмечались головные боли, не связанные с фотопсиями, имеющие характеристики головной боли напряжения. За медицинской помощью не обращалась, не обследовалась. Очередной приступ был более длительный — появились симптомы выпадения в виде левосторонней гемианопсии, болевой синдром отсутствовал. Бригадой «скорой помощи» доставлена в стационар. При проведении МРТ в глубинных отделах правой теменной и затылочной долей выявлены изменения по T_2 FLAIR и в режиме DWI, больше соответствующие острой ишемии в бассейне задней мозговой артерии. Также пациентке проведена КТ-ангиография сосудов головного мозга (диаметр задних

мозговых артерий 1,2 мм). Интенсивная терапия уменьшила дефект поля зрения до квадранта и он стал более «прозрачным». После выписки также проводилось исследование точных дефектов гемостаза (антитромбин III, протромбин, протеин С, протеин S, фактор Лейдена), патологии выявлено не было, назначены триптаны 3-го поколения (элетриптан) и препараты ацетилсалициловой кислоты.

Во всех представленных случаях МРТ-критерии полностью соответствовали диагнозу ишемический инсульт, исключая другие причины структурных изменений мозга, а длительность симптоматики более недели исключала диагноз «персистирующей ауры». Однако клиническая симптоматика представленных случаев может трактоваться по-разному, так как согласно МКГБ-3 МИ — это церебральный инфаркт, развивающийся на фоне типичного приступа «Мигрени с аурой». У пациентки № 1 — диагноз «Мигрень», а у пациентки № 3 клиника приступов «Типичной ауры без головной боли», что возможно следует трактовать как сочетание ишемического инсульта другой известной (неизвестной) этиологии и различных видов мигрени. Картина заболевания у пациентки № 2 в наибольшей степени соответствует необходимым клиническим критериям, но для постановки диагноза «Мигрень с аурой» по МКГБ-3 требуется не менее 2 типичных приступов головной боли.

Особенностью описанных клинических случаев является практически полное совпадение критериев МИ, кроме самого типа мигрени, поэтому согласно имеющимся на сегодняшний день классификациям необходимо выставить диагноз «мигрень-ассоциированный инсульт». Однако, молодой возраст пациентов, отсутствие значимых факторов риска развития инсульта при углубленном обследовании и наличие в литературе описания сходных ситуаций позволяет предположить в дальнейшем пересмотр критериев данного заболевания.



Нуртек® 75 мг
(римегепант)
таблетки для рассасывания

Первый в России инновационный таблетированный препарат в классе антагонистов CGRP-рецепторов, который может применяться как для купирования приступов, так и для профилактики мигрени[1]

КУПИРОВАНИЕ
приступов мигрени с аурой или без у взрослых[1]

ОДНОКРАТНО
как можно раньше в начале приступа

1 ТАБЛЕТКА НУРТЕК® 75 МГ

ПРОФИЛАКТИКА
эпизодической мигрени у взрослых с частотой приступов не менее 4 в месяц[1]

ЧЕРЕЗ ДЕНЬ

15 мин.

Быстрое начало действия, от 15 минут[2]

Длительное сохранение эффекта до 48 часов[2]

86%

86% пациентов, принимающих Нуртек®, **не нуждались в дополнительных препаратах** для купирования мигрени[2]

Значительное снижение, сразу на 50% количества дней с мигренью в течение 3-х первых месяцев терапии[3]

49% пациентов достигают **полного отсутствия приступов мигрени** через год терапии[7]

Прием Нуртек® **не влияет на планирование беременности** в отличие от моноклональных антител к CGRP[1*]

Профиль безопасности препарата НУРТЕК® сопоставим с плацебо[2]

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Нуртек (Римегепант). **2.** Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for; the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394; (10200):737- 745. **3.** Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, Stock EG, Coric V, Goadsby PJ. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2021;397(10268):51-60. **4.** Ailani J, et al. Presented at the American Headache Society 64th Annual Scientific Meeting; June 2022; P162.
*CGRP mAbs have a half-life of up to 35 days, meaning it takes roughly 175 days (5 half-lives) for the drug to be essentially eliminated from the body..HYPERLINK "https://journals.sagepub.com/-doi/-full/10.1177/03331024241273966"according to a study published on Sage Journals..This long duration necessitates a cautious approach to pregnancy planning..tagonists (Gepants) in migraine prevention. Handb Clin Neurol. 2024;199:107-124.

ООО «Пфайзер Инновации»
123112, Москва, Пресненская наб., д.10,
БЦ "Башня на Набережной" (блок С)
Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00
PP-NNT-RUS-0143 от 22.04.2026 г.

