

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **5** ТОМ 22
2026



НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ № 1

Профессор
И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ
о том, как технологии
меняют стратегию
лечения мозга,
но не отменяют
человеческого тепла

14

Плацебо-эффект – скрытый
драйвер инноваций:
как ожидание и вера
вливают на дизайн
исследований
и стоимость препаратов

52

Модель «мини-мозг»:
персонализированная
революция
в нейробиологии

84



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

XIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

WWW.SCARDIO.RU



24–25 АПРЕЛЯ 2026 ГОДА
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ
(САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2,
СТ. МЕТРО «УДЕЛЬНАЯ»)

Эффективная фармакотерапия. 2026.

Том 22. № 5.

Неврология и психиатрия

ISSN 2307-3586 (Print)

ISSN 3033-6236 (Online)

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор выпуска
«Неврология и психиатрия»

И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, проф., д.м.н.

Руководитель проекта «Неврология и психиатрия»

О. ГОРШКОВА

(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2026.

Volume 22. Issue 5.

Neurology and Psychiatry

ISSN 2307-3586 (Print)

ISSN 3033-6236 (Online)

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

Scientific Editor of the Issue
‘Neurology and Psychiatry’

I.S. PREOBRAZHENSKAYA, Prof., MD, PhD

Advertising Manager ‘Neurology and Psychiatry’

O. GORSHKOVA

(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. ВАСЮК, *д.м.н., профессор (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yuriy G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitriy S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yuriy A. VASYUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBIEVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBIEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAITSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitriy E. KARATEEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yuriy A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Elena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaliy V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigoriy G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Dmitriy YU. MAICHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey YU. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey YU. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga SH. OINOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Т.П. МАРКОВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

М.М. АБДУРАХМАНОВ, Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ,
Б.Г. АЛЕКЯН, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,
М.Г. БУБНОВА, С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ,
М.И. ВОЕВОДА, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, Э.Н.Э. ГАЛАЛ, М.Г. ГЛЕЗЕР,
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, Ю.М. ЛОПАТИН, А.Н. ЛИШЧУК,
О.М. МАСЛЕННИКОВА, Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ,
О.Д. ОСТРОУМОВА, А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,
В.В. СКИБИЦКИЙ, Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ЩЕРБАКОВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Elena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Elena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vasily F. UCHAIKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Evgeniy I. SHMELEV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREEVA, I.A. APOLIKHINA, V.E. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, YU.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.E. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, E.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, E.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, T.P. MARKOVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, E.I. BREKHOV, E.V. VINNITSKAYA,
E.A. KORNIENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, YU.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, E.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, YU.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

M.M. ABDURAKHMANOV, E.Z. OGLY ALEKPEROV,
B.G. ALEKYAN, YU.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, S.V. VILLEVALDE,
M.I. VOEVODA, YA.L. GABINSKIY, E.N.E. GALAL, M.G. GLEZER,
YU.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, ZH.D. KOBALAVA,
I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, Yu.M. LOPATIN, A.N. LISHCHUK,
O.M. MASLENNIKOVA, D.B. NIKITYUK, N.KH. OLIMOV,
O.D. OSTROUMOVA, A.SH. REVISHVILI, T.Z. SEISEMBEKOV,
V.V. SKIBITSKIY, E.V. SHLYAKHTO, M.Yu. SHCHERBAKOVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

E.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.E. IVANOVA,
N.E. IVANOVA, A.I. ISAIKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.E. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEIKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
YU.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, В.И. ЕГОРОВ, С.А. КАРПИЩЕНКО,
Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, О.В. ФЕСЕНКО

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКО,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы

Н. РАМОС, Е. СЕРГЕЕВА, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры К. БОРОДИНА, О. ГЛАЗКОВА, Е. МОРОЗОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.YA. ALEKSEEV, E.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKIKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.ZH. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, YU.A. DMITRIEVA,
O.V. ZAITSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, V.I. EGOROV, S.A. KARPISHCHENKO,
N.A. MIROSHNICHENKO, O.V. FESENKO

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEEVA, L.P. ANANEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNIY, I.A. ZBOROVSKAYA, E.G. ZOTKIN,
A.E. KARATEEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKO,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.YU. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
E.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, E.L. NASONOV, A.A. NELAEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, YU.SH. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.KH. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, E.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors

N. RAMOS, E. SERGEEVA, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. EVSTAFEVA

Correctors K. BORODINA, O. GLAZKOVA, E. MOROZOVA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALEVA, N. NIKASHIN

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Люди. События. Даты

- Профессор О.С. ЛЕВИН: «Кто никуда не плывет, тому не бывает попутного ветра» 8
- Профессор И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ:
«Главная профилактика деменции – мир, в котором человек нужен человеку» 14
- Профессор П.Р. КАМЧАТНОВ: «Разумное сочетание накопленных знаний о борьбе с болью и внедрение новых лечебных методов с доказанной эффективностью позволят нам добиться еще больших успехов» 18
- Итоги и перспективы развития научной неврологической школы Волгоградского государственного медицинского университета 20

Перспективные исследования

- Я.А. КНЯЗЕВА, Д.В. ГИЛЕВ, Е.Р. ЛЕБЕДЕВА
Обратимый субъективный когнитивный дефицит у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью 22

Клиническая эффективность

- И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ
Антагонист NMDA-рецепторов мемантин: новые и экспериментальные данные 30
- Е.С. ЧЕРНЫШЕВА, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ
Спинальная мышечная атрофия: клинические проявления и подходы к терапии 44

Лекции для врачей

- Е.Е. ВАСЕНИНА, О.С. ЛЕВИН
Тайная сила ожидания: история эффекта плацебо и его влияние на инновации в медицине 52
- А.Н. БОГОЛЕПОВА, С.Г. БУРД, А.В. ЛЕБЕДЕВА, И.И. КОВАЛЕВА
Лечение эпилепсии у пациентов с деменцией 62

Обзор

- П.С. ДЫНИН, И.В. ЛИТВИНЕНКО, В.Ю. ЛОБЗИН, Н.В. ЦЫГАН, Н.В. МАКЕЕВ
Нарушения ходьбы высшего уровня и когнитивные расстройства при болезни Паркинсона 66
- М.О. КУТУШЕВА, Р.А. ТАХИРОВ
Эффективность антиамилоидных моноклональных антител в лечении ранней стадии болезни Альцгеймера 76
- А.И. ПРИЛЕПИН
Мини-мозг как инновация в персонализированной медицине 84
- Э.Т. ГУСЕЙНОВ
Эпигенетика в неврологии нейродегенеративных заболеваний. Терапевтический потенциал факторов Яманаки 94
- А.А. ШУМКИНА
Терапевтическая модуляция микроглии: от молекулярных механизмов к клиническому применению в неврологии 100

Клиническая практика

- К.А. КАЗАКОВА, М.А. ВАРИЧКИНА, Е.К. КУЛИКОВА, А.А. ЛЯЛИНА, Г.В. ГАЛСТЯН, Л.Г. ХАЧАТРЯН, Г.С. ГОЛОСНАЯ
Дефицит пируваткарбоксилазы, тип С: клиническое наблюдение 108
- Т.К. ДАВЫДОВА, Т.М. СИВЦЕВА, Ю.И. ХАБАРОВА, М.А. ВАРЛАМОВА, А.М. ХАФИЗОВА
Виллоульский энцефаломиелит – эндемическое заболевание нервной системы в Республике Саха (Якутия) 112

Медицинский форум

- Сберечь здоровье мозга: превентология в истории, искусстве и науке 122
- Хроническая боль: нейронные коды и терапевтические пути 128
- Континуум когнитивного расстройства: стратегии нейропротекции и нейромодуляции на разных этапах синдрома когнитивных нарушений 137

Чтобы дольше
сохранять
воспоминания



оригинальный

Акатинол*

**для лечения сосудистой деменции
и деменции при болезни Альцгеймера¹**

- ☞ Доказано исследованиями
- ☞ Проверено временем

**Акатинол способствует улучшению
состояния пациента при:**

- когнитивных нарушениях²
- снижении повседневной активности³
- поведенческих расстройствах⁴
- проблемах общения⁵



1. Инструкции по медицинскому применению препарата Акатинол Мемантин. 2. Pomara N, et al. J Alzheimer Dis Assoc Dis. 2007;21(1):60-64. 3. Winblad B, et al. J Nutrit Health Aging. 2010;14(9):770-774. 4. Kishi T, et al. Neuropsy Dis Treat. 2017;13:1909-1928. 5. Saxton J, et al. J Alzheimers Dis. 2012;28(1):109-118.

* Торговое название: Акатинол Мемантин. МНН: мемантин. Регистрационные номера: П N014961/01, ЛП-000652.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Акатинол

Показания к применению: деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести (ИМП П N014961/01, Акатинол Мемантин 10 мг). Деменция средней и тяжелой степени выраженности при болезни Альцгеймера, умеренно выраженная и умеренно тяжелая сосудистая деменция (ИМП ЛП-000652, Акатинол Мемантин 20 мг). Противопоказания согласно ИМП ЛП Акатинол Мемантин 10 мг: индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции почек, беременность, грудное вскармливание, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных). Противопоказания согласно ИМП ЛП Акатинол Мемантин 20 мг: индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата, тяжелая печеночная недостаточность, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по безопасности и эффективности). Способ применения и дозы согласно ИМП ЛП Акатинол Мемантин 20 мг: назначают в течение 1-й недели терапии в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели – в дозе 10 мг/сут, в течение 3-й недели – в дозе 15 мг/сут, начиная с 4-й недели – 20 мг/сут. Способ применения и дозы согласно ИМП ЛП Акатинол Мемантин 10 мг: 1 неделя – 5 мг/сут, 2 неделя – 10 мг/сут, 3 неделя – 15-20 мг/сут. Побочное действие: часто встречаются: головная боль, сонливость, одышка, запор, головокружение, гиперчувствительность к компонентам препарата, повышение артериального давления, повышение биохимических показателей функции печени, нарушение равновесия. Форма выпуска: таблетки 10 мг – №30, 90; таблетки 20 мг – №28, 56, 98. Производитель: «Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГАА», 60318, Германия, Франкфурт-на-Майне. Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению.



ООО «Мерц Фарма»: 123112, Москва, Пресненская наб., 10,
блок С «Башня на набережной».
Тел.: (495) 653 8 555, Факс: (495) 653 8 554
www.merz.ru

Merz-2426422 от 15.05.2024

МАТЕРИАЛ ПРЕДОСТАВЛЕН В КАЧЕСТВЕ ИНФОРМАЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКИ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Реклама

Contents

People. Events. Dates

Professor O.S. LEVIN: 'If You Don't Sail Anywhere, You Don't Get a Tailwind'	8
Professor I.S. PREOBRAZHENSKAYA: 'The Main Prevention of Dementia Is a World in Which a Person Needs a Person'	14
Professor P.R. KAMCHATNOV: 'A Reasonable Combination of Accumulated Knowledge about Pain Management and the Introduction of New Therapeutic Methods with Proven Effectiveness Will Allow Us to Achieve Even Greater Success'	18
Results and Prospects of the Scientific Neurological School of Volgograd State Medical University	20

Prospective Studies

YA.A. KNYAZEVA, D.V. GILEV, E.R. LEBEDEVA Reversible Subjective Cognitive Deficit in Patients with Medication Overuse Headache	22
---	----

Clinical Efficacy

I.S. PREOBRAZHENSKAYA NMDA Receptor Antagonist Memantine: New and Experimental Data	30
E.S. CHERNYSHEVA, I.S. PREOBRAZHENSKAYA Spinal Muscular Atrophy: Clinical Manifestations and Approaches to Therapy	44

Clinical Lectures

E.E. VASENINA, O.S. LEVIN The Secret Power of Waiting: the History of the Placebo Effect and Its Impact on Innovation in Medicine	52
A.N. BOGOLEPOVA, S.G. BURD, A.V. LEBEDEVA, I.I. KOVALEVA Treatment of Epilepsy in Patients with Dementia	62

Review

P.S. DYNIN, I.V. LITVINENKO, V.YU. LOBZIN, N.V. TSYGAN, N.V. MAKEEV Higher-level Gait Disorders and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease	66
M.O. KUTUSHEVA, R.A. TAKHIROV Effectiveness of Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies in the Treatment of Early-Stage Alzheimer's Disease	76
A.I. PRILEPIN The Mini-Brain as an Innovation in Personalized Medicine	84
E.T. GUSEYNOV Epigenetics in Neurology of Neurodegenerative Diseases. Therapeutic Potential of Yamanaka Factors	94
A.A. SHUMKINA Therapeutic Modulation of Microglia: from Molecular Mechanisms to Clinical Application in Neurology	100

Clinical Practice

K.A. KAZAKOVA, M.A. VARICHKINA, E.K. KULIKOVA, A.A. LYALINA, G.V. GALSTYAN, L.G. KHACHATRYAN, G.S. GOLOSNOY Pyruvate Carboxylase Deficiency, Type C: Clinical Observation	108
T.K. DAVYDOVA, T.M. SIVTSEVA, YUI. KHABAROVA, M.A. VARLAMOVA, A.M. KHAFIZOVA Viliuisk Encephalomyelitis is an Endemic Disease of the Nervous System in the Republic of Sakha (Yakutia)	112

Medical Forum

Preserve Brain Health: Preventology in History, Art, and Science	122
Chronic Pain: Neural Codes and Therapeutic Pathways	128
The Continuum of Cognitive Impairment: Neuroprotection and Neuromodulation Strategies at Different Stages of Cognitive Impairment Syndrome	137

Для лечения Болезни Паркинсона

ПК-Мерц®

ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО: АМАНТАДИНА СУЛЬФАТ



- **Улучшение симптомов Болезни Паркинсона (мышечная ригидность, тремор, гипо- или акинезия)¹**
- **Профилактика и лечение леводопа-индуцированной дискинезии¹**
- **Активная защита от эксайтотоксичности¹**
- **Для комбинированной и монотерапии¹**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ПК-Мерц.

ПК-Мерц, Регистрационное удостоверение ПМ 015091/01 и ПМ 015091/02. Показания к применению: болезнь Паркинсона (мышечная ригидность, тремор, гипо- или акинезия), Экстрапирамидные расстройства, вызванные приемом нейролептиков или другими препаратами. Невралгия при опоясывающем герпесе. Нарушение вигильности (инициативности) в посткоматозном периоде (только для инфузий).

Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; тяжелая застойная сердечная недостаточность.

Способ применения и дозы: внутривенно. 1-2 раза в день по 500 мл; дозу можно увеличить до 3 раз в день по 500 мл. Продолжительность вливания 3 часа (55 капель в минуту). Таблетки назначают после еды, предпочтительнее в первую половину дня. Первые 3 дня – по 1 таблетке в день, затем повышают дозу до 2 таблеток в день. Максимальная суточная доза – 600 мг.

Побочные эффекты: часто встречаются – головокружение, снижение остроты зрения, тошнота, сухость во рту, задержка мочи у больных с аденомой предстательной железы.

Форма выпуска: раствор инфузий 200 мг/500 мл. Таблетки 100 мг. Производитель «Мерц Фарма ГмбХ и Ко, КГаА» О-60318, Германия, Франк-на-Майне.*

*полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Реклама.

ООО «Мерц Фарма», 123112, Москва, Пресненская наб. 10, блок С, «Башня на набережной», Тел: (495) 653 8 555.

Данная информация предназначена для специалистов здравоохранения и перед назначением препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по его применению или руководством по его эксплуатации.

Merz-2522996 от 26.02.2026





Профессор О.С. ЛЕВИН: «Кто никуда не плывет, тому не бывает попутного ветра»

Главная дилемма врача – баланс между двумя императивами: «не навреди» и «постарайся помочь». Как его соблюсти и не нарушить ключевые принципы рациональной фармакотерапии в неврологии, рассказывает Олег Семенович ЛЕВИН, д.м.н., профессор, почетный профессор кафедры неврологии с курсом иглорефлексотерапии и мануальной терапии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заслуженный деятель науки Российской Федерации.



– Олег Семенович, как вы считаете, изменились ли подходы к терапии заболеваний нервной системы?

– Безусловно. Появление новых эффективных средств лечения требует пересмотра ставших привычными стереотипов назначения лекарственных средств.

Например, многие неврологи в практической работе исходят из модели, предполагающей назначение стандартной дозы препарата в течение фиксированного периода времени, так называемого курса лечения, параметры которого выбираются произвольно. В ряде случаев курсовое лечение действительно эффективно, но оно должно быть научно обосновано и ориентировано на достижение конкретного результата. В то же время при многих заболеваниях (например, болезни Паркинсона, эпилепсии, деменции различной этиологии) необходимо не курсовое лечение, а постоянный прием лекарственных препаратов с гибкой схемой применения – в зависимости от характера и стадии процесса, эффективности и переносимости лечения.

– Всегда ли при выборе метода лечения следует опираться на принципы доказательной медицины?

– Да, в последние годы врачи все чаще основываются на принципах доказательной медицины и результатах двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Конечно, подобные исследования – наиболее надежный способ отделить эффективные методы лечения

от неэффективных. Тем не менее нельзя абсолютизировать их выводы и не учитывать, что они имеют ограничения. Техническая сторона проведения рандомизированных контролируемых исследований такова, что они почти всегда ставят важные, но, как правило, частные, узкие вопросы, оставляя много белых пятен. Нередко остается неясным, как меняется эффективность препарата при изменении дозы или схемы приема, превышает ли эффективность этого препарата эффективность других лекарственных средств, применяемых в такой ситуации, одинаково ли он эффективен и безопасен у всех больных с данной патологией, целесообразно ли комбинировать его с другими препаратами. В связи с этим необходимо подчеркнуть, что принципы доказательной медицины крайне важны, однако они не только не умаляют значимости приобретенного компетентным и наблюдательным врачом индивидуального клинического опыта, но и подчеркивают его актуальность.

– Как вы определили бы основной принцип фармакотерапии в неврологии?

– Разумеется, любые принципы терапии в конечном счете можно свести к главной



Актуальное интервью

заповеди: не навреди. Но рядом с ней по умолчанию всегда должна быть другая: постарайся помочь. И по сути, наша беседа посвящена попытке привести к согласию эти два ключевых императива врачебной профессии. В данном контексте нелишним будет напомнить известные слова одного из основателей отечественной клинической фармакологии Б.Е. Вотчала: «Трусливый врач – это самый страшный врач, потому что он всегда найдет тысячи возможностей ничего не делать для больного... Но только знание и опыт дают право на смелость».

– Прекрасные слова. Но дает ли смелость право врачу назначать неизученные лекарственные средства? В практической неврологии часто встречаются специалисты, убежденные, что их клинический опыт может заменить все, включая доказательства эффективности (или неэффективности) и безопасности лекарственных препаратов. В результате лечение назначается из принципа «я так вижу» (пациента, диагноз, схему лечения и т.д.).

– Опыт и знания обычно подталкивают врача к выбору наиболее проверенных, хорошо изученных лекарственных средств. Казалось бы, утверждение банально и неоспоримо. Тем не менее на практике ему следуют далеко не всегда. Как и все люди, врачи подвержены моде, в том числе на лекарственные препараты. Хотя нередко надлежащего эффекта можно добиться с помощью более традиционного, хорошо известного средства, особенно если оно помогало конкретному пациенту ранее.

Сами по себе термины «современное средство» или «устаревшее средство» едва ли уместны по отношению к лекарственным препаратам. Врача должно интересовать другое: доказана ли эффективность лекарственного средства

при определенном заболевании (форме заболевания) в контролируемых исследованиях и каков риск его побочных эффектов.

Известно немало случаев, когда серьезные, иногда летальные побочные эффекты неожиданно проявлялись в процессе широкого практического применения недавно внедренного препарата, хотя на этапе клинических испытаний он был признан безопасным. Поэтому, выбирая между разными лекарственными средствами, врач должен отдавать предпочтение более проверенному препарату, а при прочих равных – препарату, с которым лучше знаком.

– На чем основан выбор лекарственного средства?

– Рациональная фармакотерапия должна быть четко направленной. Назначая конкретное лекарственное средство, врач обязан понимать, какого результата хочет добиться. Иными словами, необходимо выбрать терапевтическую мишень (или мишени) – симптом или синдром, ослабления либо обратного развития которого следует достичь, – четко сформулировать задачу и затем внимательно следить, попадают ли терапевтические «стрелы» в цель. Сказанное означает важность адекватной оценки лечебного эффекта у конкретного больного. Для такой оценки могут потребоваться специальные шкалы (желательно максимально простые) или данные дополнительных методов исследования. В процессе лечения желательно добиваться не только ослабления симптомов, но и улучшения качества жизни. Чтобы оценить его, целесообразно использовать простые инструменты, например шкалу EQ-5D. Оценка качества жизни в конечном счете основывается на мнении самого пациента, которое может оказаться не менее значимым, чем оценка врача. Однако, ориентируясь на мнение пациента, нельзя забывать

и о необходимости формировать у него и его родственников реалистичный уровень ожиданий. Пациент и его близкие, изначально ошибочно настроенные на полное излечение, нередко игнорируют частичные улучшения, хотя именно они могут оказаться максимумом, достижимым при данном заболевании.

– Как быть, если лекарственное средство эффективно, но его применение сопровождается частыми побочными эффектами?

– Реальность такова, что практически любой эффективный препарат способен вызывать нежелательные реакции. Более того, плацебо-контролируемые испытания показывают: даже прием плацебо сопровождается развитием побочных эффектов. Однако на фоне применения активного препарата их частота в большинстве случаев (но не всегда!) выше, чем при использовании плацебо. Это, собственно, и позволяет определить профиль и частоту нежелательных явлений, связанных с приемом конкретного лекарственного средства.

Следовательно, перед назначением препарата врач должен решить: перевешивает ли ожидаемый клинический эффект риск потенциальных осложнений? Бесспорно, терапия не должна быть опаснее самого заболевания. В то же время при лечении состояний, угрожающих жизни или приводящих к тяжелой инвалидизации, оправданно применение средств с относительно высокой частотой побочных эффектов, например цитостатиков. Прием таких препаратов требует тщательного клинического и лабораторного мониторинга вновь возникающих симптомов, что предполагает постоянную обратную связь с пациентом.

– Что следует назначить в первую очередь – более безопасное или более эффективное лекарственное средство?



Актуальное интервью

– При выборе препаратов целесообразно двигаться от более безопасных к более эффективным. Полезность любого лекарственного средства можно представить как соотношение его эффективности (в числителе) и риска (в знаменателе). Логично выбирать препараты с наиболее высоким коэффициентом – с максимальной эффективностью и минимальным риском развития нежелательных явлений. Однако на практике нередко приходится искать компромисс между эффективностью и безопасностью.

Взаимосвязь этих двух параметров сложна и редко укладывается в простые линейные закономерности. Существуют эффективные препараты, которые одновременно являются относительно безопасными. И напротив, известны опасные средства с невысокой эффективностью. И все же прослеживается определенная тенденция: чем эффективнее препарат, тем выше риск развития побочных эффектов на фоне его применения. Эту закономерность хорошо иллюстрирует закон Б.Е. Вотчала: «Если препарат лишен побочных эффектов, следует задуматься, есть ли у него какие-либо эффекты вообще».

По-видимому, эта тенденция имеет общебиологическую основу. Как отмечал выдающийся отечественный физиолог А.М. Уголев (монография «Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций», 1985), природа строит новые системы из относительно небольшого числа универсальных функциональных блоков. Их универсальность избавляет природу от необходимости изобретать на каждой ступени эволюции принципиально новые системы управления. В результате даже высокая специфичность взаимодействия лиганда и рецептора еще не гарантирует организму клеточную специфичность. Воздействие на одну и ту же мишень, встроенную в разные функциональные системы, почти неизбежно влечет

за собой не только желательные, но и нежелательные эффекты.

В последние годы все чаще говорят не о лечении или коррекции, а об управлении тем или иным патологическим процессом, например сахарным диабетом, артериальной гипертонией или болью. С одной стороны, это связано с неправильно переведенным английский термином management, который в данном контексте лучше переводить как «лечение». С другой стороны, перевод данного термина как «управление» привносит новый оттенок в лечебный процесс, связанный с особенностями выбора препаратов. Так, при болезни Паркинсона коррекция моторных флуктуаций и дискинезий путем добавления или снижения дозы леводопы либо адьювантных препаратов действительно может быть обозначена как управление.

Таким образом, в ситуациях, когда заболевание не угрожает необратимыми изменениями и есть время для выбора препарата из широкого перечня лекарственных средств, целесообразно придерживаться ступенчатого подхода: последовательно переходить от более безопасных, возможно, менее эффективных препаратов, к более эффективным, но, вероятно, менее безопасным. В неврологии такой принцип применим, например, при выборе профилактического средства для пациента с первичной головной болью (мигренью), синдромом Туретта, а также в ряде других клинических ситуаций.

– Насколько универсален принцип перехода от более безопасных препаратов к более эффективным у неврологических пациентов?

– Безусловно, принцип перехода от более безопасных препаратов к более эффективным применим далеко не во всех клинических ситуациях. Существуют заболевания, требующие незамедлительного ударного воздействия,

когда выбор препарата и его дозы подчиняется логике спасения жизни или предотвращения необратимых повреждений. Так, в острой стадии инсульта необходимо назначать ударную дозу тромболитика. Ударные дозы глюкокортикостероидов (ГКС) требуются при обострении рассеянного склероза, височном артериите, отеке зрительного нерва (например, при идиопатической внутричерепной гипертензии, когда существует угроза стойкой утраты зрения).

Новые подходы к лечению нервных болезней активно разрабатываются на моделях аутоиммунных заболеваний. Так, при использовании иммунотропных средств нового поколения (в частности, моноклональных антител) применяется метод индукционной терапии, позволяющий достигать стойкой ремиссии уже после одного или нескольких курсов лечения. В то же время при рассеянном склерозе и других аутоиммунных заболеваниях врач часто стоит перед выбором между двумя стратегиями. Первая – эскалационный подход, предполагающий переход от менее активного препарата к более активному в зависимости от результатов лечения. Вторая – агрессивный подход, который оправдан при злокачественном, быстро прогрессирующем течении болезни и подразумевает раннее назначение высокоактивной (возможно, более опасной) терапии.

– Как понять, эффективен или неэффективен препарат? Возможно, для оценки эффективности времени было недостаточно или доза препарата оказалась неадекватной, но врач отменил лечение, сочтя его неэффективным.

– Назначая препарат, врач должен четко представлять, как долго и в какой дозе его следует принимать, чтобы можно было обоснованно судить об эффективности или неэффективности терапии. Известно, например, что при



Актуальное интервью

невропатической боли габапентин необходимо принимать в максимально переносимой дозе не менее двух недель. Только по истечении этого срока можно делать вывод о степени анальгетического действия препарата. Другой пример: при лечении пациентов с головной болью начальный эффект антидепрессанта обычно проявляется в течение первого месяца. Если эффект отсутствует, препарат можно заменить. Однако в ряде случаев полный эффект развивается лишь через два-три месяца. Если в течение первого месяца достигнуто хотя бы минимальное улучшение, имеет смысл продолжить терапию.

Препараты леводопы при болезни Паркинсона чаще всего действуют быстро, но у ряда пациентов первые признаки улучшения становятся заметны только спустя месяц. Еще больше времени – несколько месяцев – необходимо для оценки эффекта цитостатиков. Недостаточная доза или излишне короткий пробный период – частые причины неудач при профилактическом лечении мигрени, фармакотерапии болезни Паркинсона, панического расстройства и ряда других состояний.

Не менее важно избегать и противоположной ошибки – продолжать лечение неэффективными препаратами. Если критический срок выдержан, а ожидаемого эффекта нет, препарат следует отменить. Впрочем, из этого правила есть исключения. Они касаются ситуаций кажущейся неэффективности. Так, при мультисистемной атрофии леводопы нередко не дает видимого улучшения, однако попытка ее отмены приводит к резкому ухудшению состояния. Сходная картина наблюдается при болезни Альцгеймера и других деменциях: отмена ингибиторов холинэстеразы, которые показались неэффективными, способна спровоцировать выраженный когнитивный спад. Обычно

в таких случаях ретроспективно выясняется, что первоначально препарат все же оказывал определенное действие.

Если решение об отмене лекарственного средства принято, в большинстве случаев она должна быть постепенной. Это позволит избежать рикошетного усиления симптомов (синдрома отмены), которое далеко не всегда свидетельствует о сохранении терапевтического эффекта препарата.

– Нередки случаи, когда неврологический пациент имеет ряд неврологических болезней и по поводу каждой из них получает соответствующую терапию. Как в этом случае невролог должен поступать при назначении лекарственных препаратов? Каких принципов стоит придерживаться?

– Назначая лекарственное средство, всегда следует учитывать возможность лекарственного взаимодействия. Препараты нередко вступают в реакции между собой, что способно существенно менять их метаболизм и концентрацию в крови. Один из основных механизмов такого взаимодействия опосредован влиянием на микросомальные ферменты печени. Так, карбамазепин индуцирует ферменты системы цитохрома P450 и тем самым ускоряет метаболизм других препаратов, которые расщепляются этими же ферментами, а также усиливает собственную биотрансформацию. Известно, например, взаимодействие между ГКС и антиконвульсантами, поскольку обе группы лекарственных средств метаболизируются одной и той же ферментативной системой печени.

Представим клиническую ситуацию: пациенту с опухолью головного мозга в качестве антиконвульсанта назначили фенитоин, а для уменьшения отека мозга – ГКС. Фенитоин будет индуцировать активность ферментов, в результате чего скорость

метаболизма обоих препаратов возрастет, а их концентрация в крови и клинический эффект снизятся. В такой ситуации необходима коррекция дозы обоих средств, желательно под контролем их концентрации в крови, чтобы добиться максимального терапевтического эффекта при минимальном риске побочных действий.

С угнетением активности ферментов цитохрома P450 связано замедление метаболизма ряда препаратов. Классический пример – торможение биотрансформации карбамазепина под влиянием эритромицина, а также замедление метаболизма нейрорептиков при совместном назначении с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, например флуоксетином. В таких случаях концентрация карбамазепина или нейрорептиков в крови может существенно увеличиваться, если не корректировать дозу либо самого препарата, либо ингибитора ферментов. В то же время метаболизм многих психотропных средств – нейрорептиков, антидепрессантов, транквилизаторов – усиливается при индукции ферментных систем цитохрома P450. Хотя сами эти препараты часто не влияют на активность ферментов, их сочетание с индуктором способно резко ускорить метаболизм и, следовательно, изменить клинический эффект. Например, барбитураты усиливают метаболизм хлорпромазина, а противотуберкулезный рифампицин ускоряет биотрансформацию диазепама, что требует повышения дозы бензодиазепина для сохранения терапевтического эффекта. Особого внимания заслуживают препараты, ингибирующие активность цитохрома P450. Подавляя ферменты, они повышают собственную биодоступность и концентрацию в крови других средств, метаболизирующихся тем же путем. В результате лекарственное средство,



Актуальное интервью

назначенное в средней терапевтической дозе, способно вызвать побочные эффекты и интоксикацию, характерные для гораздо более высоких доз. Так, циметидин (блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов) и кетоконазол (противогрибковый препарат) тормозят окисление лекарственных средств, катализируемое ферментами цитохрома P450. Этот путь биотрансформации важен для многих психотропных препаратов. В частности, тиоридазин, который пациент принимал годами без осложнений, может неожиданно оказать токсическое действие после назначения кетоконазола по поводу грибковой инфекции.

– Насколько простой должна быть схема лечения неврологического пациента?

– Среди врачей бытует мнение, что чем сложнее схема лечения, тем более сильное впечатление она производит на пациента и тем большего эффекта позволяет достичь. При функциональных неврологических нарушениях этот принцип действительно может срабатывать. Однако при органических заболеваниях простота схемы нередко становится одним из ключевых условий успеха терапии. Исследования подтверждают: снижение частоты суточных приемов препарата повышает приверженность пациента терапии (комплаентность), а значит, напрямую влияет на эффективность лечения.

Еще один важный аспект – необоснованная полипрагмазия. Нередкой ошибкой становится одновременное назначение нескольких сходных по действию лекарственных средств, продиктованное ложно понятым принципом комплексности. На деле такая практика лишь увеличивает риск побочных эффектов, не принеся реальной пользы. Разумный подход – максимально ограничивать число одновременно принимаемых препаратов

и добавлять новое средство только в том случае, если монорежим в терапевтическом диапазоне доз не дал желаемого результата. Разумеется, монотерапия не всегда позволяет добиться быстрого эффекта. Но любая комбинация должна быть обоснованной.

– Всегда ли применимы принципы доказательной медицины?

– При очень редких (орфанных) заболеваниях, а также редких атипичных формах более распространенных болезней правила доказательной медицины могут оказаться ограниченно применимыми. В силу редкости патологии обычно невозможно набрать для клинических испытаний достаточное число пациентов (хотя иногда это все же удается сделать объединенными усилиями коллег со всего мира). В таких ситуациях возможен иной подход – прямая трансляция фундаментальных знаний в терапевтическую практику.

Методы, нередко подвергающиеся критике со стороны строгой доказательной медицины, могут иметь значение и тогда, когда речь идет о разработке подходов к лечению отдельных подтипов гетерогенных заболеваний. Сказанное касается и учета индивидуальных факторов – роста, массы тела, темпов прогрессирования, характера сопутствующей патологии. Обычно эти переменные не удается в полной мере учесть в масштабных плацебо-контролируемых испытаниях. Как следствие – не просто игнорирование их роли, а получение противоположных результатов. Это характерно для исследований сердечно-сосудистых препаратов, например, у пациентов с артериальной гипертензией.

Еще один важный аспект: в клинические испытания обычно не включают пациентов с уже имеющимися выраженными неврологическими нарушениями. В результате таких пациентов

нередко лечат исходя из принципов, опробованных на общей популяции. Между тем этим больным может потребоваться принципиально иной подход, например менее интенсивное снижение артериального давления во избежание ухудшения неврологического статуса.

– Можно ли использовать плацебо как лекарство?

– Да, в некоторых ситуациях в качестве лечебного средства допустимо использовать плацебо. Практика проведения слепых плацебо-контролируемых испытаний лекарственных препаратов показывает, что значительная часть пациентов даже с такими тяжелыми заболеваниями, как рассеянный склероз, болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера, благоприятно реагирует на плацебо. Доля пациентов, реагирующих на плацебо, зависит от способа его введения: при парентеральном введении его эффект обычно выше, чем при приеме внутрь. Безусловно, эффект плацебо во многом обусловлен психологическими факторами, например особенностями личности пациента, его оптимизмом и степенью доверия к врачу. Однако существенную роль могут играть и физиологические процессы. Современные методы функциональной нейровизуализации демонстрируют, что при болезни Паркинсона прием плацебо сопровождается усилением выброса дофамина в базальных ганглиях. Иными словами, по крайней мере у части пациентов плацебо оказывается эффективнее, чем полное отсутствие лечения.

Применение плацебо вызывает ряд этических возражений, тем не менее нельзя не признать: де-факто оно достаточно широко используется в клинической практике – осознанно или неосознанно. Это позволяет решать многие клинические задачи, особенно при функциональных



Актуальное интервью

неврологических расстройствах, не создавая при этом угрозы для пациента. Вместе с тем плацебо не может служить заменой активному лечению, прежде всего в ситуациях, когда заболевание угрожает жизни, сопровождается ограничением функции и трудоспособности, а также когда есть возможность назначить препараты с доказанной эффективностью.

– Что вы можете сказать по поводу эффекта ноцебо?

– Выбрать адекватный препарат – половина дела. Не менее важно правильно применить его у конкретного пациента. Если препарат назначается врачом, которому пациент всецело доверяет, если у больного не возникает сомнений в правильности диагноза, выбора метода лечения, то к эффекту препарата добавится эффект плацебо. Если же больному не внушает доверия сам врач, установленный им диагноз или назначенный препарат, то даже при несомненной эффективности такого средства его целебное действие может быть меньше ожидаемого или вообще не будет замечено. Более того, чаще будут отмечаться побочные эффекты, в том числе требующие его отмены. Подобный феномен иногда обозначают термином «ноцебо» – он сходен с термином «плацебо» по звучанию и тоже имеет латинское происхождение (лат. *nocebo* – «я нанес вред»). Существование феномена ноцебо подтверждается возникновением побочных эффектов при приеме плацебо. Чтобы избежать феномена ноцебо, нужно следовать нескольким правилам:

- 1) выбирать верный стиль общения с пациентом, объяснять ему суть заболевания и применяемого лечения, а также его потенциальную пользу;
- 2) формировать у пациента и его родственников адекватный уровень ожиданий, периодически контролировать ход

лечения, своевременно разрешать возможные сомнения пациента.

– В детском возрасте практикуется назначение лекарственных препаратов исходя из веса пациента. Почему этот принцип не используется у взрослых пациентов?

– Масса тела важна при определении терапевтической дозы препарата не только в детском возрасте. Назначать препараты с учетом массы тела необходимо также пациентам среднего и пожилого возраста. Несоответствие дозы лекарственного препарата весу пациента – нередкая причина низкой эффективности терапии или развития нежелательных явлений. Например, низкая масса тела может быть одной из причин появления при болезни Паркинсона лекарственных дискинезий. Пересчет дозы на основании массы тела необходим при выборе схемы лечения пациентов с герпетическим энцефалитом (ацикловир), аутоиммунными заболеваниями (ГКС или иммуноглобулины) и в некоторых других случаях.

– Можно ли использовать лекарственные средства за пределами официально зарегистрированных показаний?

– Показания и рекомендуемые дозы разрешенных к применению препаратов официально регистрируются Минздравом России. Эти показания служат основанием для включения лекарственных средств в определенных дозах в клинические рекомендации. Однако в ряде случаев в клинической практике при соблюдении принципа «не навреди» допустимо использовать препараты за пределами зарегистрированных показаний и в более высоких дозах, что традиционно обозначается как применение off-label. Основаниями для назначения лекарственного средства off-label могут служить:

- 1) отсутствие убедительных данных об эффективности других средств по конкретным показаниям;
- 2) наличие положительных результатов клинических испытаний, подтвердивших возможную эффективность препарата, но не позволяющих сделать окончательное суждение о его эффективности и безопасности;
- 3) недостаточная эффективность препарата в рекомендованных дозах;
- 4) особенности фармакокинетики или фармакодинамики лекарственного препарата, которые способны снижать его эффективность.

В любом случае решение о применении препарата off-label должно быть обосновано в соответствующих медицинских документах и подтверждено решением врачебно-контрольной комиссии.

– Какую, на ваш взгляд, рекомендацию врачи-неврологи должны учитывать при лечении пациентов?

– Важно подчеркнуть, что при анализе побочного действия препарата следует учитывать не только типичные варианты нежелательных реакций, но и весь спектр его фармакодинамических эффектов, способных влиять на итоговое действие. Хорошо известна ставшая своего рода мемом знаменитая фраза академика Б.Е. Вотчала (1962): «Мы живем в век, когда хирургия становится все безопаснее, а терапия – все более опасной».

– Какой девиз вы выбрали бы для проведения оптимальной и эффективной фармакотерапии?

– При выборе фармакотерапии всегда нужно взвешивать два подхода. Первый и важнейший для нас: не навреди. Второй – девиз знаменитого французского философа Монтеня: «Кто никуда не плывет, тому не бывает попутного ветра». ☼



Профессор И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ: «Главная профилактика деменции – мир, в котором человек нужен человеку»

Что мы знаем о мозге и почему, несмотря на десятилетия исследований, он остается для нас загадкой? Можно ли предотвратить деменцию, сформировав когнитивный резерв? Готова ли современная медицина не только замедлять, но и модифицировать течение нейродегенеративных заболеваний? Об этом и многом другом – в интервью с профессором кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Ириной Сергеевной ПРЕОБРАЖЕНСКОЙ.



– Ирина Сергеевна, какое открытие или сдвиг в парадигме за прошедшие 10–15 лет вы считаете самым важным для понимания природы когнитивных нарушений?

– Сложно выделить одно открытие, поскольку за указанный период в отношении когнитивных нейронаук их произошло немало. Я бы выделила два: патогенетическую терапию нейродегенераций и тау-нейровизуализацию. Первое позволяет надеяться, что когда-нибудь мы сможем победить программируемую клеточную смерть, а второе – что мы сможем лучше понять, с чем именно надо бороться.

– Долгое время в случае болезни Альцгеймера мы фокусировались на амилоидной гипотезе.

Насколько сегодня эта теория остается доминирующей? Какие альтернативные механизмы, например роль тау-белка, нейроовспаление, митохондриальная дисфункция, выходят на первый план?

– На мой взгляд, сбрасывать со счетов амилоидную теорию развития болезни Альцгеймера преждевременно. Сегодня мы лучше понимаем, что амилоидный белок приобретает патогенные свойства лишь при определенных условиях – для этого необходимы соответствующий иммунный ответ и генетическая предрасположенность к нему. Возможно, клетка готова к нейродегенерации еще до ее развития, например в условиях митохондриальной дисфункции.

Большой интерес вызывают и исследования тау-белка. Сейчас мы многое знаем о феномене, который получил название «засеивание тау»: измененный тау-белок способен проникать в соседние клетки через нанотрубы, экзосомы и другими путями, видоизменяя еще нормальный тау и тем самым способствуя распространению нейродегенеративного процесса. При каждом виде нейродегенеративного поражения мозга наблюдается строго определенное изменение тау-белка. Учитывая это, можно предположить, что он является одним из ключевых игроков в патогенезе заболевания. Вместе с тем полагаю, что болезнь Альцгеймера и другие

нейродегенеративные деменции представляют собой заболевания со сложным, многоступенчатым патогенезом. Поэтому в их развитии, вероятно, задействованы разные факторы: и амилоидный белок, и тау-белок, и иммунное воспаление, и митохондриальная дисфункция, и эпигенетические механизмы, а возможно, и многие другие, о которых мы пока не знаем.