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

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

АНАЛИЗ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ МИГРЕНОЗНОЙ И КЛАСТЕРНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

А. А. Воробьев[1], О. В. Золотарев[2]

[1] — БУЗ ВО Воронежская областная клиническая больница № 1, Воронеж, Россия
[2] — ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко МЗ РФ, Воронеж, Россия

Оценка венозного церебрального русла у пациентов с мигренью является объектом исследований как клиницистов неврологов, так и анатомов-морфологов с конца прошлого века. Стенки синусов, иннервируемые системой тройничного нерва, являются конечной точкой приложения медиаторов воспаления, что вносит значительный вклад в развитие болевого синдрома. Доказанное их вазодилатирующее свойство в свою очередь способно изменять скорость венозного кровотока и анатомию поверхностных вен, тесно связанных с синусами. Развитие нейровизуализации и ультразвуковой диагностики позволило продвинуться достаточно далеко по этому вопросу, но однозначного ответа на вопрос, является ли строение венозной сети предпосылкой для особенностей течения мигрени или данные изменения вторичны на фоне развития заболевания, пока не получено.

Цель исследования. Целью проводимого исследования являлось сравнение выраженности венозных нарушений у пациентов с мигренью и кластерной головной болью по данным МРТ и допплерографии вен головы и шеи.

Материалы и методы. В исследование вошли 6 пациентов с кластерной головной болью (КГБ), все мужчины, средний возраст 35,33 ± 5,50 года; 6 пациентов с эпизодической мигренью (ЭМ), 2 мужчин и 4 женщин, средний возраст 31,50 ± 4,37 года; и 14 женщин с диагнозом хроническая мигрень (ХМ), 36,79 ± 3,68 года. Все пациенты имели длительный анамнез заболеваний (более 10 лет), диагноз ранее выставлялся согласно Международной классификации головной боли 3 пересмотра (МКГБ-3). Критерием отбора являлась низкая эффективность медикаментозной терапии в виде либо увеличения частоты и продолжительности приступов, либо усиления выраженности боли на 2 балла по ВАШ за последние полгода. С учетом этого, у 6 пациентов диагноз ЭМ был изменен на ХМ. По интенсивности головной боли лидировали пациенты с КГБ, средний показатель по ВАШ 8,17 ± 0,75 балла, на втором месте — пациенты с эпизодической мигренью — 8,00 ± 0,89 балла и средний показатель у пациентов с ХМ составил 7,93 ± 0,73 балла. Длительность болевого приступа у пациентов с КГБ составила от 5 до 7 дней, при ЭМ — от 1 до 3 дней, у пациентов с ХМ — не менее 3 суток. Пациенты всех трех групп для купирования болевых приступов использовали триптаны, а в группе с ХМ и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Кроме этого, пациентам с ХМ и КГБ назначались трициклические антидепрессанты (ТА) и противоэпилептические препараты (ПЭП). Для оценки венозных церебральных нарушений всем пациентам проводилась МРТ вен головного мозга, а также допплерография вен головы

и шеи с оценкой показателей кровотока по внутренним яремным венам, венам позвоночных сплетений, венам орбит и прямого синуса.

По данным МРТ только у 7 пациентов с ХМ не отмечалось значимых изменений в строении синусов. Наиболее частой по встречаемости, до 46%, была гипоплазия поперечного и сигмовидного синусов (менее 5 мм). Она отмечалась у всех пациентов с ЭМ и примерно в трети случаев в группах с КГБ и ХМ, причем как справа, так и слева. Если у пациентов с ЭМ отмечалась только гипоплазия синусов (чаще на противоположной стороне от болевого синдрома), то в остальных 2 группах выявлялись сочетания различных изменений. У 60% пациентов с ХМ выявлялось сочетание асимметрии поперечных синусов с разобщением конфлюенса, а у оставшихся — расширение поверхностных вен более 3 мм и верхнего сагиттального синуса более 5 мм. У 60% пациентов с КГБ имело место расширение поперечного и сигмовидного синусов более 9 мм на стороне боли, в сочетании с расширением поверхностных вен. Таким образом, можно сделать вывод о более выраженных изменениях венозной сети в группах пациентов с КГБ и ХМ.

У всех пациентов при проведении допплерографии выявлялось различное усиление скорости венозного кровотока с признаками перегрузки внутренних яремных вен (более 40 см/с). Статистически значимых различий между сторонами, и группами пациентов с учетом их небольшого числа получить не удалось. У всех пациентов с КГБ наряду с вышеописанными изменениями выявлялось усиление сигнала от вен орбит (более 10 см/с) и прямого синуса (более 20 см/с), еще у 4 пациентов этой группы — от вен позвоночного сплетения (более 15 см/с). При ЭМ у 2 пациентов дополнительно выявлялись признаки перегрузки вен орбит и позвоночного сплетения и еще у 2 — только перегрузка вен орбиты. В группе с ХМ усиление венозного кровотока определялось как по внутренним венам, так и по венам позвоночного сплетения. Как и в случае анализа результатов МРТ исследования, при КГБ венозная дисциркуляция является наиболее выраженной.