– Концепция когнитивного резерва известна давно, но сегодня она получила новое звучание. Существует ли сейчас понимание, как именно этот резерв формировать? И можно ли его измерить у конкретного человека, чтобы строить прогноз?

– Есть достаточно четкое понимание, как формировать когнитивный резерв. Основные составляющие – постоянная умственная и физическая активность, а также эмоциональное равновесие. В течение всей жизни важно учиться новому, причем предпочтение следует отдавать тому, что дается с трудом: это верный признак формирования новой нейрональной сети. Не менее значимы достаточная двигательная активность, полноценный сон и работа с собственными эмоциями, развитие эмоционального и социального интеллекта. Кстати, именно для эмоционального и социального интеллекта, как и для когнитивных



Актуальное интервью

функций в целом, критически важно человеческое общение. Человек остается когнитивно сохранным в социуме и достаточно быстро утрачивает когнитивные способности в изоляции. По сути, ничего нового: нужно общаться, учиться, двигаться, достаточно спать и жить в гармонии с собой. Что касается измерения когнитивного резерва, вопрос действительно сложный, хотя частичный ответ на него уже получен. Например, выделена особая группа пожилых людей – так называемые суперэйджеры. Это те, чей уровень познавательных способностей значительно превышает возрастную норму. Исследования показали, что у них достоверно больше объем гиппокампов. Некоторые исследователи пытаются оценить состояние нейросетей – их объем, плотность, направленность связей. Для этого, в частности, применяют многоканальную электроэнцефалографию, которая теоретически позволяет проследить, как электрический сигнал перемещается от одной популяции нейронов к другой. Возможно, именно за такими исследованиями будущее в понимании природы когнитивного резерва.

– Еще недавно считалось, что нейроны не восстанавливаются. Сейчас мы много говорим о нейропластичности. Насколько пластичен взрослый и стареющий мозг? Где граница, за которой пластичность уже не может компенсировать повреждение?

– Действительно, мозг невероятно пластичен. Нейроны способны перемещаться, формировать новые сети, переобучаться в зависимости от поставленных задач; причем это возможно в любом возрасте. Мы не используем полностью наш нейрональный запас; даже в условиях серьезного заболевания мозг способен сохранять качественную работоспособность достаточно долго. Например, при болезни Паркинсона первые двигательные симптомы появляются,

когда 70% клеток черной субстанции уже погибли. При болезни Альцгеймера нейродегенерация может длиться, по последним данным, от 15 до 18 лет до развития первых клинических симптомов – легкой забывчивости. Таким образом, пластичность обычно не может компенсировать повреждение только при продолжительном патологическом процессе и большом объеме поражения вещества мозга.

– Сегодня много исследований посвящено роли глимфатической системы и очистке мозга во сне. Можем ли мы уже сейчас давать пациентам практические рекомендации в отношении сна, основанные на этих открытиях, или это пока область гипотез?

– Думаю, можем. Как показывают исследования, недостаточная продолжительность сна и ночные пробуждения любой природы – будь то следствие апноэ, нарушения гигиены сна, повышенной тревожности или депрессии – отчетливо коррелируют с развитием нейродегенеративных процессов. Поэтому важно не просто следить за количеством и качеством сна, но и своевременно выявлять и лечить тревогу и депрессию.

– А существует ли связь между сном и работой так называемой глимфатической системы?

– Безусловно. Здесь мы подходим к очень интересной структуре – пространствам Робина – Вирхова, которые, по сути, и являются морфологическим субстратом глимфатической системы. Через эти пространства питательные вещества переходят из артериального русла в интерстиций. И наоборот: из интерстиция в перивенозное русло удаляются продукты метаболизма, в том числе амилоидный белок. Так вот, при болезни Альцгеймера эти пространства расширены и буквально забиты амилоидом. И здесь возникает ключевой вопрос: можно ли их сузить и очистить от амилоидного белка? И главное –

повлияет ли это на уже развившуюся, клинически манифестную нейродегенерацию?

– И каков ответ?

– Вероятно, вмешательство в работу глимфатической системы должно происходить на ранних этапах, но не на стадии развившихся проявлений, когда процесс зашел слишком далеко.

– Как изменились представления о норме и патологии? Мы все чаще видим субъективное когнитивное снижение (СКС) у лиц с жалобами, но нормальными тестами. Это будущие пациенты или тревожные, но здоровые люди?

– Иногда это будущие пациенты. Само понятие СКС было разработано для того, чтобы выделять максимально ранние клинические стадии болезни Альцгеймера. Поэтому, если имеет место субъективное ощущение когнитивного снижения, к нему следует относиться серьезно. Важно оценить выраженность тревоги и депрессии, назначить лечение и затем определить выраженность когнитивных нарушений еще раз. В ряде случаев наличие СКС, например, в отсутствие тревоги или депрессии либо при наличии генетической предрасположенности к развитию болезни Альцгеймера – повод оценить уровень амилоидного белка и тау-белка в спинномозговой жидкости или плазме крови.

– Как вы думаете, уступит ли классическое нейропсихологическое тестирование (карандаш и бумага) место цифровым и экологически валидным методам диагностики (симуляторы повседневных задач, трекинг поведения в реальной жизни)?

– Уже во многом уступило. Современное нейропсихологическое тестирование в значительной степени зависит от цифровых носителей. Например, мы можем через проекционный экран или иммерсивную стену выводить материал,



Актуальное интервью

который пациенту нужно прочитать или нарисовать. В процессе когнитивной реабилитации пациенту удобно выполнять задания с помощью компьютерной программы – так проще настроить систему визуализации и поощрений. Метод терапии воспоминаниями, который считается одним из наиболее эффективных в когнитивной реабилитации, прекрасно работает с использованием шлема виртуальной реальности.

– То есть цифровые технологии становятся незаменимым инструментом?

– Они открывают новые возможности, особенно если учесть, что мы еще толком не начали работать с поколением пациентов, у которых освоение когнитивных навыков изначально происходило с использованием цифровых носителей. Уже сейчас многие пациенты не помнят, как выглядят круглые часы со стрелками, потому что привыкли смотреть время на экране смартфона.

– Но сохраняет ли ценность классический подход – с карандашом и бумагой?

– Скажу откровенно как человек, много лет проработавший в сфере неврологии и нейропсихологии: с помощью листка бумаги и карандаша опытный специалист способен оценить состояние когнитивной сферы ничуть не хуже, чем с помощью компьютера или планшета. И точно так же он может объяснить на пальцах родственнику или сиделке, как проводить простые реабилитационные занятия и получить хороший результат.

– Какие биомаркеры сегодня считаются золотым стандартом? Когда мы увидим их массовое внедрение в рутинную клиническую практику, особенно на ранних стадиях?

– Безусловно, основные биомаркеры – амилоидный белок и изоформы тау-белка. И их внедрение

в рутинную клиническую практику не за горами. Применение метода ограничивается необходимостью выполнения люмбальной пункции. Насколько мне известно, две крупные компании уже разработали тест-системы, позволяющие оценить эти биомаркеры в крови. Предположительно в 2026 г. одна из них появится в Российской Федерации. Вполне возможно, что уже к концу текущего года исследование биомаркеров болезни Альцгеймера (а для тау-белков – и других нейродегенераций) станет широко распространенным и вполне рутинным методом.

– Ведутся ли поиски единого биомаркера для лобно-височной дегенерации или сосудистых когнитивных нарушений? Здесь ситуация сложнее, чем при болезни Альцгеймера.

– Да, конечно, в этом случае большие надежды возлагаются на тау, в том числе его исследование с помощью ПЭТ-МРТ, и на генетическое тестирование.

– После одобрения препаратов против амилоида (леканемаб, донанемаб) в США и некоторых странах можно ли говорить, что мы вступили в эру модифицирующей терапии? Или это лишь первый, очень осторожный шаг?

– Сложный вопрос. Я бы сказала, что это первый, очень осторожный шаг в направлении модифицирующей терапии. Как известно, адуканумаб был зарегистрирован с определенными ограничениями: в первичных клинических исследованиях убедительной эффективности не продемонстрировали, однако позднее компании удалось показать замедление прогрессии заболевания, и на основании этих данных препарат был одобрен FDA. Что касается леканемаба и тем более донанемаба, сомнений в их эффективности значительно меньше, хотя мы понимаем: эти препараты не излечивают болезнь Альцгеймера, но способны эффективно замедлять ее развитие.

– А что дальше? Какие направления представляются наиболее перспективными?

– Сейчас разрабатываются тау-вакцины и тау-антитела, появляются сообщения о возможном создании двойных ингибиторов. Так что мы, несомненно, движемся в сторону модифицирующей терапии, хотя медленно и осторожно.

– Какие немедикаментозные направления, на ваш взгляд, наиболее перспективны с научной точки зрения: транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), адаптированные системы виртуальной реальности или когнитивные тренировки нового поколения?

– И по ТМС, и по системам виртуальной реальности много интересных данных, несомненно свидетельствующих об их эффективности, причем не только при нейродегенерациях, но и при других болезнях, сопровождающихся когнитивными нарушениями, например при постинсультных когнитивных расстройствах, дефиците внимания с гиперактивностью и болезнях спектра аутизма. Я бы не стала разделять эти методы по перспективности, они все представляются важными и интересными.

– Существует ли окно возможностей для нейрореабилитации при острых повреждениях (инсульт, травма), и работает ли оно при хронических прогрессирующих заболеваниях?

– Окно возможностей, безусловно, существует и обычно измеряется полутора годами после острого эпизода. При хронических прогрессирующих заболеваниях окно возможностей, по сути, бесконечно. Но здесь важно понимать, о чем именно идет речь. Если мы говорим о реабилитации после острого заболевания, здесь основная цель – восстановить когнитивные способности насколько возможно и (независимо от того, насколько мы успешны в отношении



Актуальное интервью

восстановления когнитивных способностей) адаптировать пациента к повседневной жизни так, чтобы можно было сохранять качество жизни на определенном уровне. При хронических прогрессирующих заболеваниях основная задача – поддерживать качество жизни пациента и родственников. Не всех можно вылечить, но всем можно помочь.

– Сегодня активно изучается ось «кишечник – мозг» и роль микробиома. Это модное направление или реальный патогенетический фактор, влияющий на когнитивный статус?

– Когда-то модным направлением было изучение амилоидного белка; затем иммунного ответа на отложение амилоидного белка; потом инфекционная теория, эпигенетические факторы, засеивание тау, цинк, алюминий, эндотелиальная дисфункция. Модное направление или реальный патогенетический фактор? Думаю, и то и другое. Любая гипотеза изначально вызывает повышенный интерес. Затем следует накопление данных. В конечном итоге теория либо подтверждается, либо опровергается.

– Велика ли роль сосудистого фактора в эпоху, когда мы всё лучше контролируем уровни артериального давления и холестерина? Изменился ли портрет сосудистых когнитивных нарушений за последние годы?

– Роль сосудистого фактора весьма велика. К сожалению, далеко не все внимательно относятся к уровням своего артериального давления, холестерина, глюкозы. Многие пациенты по-прежнему не готовы соблюдать рекомендации врачей, не принимают назначенные им лекарственные средства или принимают их нерегулярно. Особенно трудно это дается пациентам, у которых уже развились когнитивные нарушения: часто они просто не понимают, как принимать препараты, и не могут самостоятельно контролировать их

прием. Но даже если предположить, что мы научимся полностью контролировать артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию и сахарный диабет, останутся сложные наследственные заболевания и факторы риска, роль которых в развитии сосудистого поражения мозга с каждым годом признается все более значимой.

– Пандемия COVID-19 дала нам новый феномен – «мозговой туман». Что нового мы узнали о постинфекционных когнитивных нарушениях благодаря этому опыту?

– Прежде всего мы узнали, что на когнитивные нарушения существенно влияет эмоциональное состояние пациентов. COVID-19 напрямую связан с развитием эмоциональной нестабильности – как за счет нейротропного действия вируса, так и вследствие изоляции и страха перед новой, малоизученной болезнью. Мы также выяснили, что когнитивные нарушения при COVID-19 в краткосрочной перспективе обратимы. А как это заболевание повлияет на риск развития нейродегенеративных процессов в долгосрочной перспективе, покажет время.

– Если идеальный мир наступит лет через 20, как будет выглядеть профилактика деменции? Это будет персонализированная вакцина или образ жизни, встроенный в умную среду обитания человека?

– Было бы хорошо, если бы идеальный мир наступил через 20 лет. Наверное, это был бы мир, где лидирует искусственный интеллект. И у него, кстати, не будет деменции. *(Улыбается.)*

– А если серьезно?

– Если без иронии, то главная профилактика деменции – мир, в котором человек нужен человеку. Общение – основа для формирования и поддержания когнитивных навыков. Важно реализовать себя, оставаться социально активным,

позитивным, счастливым, развиваться... И так на протяжении всей жизни.

– А как же новые технологии, вакцины?

– Персонализированная вакцина – это, безусловно, замечательно. Но, согласитесь, даже самая совершенная вакцина не заменит человеческого тепла и живого общения. Идеальная профилактика – счастливая, наполненная жизнь в обществе себе подобных.

– С развитием диагностики (например, выявление болезни Альцгеймера за 20 лет до появления симптомов) мы сталкиваемся с этической проблемой: сообщать ли пациенту прогноз, если вылечить его невозможно? Как вы, ученый и врач, решаете для себя этот вопрос?

– Конечно же, сообщать. Во-первых, человек имеет право знать о своей болезни. Это поможет ему распланировать дальнейшую жизнь. Во-вторых, эффективны не только лекарственные, но и нелекарственные методы. При развивающемся заболевании наша задача не сводится только к лечению. Не менее важно замедлить его прогрессирование и обеспечить пациенту достойное качество жизни – до самого финала, независимо от тяжести недуга.

– Недавние открытия в области репрограммирования клеток (омоложение клеток мозга) – это территория science fiction или реалистичный вектор для фундаментальных исследований когнитивных нарушений?

– Результаты дальнейших исследований покажут.

– Что в работе мозга вас удивляет и восхищает больше всего?

– Знаете, я бы ответила парадоксом Сократа: «Я знаю, что я ничего не знаю». Мы так долго исследуем мозг, а на самом деле знаем о нем так мало. Это восхищает и воодушевляет бесконечно. *



Профессор П.Р. КАМЧАТНОВ: «Разумное сочетание накопленных знаний о борьбе с болью и внедрение новых лечебных методов с доказанной эффективностью позволят нам добиться еще больших успехов»

За последние десятилетия произошли кардинальные изменения в понимании природы боли. Ключевыми достижениями стали раскрытие механизмов ноцицептивной боли, изучение роли воспаления и генетической предрасположенности к болевым синдромам. Современные исследования подтвердили и углубили представления о механизмах боли, разработанные школой академика Г.Н. Крыжановского. Принципиально важным стало понимание сочетанных форм нейропатической и ноцицептивной боли. Как современные представления о механизмах развития боли расширяют возможности врача? Каковы перспективы развития науки о боли и возможности их практического применения? На эти и другие вопросы нашего корреспондента отвечает профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Павел Рудольфович КАМЧАТНОВ.



– Павел Рудольфович, какие изменения произошли в науке о боли за последние два-три десятилетия?

– За этот период взгляды на проблему боли претерпели существенные изменения. Во многом были раскрыты механизмы развития ноцицептивной боли, особенно скелетно-мышечных болевых синдромов. Глубоко изучена роль воспалительного компонента – не только в развитии и прогрессировании остеоартрита,

но и в возникновении собственно болевого синдрома. Получены данные о генетической предрасположенности к его возникновению и эпигенетических механизмах.

– А что изменилось в понимании нейропатической боли?

– Экспериментальные и клинические исследования с использованием моделей животных и современных методов нейровизуализации позволили уточнить многие аспекты формирования нейропатической боли. Сегодня мы понимаем, что хронический болевой синдром часто возникает вследствие перераспределения активности различных отделов центральной нервной системы. В этот процесс вовлекаются структуры, не только непосредственно связанные с обработкой болевых импульсов, но и отвечающие за регуляцию эмоций, поведения и реализацию когнитивных функций. Кроме того, установлена негативная роль активации процессов нейропластичности, формирующих устойчивую систему, поддерживающую боль и болевое поведение (так называемая аберрантная нейропластичность).

– Эти открытия как-то соотносятся с отечественными научными школами?

– Примечательно, что результаты современных исследований во многом подтвердили и углубили представления о механизмах боли, разработанные школой академика Г.Н. Крыжановского. Исключительно важным стало понимание сочетанных форм нейропатического и ноцицептивного болевого синдрома.

– Насколько современные представления о механизмах развития боли расширяют возможности врача?

– Результаты экспериментальных исследований позволили разработать новые подходы к ведению пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами с применением как нестероидных противовоспалительных препаратов, так и других лекарственных средств и биологически активных добавок. На протяжении последних двух десятилетий в клиническую практику активно внедряются не просто отдельные новые препараты, а целые классы лекарственных средств для лечения пациентов с мигренью. Эти препараты надежно предупреждают развитие приступов.



Актуальное интервью

Активно развиваются также немедикаментозные методы профилактики и купирования боли. Наряду с совершенствованием традиционной акупунктуры и мануальной терапии разрабатываются способы лечения, основанные на применении электрического тока и магнитного поля. Появились приборы для неинвазивной электростимуляции, обеспечивающие снижение интенсивности некоторых форм головной боли и болевых синдромов иной локализации. Весьма значительны успехи нейрохирургии боли – инвазивной нейростимуляции спинного мозга и других структур нервной системы – как способа борьбы с болью. Однако для реализации идеи, даже хорошо аргументированной, недостаточно теоретического обоснования. Необходимо подтверждение эффективности и безопасности нового метода лечения, а затем его внедрение в реальную клиническую практику. В данном аспекте следует отметить большую работу, которую проводит Российское общество по изучению боли, участвуя в создании клинических рекомендаций для ведения пациентов с различными типами болевых синдромов. В целом проблема боли давно вышла за рамки неврологии и ревматологии и стала поистине мультидисциплинарной.

– Каковы, на ваш взгляд, перспективы развития науки о боли и возможности их практического применения?

– Несомненно, в ближайшее время на основании результатов экспериментальных исследований будут разработаны новые лечебные подходы. Вероятно, следует ожидать появления препаратов, способных ограничивать активность воспаления как на уровне организма, так и непосредственно в нервной системе. Контроль процессов нейровоспаления может оказаться исключительно эффективным для устранения ноцицептивной и нейропатической боли.

Особый интерес представляют лекарственные средства с противовоспалительным эффектом, реализуемым как через подавление

активности циклооксигеназ, так и через воздействие на другие пути воспалительного ответа. Такие препараты потенциально способны продемонстрировать не только высокую эффективность, но и благоприятный профиль безопасности. Их появление ставит перед нами важный вопрос: до каких пределов воспаление выполняет защитные функции и не требует вмешательства, а когда оно становится однозначно вредоносным и должно быть устранено?

Обнадеживающие результаты получены в ряде исследований, в том числе с участием пациентов с остеоартритом и дискогенной радикулопатией, продемонстрировавших эффективность моноклональных антител к рецепторам провоспалительных цитокинов. В перспективе нас может ожидать появление новых классов препаратов, способных активно влиять на процессы передачи и обработки болевых сигналов на различных уровнях нервной системы – за счет воздействия на работу синапсов болевой и противоболевой систем.

Уровень современной экспериментальной науки очень высок, а возможности биохимических, иммунологических и генетических исследований поистине широки. Мы постоянно читаем о новых механизмах развития заболеваний, перспективных терапевтических мишенях, об оригинальных способах лечения. Но такой поток информации требует очень аккуратного и критического отношения.

– То есть доверять, но проверять?

– Именно так. Предварительные результаты исследований, какими бы обнадеживающими они ни были, не должны восприниматься как доказанный факт. Прежде чем внедрять их в практику, необходимы серьезные всесторонний анализ и осмысление. К сожалению, мы знаем примеры, когда излишнее увлечение интересными и, безусловно, перспективными идеями в отсутствие критического подхода приводило к негативным результатам.

– Можете привести пример?

– Достаточно вспомнить так называемый опиоидный кризис в США. Он был вызван именно излишне широким, некритичным применением опиоидных обезболивающих препаратов.

– Понимание эмоциональной и поведенческой составляющих реакции на боль неизбежно приведет к тому, что в практику активнее начнут внедрять методы психотерапии. Но есть ли здесь подводные камни?

– Безусловно. В современных условиях, когда время общения врача и пациента жестко ограничено, а приверженность лечению не всегда поддерживается на достаточном уровне, перспективы широкого применения психотерапевтических вмешательств следует оценивать аккуратно. Тем не менее выход есть – повышение осведомленности клиницистов о методах рациональной психотерапии и формирование особого стиля общения с пациентом, способного создать установку на выздоровление.

– То есть врач может лечить уже тем, как он разговаривает?

– Да. Само по себе повышение авторитета медицинского работника может оказать мощный лечебный эффект. Роль опосредованной психотерапии в лечении болевых синдромов пока явно недооценена, хотя на практике она используется с давних времен. Приведу конкретные цифры: анализ серии рандомизированных исследований у пациентов с одной из форм болевой полинейропатии показал, что адекватные взаимоотношения между врачом и пациентом позволяют добиться снижения интенсивности боли в 25% случаев. Это серьезный результат, который нельзя игнорировать.