Полученные данные позволяют предположить наличие более выраженных венозных изменений у пациентов с КГБ по сравнению с группой пациентов с различными формами мигрени. Показательными по данным МРТ являются расширение синусов на стороне головной боли и усиление сигнала от внутренней яремной вены и прямого синуса по данным ультразвуковой допплерографии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАБЛЮДЕНИЯ РЕБЕНКА С БОЛЕЗНЬЮ МОЙЯ-МОЙЯ ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Г. В. Калмыкова[1], О. С. Плетнева[2], Е. Н. Вакулина[2], Е. А. Балакирева[1], А. И. Балакирева[1]

[1] — Медицинский институт ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия
[2] — Многопрофильный клинико–диагностический центр Вита Лонга, Белгород, Россия

Болезнь Мойя-Мойя относится к группе редких цереброваскулярных заболеваний и является нечастой, но одной из самых тяжелых причин развития нарушений мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типам. Наиболее часто болезнь встречается в восточноазиатских странах, где заболеваемость составляет 0,54–0,94 на 100000 населения, а распространенность достигает 6–10 на 100000 человек среди населения Японии. В Европе и Северной Америке заболеваемость в 10 раз меньше и составляет около 0,086 на 100000 населения, а распространенность достигает 0,1 на 100000 человек. В России заболеваемость и распространенность болезни Мойя-Мойя предположительно соотносятся с европейскими данными, хотя официальные данные в РФ отсутствуют.

Этиология болезни Мойя-Мойя достоверно не определена. Установлено, что в 10–15% случаев заболевание имеет семейный характер, и анализ семейных случаев болезни Мойя-Мойя позволил предположить, что данная патология относится к генетическим заболеваниям с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью. Помимо генетических механизмов, предполагается, что в патогенез болезни Мойя-Мойя могут быть вовлечены эндотелиальные клетки-предшественники, различные цитокины (основной фактор роста фибробластов bFGF), трансформирующий и тромбоцитарный факторы (TGF-b 1 и PDGF), матриксные металлопротеиназы, цитокины воспаления, метаболиты оксида азота и кавеолин. Изменения уровней этих биомаркеров в крови и ликворе часто диагностируют у пациентов с болезнью Мойя-Мойя. Считается, что некоторые из них ответственны за неоангиогенез и развитие сети коллатералей, другие вызывают эндотелиальную дисфункцию и, как следствие, артериальный стеноз.

Особенностью болезни Мойя-Мойя является неуклонно прогрессирующее течение, при котором прослеживается четкая стадийность морфологических изменений сосудов головного мозга, описанная еще в 1969 году J. Suzuki. Эти стадии отражают развитие болезни во времени — от начального сужения бифуркации ВСА до полной перестройки мозгового кровообращения на систему наружных сонных артерий (НСА), что рассматривается специалистами в качестве физиологического компенсаторного механизма.

Клиническими проявлениями заболевания являются постоянная головная боль, эпилептический синдром, задержка психомоторного развития у детей, экстрапирамидные симптомы. В процессе прогрессирования болезни и формирования компенсаторного коллатерального кровотока могут возникать тяжелые церебральные осложнения: ишемические, которые чаще встречаются у пациентов детского возраста и проявляются транзиторными ишемическими атаками (ТИА) и инсультами, и геморрагические, встречающиеся у 50% взрослых и проявляющиеся внутричерепными кровоизлияниями. В первые 2 года после постановки диагноза тяжелые ишемические поражения наблюдаются в 73% случаев. Ежегодный риск инсульта и кровоизлияний составляют 13,3% и 1,7% соответственно, а летальность достигает 7% в первые 3 года.

В клинической практике диагноз болезни Мойя-Мойя ставится на основании общепризнанных ангиографических критериев, которые были сформулированы в 1997 году по результатам прямой ангиографии. В 2012 г. Министерство здравоохранения Японии, помимо прямой ангиографии, включило магнитно-резонансную ангиографию (МР АГ) в режиме time of flight (TOF) в качестве методики для постановки диагноза заболевания, при условии ее выполнения на магнитных томографах с напряжением магнитного поля не менее 1,5 Тл. Согласно данному руководству, критерии диагностики болезни Мойя-Мойя по данным прямой и МР-ангиографии включают в себя: (1) стеноз или окклюзию дистальных отделов ВСА и/или проксимальных отрезков ПМА и СМА, (2) наличие аномальной сосудистой сети в области пораженных артерий, (3) двустороннее поражение, (4) отсутствие основного заболевания.