– Как бы вы сформулировали главную надежду, связанную с будущим терапией боли?

– Хочется верить, что разумное сочетание накопленных знаний о борьбе с болью и внедрение новых лечебных методов с доказанной эффективностью позволят нам добиться еще больших успехов. *



Итоги и перспективы развития научной неврологической школы Волгоградского государственного медицинского университета

В статье, приуроченной к 90-летнему юбилею Волгоградского государственного медицинского университета (ВолгГМУ), представлены основные итоги и векторы развития научной неврологической школы вуза. Рассматривается исторический путь становления школы с 1938 г. – момента основания кафедры неврологии в Сталинградском медицинском институте. Освещен вклад основоположников неврологической науки в регионе и подчеркнута важность преемственности поколений в подготовке научных кадров. Особое внимание уделено научным достижениям последнего периода. Только за 2025 г. представителями школы опубликовано свыше 50 статей в журналах, индексируемых в РИНЦ; получен патент на способ релаксации жевательных мышц, а также зарегистрированы база данных «Головная боль у женщин» и программа для ЭВМ – Telegram-бот PMS BOT, предназначенная для скрининга предменструального синдрома. Вуз участвовал в крупных отраслевых мероприятиях. Традиционными площадками для обмена опытом стали Конгресс неврологов Южного федерального округа, «Нейрофорум на Волге» и конференция «Неврология, психиатрия, реабилитация: точки соприкосновения». Важным направлением работы является реализация социально значимых проектов, получивших поддержку Фонда президентских грантов. Среди них – инициативы «Крылья надежды – героям СВО» и «Экзоскелетная реабилитация на дому», направленные на восстановление пациентов с посттравматическими плексопатиями. Отдельно подчеркивается роль научной школы в формировании кадрового потенциала. Молодые ученые – представители неврологической школы ВолгГМУ – постоянно становятся победителями региональных и всероссийских конкурсов.

Волгоградский государственный медицинский университет (ВолгГМУ) – признанный лидер медицинского образования на юге России – в 2025 г. отметил свое 90-летие. Научная неврологическая школа ВолгГМУ, история которой неразрывно связана с основанием вуза, продолжает динамично развиваться, определяя векторы фундаментальной и клинической неврологии. Период 2024–2025 гг. стал для школы временем значимых преобразований: от внедрения новых форм образовательного процесса до применения передовых методов диагностики и лечения в практическом здравоохранении. Достижения последних лет закономерно опираются на прочный фундамент, заложенный несколькими поколениями выдающихся ученых.

История оказания помощи пациентам с болевыми синдромами и неврологическими заболеваниями в Волгограде неразрывно связана с деятельностью кафедры неврологии, которая началась в 1938 г. спустя три года от момента создания Сталинградского медицинского института (сегодня – ВолгГМУ).

Первым заведующим кафедрой стал доцент Д.С. Губергриц, который уже через год передал функции руководителя профессору Б.И. Шарапову (1897–1969). Б.И. Шарапов – выпускник медицинского факультета Московского государственного университета и ученик известных петербургских невропатологов Л.В. Блуменау и С.Н. Давиденкова – к тому моменту был уже состоявшимся ученым. В 1935 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «К патологической анатомии сухотки спинного мозга». Его вклад в становление школы стал фундаментальным. Впоследствии, передав руководство кафедрой своему ученику, профессору В.А. Ершову, он продолжил научную работу, возглавив клиники в Сочи и Кисловодске, за что удостоился звания Заслуженного деятеля науки Молдавской ССР.

Профессор В.А. Ершов руководил кафедрой в тяжелые военные годы. Он разработал способы лечения и восстановления пациентов с травмами нервной системы, сосудистыми и инфекционными заболеваниями. Эстафету научной деятельности у профессора В.А. Ершова принял профессор И.А. Дмитриев,



К 90-летию Волгоградского государственного медицинского университета

который продолжил разработку методов лечения пациентов с заболеваниями центральной нервной системы до 1975 г.

Настоящий прорыв в изучении боли, ставший впоследствии визитной карточкой школы, связан с именем заведующего кафедрой Владимира Алексеевича Куршева. Его исследования легли в основу монографии «Хронические болевые синдромы. Боль – болезнь» (1986), которая впервые в отечественной неврологии обобщила понимание хронической боли не как симптома, а как самостоятельного заболевания. В дальнейшем, когда кафедру возглавила профессор Вера Александровна Рыбак, изучение особенностей хронической боли окончательно сформировалось в магистральное направление волгоградской неврологической школы. Вера Александровна была не только научным руководителем кафедры, но и лидером мнений среди практикующих врачей. Под ее руководством было защищено шесть кандидатских и две докторские диссертации. Благодаря научной эстафете, заданной ее трудами, изучение болевых и вегетативных синдромов остается ведущим направлением в работе неврологов ВолгГМУ. В настоящее время неврологическая школа ВолгГМУ представлена двумя профильными кафедрами. Кафедру неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования возглавляет д.м.н. Александр Евгеньевич Барулин – признанный авторитет в области изучения биомеханики и ее роли в формировании болевых синдромов, кафедру неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики – д.м.н. Ольга Викторовна Курушина, автор более 310 научных работ, продолжающая разработку научного направления, посвященного диагностике и лечению болевых синдромов.

Научная деятельность неврологической школы ВолгГМУ в 2025 г. характеризовалась переходом к принципам персонализированной медицины и активным развитием междисциплинарного взаимодействия. Исследования, проведенные на кафедрах, легли в основу диссертационных работ, посвященных актуальным проблемам неврологии – лицевой боли, болезни Паркинсона и мигрени.

Результаты работы школы получили широкое признание в профессиональном сообществе. В 2025 г. сотрудники кафедр неврологии опубликовали свыше 50 статей в журналах с высоким рейтингом, индексируемых в РИНЦ.

Значимым достижением года стало получение патента на способ релаксации жевательных мышц. Разработанная методика позволит создать более эффективные терапевтические алгоритмы для пациентов с миофасциальной лицевой болью. Кроме того, зарегистрирована база данных по специализированному опроснику «Головная боль у женщин»,

разработанному на кафедре для углубленного анализа патогенетических механизмов этого вида цефалгии. Получено также свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ – Telegram-бота PMS BOT. Этот инструмент дает возможность изучать распространенность и многообразие клинических проявлений предметного синдрома с использованием современных информационных технологий.

2025 г. ознаменовался проведением на базе ВолгГМУ серии крупных научных форумов, конгрессов и школ неврологов по актуальным вопросам современной медицины. Мероприятия с участием ведущих российских и зарубежных лекторов неизменно собирают широкую аудиторию, становясь авторитетной площадкой для профессионального диалога и обмена опытом.

Ежегодно в марте проводится конференция «Неврология, психиатрия, реабилитация: точки соприкосновения», объединяющая специалистов различных областей, работающих на стыке нейронауки. Традиционный апрельский Конгресс неврологов Южного федерального округа собирает ведущих специалистов юга России, становясь площадкой для обмена передовыми практиками ведения пациентов. Осенью врачей и исследователей объединяет «Нейрофорум на Волге», в работе которого активное участие принимают молодые ученые, студенты и ординаторы из разных городов, представляющие результаты собственных исследований. Завершает год осенняя конференция неврологов Волгограда и Волгоградской области «Актуальные вопросы неврологии».

Особое внимание в школе уделяется подготовке кадров. В 2025 г. аспиранты и ординаторы кафедр неврологии стали лауреатами региональных и всероссийских конкурсов. Студенты участвовали в региональной научной конференции молодых ученых, профильных конкурсах, посвященных Международному дню сна, а также во всероссийских олимпиадах по неврологии.

Значимым направлением работы в 2025 г. стала реализация проектов, поддержанных Фондом президентских грантов. Проект «Крылья надежды – героям СВО» позволил разработать и внедрить программу экзоскелетной реабилитации для пациентов, получивших ранения, с посттравматической плечевой плексопатией. Логическим продолжением стал проект «Экзоскелетная реабилитация на дому – современная технология социальной поддержки», направленный на восстановление двигательной и социальной активности таких пациентов. Научная неврологическая школа ВолгГМУ, отметившая в 2025 г. свое 87-летие, продолжает писать свою историю. Опираясь на знания прошлых поколений и внедряя инновации, ее коллектив приближается к разгадке тайн самого сложного органа – мозга человека. *



¹ Международный медицинский центр лечения головных болей «Европа – Азия», Екатеринбург

² Уральский государственный медицинский университет

³ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина

Обратимый субъективный когнитивный дефицит у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью

Я.А. Князева^{1,2}, Д.В. Гилев³, Е.Р. Лебедева, д.м.н., проф.^{1,2}

Адрес для переписки: Яна Алексеевна Князева, neuro_k@mail.ru

Для цитирования: Князева Я.А., Гилев Д.В., Лебедева Е.Р. Обратимый субъективный когнитивный дефицит у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (5): 22–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-5-22-28

Актуальность. Одним из факторов, утяжеляющих течение и лечение лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ), считается субъективный когнитивный дефицит (СКД), который потенциально может быть обратимым и регрессировать после лечения, но ранее это не исследовалось.

Цель – проанализировать встречаемость СКД у пациентов с ЛИГБ до и после лечения головной боли и выявить факторы, ассоциированные с его развитием.

Материал и методы. Проспективное исследование включило 171 пациента с ЛИГБ и 173 пациентов без ЛИГБ. В ходе обследования одновременно проводилось профессиональное полуструктурированное интервью и использовался опросник субъективного когнитивного дефицита PDQ-20. После лечения (не ранее 12 месяцев после первого интервью) у пациентов обеих групп повторно оценивали наличие СКД.

Результаты. До начала лечения СКД отмечался у 130 (76,0%) пациентов с ЛИГБ и 92 (53,2%) пациентов без ЛИГБ ($p < 0,001$; отношение шансов (ОШ) 2,8; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,8–4,8). Факторы, ассоциированные с наличием СКД у пациентов с ЛИГБ, включали: прием двух и более любых препаратов для купирования головной боли в день в течение ≥ 10 дней в месяц (59,2%; $p = 0,02$; ОШ 1,9; 95% ДИ 1,1–3,2), прием обезболивающих препаратов ночью (55,4%; $p < 0,001$; ОШ 3,3; 95% ДИ 1,9–5,9) и ночные головные боли (66,2%; $p < 0,001$; ОШ 2,8; 95% ДИ 1,6–4,8). После лечения СКД регрессировал у 97,3% пациентов с ЛИГБ и 98,5% пациентов без ЛИГБ. При этом ЛИГБ отсутствовала у 86,3% человек, частота возникновения головных болей снизилась до < 15 дней в месяц у 86,3% ($p < 0,001$; ОШ 0,4; 95% ДИ 0,3–0,7), частота приема обезболивающих препаратов – до < 10 дней в месяц у 86,3% ($p < 0,001$; ОШ 11,4; 95% ДИ 5,8–22,5). Отсутствие приема препаратов ночью зарегистрировано у 89,0% ($p < 0,001$; ОШ 10,9; 95% ДИ 4,9–24,1), ночных головных болей – у 87,7% ($p < 0,001$; ОШ 15,8; 95% ДИ 7,3–34,2). Таким образом, лечение ЛИГБ, проведенное в соответствии с международными и отечественными рекомендациями, ассоциировано с регрессом СКД.

Выводы. Впервые показано, что СКД может быть обратимым состоянием, регрессирующим на фоне адекватного лечения ЛИГБ, снижения частоты возникновения головных болей, использования обезболивающих препаратов (в том числе ночью) и купирования ночных головных болей.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированная головная боль, ЛИГБ, субъективный когнитивный дефицит, когнитивные нарушения, PDQ-20

Введение

Лекарственно-индуцированной считается головная боль, возникающая 15 и более дней в месяц на протяжении не менее трех месяцев у пациента с первичной головной болью и развивающаяся как следствие регулярного чрезмерного использования обезболивающих препаратов для купирования головной боли (не менее

10–15 дней в месяц в зависимости от класса лекарственных средств) в течение не менее трех месяцев [1]. Одним из факторов, утяжеляющих течение и лечение головной боли, является наличие когнитивных нарушений [2–8]. В предыдущем исследовании мы впервые обнаружили наличие субъективного когнитивного дефицита (СКД) у 76% пациентов с лекарственно-индуцированной



головной болью (ЛИГБ) [9]. СКД – это субъективное стойкое ощущение ухудшения когнитивных способностей, не связанное с каким-либо острым состоянием, сочетающееся с нормальным выполнением (в соответствии с возрастом и уровнем образования) стандартных тестов на выявление легких и умеренных когнитивных нарушений [10]. Для его диагностики М. Sullivan и соавт. в 1990 г. разработали опросник субъективного когнитивного дефицита (Perceived Deficits Questionnaire, PDQ). Впервые он был применен у пациентов с рассеянным склерозом для самостоятельной оценки наличия когнитивных нарушений [11]. Этот метод быстрой клинической оценки предоставляет информацию о состоянии когнитивных функций пациента [12].

Исследования СКД проводились у пациентов с мигренью, тревогой, депрессией, рассеянным склерозом, фибромиалгией, системной красной волчанкой и болезнью Альцгеймера [13–18]. Однако ранее исследований СКД до и после лечения заболеваний, способных влиять на его развитие, в том числе ЛИГБ, не выполнялось.

Цель – проанализировать встречаемость СКД у пациентов с ЛИГБ до и после лечения головной боли и выявить факторы, ассоциированные с его развитием.

Материал и методы

Перспективное исследование по типу «случай – контроль» проводилось на базе Международного центра лечения головных болей «Европа – Азия» (Екатеринбург) с марта 2021 г. по ноябрь 2025 г. Пациенты исследуемых групп (с ЛИГБ и без ЛИГБ) были сопоставимы по половозрастным характеристикам и обследовались параллельно.

Критерии включения:

- возраст 18 лет и старше;
- наличие ЛИГБ в основной группе и отсутствие – в контрольной;
- отсутствие нарушений речи, наркотической и алкогольной зависимости, тяжелых неврологических заболеваний в анамнезе (тяжелая черепно-мозговая травма, опухоли, операции на головном мозге, демиелинизирующие заболевания, эпилепсия, энцефалит, менингит, деменция);
- способность отвечать на вопросы интервью;
- согласие на дополнительные исследования (магнитно-резонансная томография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и другие) и консультации специалистов по показаниям.

Критерии невключения: основная жалоба – не головная боль, а боль иной локализации; отсутствие у пациента времени на интервью.

Критерии исключения: выявление вторичных видов головной боли после дополнительных обследований; невыполнение пациентом рекомендуемых дополнительных обследований.

СКД диагностировали при наличии ≥ 40 баллов по опроснику PDQ-20 [14]. Объективные исследования нарушений памяти с использованием других шкал и опросников не выполнялись.

Интервью пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ проводил невролог во время первой консультации, до лечения, а также в течение недели после консультации (телефонный разговор для уточнения дополнительной информации). Кроме того, пациенты обеих групп были проинтервьюированы в процессе динамического наблюдения после лечения, не ранее чем через 12 месяцев после первого интервью. Лечение проводилось в соответствии с международными и отечественными рекомендациями [19, 20] в течение 6–12 месяцев. Средний период наблюдения составил 29,3 месяца.

До и после лечения оценивали частоту возникновения головной боли, частоту использования препаратов для купирования головной боли в течение трех месяцев перед интервью, обезболивающих препаратов ночью, наличие ночных головных болей, а также СКД по шкале PDQ-20.

После первой консультации пациенты с ЛИГБ в зависимости от наличия СКД были разделены на две подгруппы, в которых оценивались факторы, ассоциированные с его наличием. Речь идет о демографических и коморбидных факторах, а также характеристике головных болей и приеме обезболивающих препаратов. Анализировалось влияние стресса, генерализованного тревожного и депрессивного расстройства, хронической инсомнии, COVID-19 в анамнезе и низкого уровня физической активности (≤ 3 часов интенсивной физической нагрузки в неделю).

Диагнозы головной боли установлены в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головных болей 3-го пересмотра [1]. Для диагностики хронической инсомнии использовалась Международная классификация расстройств сна (3-е издание, 2014 г.) [21], для диагностики тревожно-депрессивных расстройств – Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Работа одобрена этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 5 от 21 мая 2021 г.). Все пациенты были проинформированы о цели исследования и подписали информированное согласие на участие в нем.

Статистический анализ

Статистический анализ осуществлялся с помощью программ Stata (версия 14.0). Для количественных переменных рассчитывались средние значения, для качественных – проценты (долевое отношение). Определялось также отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Статистически достоверные различия между частотой потенциальных факторов риска у пациентов с ЛИГБ и пациентов без нее оценивались с помощью непарного t-критерия и критерия χ^2 .

Результаты

Основную группу составил 171 пациент с ЛИГБ (средний возраст – 43,3 года, 82,3% женщин, 17,7% мужчин, 64,9% пациентов с мигренью, 35,1% пациентов с головной болью напряжения), контрольную – 173 пациента



без ЛИГБ (средний возраст – 42,2 года, 76,1% женщин, 23,9% мужчин, 57,8% пациентов с мигренью, 42,2% пациентов с головной болью напряжения). Уровень образования в обеих группах не имел статистически значимых различий: начальное/основное общее образование имели 4,7% пациентов с ЛИГБ и 4,0% без ЛИГБ, среднее и среднее специальное – 29,8 и 22,5%, высшее и неоконченное высшее – 65,5 и 74,0% пациентов соответственно. Лидирующим диагнозом среди пациентов с ЛИГБ была хроническая мигрень – 53,2% ($p < 0,001$; ОШ 5,9; 95% ДИ 3,6–9,8), среди пациентов без ЛИГБ – эпизодическая мигрень, 52,6% ($p < 0,001$; ОШ 0,3; 95% ДИ 0,2–0,4). Пациенты основной и контрольной групп для купирования приступа головной боли использовали следующие лекарственные средства: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – 147 (86,0%) и 140 (80,9%) ($p = 0,2$), триптаны – 63 (36,8%) и 46 (26,6%) ($p = 0,04$; ОШ 1,6; 95% ДИ 1,02–2,6), НПВП и триптаны – 39 (22,8%) и 31 (17,9%) ($p = 0,3$) соответственно.

СКД имели 130 (76,0%) пациентов основной группы и 92 (53,2%) пациента – контрольной ($p < 0,001$; ОШ 2,8; 95% ДИ 1,8–4,8). Факторы, ассоциированные с наличием СКД у пациентов с ЛИГБ, представлены в табл. 1. Они включали: прием двух и более доз любых препаратов для купирования головной боли в день в течение ≥ 10 дней в месяц (59,2 и 43,5% соответственно; $p = 0,02$; ОШ 1,9; 95% ДИ 1,1–3,2); прием обезболивающих препаратов ночью (55,4 и 27,2%; $p < 0,001$; ОШ 3,3; 95% ДИ 1,9–5,9)

и ночные головные боли (66,2 и 41,3% соответственно; $p < 0,001$; ОШ 2,8; 95% ДИ 1,6–4,8).

Результаты динамического наблюдения пациентов с ЛИГБ и без ЛИГБ до и после лечения, а также частота выявления СКД до и после лечения представлены в табл. 2.