По мере прогрессирования стенозов артерий виллизиева круга коллатеральное кровоснабжение головного мозга начинает осуществляться через мелкие ветви ВСА. Происходит развитие сети аномальных мелких артерий, так называемых «сосудов Мойя-Мойя», которые представляют собой расширенные перфорирующие артерии. Развитие коллатералей создает типичную ангиографическую картину «облака дыма» или «клубка сигаретного дыма». Патоморфологически «сосуды Мойя-Мойя» — это расширенные артерии, которые имеют различные гистопатологические изменения, в том числе отложение фибрина в стенке, разрушение внутренней эластической мембраны, ослабление среднего слоя и образование микроаневризм.

В настоящее время не существует эффективного медикаментозного лечения для купирования или снижения скорости прогрессии заболевания, поэтому консервативная терапия имеет вспомогательный характер, а основным методом лечения во всем мире признана хирургическая реваскуляризация головного мозга.

Клинический пример. Нами наблюдалась пациентка А., возраст на момент обращения 12 лет. Жалобы на интенсивные головные боли, периодически сопровождающиеся рвотой, с эпизодами слабости в левых конечностях. Из анамнеза известно, что указанные жалобы беспокоили пациентку с 2019 г. Ранний анамнез

не известен. Ребенок под опекой. При обследовании пациентки по месту жительства по данным МСКТ выявлены признаки окклюзии правых внутренних сонных артерий и задней мозговой артерии.

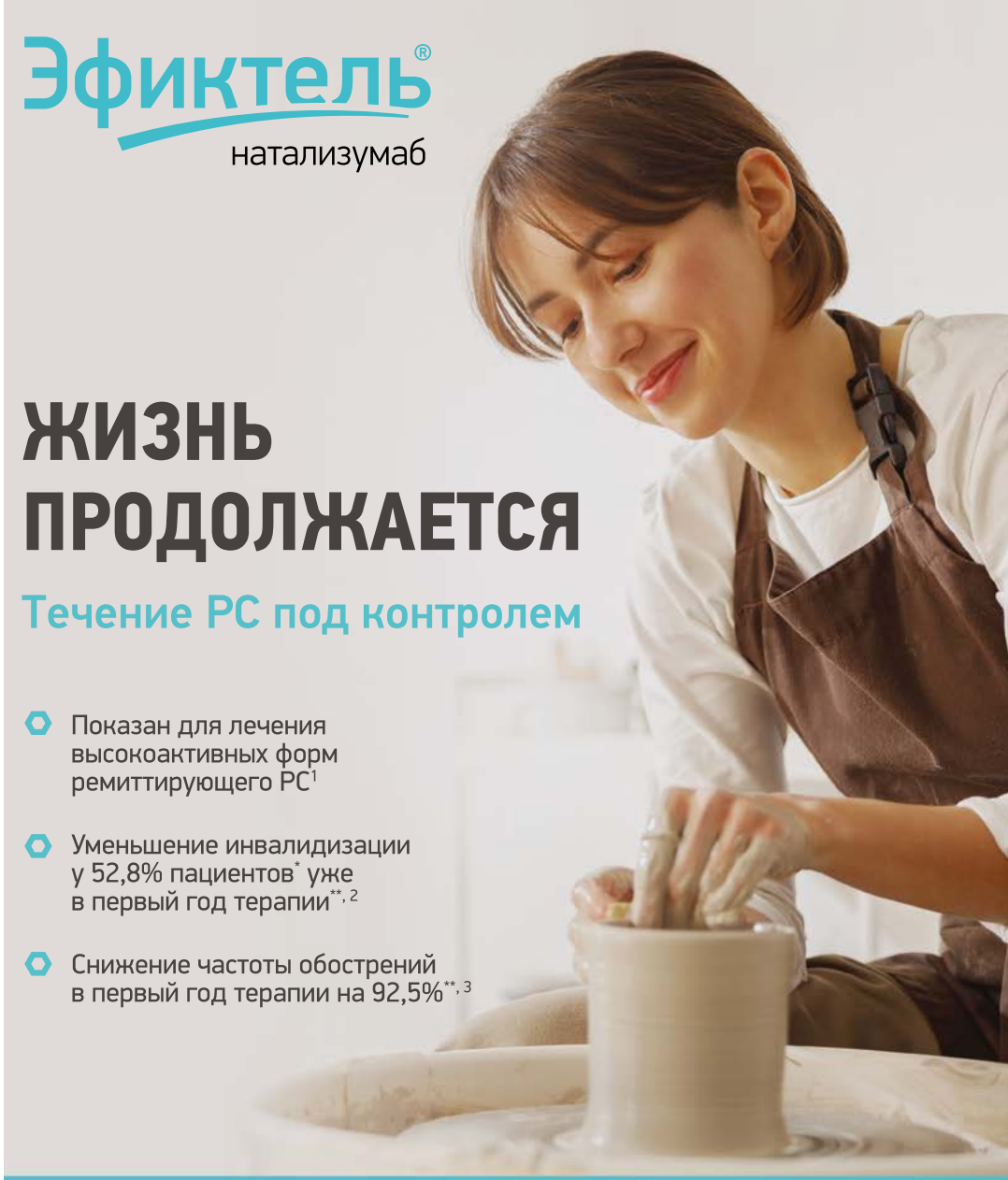
Типичные паттерны ЭЭГ, возникающие у пациентов с болезнью Мойя-Мойя, представляют собой высокоамплитудные медленные волны в задне- или центрально-височных областях, которые часто связаны с неспецифическими повреждениями головного мозга или церебральной ишемией. Диффузная медленная фоновая активность возникает постепенно с течением времени, что отражает степень прогрессии нарушений церебральной гемодинамики.