После лечения СКД зафиксирован у 2 (2,7%) пациентов основной группы и 1 (1,5%) пациента – контрольной. На момент последнего интервью после лечения головная боль отсутствовала у 86,3% пациентов основной группы. При этом снижение частоты головной боли до одного-двух дней в месяц зарегистрировано у 41,1% пациентов. До начала лечения пациенты основной группы чаще, чем пациенты контрольной группы, принимали обезболивающие препараты для купирования приступа (≥ 15 дней в месяц): 38,6 и 5,2% соответственно ($p < 0,001$; ОШ 11,5; 95% ДИ 5,5–24,0). После лечения данный показатель в группах составил 2,7 и 1,5% соответственно ($p = 0,6$). До лечения жалобы на ночные головные боли предъявляли 69,0% пациентов основной группы, после лечения – 12,3%. Доля пациентов, принимающих любые обезболивающие препараты для купирования головной боли ночью, после лечения уменьшилась с 57,3 до 11,0%. Таким образом, качественное лечение ЛИГБ, проведенное в соответствии с международными [19] и отечественными рекомендациями [20], показало возможность регресса СКД при устранении таких факторов, как прием обезболивающих препаратов ≥ 10 дней в месяц, прием любых обезболивающих препаратов для

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с СКД при наличии и отсутствии ЛИГБ, абс. (%)

Клинические характеристики	Пациенты с ЛИГБ и СКД (n = 130)	Пациенты без ЛИГБ с СКД	p; ОШ; 95% ДИ
Средний возраст, лет	43,3	42,2	0,9
Женщины	107 (82,3)	70 (76,1)	0,3
Средний возраст начала головной боли, лет	19,9	24,1	0,3
Средняя продолжительность головной боли с момента начала, лет	20,9	19,1	0,9
<i>Доза и частота приема обезболивающих препаратов</i>			
1 доза в день	53 (40,8)	52 (56,5)	0,02; 0,5; 0,3–0,9
≥ 2 доз в день ≥ 10 дней в месяц	77 (59,2)	40 (43,5)	0,02; 1,9; 1,1–3,2
Ночной прием обезболивающих средств	72 (55,4)	25 (27,2)	$< 0,001$; 3,3; 1,9–5,9
Ночная головная боль	86 (66,2)	38 (41,3)	$< 0,001$; 2,8; 1,6–4,8
<i>Коморбидные факторы</i>			
Стресс перед учащением головной боли	74 (56,9)	47 (51,1)	0,4
Генерализованное тревожное расстройство	60 (46,2)	37 (40,2)	0,4
Депрессивное расстройство	35 (26,9)	25 (27,2)	0,9
Хроническая инсомния	84 (64)	49 (53)	0,09
COVID-19 в анамнезе	57 (43,8)	44 (47,8)	0,6
Низкий уровень физической активности (≤ 3 часов интенсивной физической нагрузки в неделю)	47 (36,2)	35 (38,0)	0,8



Таблица 2. Результаты динамического наблюдения до и после лечения, абс. (%)

Клинические характеристики	До лечения			После лечения		
	пациенты с ЛИГБ (n = 171)	пациенты без ЛИГБ (n = 173)	p; ОШ; 95% ДИ	пациенты с ЛИГБ (n = 73)	пациенты без ЛИГБ (n = 68)	p; ОШ; 95% ДИ
Наличие СКД	130 (76,0)	92 (53,2)	< 0,001; 2,8; 1,8–4,4	2 (2,7)	1 (1,5)	0,6
Прием любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ночью	98 (57,3)	39 (22,5)	< 0,001; 4,6; 2,9–7,3	8 (11,0)	6 (8,8)	0,7
Ночные головные боли	118 (69,0)	64 (37,0)	< 0,001; 3,8; 2,4–5,9	9 (12,3)	8 (11,8)	0,9
Головная боль менее 15 дней в месяц в течение 3 месяцев перед консультацией	44 (25,7)	102 (59)	< 0,001; 0,2; 0,1–0,4	63 (86,3)	59 (86,8)	0,9
<i>Частота головной боли в течение 3 месяцев перед консультацией</i>						
1–2 дня в месяц	0 (0)	19 (11,0)	< 0,001	30 (41,1)	46 (67,6)	0,002; 0,3; 0,2–0,7
1 день в неделю	0 (0)	20 (11,6)	< 0,001	16 (21,9)	9 (13,2)	0,2
2–3 дня в неделю	10 (5,8)	31 (17,9)	< 0,001; 0,3; 0,1–0,6	12 (16,4)	4 (5,9)	0,06
3–4 дня в неделю	34 (19,9)	32 (18,5)	0,8	5 (6,8)	2 (2,9)	0,3
4 дня в неделю	41 (24,0)	16 (9,2)	< 0,001; 3,1; 1,7–5,8	2 (2,7)	2 (2,9)	0,9
5–6 дней в неделю	48 (28,1)	28 (16,2)	0,01; 2,0; 1,2–3,4	1 (1,4)	2 (2,9)	0,5
Ежедневно	38 (22,2)	27 (15,6)	0,1	7 (9,6)	3 (4,4)	0,2
<i>Частота приема обезболивающих средств в течение 3 месяцев перед консультацией</i>						
1 день в неделю	0 (0)	32 (18,5)	< 0,001	13 (17,8)	11 (16,2)	0,8
2 дня в неделю	12 (7,0)	39 (22,5)	< 0,001; 0,3; 0,1–0,5	10 (13,7)	1 (1,5)	0,007; 10,6; 1,3–85,5
3 дня в неделю	61 (35,7)	13 (7,5)	< 0,001; 6,8; 3,6–13,0	4 (5,5)	0 (0)	0,1
> 15 дней в месяц	66 (38,6)	9 (5,2)	< 0,001; 11,5; 5,5–24,0	2 (2,7)	1 (1,5)	0,6
Ежедневно	32 (18,7)	0 (0)	< 0,001	4 (5,5)	0 (0)	0,1
Не принимает	0 (0)	17 (9,8)	< 0,001	4 (5,5)	17 (25,0)	0,001; 0,2; 0,06–0,6

купирования головной боли ночью, наличие ночных головных болей, снижение частоты возникновения головной боли до < 15 дней в месяц.

Обсуждение

Наше исследование впервые показало, что СКД является фактором, ассоциированным с ЛИГБ, и может быть обратимым при адекватном лечении.

Потенциальные механизмы развития СКД у пациентов с ЛИГБ ассоциированы с негативным воздействием

высокой частоты головной боли, ночной головной боли, чрезмерным приемом обезболивающих препаратов (в том числе ночью) и их влиянием на когнитивные функции. Наше исследование продемонстрировало, что на развитие СКД может влиять прием двух и более доз в день любых обезболивающих препаратов для купирования головной боли ≥ 10 дней в месяц.

В исследовании Y. Xiang и соавт. с участием пациентов с ЛИГБ показана взаимосвязь поражения белого вещества головного мозга и когнитивных нарушений,



которые оценивались по Монреальской шкале [2]. Установлено, что продолжительность ЛИГБ и количество дней с головной болью в месяц служат значимыми предикторами когнитивных нарушений у пациентов данной группы. В нашем исследовании у пациентов с ЛИГБ в отличие от пациентов без ЛИГБ часто продолжительность головной боли превышала три года. При этом они имели высокую частоту возникновения головной боли (не менее 15 дней в месяц). Как следствие – избыточный прием препаратов для купирования приступов головной боли, в том числе ночью, и развитие СКД.

Используемые препараты для купирования головной боли, в частности НПВП, могут приводить к нарушению когнитивных функций [22]. Кроме того, прием НПВП (ибупрофен, диклофенак, пироксикам) нередко ассоциируется с развитием нарушений сна и депрессии [23]. Точные механизмы, ответственные за формирование данных нежелательных явлений НПВП, до конца не изучены, но могут быть обусловлены ингибированием простагландинов в центральной нервной системе, проникновением препаратов через гематоэнцефалический барьер, изменением активности нейромедиаторов и развитием гиперчувствительности на фоне регулярного приема НПВП [23]. Показано, что ибупрофен также задерживает наступление глубоких стадий сна за счет подавления уровня мелатонина [23]. Однако в другом исследовании влияния НПВП на когнитивные функции у пациентов с хронической мигренью не выявлено [24]. Пациенты с ЛИГБ могут принимать несколько препаратов для купирования головной боли, например НПВП и триптаны. Взаимодействие препаратов и их взаимное влияние, в том числе на когнитивные функции, требуют дальнейшего изучения [25].

Ночная головная боль вызывает проблемы со сном, включая его фрагментацию, аномальную продолжительность. Это связано с повышенным риском снижения когнитивных функций и деменции [26]. Механизмы, влияющие на это, включают нейровоспаление, нейродегенерацию и циркадианную десинхронизацию [26].

В настоящем исследовании хроническая мигрень была преобладающим диагнозом у пациентов с ЛИГБ. Жалобы на нарушение памяти, внимания, скорости обработки информации, затруднения при планировании и субъективный когнитивный дефицит часто встречаются у пациентов с хронической мигренью [4, 27]. Они могут быть следствием нейрохимических, электрических и атрофических изменений в зонах мозга, отвечающих за контроль боли и обеспечение когнитивных функций, аналогично процессам, происходящим в головном мозге при длительной депрессии [28]. Поскольку пациенты с хронической мигренью и другими типами хронической боли часто страдают депрессией, предполагается, что когнитивные нарушения у них вызваны ее наличием. Однако в нашем исследовании не установлено влияния тревожно-депрессивных расстройств на развитие СКД. Определенный вклад в нарушение когнитивных функций вносят изменения нервной системы на фоне хронической боли [4]. Предполагается, что когнитивные изменения во время приступа

мигрени вызваны обратимой дисфункцией мозга на фоне центральной сенситизации. В результате происходят нейропластические изменения в областях мозга, отвечающих за анализ болевых и неболевых сигналов (снижение объема серого вещества дорсолатеральной префронтальной коры) [29–31]. По мере формирования хронической центральной сенситизации когнитивные нарушения становятся постоянными и сохраняются в межприступном периоде [28]. Таким образом, нарушения в ноци- и антиноцицептивных системах у пациентов с мигренью могут служить субстратом для формирования когнитивных нарушений.

Нейроэндокринная дисфункция способна влиять на развитие когнитивных нарушений. Показано, что у пациентов с хронической головной болью нарушения когнитивных способностей связаны с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем, а также системы «гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа» [3]. Высокий уровень адренокортикотропного гормона ассоциируется с ухудшением общих когнитивных способностей и скорости мышления, а повышенный уровень тиреотропного гормона в сочетании с повышенным уровнем гонадотропин-рилизинг-гормона – с нарушением работы многозадачных систем. Повышенный уровень кортикотропин-рилизинг-гормона и кортизола, а также высокий уровень тиреотропин-рилизинг-гормона отрицательно влияют на продолжительность боли, качество сна и настроение [3]. Эти эффекты могут объясняться прямым влиянием уровня гормонов на когнитивные функции или косвенным влиянием на структуры мозга, связанные с познанием (префронтальная кора головного мозга и гиппокамп) [3].

Как показало наше исследование, субъективный когнитивный дефицит может быть обратимым состоянием при ЛИГБ и регрессирует после ее лечения. Хотя исследования СКД до и после лечения не проводились ранее, имеются работы, подтверждающие возможность регресса когнитивных нарушений при других состояниях, например после отмены или снижения дозы антихолинергических препаратов и вальпроевой кислоты, после лечения синдрома Кушинга и ряда других состояний [32, 33]. Кроме того, в одном исследовании регресс когнитивных нарушений выявлен через три месяца после лечения хронической мигрени [34]. Это свидетельствует о необходимости оценки когнитивных функций и их контроля до, в процессе и после лечения в целях профилактики и своевременной коррекции.

Заключение

Субъективный когнитивный дефицит у пациентов с ЛИГБ является многофакторным состоянием, связанным с избыточным использованием обезболивающих препаратов на фоне хронической головной боли и ассоциированных с ними факторов. Как показали результаты нашего исследования, СКД может быть обратимым состоянием, регрессирующим на фоне адекватного лечения ЛИГБ, снижения частоты возникновения головной боли и использования обезболивающих препаратов



(в том числе ночью), купирования ночной головной боли. Это указывает на ведущую роль хронической головной боли и избыточного использования обезболивающих препаратов в генезе СКД у пациентов с ЛИГБ. Рекомендации по практическому использованию полученных результатов сводятся к следующему.

1. Необходимы своевременная оценка частоты возникновения головной боли и контроль использования обезболивающих препаратов со стороны врача и самого пациента, а также раннее назначение профилактического лечения.
2. Нужно выявлять ситуации, когда недостаточно эффективное профилактическое лечение (из-за неадекватной подобранной дозы или недостаточной продолжительности лечения) приводит к избыточному применению средств для

купирования приступов головной боли (чаще, чем два дня в неделю).

3. Профилактическое лечение головной боли при длительном проведении способно не только снизить частоту головной боли, но и улучшить когнитивные функции.
4. Важно оценивать риск когнитивных нарушений при назначении фармакологического лечения для купирования головной боли. У всех пациентов, в том числе молодого и трудоспособного возраста, целесообразно оценивать когнитивные функции, в частности с использованием опросника PDQ-20 [11, 13, 14]. Кроме того, необходимо разъяснять пациентам опасность чрезмерного использования обезболивающих препаратов и их негативное влияние на когнитивные функции. *

Авторы заявляют об отсутствии финансирования и конфликта интересов.

Литература

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38 (1): 1–211.
2. Xiang Y, Chen S, Lin H., et al. Cognitive function and white matter lesions in medication-overuse headache. J. Pain Res. 2021; 14: 1845–1853.
3. Qu P, Yu J.X., Xia L., Chen G.H. Cognitive performance and the alteration of neuroendocrine hormones in chronic tension-type headache. Pain Pract. 2018; 18 (1): 8–17.
4. Latysheva N., Filatova E., Osipova V., Danilov A.B. Cognitive impairment in chronic migraine: a cross-sectional study in a clinic-based sample. Arq. Neuropsiquiatr. 2020; 78 (3): 133–138.
5. Meyer J.S., Thornby J., Crawford K., Rauch G.M. Reversible cognitive decline accompanies migraine and cluster headaches. Headache. 2000; 40 (8): 638–646.
6. Quintela E., Castillo J., Munoz P., Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. Cephalalgia. 2006; 26 (9): 1051–1060.
7. Costa A., Sansalone A., Squillace A., et al. Self-referred cognitive impairment in migraine patients. J. Headache Pain. 2015; 16 (Suppl. 1): A149.
8. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Коберская Н.Н. и др. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. Неврологический журнал. 2017; 22 (4): 198–204.
9. Князева Я.А., Гилев Д.В., Осипова В.В., Лебедева Е.Р. Демографические и коморбидные факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной головной боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024; 16 (1S): 12–18.
10. Jessen F, Amariglio R.E., van Boxtel M., et al.; Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2014; 10 (6): 844–852.
11. Sullivan M.J., Edgley K., Dehoux E. A survey of multiple sclerosis, part 1: perceived cognitive problems and compensatory strategy use. Can. J. Rehabil. 1990; 4: 99–105.
12. Henneghan A., Stuijbergen A., Becker H., et al. Perceived cognitive deficits in a sample of persons living with multiple sclerosis. J. Neurosci. Nurs. 2017; 49 (5): 274–279.
13. Fernandes C., Dapkute A., Watson E., et al.; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Migraine and cognitive dysfunction: a narrative review. J. Headache Pain. 2024; 25 (1): 221.
14. Lam R.W., Lamy F.X., Danchenko N., et al. Psychometric validation of the Perceived Deficits Questionnaire-Depression (PDQ-D) instrument in US and UK respondents with major depressive disorder. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2018; 14: 2861–2877.
15. Strober L.B., Binder A., Nikelshpur O.M., et al. The Perceived Deficits Questionnaire: perception, deficit, or distress? Int. J. MS Care. 2016; 18 (4): 183–190.
16. Lv Q, Li X., Zhang Y., et al. Sex differences in subjective cognitive impairment and clinical correlates in Chinese patients with subthreshold depression. Biol. Sex Differ. 2023; 14 (1): 6.
17. Elgueta-Aguilera N., Guede-Rojas F., Mendoza C., et al. Self-perceived cognitive function and neuropsychological performance in women with fibromyalgia. Rev. Med. Chil. 2022; 150 (11): 1450–1457.
18. Vogel A., Bhattacharya S., Larsen J.L., Jacobsen S. Do subjective cognitive complaints correlate with cognitive impairment in systemic lupus erythematosus? A Danish outpatient study. Lupus. 2011; 20 (1): 35–43.
19. Diener H.C., Antonaci F., Braschinsky M., et al. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. Eur. J. Neurol. 2020; 7 (7): 1102–1116.
20. Табеева Г.Р., Осипова В.В., Филатова Е.Г. и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022; 14 (1): 4–13.
21. Sateia M.J. International classification of sleep disorders – third edition: highlights and modifications. Chest. 2014; 146 (5): 1387–1394.



22. Reimers A., Odin P., Ljung H. Drug-induced cognitive impairment. *Drug Saf.* 2025; 48 (4): 339–361.
23. Buciuman C.A., Dobrea C.M., Butuca A., et al. Pharmacovigilance insights into ibuprofen's neuropsychiatric safety: a retrospective analysis of EudraVigilance reports. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025; 18 (9): 1301.
24. Cai X., Xu X., Zhang A., et al. Cognitive decline in chronic migraine with nonsteroid anti-inflammation drug overuse: a cross-sectional study. *Pain Res. Manag.* 2019; 2019: 7307198.
25. Russo M., De Rosa M.A., Calisi D., et al. Migraine pharmacological treatment and cognitive impairment: risks and benefits. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (19): 11418.
26. Bergamo G., Liguori C. Are sleep disturbances modifiable risk factors for mild cognitive impairment and dementia? A systematic review of large studies. *Sleep Breath.* 2025; 29 (4): 269.
27. Ferreira K.S., Teixeira C.T., Cáfaro C., et al. Chronic migraine patients show cognitive impairment in an extended neuropsychological assessment. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2018; 76 (9): 582–587.
28. Латышева Н.В., Филатова Е.Г., Осипова Д.В. Нарушения памяти и внимания у пациентов с хронической мигренью. Нервно-мышечные болезни. 2018; 8 (2): 10–16.
29. Moriarty O., McGuire B.E., Finn D.P. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog. Neurobiol.* 2011; 93 (3): 385–404.
30. Apkarian A.V., Baliki M.N., Farmer M.A. Predicting transition to chronic pain. *Curr. Opin. Neurol.* 2013; 26 (4): 360–367.
31. Tsai C.L., Chou K.H., Lee P.L., et al. Shared alterations in hippocampal structural covariance in subjective cognitive decline and migraine. *Front. Aging Neurosci.* 2023; 15: 1191991.
32. Alsukhni R.A., Johnson J., Nashef L. Valproate-induced reversible cognitive decline presenting as dementia and associated clinical features: a literature review. *Seizure.* 2023; 111: 45–50.
33. Brzozowska M.M., Kepreotis S., Tsang F., Fuentes-Patarroyo S.X. Improvement in cognitive impairment following the successful treatment of endogenous Cushing's syndrome – a case report and literature review. *BMC Endocr. Disord.* 2019; 19 (1): 68.
34. González-Mingot C., Gil-Sánchez A., Canudes-Solans M., et al. Preventive treatment can reverse cognitive impairment in chronic migraine J. *Headache Pain.* 2022; 23 (1): 121.

Reversible Subjective Cognitive Deficit in Patients with Medication Overuse Headache

YA.A. Knyazeva^{1,2}, D.V. Gilev³, E.R. Lebedeva, PhD, Prof.^{1,2}

¹ International Medical Headache Center 'Europe-Asia', Yekaterinburg

² Ural State Medical University

³ Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin

Contact person: Yana A. Knyazeva, neuro_k@mail.ru

Relevance. One of the factors aggravating the course and treatment of medication-overuse headache (MOH) may be the presence of subjective cognitive deficit, which could potentially be reversible and regress after treatment, but this has not been studied previously.

The purpose of this study is to analyze the occurrence of subjective cognitive deficit in patients with MOH before and after treatment of headaches and to identify factors associated with their development.

Material and methods. This prospective study included 171 patients with MOH and 173 patients without MOH, examined in parallel using a professional semi-structured interview and the perceived deficits questionnaire (PDQ-20) for evaluation of subjective cognitive deficit. After treatment (no earlier than 12 months after the first interview), patients in both groups were re-evaluated for subjective cognitive deficit.

Results. Before the start of treatment, 130 (76.0%) patients had subjective cognitive deficits among patients with MOH, 92 (53.2%) patients in the group without MOH ($p < 0.001$; OR 2.8; 95% CI 1.8–4.8). Factors associated with the presence of subjective cognitive deficits in patients with MOH included: taking ≥ 2 doses of any medications for headaches relieve per day for ≥ 10 days per month (59.2%; $p = 0.02$; OR 1.9; 95% CI 1.1–3.2); taking painkillers at night (55.4%; $p < 0.001$; OR 3.3; 95% CI 1.9–5.9) and night headaches (66.2%; $p < 0.001$; OR 2.8; 95% CI 1.6–4.8). After treatment, subjective cognitive deficits were absent in 97.3% of patients with MOH and in 98.5% of patients without MOH. At the same time, MOH was absent in 86.3%; the frequency of headaches became less than 15 days per month in 86.3% ($p < 0.001$; OR 0.4; 95% CI 0.3–0.7); taking painkillers decreased for less than 10 days per month in 86.3% ($p < 0.001$; OR 11.4; 95% CI 5.8–22.5); their nocturnal intake was absent in 89.0% ($p < 0.001$; OR 10.9; 95% CI 4.9–24.1), night headaches were absent in 87.7% ($p < 0.001$; OR 15.8; 95% CI 7.3–34.2). Thus, MOH treatment, conducted in accordance with international and Russian recommendations, is associated with regression of subjective cognitive deficit.

Conclusions. For the first time, it was found that subjective cognitive deficit can be a reversible condition that regresses against the background of adequate treatment of MOH, a decrease in the frequency of headaches and the use of painkillers (including at night) and the disappearance of night headaches.

Keywords: medication-overuse headache, MOH, perceived cognitive deficits, cognitive impairment, subjective cognitive decline, PDQ-20



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
 ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО
 НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО БОРЬБЕ С ИНСУЛЬТОМ
 СОЮЗ РЕАБИЛИТОЛОГОВ РОССИИ

8-9 ИЮНЯ
 2026 г.