У наблюдаемой пациентки при электроэнцефалографическом исследовании на протяжение всей записи регистрируется преходящее замедление корковой ритмики волнами тета-диапазона в правых лобно-центрально-височно-теменных отведениях справа амплитудой до 230 мкВ. Вышеописанные изменения регистрируются справа, что говорит о преимущественном поражении правого полушария и также демонстрируется на МР- ангиографии.

Пациентка госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Первым этапом проведена операция «наложение экстраинтракраниального анастомоза (энцефалодуроартериомиосинангиоз ис) (ЭДАМС) справа». Послеоперационный период протекал без осложнений. При контрольном комплексном МРТ-исследовании через 4 месяца после первой операции выявлено обогащение кровотока по правой СМА за счет эктраинтракраниального анастомоза. Вторым этапом проведена операция «наложение непрямого экстраинтракраниального анастомоза — энцефалодуроартериомиосинангиозис слева.

Послеоперационный период наблюдаемой пациентки протекал без осложнений. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. Катамнестическое наблюдение пациентки показало отсутствие общемозговой симптоматики и транзиторных ишемических атак. Приведенный клинический пример демонстрирует важность предоперационного обследования и оценки предпосылок для хорошего функционирования непрямых анастомозов и эффективность хирургического лечения данной патологии. Цель хирургического лечения при болезни Мойя-Мойя заключается в создании новых путей экстраинтракраниального кровообращения для снижения риска ишемических и геморрагических поражений, улучшения реабилитационного прогноза и качества жизни пациентов.

Эфиктель®
натализумаб



ЖИЗНЬ ПРОДОЛЖАЕТСЯ

Течение РС под контролем

- Показан для лечения высокоактивных форм ремиттирующего РС[1]
- Уменьшение инвалидизации у 52,8% пациентов* уже в первый год терапии**, 2
- Снижение частоты обострений в первый год терапии на 92,5%**, 3

РС – рассеянный склероз.
* Из всех пациентов с подтвержденным уменьшением инвалидизации.
** По сравнению с годом, предшествующим началу лечения.
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эфиктель® https://www.generium.ru/products/efiktel/
2. Wiendl H. et al. Mult Scler. 2021 Apr;27(5):719-728. doi: 10.1177/1352458520926869.
3. Butzkueven H. et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91:660–668. doi:10.1136/jnnp-2019-322.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Generium Pharmaceuticals

Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательныхреакциях, АО «ГЕНЕРИУМ». 601125, Владимирская область, городской округ Покров, поселок Вольгинский, улица Заводская, строение 273. Тел.: +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14. E-mail: pv@generium.ru.

Перед применением обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфиктель®

НЕЙРОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА КАК КАТАЛИЗАТОР НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

С. Г. Щербак[1, 2], Д. А. Вологжанин[1, 2], А. С. Голота[2]

[1] — Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

[2] — Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Пандемия COVID-19 оставила после себя серьезное наследие в виде долгосрочных последствий, известных как пост-COVID синдром. Неврологические проявления, в частности когнитивная дисфункция, являются одними из наиболее стойких и инвалидизирующих симптомов, затрагивающих до 60% переболевших. Существует растущая обеспокоенность тем, что инфекция SARS-CoV-2 может выступать в роли триггера для развития или ускоренного прогрессирования нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП).

Цель. На основе анализа современных научных данных охарактеризовать ключевые патофизиологические механизмы, связывающие инфекцию SARS-CoV-2 с долгосрочными нейродегенеративными последствиями, и оценить клинические риски.

Материалы и методы. Проведен обзор и анализ данных, представленных в современной научной литературе, включая результаты клинических наблюдений, эпидемиологических исследований, экспериментальных работ на клеточных культурах и животных моделях, а также молекулярно-генетических исследований.