Гостиница «Славянская»
 г. Москва, Пл. Евразии, д. 2

XVIII Международный конгресс

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2026

Официальный сайт конгресса
neurorehab.pro

Не является рекламой

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

ООО «МЦРК»



Антагонист NMDA-рецепторов мемантин: новые и экспериментальные данные

И.С. Преображенская, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Сергеевна Преображенская, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Преображенская И.С. Антагонист NMDA-рецепторов мемантин: новые и экспериментальные данные. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (5): 30–43.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-5-30-43

В статье проанализированы клинические и экспериментальные данные об эффективности антагониста NMDA-рецепторов мемантина, механизмы церебральной нейродегенерации и роль глутамата в ее развитии, строение и функции NMDA-рецепторов, а также различия конкурентных и неконкурентных антагонистов NMDA-рецепторов. Представлены критерии базисной симптоматической терапии деменции. Обозначены механизмы влияния мемантина на память, обучение. Приведены результаты экспериментальных и клинических исследований эффективности мемантина при синдроме дефицита внимания и гиперактивности, расстройствах спектра аутизма, умственной отсталости и задержке речевого и психического развития. Подробно рассмотрены возможности применения мемантина при болезнях, сопровождающихся расстройством поведения и зависимостями. Представлены результаты клинических и экспериментальных исследований эффективности мемантина в терапии депрессии, тревожности, биполярного, обсессивно-компульсивного расстройства, шизофрении. Оценена эффективность терапии антагонистами NMDA-рецепторов при болезни Паркинсона, болезни диффузных телец Леви, последствиях черепно-мозговой травмы, послеоперационной когнитивной дисфункции, снижения выраженности когнитивных нарушений у пациентов, получающих лучевую и химиотерапию. Проанализирован антиишемический эффект мемантина, приведены результаты клинических и экспериментальных исследований эффективности мемантина на различных моделях ишемии. Представлены результаты исследований, посвященных возможностям использования антагонистов NMDA-рецепторов в лечении дизиммунных болезней и нейропатической боли.

Ключевые слова: антагонисты NMDA-рецепторов, глутамат, обучение, память, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь диффузных телец Леви, синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства спектра аутизма, шизофрения, обсессивно-компульсивное расстройство, биполярное расстройство, депрессия, тревога, церебральная ишемия, черепно-мозговая травма, химиотерапия, лучевая терапия, нейропатическая боль, мемантин, лечение, новые данные

Одними из самых частых патологий нервной системы считаются нейродегенерации. К наиболее распространенным церебральным нейродегенерациям относят болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП). В настоящее время, согласно результатам исследований, в мире насчитывается 55 млн человек с деменцией. Прогнозируется, что к 2030 г. этот показатель возрастет до 78 млн, а к 2050 г. – до 139 млн. При этом не менее половины случаев будет составлять БА. В свою очередь БП отмечается примерно у 3% людей в возрасте старше 65 лет. При таких темпах роста церебральных нейродегенераций ожидается существенное увеличение

экономического, финансового и социального бремени, что может иметь серьезные последствия для общего качества жизни, особенно в развивающихся странах [1]. В глобальном масштабе затраты, связанные с БА, оцениваются примерно в 1 трлн долларов США в год; прогнозируется, что эта сумма увеличится из-за высокой доли стареющего населения [2]. Механизм нейродегенерации до сих пор изучен недостаточно. Так, основным звеном патогенеза БА считалось отложение β -амилоидных пептидов A β 40 и A β 42 с последующей гибелью нейронов, преимущественно структур гиппокампа и коры височных, теменных и затылочных



отделов головного мозга. Особенность распределения нейродегенеративного процесса связывалась с тем, что амилоидный белок демонстрировал более высокую скорость отложения и образования амилоидных бляшек в структурах мозга, богатых ацетилхолином: скорость амилоидогенеза потенцировалась высокой концентрацией ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы. Дополнительные исследования показали, что на скорость и развитие нейродегенерации влияют микроглиальный ответ, степень иммунного воспаления, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и сосудистые факторы риска, состояние гематоэнцефалического барьера, изменение строения тау-белка и ряд других факторов, в частности состояние глимфатической системы. Вероятно, проблема создания эффективных патогенетических препаратов связана с многофакторной природой нейродегенеративных заболеваний, поскольку каждое расстройство является результатом взаимосвязанных процессов, включающих окислительный стресс, эксайтотоксичность, нейровоспаление, генетические мутации, дисфункцию эндоплазматического ретикула, агрегацию белков и митохондриальную дисфункцию [3]. Глутамат, наиболее важный возбуждающий нейромедиатор в центральной нервной системе (ЦНС), играет решающую роль в регуляции различных метаболических путей. В физиологических условиях концентрация глутамата в синапсе тщательно регулируется и поддерживается посредством взаимодействия нейронов и астроцитов [4]. Этот гомеостаз глутамата вместе с ионным гомеостазом необходим для сохранения нормальных глутаминергических функций мозга, включая формирование синапсов и передачу сигналов, нейронную пластичность, нейротрансмиссию, обучение и память. При церебральных нейродегенерациях и ряде других заболеваний мозга этот гомеостатический баланс нарушается, что приводит к усилению глутаминергической нейротрансмиссии и, как следствие, к эксайтотоксичности. В таком случае избыток внеклеточного глутамата чрезмерно активирует N-метил-D-аспаратный (NMDA) рецептор, вызывая значительную внутриклеточную перегрузку кальцием. Избыточный вход ионов кальция внутрь нейрона в конечном счете приводит к его гибели путем либо апоптоза, либо некроза [5]. Таким образом, снижение активности глутамата, удаление его избытка из синаптической щели или снижение активности NMDA-рецепторов может быть полезно для снижения скорости нейродегенеративного процесса. NMDA-рецептор – один из ионотропных глутаматных рецепторов, осуществляющих возбуждающую нейротрансмиссию в ЦНС [6]. В состоянии покоя NMDA-рецептор, расположенный преимущественно в постсинаптическом участке нейронов, блокируется Mg^{2+} . При активации глутаматом или постсинаптической деполаризацией он становится высокопроницаемым для катионов, преимущественно ионов кальция. NMDA-рецептор делится на три субъединицы: GluN1, GluN2 и GluN3. Субъединицы GluN2 далее подразделяются на четыре подтипа

(GluN2 A–D), а GluN3 – на два (GluN3 A, B). Образующийся комплекс NMDA состоит из одного или нескольких подтипов GluN2, связанных с подтипом GluN1. Двойной агонизм NMDA-рецептора (влияние глутамата и глицина/серина) – отличительная особенность, выделяющая его среди других рецепторов. Общеизвестно, что глутамат отвечает за активацию NMDA-рецептора, а глицин или серин необходимы для контроля уровня его активности [7]. Интересно, что субъединицы GluN1 и GluN2 обладают фундаментальным структурным сходством с другими ионными каналами, активируемыми глутаматом, или ионотропными глутаматными рецепторами. Все структуры ионотропных глутаматных рецепторов классифицируются по доменам, и каждая полипептидная цепь субъединицы состоит из аминотерминального домена (ATD), домена связывания лиганда (LBD), трансмембранного домена (TMD) и карбокситерминального домена (CTD). В то же время ATD в основном отвечает за сборку и регуляцию субъединиц, CTD играет важную роль в транспорте рецептора и его закреплении на других внутриклеточных молекулах, обеспечивая оптимальное взаимодействие [8]. В центральной нервной системе субъединица GluN1 экспрессируется повсеместно на каждой стадии развития, что отличает ее от субъединицы GluN2, распределенной локально и неравномерно, особенно у взрослых людей. Подтипы GluN2B, GluN2C и GluN2D преимущественно экспрессируются в переднем мозге (кора, полосатое тело и гиппокамп), мозжечке и среднем мозге. Физиологические функции NMDA-рецепторов определяются их субъединичным составом, расположением субъединиц в ЦНС и стадиями развития мозга (от эмбриона до взрослого этапа развития). Примечательно, что недавние исследования на мышах показали снижение экспрессии и функций рецептора NMDA, а также диффузии рецептора NMDA, особенно подтипа GluN2B, с увеличением возраста экспериментальных моделей. Это явление, скорее всего, связано с прогрессирующим старением, в то время как активация экстрасинаптических рецепторов NMDA – с гибелью нейронных клеток и ускоренным возрастным снижением когнитивных функций [9]. Исследования эффективности и безопасности первых антагонистов NMDA-рецепторов показали, что лекарственные препараты данного класса обладают противосудорожными, антиишемическими, антидепрессантоподобными и анксиолитическими свойствами [10]. Несмотря на десятилетний поиск конкурентного антагониста с хорошим профилем безопасности и минимальными побочными эффектами, ни один из них не завершил клинические испытания из-за связанных с ним психотомиметических или дофаминергических побочных эффектов. Неэффективность конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов привела к переориентации исследований на неконкурентные антагонисты NMDA-рецепторов. К неконкурентным антагонистам NMDA-рецепторов относится мемантин. Первоначально разработанный



как противодиабетическое средство, гидрохлорид 1-амино-3,5-диметиламантана (мемантин) был синтезирован и запатентован компанией Eli Lilly and Company в 1968 г. Однако он оказался неэффективным в снижении уровня сахара в крови [11]. Далее был случайно обнаружен прокогнитивный эффект мемантина по аналогии с амантадином, производным которого являлся мемантин: назначение амантадина как противовирусного препарата пациенту с БП способствовало снижению выраженности двигательных симптомов, а назначение мемантина – когнитивных. Эти наблюдения побудили немецкую фармацевтическую компанию Merz подать заявку на патент (заявка подана в 1972 г., патент выдан в 1975 г.), описывающей мемантин как биологически активное вещество в ЦНС, потенциально применимое в клинической практике при неврологических расстройствах [12]. Таким образом, мемантин продемонстрировал хорошую клиническую переносимость задолго до того, как NMDA-рецепторы были идентифицированы в качестве его основной фармакологической мишени. Скорее всего, это оказалось полезным для разработки мемантина как клинически одобренного препарата, поскольку оценка его как антагониста NMDA-рецептора сопровождалась неутешительными клиническими результатами. Так, исходя из экспериментального дизайна и сходной эффективности с другим неконкурентным антагонистом NMDA-рецептора, МК-801, мемантин был ошибочно классифицирован как мощный, зависимый от активности рецептора антагонист. С тех пор обширные доклинические исследования выявили, что фармакологический механизм действия мемантина представляет собой сильный, зависящий от напряжения, но малоэффективный неконкурентный антагонизм NMDA-рецепторов. На самом деле именно слабая антагонистическая активность мемантина в отношении NMDA-рецепторов объясняет не только его активность, но и низкую частоту побочных эффектов: время пребывания в ионном канале для мемантина существенно короче по сравнению с другими неконкурентными антагонистами NMDA-рецепторов. Эффект молекулы зависит от степени активности церебрального глутамата: препарат не оказывает влияния на NMDA-рецепторы при их низкой активации, но высокоэффективен при гиперактивации. Эта благоприятная кинетика делает мемантин лучшим нейропротектором с минимальным профилем побочных эффектов [13, 14].

Предположительно терапевтическое действие мемантина связано в том числе с воздействием на рецепторы и/или ионные каналы, отличные от NMDA. Продemonстрирована чувствительность как никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, так и рецепторов 5-гидрокситриптофана (5-НТ) к мемантину. Никотиновые рецепторы представляют собой пентамерные рецепторы, широко распространенные в головном мозге, где они участвуют в процессах, связанных с вниманием и памятью. Интересно, что мемантин блокирует альфа-7-никотиновые рецепторы в нейронах гиппокампа при субмикромольных

концентрациях [15], причем подобное свойство не влияет на эффективность его применения при БА. Мемантин также блокирует никотиновые альфа-9- и альфа-10-субъединицы. Эти рецепторы в основном экспрессируются на наружных волосковых клетках внутреннего уха; соответственно, действие мемантина на рецепторы альфа-9 и альфа-10 потенциально имеет терапевтическое значение для лечения такого симптома, как шум в ушах [16]. Проведенные экспериментальные исследования показали, что введение мемантина в дозе 5 мг/кг в течение семи дней эффективно устраняет симптомы тиннитуса [17]. Сходные результаты были получены в ряде других экспериментальных исследований [18].

Нарушение дофаминергической передачи является характерной особенностью БП, лежащей в основе типичных двигательных нарушений, определяющих это заболевание. Перепрофилирование мемантина как препарата для лечения когнитивных расстройств обусловлено случайным наблюдением восстановления когнитивных функций у пациентов с БП, принимавших мемантин для купирования двигательных симптомов. Исследования эффективности мемантина при паркинсонизме показали, что он оказывает агонистическое действие на дофаминовые рецепторы D2 в терапевтически значимых концентрациях [19]. Предположительно модуляция D2 происходит в основном в полосатом теле и мезолимбическом пути, что делает мемантин прокогнитивным препаратом, потенциально снижающим выраженность депрессии, но при этом неэффективным в терапии собственно двигательных симптомов паркинсонизма. Усиление эффекта достигается за счет дополнительной блокады 5-НТ3-рецепторов. Исследования показали, что мемантин антагонизирует 5-НТ3-рецепторы с эффективностью, аналогичной его действию на NMDA-рецепторы. Возможно, это действие мемантина дополнительно способствует его терапевтической эффективности при БА за счет снижения активности миндалины с реципрокным усилением структур гиппокампа круга [19].

В настоящее время мемантин считается базисным симптоматическим препаратом для лечения деменции. Понятие базисной симптоматической терапии включает не только положительную динамику когнитивных функций на фоне лечения, но также снижение скорости прогрессии заболевания и уменьшение экономической обремененности семьи пациента и общества за счет снижения так называемых прямых и непрямых медицинских расходов (меньшее количество принимаемых пациентом препаратов, дней, которые родственники вынуждены потратить на уход за пациентом вместо работы, меньшие расходы на сиделку, частота госпитализации пациентов и т.д.). Снижение скорости прогрессирования нейродегенерации при БА может быть результатом в том числе прямого противовоспалительного действия мемантина. Показано, что мемантин регулирует активность калиевых каналов (Kir). Электрофизиологические исследования методом пэтч-кламп, проведенные



на макрофагах и микроглиальных клетках, продемонстрировали, что мемантин напрямую снижает амплитуду тока Kirg в зависимости от концентрации со значением IC50 12 мкмоль за счет уменьшения времени открытого состояния, увеличения времени закрытого состояния и замедления инактивации [20]. Экспериментальные модели оценки устойчивости к стрессу у *Caenorhabditis elegans* показали, что назначение мемантина повышает устойчивость к стрессу за счет метаболических адаптаций, включая снижение окислительного стресса и увеличение бета-окисления жирных кислот, что выявляет консервативный механизм, связывающий глутаматергическую сигнализацию со здоровым старением [21, 22].

Особый интерес вызывает влияние мемантина на обучение. Известно, что процесс восприятия зрительных образов и интеграции их в повседневную деятельность (перцептивное мышление) требует динамического обмена информацией между кортикальными областями высшего и низшего уровней. Как показали исследования, NMDA-рецепторы играют основную роль в рекуррентной обработке и установлении причинно-следственных связей на моделях животных в эксперименте. S. Noortman и соавт. оценивали влияние мемантина на обучение у человека [23]. Были выполнены два рандомизированных двойных слепых с перекрестным дизайном клинических исследования, в которых пациенты основной группы получали мемантин. Дополнительно оценивались изменения электроэнцефалограммы с целью обработки специфических признаков стимула с возрастающим уровнем сложности. Установлено, что мемантин улучшает процессы зрительного восприятия и декодирования информации (на примере треугольника Канижи), при этом эффективность существенно выше при осознанном восприятии информации испытуемым. Эти результаты показывают, что ингибирование NMDA избирательно влияет на рекуррентную обработку, особенно для объектов, на которые направлено внимание. Сходные результаты получены в отношении непосредственно стимуляции памяти и внимания на фоне терапии мемантином, правда, в экспериментах на животных [24]. Интересно, что эффект возрастал с увеличением дозы до 20 мг/кг, после чего способность испытуемых животных к обучению снижалась [25].

Исходя из результатов экспериментов, исследователи предположили, что мемантин эффективен при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Были выполнены пять клинических исследований, в трех из них были получены умеренные эффекты терапии мемантином в отношении уровня внимания, в том числе у детей [26]. У взрослых с СДВГ в небольшом проспективном открытом исследовании мемантин продемонстрировал улучшение повседневной активности, адаптации и нейропсихологических показателей [27]. Сходные результаты отмечали J. Biederman и соавт. [28] в пилотном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с СДВГ: на фоне терапии достоверно уменьшилась

импульсивность и улучшились такие параметры исполнительных функций, как планирование, контроль за исполнением программы, а также переключаемость между ее отдельными этапами.

Доказанная эффективность мемантина в терапии когнитивных нарушений взрослых способствовала проведению клинических исследований оценки его эффективности у детей в случае умственной отсталости или задержки речевого и психического развития. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 185 пациентов с синдромом Дауна оценивали влияние мемантина на когнитивные и поведенческие симптомы [29]. Примечательно, что концентрация мемантина в плазме была ниже, чем обычно наблюдается у пациентов с БА. К сожалению, достоверного влияния на когнитивные функции у пациентов с синдромом Дауна не установлено.

Выявление новых терапевтических мишеней для расстройств аутистического спектра привлекло внимание исследователей в связи с предполагаемой ролью аномальной глутаматергической передачи в патогенезе данного синдрома. Например, в модели аутизма у крыс, индуцированной вальпроевой кислотой, многократное введение мемантина в дозе 20 мг/кг в сочетании с арипипразолом частично нивелировало снижение экспрессии мозгоспецифического нейротрофического фактора (BDNF) [30]. Динамика уровня Shank2, возбуждающего постсинаптического белка, участвующего в расстройствах аутистического спектра, изучалась на мышах соответствующей линии со сниженной функцией NMDA-рецепторов и аутистическими проявлениями. Многократное введение мемантина (20 мг/кг дважды в день на протяжении двух недель) в течение 7–21 постнатального дня предотвратило временную гиподифункцию NMDA-рецепторов и аутистические поведенческие проявления [31]. Сходные результаты были получены и другими исследователями, что позволило перейти к клиническим исследованиям. G. Joshi и соавт. оценивали эффективность мемантина (15–20 мг/сут) при нарушениях социализации и поведения у взрослых пациентов с расстройством аутистического спектра [32]. Пациенты получали терапию в течение 12 недель. Лечение ассоциировалось со снижением тяжести клинических проявлений аутизма, оцениваемых как ухаживающими лицами, так и врачами. Кроме того, мемантин уменьшил выраженность симптомов СДВГ и тревожности, а также улучшал невербальную коммуникацию, исполнительные и когнитивные функции в целом (оценка проводилась методом количественного нейропсихологического тестирования с помощью автоматизированной батареи нейропсихологических тестов Кембриджа). A. Ghaleiha и соавт. проанализировали эффективность более высокой дозы мемантина (титрованной до 20 мг/сут) в качестве дополнения к рisperидону у детей с аутизмом в десятидневном плацебо-контролируемом исследовании [33]. Отмечалось достоверное улучшение поведения пациентов, в большей степени в виде



снижения раздражительности, гиперактивности, уменьшения выраженности и представленности стереотипного поведения. Сходные результаты получены и другими исследователями. Из возможных дополнительных эффектов мемантина у пациентов с расстройством спектра аутизма следует упомянуть улучшение речевой памяти [34].

Исследование эффективности мемантина у пациентов с расстройством поведения выполнялось на моделях ряда заболеваний. Так, клиническое применение мемантина (20 мг/сут в течение 26 недель) изучалось у 81 пациента с лобно-височной дегенерацией (ЛВД) в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [35]. Полученные результаты не показали влияния мемантина на изменение поведения. В то же время в исследовании P. Li и соавт. продемонстрировано улучшение поведения, в основном за счет уменьшения выраженности такого симптома, как возбуждение [36]. Примечательно, что выраженность эффекта была больше у пациентов с деменцией средней и тяжелой степени, что наряду с гетерогенностью ЛВД частично объясняет противоречивые результаты клинических исследований эффективности при данном заболевании.

Предположение об эффективности мемантина в качестве дополнительной терапии шизофрении основано на результатах лабораторных исследований, которые продемонстрировали снижение глутаматергической таламокортикальной передачи при его применении на соответствующих моделях. Полученные экспериментальные данные позволили перейти к клиническим исследованиям. Так, предположительная эффективность мемантина была оценена у 64 пациентов с шизофренией в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Показано, что добавление мемантина к схеме терапии шизофрении значительно улучшает повседневное функционирование и качество жизни пациентов [37]. Сходные результаты в виде улучшения поведения пациентов получены при дополнительном применении мемантина вместе с рисперидоном. В экспериментальном исследовании влияния шести- или 24-недельного курса мемантина (10 мг дважды в день) в качестве дополнительного лечения к рисперидону на когнитивные функции и негативные симптомы у 23 пациентов с острой или хронической шизофренией наблюдались нейропротекторные эффекты и улучшение когнитивных функций по сравнению с группой плацебо-контроля. У пациентов основной группы на фоне терапии отмечались более высокие результаты в тестах на уровень внимания, решение логических задач, вербальное обучение и гибкость психических процессов [38]. Сходные результаты получены и в других клинических исследованиях, в которых мемантин применяли как дополнительное средство вместе с препаратами стандартной антипсихотической терапии. Выполнено около десяти двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, что позволяет обоснованно предполагать возможность применения мемантина у пациентов с шизофренией

в качестве дополнительного средства для улучшения поведенческих и когнитивных функций.

В экспериментальных моделях обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) отмечалось положительное влияние мемантина на поведение без снижения повседневной активности [39]. Последующие клинические исследования дали противоречивые результаты, но метаанализ показал, что мемантин в дозе 20 мг/сут эффективен в качестве дополнительного средства к препаратам первой линии для лечения ОКР у пациентов со средней и тяжелой выраженностью клинических проявлений [40].

Значительное количество исследований эффективности мемантина посвящено его потенциальному применению в терапии зависимостей. Так, в модели хронического воздействия алкоголя на крыс (28 последовательных дней воздействия алкоголя (20%) и шесть часов абстиненции) мемантин (4 мг/кг) ингибировал вызванное алкоголем фосфорилирование пути NR1 – CaMKII – ERK в префронтальной коре [41]. Положительное влияние мемантина на симптомы зависимого поведения, а также его прокогнитивный эффект показаны в ряде экспериментов на животных. В целом мемантин нарушал ассоциацию наркотика со стимулом, что препятствовало развитию зависимого поведения. Сходные результаты получены на моделях расстройства пищевого поведения [42] и никотиновой зависимости [43].

В клинических исследованиях мемантин с постепенным увеличением дозы до 20 мг в день повышал эффективность налтрексона в отношении подавления тяги к алкоголю в рандомизированном перекрестном исследовании II фазы с участием 56 пациентов, злоупотреблявших алкоголем и имевших семейный анамнез алкоголизма [44]. Интересно, что эффект мемантина сохранялся и после прекращения лечения. Мемантин (15 или 30 мг/сут) был протестирован в 13-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в качестве дополнения к бупренорфину/наллоксону у 80 молодых взрослых с опиоидной зависимостью [45]. Показано, что лечение мемантином в дозе 30 мг/сут снижает вероятность рецидива после прекращения приема бупренорфина и уменьшает потребление опиоидов в течение последних двух недель. Оценка эффективности применения мемантина у пациентов с компульсивным покупательским расстройством показала, что мемантин в дозе от 10 до 30 мг/сут уменьшает выраженность импульсивности и расстройства поведения [46]. Сходные результаты получены у пациентов с трихотилломанией [47] и клептоманией [48].

Оценка влияния мемантина на выраженность тревожности показала, что в экспериментальной модели посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) мемантин в дозе 5 мг/кг способствует забыванию травматических воспоминаний и улучшает поведение [49]. В небольшом 12-недельном открытом исследовании эффективности и безопасности у женщин с ПТСР добавление мемантина в дозе от 5 до 20 мг в день к текущей терапии способствовало



значительному уменьшению симптомов [50]. Аналогично у 26 ветеранов войны с ПТСР и когнитивными нарушениями мемантин (от 5 до 20 мг/сут) значительно улучшил когнитивные функции и уменьшил симптомы тревожности [51].

В ряде клинических исследований оценивали эффективность мемантина у пациентов с биполярным расстройством и депрессией. Эффективность мемантина сравнивали с таковой плацебо в качестве дополнительного лечения к вальпроату натрия в терапии остро возникших симптомов у 70 пожилых пациентов (старше 60 лет) с биполярным расстройством, госпитализированных по поводу мании [52]. Через четыре и восемь недель лечения показатель мании значительно снизился как в группе мемантина, так и в группе плацебо ($p < 0,001$). При этом положительная динамика была достоверно выше у пациентов на фоне лечения мемантином ($p = 0,038$). Результаты рандомизированного двойного слепого исследования эффективности мемантина как дополнительного средства в сочетании с ламотриджином у пациентов с депрессивной фазой биполярного расстройства показали тенденцию к улучшению состояния пациентов основной группы по сравнению с пациентами группы плацебо в течение первых четырех недель лечения ($p = 0,007$) [53]. Следует отметить, что в данном исследовании доза мемантина варьировала от 5 до 20 мг и часто не достигала терапевтических значений, что представляется важным с учетом его дозозависимого эффекта, который наблюдается практически во всех экспериментальных и клинических исследованиях.

S.Y. Lee и соавт. оценивали потенциальное влияние мемантина в качестве добавленного к вальпроату препарата на выраженность симптомов депрессии у пациентов с биполярным расстройством II типа в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [54]. Проведенное исследование показало, что сильное положительное влияние мемантина на симптомы депрессии (оценка по шкале депрессии Гамильтона) отмечается у пациентов – носителей генотипа BDNF 66Met по сравнению с носителями BDNF Val66. В дальнейшем 12-недельном рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с биполярным расстройством S.Y. Lee и соавт. [55] проанализировали, является ли комбинация препаратов с противовоспалительным и нейротрофическим действием более эффективной, чем только стабилизатор настроения, в улучшении клинических симптомов, уровня BDNF в плазме, уровня цитокинов и метаболических показателей. В качестве модели был использован мемантин в сочетании с декстрометорфаном и вальпроатом. Исследование показало, что комбинация низких доз мемантина в качестве дополнения к терапии вальпроатом снижает симптомы депрессии и повышает уровень BDNF в плазме по сравнению с плацебо. Ни мемантин, ни декстрометорфан в отдельности не были эффективны. Таким образом, проведенное исследование затронуло еще один вопрос: влияет ли мемантин на эмоциональные и поведенческие

симптомы путем регуляции системы глутамата, или его действие базируется на подавлении иммунного церебрального воспаления, что было ранее неоднократно продемонстрировано на моделях нейродегенерации? Впоследствии другой группой авторов были выполнены два 12-недельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования с участием 325 пациентов с биполярным расстройством II типа. Оценивалась эффективность мемантина в дозе 5 мг/сут. Исследование показало, что мемантин в небольшой дозе оказывает несомненное воздействие на выраженность церебрального иммунного воспаления (снижение уровня фактора некроза опухоли (ФНО) альфа в плазме), но не влияет на выраженность когнитивных нарушений. У пожилых пациентов в отличие от молодых даже при такой невысокой дозе мемантина отмечается существенный прокогнитивный эффект в виде увеличения времени реакции, точности решения поставленных задач и уменьшения количества ошибок в тестах на непрерывную производительность [56].

Влияние терапии мемантином на симптомы депрессии оценивали у 57 пожилых пациентов в восьминедельном плацебо-контролируемом исследовании [57]. Все пациенты получали эсциталопрам, пациенты основной группы – мемантин 20 мг/сут. Исследование не продемонстрировало достоверной динамики симптомов депрессии (оценка по шкале депрессии Гамильтона, гериатрической шкале депрессии) на фоне лечения мемантином. Эти результаты впоследствии были опровергнуты В. Krause-Sorio и соавт. [58], которые также оценили влияние трехмесячного приема мемантина в дозе 5 мг/сут с ее постепенным повышением до 20 мг/сут на показатели депрессии. Дополнительно оценивались такие показатели, как объем серого вещества и толщина коры головного мозга. Исследование было двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым. У пациентов, получавших мемантин, показатели ремиссии были выше, чем при приеме плацебо (62 против 43%). Положительные структурные нейропластические изменения серого вещества были более выражены в левой средней и нижней височной доле, правой медиальной и латеральной орбитофронтальной коре у пациентов основной группы. В целом увеличение фракционной анизотропии коррелировало с более выраженным улучшением симптомов депрессии у пациентов, получавших мемантин + эсциталопрам, но не у пациентов, получавших плацебо + эсциталопрам. Эти результаты не соответствуют данным, полученным Н. Lavretsky и соавт. [59] в сходном по дизайну исследовании. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом шестимесячном исследовании с участием 95 пожилых пациентов с большим депрессивным расстройством (62 из которых завершили исследование) мемантин (10–20 мг/сут) тестировался в качестве дополнительного средства к эсциталопраму. Установлено, что мемантин не влияет на выраженность эмоциональных расстройств (оценка по шкале депрессии Гамильтона), но улучшает когнитивные



функции пациентов, в частности способность к отсроченному воспроизведению заученного материала и исполнительные функции. Эти данные были отчасти опровергнуты систематическим обзором и мета-анализом эффективности и безопасности мемантина при депрессивных симптомах у пожилых пациентов в сочетании с психотическими расстройствами, который показал, что мемантин достоверно уменьшает выраженность депрессивных симптомов [60]. Следует отметить, что симптомы депрессии, впервые дебютировавшей у пожилых пациентов, чаще всего свидетельствуют о развивающейся нейродегенерации. Таким образом, сама депрессия в пожилом возрасте в значительной степени гетерогенна. Возможно, этим частично объясняются противоречивые результаты проведенных клинических исследований.

Несмотря на то что мемантин прошел стадию регистрации как противопаркинсонический препарат с последующим подтверждением недостаточной эффективности в отношении двигательных симптомов, его эффект в отношении паркинсонизма, а именно скорости прогрессии болезни, прослеживается в ряде экспериментальных и клинических исследований. Так, доклинические исследования показали, что нейропротекторное действие мемантина в дозе 10 мкмоль против программируемой клеточной смерти, вызванной альфа-синуклеином, наблюдается в дофаминергических нейронах черной субстанции [61]. У мышей нейропротекторное действие мемантина на распространение внеклеточного альфа-синуклеина наблюдалось на фоне применения мемантина в дозе 20 мг/кг.

Эффективность мемантина в отношении когнитивных симптомов при БП оценивали в ряде двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Возможный терапевтический эффект определяли у пациентов с деменцией. Исследования показали несомненный клинический эффект мемантина в дозе 20 мг/сут в отношении выраженности когнитивных нарушений (в большей степени уровня внимания и эпизодической памяти, а также скорости психических процессов) и качества жизни пациентов [62]. Интересно, что наряду с положительной динамикой когнитивных симптомов у пациентов с сочетанием БП и деменции в некоторых исследованиях все же наблюдалось влияние мемантина и на двигательные симптомы. Согласно результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, у пациентов с БП на фоне терапии мемантином отмечалось уменьшение выраженности аксиальных двигательных симптомов и дискинезии [63].

Влияние мемантина в дозе 20 мг/сут на выживаемость 75 пациентов с деменцией с тельцами Леви и БП с деменцией изучали в проспективном 24-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [64]. Ответ на лечение оценивали по шкале CGI-C через 24 недели после начала лечения. Пациенты были классифицированы как ответившие на лечение (CGI-C 1–3) или не ответившие на лечение (CGI-C 4–7). Выживаемость пациентов

регистрировалась через 36 месяцев после включения в исследование. Результаты показали, что пациенты, получавшие мемантин, имели достоверно большую продолжительность жизни; у ответивших на лечение пациентов показатели выживаемости были выше, чем у неответивших ($p = 0,010$). Исследователи пришли к выводу, что раннее лечение мемантином и положительный клинический ответ предсказывают более длительную выживаемость, что предполагает возможное модифицирующее действие мемантина на течение заболевания у пациентов с деменцией с тельцами Леви и БП с деменцией. Сходные результаты получены другими исследователями при оценке выживаемости пациентов с БА. Так, E. Yaghmaei и соавт. провели всестороннее исследование причинно-следственной связи с использованием двойных робастных оценок и одной из крупнейших высококачественных медицинских баз данных – Oracle Electronic Health Records (EHR) Real-World Data [65]. Целью научной работы была оценка влияния донепезила и мемантина, в том числе их комбинированного применения, на пятилетнюю выживаемость пациентов с момента первоначальной диагностики БА. Показано, что совместное применение донепезила и мемантина увеличивает вероятность пятилетней выживаемости на 0,050 (0,021; 0,078) (6,4%), 0,049 (0,012; 0,085) (6,3%), 0,065 (0,035; 0,095) (8,3%) по сравнению с отсутствием медикаментозного лечения, монотерапией мемантином и монотерапией донепезилом соответственно. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что применение комбинированного лечения может продлить жизнь 303 000 человек с БА (пересчет количества пациентов был проведен только для Соединенных Штатов Америки, без учета мировых данных).

Отдельно следует обсудить влияние мемантина на развитие и выраженность церебральной ишемии. К настоящему времени выполнено значительное количество экспериментальных исследований, продемонстрировавших эффект мемантина в отношении лабораторно индуцированной ишемии. Так, Y. Hao и соавт. стимулировали клетки эндотелия пуповинных сосудов человека липопротеинами низкой плотности, что приводило к снижению жизнеспособности эндотелиальных клеток с развитием воспаления, окислительного стресса и апоптоза [66]. Введение мемантина дозозависимо снижало выраженность этих патологических процессов и активировало экспрессию BDNF/TrkB, создавая тем самым дополнительный нейропротективный эффект. Следует отметить, что используемые концентрации мемантина были в 5000 раз выше ожидаемых уровней в плазме после терапевтического лечения. X. Lv и соавт. на сходной модели ишемически-реперфузионного поражения периферических сосудов показали, что введение мемантина ослабляет экспрессию интерлейкина (ИЛ) 6 и ИЛ-8, оказывая тем самым положительное влияние на развивающийся иммунный ответ, с последующим изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера и микроглиальной активацией [67].



Доклинические исследования позволяют предположить наличие кардиопротективного эффекта у мемантина. Так, оценка влияния мемантина на модель инфаркта миокарда показала, что мемантин в дозе от 5 до 20 мг/кг увеличивает частоту сердечных сокращений, систолическое давление левого желудочка и максимальную частоту сердечных сокращений левого желудочка, а также снижает выраженность сердечной аритмии. Одновременно отмечается снижение концентрации малонового диальдегида и объема кардиального инфаркта, повышается экспрессия сердечного ФНО-альфа, а также снижается вероятность развития фиброза и гипертрофии сердца [68]. Результаты, подтверждающие протективный эффект мемантина в отношении церебральной и кардиальной ишемии, были неоднократно воспроизведены другими исследователями в экспериментах [69, 70].

Эффективность мемантина в отношении выраженности церебральной ишемии оценивали у пациентов с церебральной тромбоэмболией легкой и средней степени тяжести. Пациенты основной группы получали мемантин в дозе 20 мг три раза в день в течение пяти дней вместе со стандартной терапией; пациенты контрольной группы – только стандартную терапию. Анализ по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) выявил значительное улучшение на фоне применения мемантина по сравнению со стандартной терапией ($p < 0,0001$) [71].

Рассматривая восстановление пациентов после перенесенного ишемического инсульта, М.А. Varbancho и соавт. исследовали возможное действие мемантина на скорость и качество реабилитации пациентов с постинсультной афазией [72]. Исследование было двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым. Все пациенты получали речевую реабилитацию в течение 18 недель; пациенты основной группы дополнительно получали мемантин в течение всего времени речевой реабилитации и далее, общая продолжительность – 20 недель. Исследование показало, что на фоне терапии мемантином скорость и качество речевой реабилитации пациентов достоверно выше; эффект достигал характера статистической достоверности начиная с 16-й недели и сохранялся в течение всего последующего периода исследования. На основании полученных результатов исследователи предположили, что мемантин можно использовать в острейшем периоде ишемического инсульта с целью уменьшения выраженности и объема церебральной ишемии, а также как средство, улучшающее и ускоряющее речевую реабилитацию пациентов.

Значительное количество доклинических и клинических исследований посвящено предположительно-му нейропротективному эффекту мемантина при черепно-мозговой травме (ЧМТ). В исследовании К.М. Reinhart и соавт. мемантин в срезах гиппокампа мышей не влиял на индукцию распространяющейся деполяризации, но ухудшал ее распространение и восстановление [73]. Эти результаты могут быть актуальны для применения мемантина с целью

предотвращения вторичного повреждения после острой травмы головного мозга. Показано, что мемантин после повторных легких ЧМТ уменьшает потерю олигодендроцитов и увеличивает экспрессию основного белка миелина вскоре после травмы [74]. Мемантин также ослабляет повреждение аксонов, о чем свидетельствует повышение уровня легкой цепи нейрофиламента (NF-L). Сходные результаты получены в экспериментах и другими исследователями [75, 76].

В клиническом исследовании с участием 41 пациента с ЧМТ анализировали влияние мемантина на выраженность нарушений сознания и степень повреждения вещества головного мозга [77]. Выраженность нарушений сознания оценивали по шкале комы Глазго, степень повреждения мозга – исходя из уровня нейрон-специфической енолазы (NSE), являющейся маркером нейронального поражения. Исследование показало, что уровень NSE был достоверно ниже на третий и седьмой день после перенесенной ЧМТ у пациентов, получавших мемантин. Показатели уровня сознания были достоверно лучше у пациентов основной группы на фоне терапии мемантином начиная с третьего дня наблюдения. Интересно, что между уровнями биомаркеров и выраженностью симптомов наблюдалась отрицательная корреляция. Сходные результаты были получены S. Ziabakhsh Tabary и соавт., которые оценивали влияние терапии мемантином на степень повреждения головного мозга после операций на открытом сердце [78]. В исследовании приняли участие 34 пациента, перенесшие операцию аортокоронарного шунтирования с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК). Мемантин в дозе 20 мг/сут достоверно снижал уровень протеина S100-B в сыворотке крови. Полученные результаты позволили авторам рекомендовать прием мемантина в до- и послеоперационном периоде при операциях на открытом сердце с использованием АИК с целью уменьшения вероятности и выраженности поражения мозга. Положительный эффект мемантина в отношении послеоперационной когнитивной дисфункции также получен в ряде доклинических исследований. В мышинной модели послеоперационной когнитивной дисфункции четырехнедельное применение мемантина (30 мг/кг/сут, перорально) до операции уменьшило степень потери навыков, выраженность эмоциональных проявлений без сопутствующего повышения тревожности [79]. У старых самцов мышей линии C57BL/6J одновременное введение мемантина и севофлурана уменьшило повреждение нейронов, апоптоз и уровень экспрессии белков, связанных с некроптозом, по сравнению с введением только севофлурана [80].

Описаны положительные эффекты терапии мемантином в отношении лучевой и химиотерапии. Доклинические исследования показали, что мемантин в дозе 50 мкмоль предотвращает вызванные радиацией изменения синаптической структуры [81]. Эффективность мемантина оценивали и в клиническом



исследовании: препарат в дозе 20 мг/сут назначали пациентам не позднее третьего дня после начала лучевой терапии и далее в течение 24 недель [82]. Исследование было рандомизированным плацебо-контролируемым и включило 508 человек. Показано, что на фоне терапии мемантином отмечается достоверное улучшение когнитивных функций. Положительный эффект был достигнут через восемь недель и сохранялся через 16 и 24 недели наблюдения. При этом уровень исполнительных функций был достоверно лучше у пациентов основной группы через восемь недель, а скорость обработки информации и отсроченное воспроизведение заученного материала – через 24 недели. Установлено, что мемантин предположительно может снижать когнитивную лучевую токсичность, а также предотвращать развитие ранней лучевой энцефалопатии. Впоследствии те же исследователи дополнительно оценили влияние мемантина на негативные побочные эффекты лучевой терапии (когнитивная токсичность) у 518 пациентов с метастазами в головном мозге в течение среднего периода наблюдения 7,9 месяца [83]. Установлено, что лечение мемантином достоверно сохраняет когнитивные функции пациентов.

Потенциальное влияние мемантина на изменения мозга, вызванные химиотерапией, оценивалось только в доклинических исследованиях. В условиях применения паклитаксела предварительное лечение мемантином в дозе 50 мг/кг улучшило нейрогенез и восстановило дефицит пространственного обучения, но не подавило экспрессию периферического и центрального ФНО-альфа и ИЛ-1-бета и симптомы, подобные депрессии [84]. Мемантин снижал токсические церебральные эффекты цисплатина: использование дозы 10 мг/кг ассоциировалось с улучшением активности экспериментальных моделей в открытом поле, тесте на плавание. В то же время на фоне применения дозы 5 мг/кг отмечалось лишь частичное улучшение [85].

Оценка влияния мемантина на эпилепсию проводилась как экспериментально, так и в клинических исследованиях. Доклинические исследования показали, что мемантин существенно снижает выраженность и скорость развития нейродегенерации у медикаментозно вызванной модели эпилепсии, а также уменьшает выраженность когнитивных расстройств [86, 87]. В клиническом исследовании эффективности мемантина участвовало 27 детей с эпилептической энцефалопатией. Лечение мемантином продолжалось в течение шести недель с последующим двухнедельным периодом отмены. Респондентами считались дети, ответившие на лечение по двум или более из следующих показателей: снижение частоты приступов более чем на 50%, улучшение электроэнцефалографических показателей, клиническое впечатление об улучшении у родителей или явное улучшение по результатам нейропсихологического тестирования. Доля респондентов среди включенных в исследование детей составила 33 против 2% из группы плацебо [88].

Эффективность мемантина оценивали в 13-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, за которым последовали 13 недель открытого лечения [89]. В исследование было включено 17 пациентов с фокальной эпилепсией. Доза мемантина составила 10 мг/сут. Исследование не выявило значимого влияния мемантина на когнитивные функции пациентов, депрессию, выраженность сонливости, а также частоту приступов. Необходимо отметить, что дизайн исследования был во многом недостаточным: количество участников было небольшим, а доза мемантина – низкой. Полученные данные не подтверждены другими клиническими исследованиями. Р. Marimuthu и соавт. проанализировали эффективность мемантина у 59 пациентов с эпилепсией, принимавших противосудорожные препараты, в 16-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [90]. Показано достоверное улучшение когнитивных функций пациентов (общий балл шкалы оценки когнитивного статуса MMSE, балл по шкале памяти Векслера), а также достоверное улучшение качества их жизни. Сходные результаты приводят М. Oustad и соавт.: оценка динамики когнитивных функций у 70 пациентов с височной эпилепсией с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивного статуса (MoCA) показала достоверное уменьшение выраженности когнитивных нарушений через 16 недель лечения мемантином в дозе 5–10 мг/сут [91].