Результаты и обсуждение. Установлено, что SARS-CoV-2, его РНК и белки (особенно S-белок шипа) могут сохраняться в тканевых резервуарах, включая мозг, вызывая хроническое нейровоспаление. Ключевыми механизмами повреждения нервной системы являются: дисрегуляция иммунной системы с активацией инфламмасомы NLRP3 и высвобождением провоспалительных цитокинов; повреждение гематоэнцефалического барьера и эндотелиальная дисфункция; индукция агрегации патологических белков (β-амилоида, гиперфосфорилированного Tau, α-синуклеина и TDP-43), обладающих прионоподобными свойствами; нарушение аутофагии и митохондриальная дисфункция. Многочисленные когортные исследования демонстрируют статистически значимое повышение риска новых диагнозов БА и БП у переболевших COVID-19. Выявлены общие генетические маркеры (например, APOEε4, OAS1), а также изменения концентрации биомаркеров (NFL, GFAP, pTau-181), указывающие на ускоренное старение мозга и нейродегенеративные процессы у пациентов с пост-COVID синдромом.

Заключение. Представленные данные свидетельствуют о том, что COVID-19 является значимым фактором риска развития и прогрессирования

нейродегенеративных заболеваний. Это требует разработки междисциплинарных стратегий для мониторинга, ранней диагностики и индивидуализированной реабилитации пациентов с неврологическими последствиями COVID-19, а также переоценки долгосрочных эпидемиологических прогнозов.

БИОМАРКЕРНЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ ПОСТКОВИДНОГО СОСТОЯНИЯ — ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

А. Д. Рубель[1], Ю. В. Бобрик[2]

[1]- Государственный совет Республики Крым, Симферополь, Россия
[2] — Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь, Россия

Нейропсихиатрический фенотип постковидного состояния (ПКС-НПФ), характеризующийся сочетанием хронической усталости, когнитивной дисфункции, головной боли, депрессивной симптоматики и нарушений сна, представляет собой существенный медико-социальный вызов глобального масштаба. Он значительно нарушает функциональную состоятельность, межличностные взаимодействия и профессионально-социальную активность, приводя к хронификации стресса, снижению качества жизни и формированию серьезного бремени как для пациентов и их семей, так и для систем здравоохранения и экономики. Патогенез ПКС-НПФ сложный, мультифакторный и остается недостаточно изученным.

Исследование реализовано в рамках одномоментного сравнительного исследования на базе амбулаторного отделения Городской клинической больницы. В него были включены 80 пациентов с подтвержденным ПКС в соответствии с классификационными кодами (МКБ-10 — U09.9; МКБ-11 — RA02) — основная группа (ОГ), у пациентов которой на основании психометрической оценки был установлен ПКС-НПФ. Критерии включения: ПКС-НПФ, характеризующийся сочетанием хронической усталости (MFI-20 ≥ 30 баллов), когнитивного дефицита (MoCA < 26 баллов), депрессивной симптоматики (HADS-D ≥ 8 баллов), головной боли (VAS ≥ 4 баллов) и нарушений сна (ISI ≥ 8 баллов); документально подтвержденный в анамнезе диагноз COVID-19; мужчины и женщины молодого возраста по классификации ВОЗ (18–44 года); индекс массы тела (ИМТ) в пределах нормы (18,5–24,9 кг/м^2). Пациентов с ПКС-НПФ не включали при снижении сатурации кислорода < 95%; наличии признаков венозной внутричерепной гипертензии или очаговой неврологической симптоматики; клинически значимых структурных изменений головного мозга по данным МРТ; нарушений психики в анамнезе и/или фактов приема психоактивных веществ; соматических заболеваний воспалительного, инфекционного, эндокринного, аутоиммунного,

тромбофилического или онкологического характера; при приеме в течение последних 3 месяцев фармакологических средств, потенциально влияющих на уровни изучаемых биомаркеров; активном курении или прекращении курения менее чем за 12 месяцев до включения; ранее проводимой терапии ПКС по поводу ПКС-НПФ (фармакотерапия, реабилитация, психотерапия); беременности или лактации; отказе от подписания информированного согласия. Группу контроля (ГК, n = 70) сформировали из добровольцев, проходивших профилактическое обследование в рамках диспансеризации в медицинском центре. Основным критерием включения являлось отсутствие признаков ПКС (VAS < 4 баллов; MFI-20 < 30 баллов; MoCA > 26 баллов; HAM-D < 8 баллов; ISI < 8 баллов). Остальные критерии включения и исключения были идентичны группе ПКС-НПФ.

В плазме крови определяли следующие молекулярные биомаркеры.

1. Количественную оценку 6 цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17, TNF-α, IL-10) методом мультиплексного анализа на основе технологии xMAP с использованием анализатора и специализированных магнитных реагентных систем. Концентрации исследуемых цитокинов выражали в пг/мл.

2. Уровень кортизола методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностического набора и выражали в нмоль/л.

3. Количественное определение серотонина (5-HT) тандемной хромато-масс-спектрометрией с использованием специализированных реагентных систем. Уровень серотонина выражали в мг/л.

4. Уровень β-эндорфина методом ИФА с использованием анализатора и специализированных реагентных систем. Полученные результаты выражали в пг/мл.

Анализ концентраций исследуемых цитокинов показал, что в группе ПКС-НПФ медианные значения IL-1β (21,5 [17,0–26,3] пг/мл), IL-6 (12,4 [10,1–15,7] пг/мл) и IL-8 (18,2 [14,5–22,7] пг/мл) были статистически значимо выше, чем в группе контроля — в 3,0 раза (p = 0,001), 2,7 раза (p = 0,001) и 2,0 раза (p < 0,001) соответственно. В то же время медианная концентрация противовоспалительного IL-10 у пациентов с ПКС-НПФ была ниже в 2,3 раза по сравнению с ГК-I (2,8 [2,5–3,7] против 6,3 [5,5–7,1] пг/мл; p = 0,001).

Анализ нейроэндокринного профиля выявил снижение уровней кортизола (276,0 [274,6–279,1] нмоль/л; в 1,2 раза), серотонина (105,1 [103,6–107,8] нг/мл; в 1,4 раза) и β-эндорфина (3,2 [2,5–3,7] пг/мл; в 1,9 раза) по отношению к ГК.

Таким образом на основание полученных данных целесоообразно разработать патогенетически обоснованные методы восстановительного лечения. Так транскраниальная электрическая стимуляция (ТЭС) обладает плейотропными эффектами (стресслимитирующим, противовоспалительным, нейропротекторным), характеризуется высоким профилем безопасности и демонстрирует клиническую эффективность при широком спектре

неврологических и психических расстройств. Это позволяет рассматривать ТЭС как перспективное дополнение к фармакологической терапии ПКС-НПФ.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ СНА У СПОРТСМЕНОВ ВЫСОКОЙ КВАЛИФИКАЦИИ

Е. С. Акимов, Т. В. Докукина, А. В. Сикорский, П. Б. Беспалова, Е. С. Булынко, Ю. Е. Бондарь, Е. А. Алексеева, Д. Р. Шарипова, А. В. Разумец

ГУ Республиканский научно-практический центр спорта, Минск, Беларусь

Актуальность. Нарушения сна являются актуальной проблемой спорта высших достижений и могут негативно влиять на восстановление, адаптацию к нагрузкам и спортивную работоспособность. К специфическим факторам риска у спортсменов относятся высокие тренировочные и соревновательные нагрузки, ранние и поздние тренировки, соревновательный стресс, нерегулярный график соревнований и трансмеридианные перелёты, сопровождающиеся циркадной десинхронизацией. Современные подходы к лечению нарушений сна включают немедикаментозные методы и, при наличии показаний, фармакотерапию.

Среди спортсменов распространено самостоятельное применение лекарственных средств для коррекции сна. Выбор фармакотерапии у спортсменов требует учета не только клинической эффективности, но и влияния препарата на психомоторные функции, восстановление и спортивную работоспособность, а также соответствия Запрещённому списку WADA. Применение бензодиазепиновых снотворных ограничено вследствие дневной седации, замедления времени реакции, риска толерантности и зависимости; применение Z-препаратов (золпидем, зопиклон) ограничено вследствие остаточных психомоторных эффектов, риска зависимости и рикошетной бессонницы; седативных H1-антигистаминных средств I поколения — вследствие дневной сонливости и быстрого развития толерантности. В связи с этим представляет интерес применение агомелатина — антидепрессанта с мелатонинергическим механизмом действия и потенциально благоприятным профилем в отношении сна и дневного функционирования.

Агомелатин — антидепрессант, агонист мелатониновых MT1- и MT2-рецепторов и антагонист серотониновых 5-HT2C-рецепторов. Препарат способствует ресинхронизации циркадных ритмов, сокращению латентности сна и увеличению продолжительности медленноволнового сна без подавления REM-сна. Отсутствие выраженной дневной седации представляет особый интерес для спортивной практики, где необходимо сохранение внимания, координации и психомоторной работоспособности.

Клиническое применение агомелатина ограничивается риском повышения активности печеночных трансаминаз и лекарственного поражения печени, включая редкие случаи печеночной недостаточности; в связи с этим необходим

контроль функции печени до начала и в процессе терапии. Препарат противопоказан при нарушении функции печени и совместном применении с мощными ингибиторами CYP1A2. Учитывая особенности фармакодинамики агомелатина и актуальность поиска вариантов фармакотерапии нарушений сна с минимальным влиянием на дневное функционирование, представляет интерес изучение возможности его применения у спортсменов высокой квалификации.

Цель исследования. Оценить эффективность и клиническую приемлемость применения агомелатина для коррекции нарушений сна у спортсменов высокой квалификации.

Материалы и методы. Первичный скрининг нарушений сна проводили с использованием Питтсбургского индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) в этнолингвистической адаптации Е. А. Семеновой (2009). При выявлении нарушений сна спортсмены проходили углубленное обследование, включавшее консультации врача-невролога, врача-оториноларинголога, психолога, психофизиологическое и нейрофизиологическое обследование, полисомнографию в динамике и лабораторные исследования.

Для фармакотерапии применяли агомелатин в дозе 25 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 28 дней. Клиническую эффективность и переносимость оценивали в динамике, в том числе на 7-е и 28-е сутки терапии. С учетом риска гепатотоксичности проводили контроль активности АЛТ и АСТ до начала лечения, через 3 недели терапии и через 1 месяц после ее завершения.

Результаты и обсуждение. В исследование включены 29 высококвалифицированных атлетов с нарушениями сна (PSQI > 5 баллов). Наиболее часто отмечались увеличение латентности сна, дневная дисфункция, сокращение продолжительности и снижение эффективности сна. До включения в исследование 20,7% спортсменов получали лекарственные средства для симптоматической коррекции нарушений сна, назначенные медицинскими специалистами, преимущественно без комплексной оценки причин нарушений и учета специфических требований спортивной деятельности. У части спортсменов, применявших зопиклон, отмечались толерантность и рикошетная бессонница, что обосновывает необходимость дифференцированного выбора фармакотерапии нарушений сна в спорте.

Среди факторов, ассоциированных с нарушениями сна, преобладали высокие объёмы и интенсивность тренировочных нагрузок и тренировочный стресс — 54%. Тревога и соревновательный стресс выявлены у 29% спортсменов и преимущественно сопровождались увеличением латентности сна, ночными и ранними пробуждениями. Нарушения гигиены сна отмечены у 26% обследованных; наиболее частыми факторами являлось использование электронных устройств в вечернее время. Обязательным условием включения в исследование являлось прекращение ранее применявшейся фармакотерапии нарушений сна.

Агомелатин назначался спортсменам с длительностью нарушений сна более 4 недель при наличии нарушений инициации сна, сокращения продолжительности REM-сна по данным полисомнографии и сопутствующей аффективной симптоматики. В исследование включены 29 спортсменов национальных команд в возрасте 18–35 лет, которым агомелатин назначался в дозе 25 мг 1 раз в сутки вечером продолжительностью до 28 дней. В течение первой недели терапии субъективное улучшение качества сна отмечалось у большинства спортсменов. Досрочное прекращение терапии в связи с отсутствием клинически значимого эффекта отмечено у 16% обследованных. В одном случае препарат был отменен в связи с развитием нежелательной реакции со стороны желудочно-кишечного тракта — диареи. У спортсменов, продолживших терапию, положительная динамика характеризовалась сокращением латентности сна, увеличением продолжительности и эффективности сна, уменьшением ночных пробуждений и выраженности дневной дисфункции. Положительная динамика аффективной симптоматики регистрировалась преимущественно через 2–4 недели от начала терапии.

Заключение. Применение агомелатина у спортсменов высокой квалификации с нарушениями сна сопровождалось положительной динамикой субъективных показателей качества сна, преимущественно за счет сокращения латентности сна, увеличения продолжительности и эффективности сна и уменьшения дневной дисфункции. Клинически значимая динамика формировалась преимущественно в течение первой недели терапии, а изменение аффективной симптоматики — через 2–4 недели.

У 16% спортсменов терапия была прекращена досрочно в связи с отсутствием клинически значимого эффекта; в одном случае препарат отменен вследствие нежелательной реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Полученные результаты позволяют рассматривать агомелатин как потенциально приемлемый вариант фармакотерапии у отдельных категорий спортсменов с нарушениями сна при дифференцированном отборе пациентов, оценке клинической структуры нарушений сна и обязательном мониторинге переносимости терапии.

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ПАРТНЕР

ГЕРОФАРМ

ГЛАВНЫЕ ПАРТНЕРЫ

Roche

ITALFARMACO

-Heel
Healthcare designed by nature

Гедеон Рихтер
Здоровье — наша миссия
Отмечаем 125 лет

ВЕКТОРФАРМ
Навигатор здоровой жизни

ПАРТНЕРЫ

MERCK

ПИК-ФАРМА

teva

Pfizer

BIOCAD 25

Johnson&Johnson

NOVARTIS

AstraZeneca

Generium
Pharmaceuticals

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

PROMOMED

Полисан

Болезни мозга:
достижения нейронаук и клиническая практика

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 05 .10.2026
Бумага мелованная, печать цифровая
Тираж 100

Отпечатано в типографии
Россия, Москва, ул. Щипок, 28

Издатель А.С. Лосев