Исследования эффективности мемантина при аутоиммунных поражениях ЦНС основаны на предположительном подавлении мемантином центрального иммунного воспаления. Доклиническое исследование модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита, имитирующей механизмы рассеянного склероза (РС), показало, что мемантин в дозе 60 мг/кг/сут достоверно улучшает двигательную активность экспериментальных животных, уменьшает паралич хвоста и задних конечностей и нормализует параметры окислительного стресса [92]. Мемантин, вводимый молодым и старым крысам в такой же дозе через семь дней после иммунизации, уменьшает реактивацию и апоптоз CD4⁺ Т-клеток в модели экспериментального аутоиммунного энцефалита [93]. Сходные результаты получены в экспериментальной модели расстройств спектра нейромиелинита зрительного нерва: мемантин (60 мг/кг перорально) уменьшает двигательные нарушения, снижает потерю AQP4 и астроцитов, ослабляет демиелинизацию и уменьшает потерю аксонов в спинном мозге. Кроме того, наблюдается снижение апоптоза и нейровоспаления, сопровождающееся уменьшением активации микроглии и инфильтрации нейтрофилов, снижением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ФНО-альфа) и увеличением уровня BDNF и глиального нейротрофического фактора (GDNF) [94].

Исследований клинической эффективности мемантина при демиелинизирующей патологии немного, и в основном их результаты неутешительные.



Не показано влияния мемантина на выраженность усталости, ассоциированной с РС, а также положительной динамики когнитивных нарушений у пациентов с РС [95].

И наконец, необходимо рассмотреть возможности применения антагонистов NMDA-рецепторов в терапии нейропатической боли. Исследований, посвященных эффективности мемантина в этой области, много. В исследовании на модели тригеминальной боли, основанной на электрической стимуляции твердой мозговой оболочки, прилегающей к нейронам средней менингеальной артерии, мемантин, применяемый в дополнение к тригеминальному комплексу, достоверно ингибировал механически и электрически стимулированные ответы [96]. В другой модели боли, связанной с повреждением нерва, мемантин в дозе 10 нмоль интратекально предотвращал развитие динамической аллодинии, а в дозе 30 нмоль купировал как динамическую, так и точечную аллодинию [97]. Антиаллодинические эффекты мемантина изучались на мышинной модели диабетической нейропатии, индуцированной аллоксаном. Через пять недель мемантин (10 мг/кг) ослаблял боль, ингибировал активацию NMDA-рецепторов и подавлял высвобождение глутамата и провоспалительных цитокинов в спинном мозге [98].

Клиническую эффективность мемантина оценивали на нескольких моделях боли. Так, в исследовании эффективности мемантина при комплексном регионарном болевом синдроме участвовало 56 пациентов. Мемантин назначали с постепенным повышением дозы от 5 до 60 мг/сут в течение не менее двух месяцев. Согласно полученным результатам, почти четверть пациентов (n = 13) отмечали полную ремиссию боли и исчезновение аллодинии в течение как минимум девяти месяцев после лечения мемантином. У 18 пациентов наблюдалось частичное улучшение по визуальной аналоговой шкале и аллодинии. У восьми пациентов ответа на лечение не зафиксировано [99].

Эффективность мемантина оценивали в рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациенток с послеоперационной болью после мастэктомии. В исследование было включено 40 женщин, получавших мемантин в дозе 5–20 мг/сут в течение трех месяцев. Показано достоверное снижение интенсивности боли вместе с уменьшением потребности в обезболивающих препаратах и улучшением эмоционального состояния пациенток [100].

В клиническом исследовании с участием 143 пациентов с диабетом и диабетической нейропатией добавление мемантина (5 мг дважды в день, затем 10 мг дважды в день начиная со второй недели) к габапентину в течение восьми недель значительно снизило средний балл по опроснику нейропатической боли [101].

Эффективность мемантина изучали в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании с участием 60 пациентов с 3–12 приступами мигрени за предыдущие шесть месяцев. Пациенты получали мемантин в дозе 10 мг/сут в течение 24 недель. Исследование показало, что мемантин по сравнению с плацебо достоверно уменьшает частоту приступов мигрени, равно как и использование обезболивающих препаратов для купирования приступа мигрени [102]. Сходные результаты получены в клиническом исследовании эффективности мемантина в дозе 10 мг/сут у 60 пациентов с мигренью без ауры [103].

Исследования с участием пациентов с фибромиалгией показали повышение уровня глутамата в нескольких областях головного мозга. Исходя из этого, ученые предположили, что антагонисты NMDA-рецепторов эффективны при данном заболевании. В двойном слепом рандомизированном исследовании эффективности мемантина с участием 63 пациентов с фибромиалгией мемантин в дозе 20 мг/сут, назначаемый в течение шести месяцев, достоверно снижал показатели боли, равно как и выраженность депрессии. Абсолютное снижение риска при использовании мемантина составило 16,1% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,0–32,6), а число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения эффекта, – 6,2 (95% ДИ 3–47) [104].

Таким образом, интерес к терапевтическим возможностям антагонистов NMDA-рецепторов, в частности мемантина, в последние годы возрастает. Поиск, проведенный в базе данных ClinicalTrials.gov по состоянию на начало 2026 г., выявил более 30 исследований мемантина, из которых свыше 20 – активные исследовательские проекты с продолжающимся набором участников. Темы исследований касаются как БА и когнитивных нарушений другой природы, так и возможностей применения мемантина в терапии рака, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, включая инсульт, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, синдрома ломкой X-хромосомы, шизофрении, психоза и др. Исходя из сказанного выше, представляется возможным расширение показаний к применению такого необычного лекарственного препарата. *

Литература

1. Ullah M.F., Ahmad A., Bhat S.H., et al. Impact of sex differences and gender specificity on behavioral characteristics and pathophysiology of neurodegenerative disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019; 102: 95–105.
2. Liu W., Li Y., Zhao T., et al. The role of N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in Alzheimer's disease: from pathophysiology to therapeutic approaches. *Prog. Neurobiol.* 2023; 231: 102534.
3. Mendes D., Peixoto F., Oliveira M.M., et al. Mitochondria research and neurodegenerative diseases: on the track to understanding the biological world of high complexity. *Mitochondrion.* 2022; 65: 67–79.



4. Van Onselen R., Downing T.G. Uptake of β -N-methylamino-L-alanine (BMAA) into glutamate-specific synaptic vesicles: exploring the validity of the excitotoxicity mechanism of BMAA. *Neurosci. Lett.* 2024; 821: 137593.
5. Wang X., Zhang F., Niu L., et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves depressive-like behaviors in CUMS-induced rats by modulating astrocyte GLT-1 to reduce glutamate toxicity. *J. Affect. Disord.* 2024; 348: 265–274.
6. Burada A.P., Vinnakota R., Bharti P., et al. Emerging insights into the structure and function of ionotropic glutamate delta receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2022; 179: 3612–3627.
7. Zhou C., Tajima N. Structural insights into NMDA receptor pharmacology. *Biochem. Soc. Trans.* 2023; 51: 1713–1731.
8. Egunlusi A.O., Joubert J. NMDA receptor antagonists: emerging insights into molecular mechanisms and clinical applications in neurological disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024; 17 (5): 639.
9. Tsai Y.C., Huang S.M., Peng H.H., et al. Imbalance of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors induced by the deletion of CRMP1 accelerates age-related cognitive decline in mice. *Neurobiol. Aging*. 2024; 135: 48–59.
10. Lind G.E., Mou T.-C., Tamborini L., et al. Structural basis of subunit selectivity for competitive NMDA receptor antagonists with preference for GluN2A over GluN2B subunits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017; 114: E6942–E6951.
11. Gerzong K., Krumkalns E.V., Brindle R.L., et al. Root the adamantyl group in medicinal agents. I. Hypoglycemic N-arylsulfonyl-N'-adamantylureas. *J. Med. Chem.* 1963; 6: 760–763.
12. Parsons C.G., Panchenko V.A., Pinchenko V.O., et al. Comparative patch-clamp studies with freshly dissociated rat hippocampal and striatal neurons on the NMDA receptor antagonistic effects of amantadine and memantine. *Eur. J. Neurosci.* 1996; 8: 446–454.
13. Shafiei-Irannejad V., Abbaszadeh S., Janssen P.M.L., Soraya H. Memantine and its benefits for cancer, cardiovascular and neurological disorders. *Eur. J. Pharmacol.* 2021; 910: 174455.
14. Szakács R., Weiczner R., Mihály A., et al. Non-competitive NMDA receptor antagonists moderate seizure-induced c-Fos expression in the rat cerebral cortex. *Brain Res. Bull.* 2003; 59: 485–493.
15. Aracava Y., Pereira E.F., Maelicke A., Albuquerque E.X. Memantine blocks $\alpha 7^*$ nicotinic acetylcholine receptors more potently than n-methyl-D-aspartate receptors in rat hippocampal neurons. *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 2005; 312: 1195–1205.
16. Karimi Tari P., Parsons C.G., Collingridge G.L., Rammes G. Memantine: updating a rare success story in pro-cognitive therapeutics. *Neuropharmacology*. 2024; 244: 109737.
17. Jang C.H., Lee S., Park I.Y., et al. Memantine attenuates salicylate-induced tinnitus possibly by reducing NR2B expression in auditory cortex of rat. *Exp. Neurobiol.* 2019; 28 (4): 495–503.
18. Altschuler R.A., Wys N., Prieskorn D., et al. Treatment with piriabedil and memantine reduces noise-induced loss of inner hair cell synaptic ribbons. *Sci. Rep.* 2016; 6: 30821.
19. Seeman P., Caruso C., Lasaga M. Memantine agonist action at dopamine D2(High) receptors. *Synapse*. 2007; 62: 149–153.
20. Murakawa-Hirachi T., Mizoguchi Y., Ohgidani M., et al. Effect of memantine, an anti-Alzheimer's drug, on rodent microglial cells in vitro. *Sci. Rep.* 2021; 11: 6151.
21. Juozaityte V., Pregnotato C., Abay-Nørgaard S., et al. The NMDA receptor antagonist memantine modulates aging and stress resilience. *Aging Cell*. 2026; 25 (1): e70303.
22. Petersen J., Ludwig M.Q., Juozaityte V., et al. GLP-1-directed NMDA receptor antagonism for obesity treatment. *Nature*. 2024; 629: 1133–1141.
23. Noorman S., Stein T., Zantvoord J., et al. NMDA receptor antagonist memantine selectively affects recurrent processing during perceptual inference. *eLife*. 2024.
24. Barber T.A., Kimbrough T.N. Memantine improves observational learning in day-old chicks. *Behav. Pharmacol.* 2015; 26 (4): 407–410.
25. Wesierska M.J., Duda W., Dockery C.A. Low-dose memantine-induced working memory improvement in the allothetic place avoidance alternation task (APAAT) in young adult male rats. *Front. Behav. Neurosci.* 2013; 7: 203.
26. Mohammadi M.R., Mohammadzadeh S., Akhondzadeh S. Memantine versus methylphenidate in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, randomized clinical trial. *Iran J. Psychiatry*. 2015; 10 (2): 106–114.
27. Surman C.B., Hammerness P.G., Petty C., et al. A pilot open label prospective study of memantine monotherapy in adults with ADHD. *World J. Biol. Psychiatry*. 2013; 14 (4): 291–298.
28. Biederman J., Fried R., Tarko L., et al. Memantine in the treatment of executive function deficits in adults with ADHD: a pilot-randomized double-blind controlled clinical trial. *J. Atten. Disord.* 2014.
29. Costa A.C.S., Brandao A.C., Boada R., et al. Safety, efficacy, and tolerability of memantine for cognitive and adaptive outcome measures in adolescents and young adults with Down syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2022; 21 (1): 31–41.
30. Zohny S.M., Habib M.Z., Mohamad M.I., et al. Memantine/aripiprazole combination alleviates cognitive dysfunction in valproic acid rat model of autism: hippocampal CREB/BDNF signaling and glutamate homeostasis. *Neurotherapeutics*. 2023; 20 (2): 464–483.
31. Yoo Y.E., Lee S., Kim W., et al. Early chronic memantine treatment-induced transcriptomic changes in wild-type and shank2-mutant mice. *Front. Mol. Neurosci.* 2021; 14: 712576.
32. Joshi G., Wozniak J., Faraone S.V., et al. A prospective open-label trial of memantine hydrochloride for the treatment of social deficits in intellectually capable adults with autism spectrum disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2016; 36 (3): 262–271.
33. Ghaleiha A., Asadabadi M., Mohammadi M.R., et al. Memantine as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013; 16 (4): 783–789.



34. Soorya L.V., Fogg L., Ocampo E., et al. Neurocognitive outcomes from memantine: a pilot, double-blind, placebo-controlled trial in children with autism spectrum disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2021; 31 (7): 475–484.
35. Boxer A.L., Knopman D.S., Kaufer D.I., et al. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013; 12 (2): 149–156.
36. Li P., Quan W., Zhou Y.Y., et al. Efficacy of memantine on neuropsychiatric symptoms associated with the severity of behavioral variant frontotemporal dementia: a six-month, open-label, self-controlled clinical trial. *Exp. Ther. Med.* 2016; 12 (1): 492–498.
37. Omranifard V., Rajabi F., Mohammadian-Sichani M., Maracy M. The effect of add-on memantine on global function and quality of life in schizophrenia: a randomized, double-blind, controlled, clinical trial. *Adv. Biomed. Res.* 2015; 4: 211.
38. Schaefer M., Sarkar S., Theophil I., et al. Acute and long-term memantine add-on treatment to risperidone improves cognitive dysfunction in patients with acute and chronic schizophrenia. *Pharmacopsychiatry.* 2020; 53 (1): 21–29.
39. Macedo B.L., Veloso M.F., Dias I.B., et al. Sex differences in the anticomulsive-like effect of memantine: involvement of nitric oxide pathway but not AMPA receptors. *Behav. Brain Res.* 2024; 461: 114834.
40. Modarresi A., Sayyah M., Razooghi S., et al. Memantine augmentation improves symptoms in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial. *Pharmacopsychiatry.* 2018; 51 (6): 263–269.
41. Yuanyuan J., Junyan Z., Cuola D., et al. Memantine attenuated alcohol withdrawal-induced anxiety-like behaviors through down-regulating NR1-CaMKII-ERK signaling pathway. *Neurosci. Lett.* 2018; 686: 133–139.
42. Galistu A., D'Aquila P.S. Daily memantine treatment blunts hedonic response to sucrose in rats. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2020; 237 (1): 103–114.
43. Natarajan S., Abass G., Kim L., et al. Acute and chronic glutamate NMDA antagonist treatment attenuates dopamine D(1) antagonist-induced reduction of nicotine self-administration in female rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2024; 234: 173678.
44. Krishnan-Sarin S., O'Malley S.S., Franco N., et al. Influence of combined treatment with naltrexone and memantine on alcohol drinking behaviors: a phase II randomized crossover trial. *Neuropsychopharmacology.* 2020; 45 (2): 319–326.
45. Gonzalez G., DiGirolamo G., Romero-Gonzalez M., et al. Memantine improves buprenorphine/naloxone treatment for opioid dependent young adults. *Drug Alcohol. Depend.* 2015; 156: 243–253.
46. Grant J.E., Odlaug B.L., Mooney M., et al. Open-label pilot study of memantine in the treatment of compulsive buying. *Ann. Clin. Psychiatry.* 2012; 24 (2): 118–126.
47. Grant J.E., Chesivoir E., Valle S., et al. Double-blind placebo-controlled study of memantine in trichotillomania and skin-picking disorder. *Am. J. Psychiatry.* 2023; 180 (5): 348–356.
48. Grant J.E., Odlaug B.L., Schreiber L.R., et al. Memantine reduces stealing behavior and impulsivity in kleptomania: a pilot study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 28 (2): 106–111.
49. Ishikawa R., Uchida C., Kitaoka S., et al. Improvement of PTSD-like behavior by the forgetting effect of hippocampal neurogenesis enhancer memantine in a social defeat stress paradigm. *Mol. Brain.* 2019; 12 (1): 68.
50. Hori H., Itoh M., Matsui M., et al. The efficacy of memantine in the treatment of civilian posttraumatic stress disorder: an open-label trial. *Eur. J. Psychotraumatol.* 2021; 12 (1): 1859821.
51. Ramaswamy S., Madabushi J., Hunziker J., et al. An open-label trial of memantine for cognitive impairment in patients with posttraumatic stress disorder. *J. Aging Res.* 2015; 2015: 934162.
52. Omranifard V., Tarrahi M.J., Sharifi S., Karahmadi M. Evaluation of the effect of memantine supplementation in the treatment of acute phase of mania in bipolar disorder of elderly patients: a double-blind randomized controlled trial. *Adv. Biomed. Res.* 2018; 7: 148.
53. Anand A., Gunn A.D., Barkay G., et al. Early antidepressant effect of memantine during augmentation of lamotrigine inadequate response in bipolar depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord.* 2012; 14 (1): 64–70.
54. Lee S.Y., Chen S.L., Chang Y.H., et al. Genotype variant associated with add-on memantine in bipolar II disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014; 17 (2): 189–197.
55. Lee S.Y., Wang T.Y., Chen S.L., et al. Combination of dextromethorphan and memantine in treating bipolar spectrum disorder: a 12-week double-blind randomized clinical trial. *Int. J. Bipolar Disord.* 2020; 8 (1): 11.
56. Lu R.B., Wang T.Y., Lee S.Y., et al. Add-on memantine may improve cognitive functions and attenuate inflammation in middle- to old-aged bipolar II disorder patients. *J. Affect. Disord.* 2021; 279: 229–238.
57. Omranifard V., Shirzadi E., Samandari S., et al. Memantine add on to citalopram in elderly patients with depression: a double-blind placebo-controlled study. *J. Res. Med. Sci.* 2014; 19 (6): 525–530.
58. Krause-Sorio B., Siddarth P., Milillo M.M., et al. Regional white matter integrity predicts treatment response to escitalopram and memantine in geriatric depression: a pilot study. *Front. Psychiatry.* 2020; 11: 548904.
59. Lavretsky H., Laird K.T., Krause-Sorio B., et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of combined escitalopram and memantine for older adults with major depression and subjective memory complaints. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2020; 28 (2): 178–190.
60. Hsu T.W., Chu C.S., Ching P.Y., et al. The efficacy and tolerability of memantine for depressive symptoms in major mental diseases: a systematic review and updated meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *J. Affect. Disord.* 2022; 306: 182–189.
61. Lee J.E., Kim H.N., Kim D.Y., et al. Memantine exerts neuroprotective effects by modulating alpha-synuclein transmission in a parkinsonian model. *Exp. Neurol.* 2021; 344: 113810.



62. Wesnes K.A., Aarsland D., Ballard C., Londos E. Memantine improves attention and episodic memory in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2015; 30 (1): 46–54.
63. Moreau C., Delval A., Tiffreau V., et al. Memantine for axial signs in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2013; 84 (5): 552–555.
64. Stubendorff K., Larsson V., Ballard C., et al. Treatment effect of memantine on survival in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: a prospective study. *BMJ Open*. 2014; 4 (7): e005158.
65. Yaghmaei E., Lu H., Ehwerhemuepha L., et al. Combined use of donepezil and memantine increases the probability of five-year survival of Alzheimer's disease patients. *Commun. Med*. 2024; 4: 99.
66. Hao Y., Xiong R., Gong X. Memantine, NMDA receptor antagonist, attenuates ox-LDL-induced inflammation and oxidative stress via activation of BDNF/TrkB signaling pathway in HUVECs. *Inflammation*. 2021; 44 (2): 659–670.
67. Lv X., Li Q., Mao S., et al. The protective effects of memantine against inflammation and impairment of endothelial tube formation induced by oxygen-glucose deprivation/reperfusion. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12 (21): 21469–21480.
68. Jannesar K., Abbaszadeh S., Malekinejad H., Soraya H. Cardioprotective effects of memantine in myocardial ischemia: ex vivo and in vivo studies. *Eur. J. Pharmacol*. 2020; 882: 173277.
69. Kim H.J., Shim Y., Han H.J., et al. A multicentre, randomized, open-label, prospective study to estimate the add-on effects of memantine as Ebixa® oral pump (solution) on language in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil (ROMEO-AD). *Neurol. Ther*. 2023; 12 (4): 1221–1233.
70. Liang Y.B., Guo Y.Q., Song P.P., et al. Memantine ameliorates tau protein deposition and secondary damage in the ipsilateral thalamus and sensory decline following focal cortical infarction in rats. *Neurosci. Lett*. 2020; 731: 135091.
71. Kafi H., Salamzadeh J., Beladimoghdam N., et al. Study of the neuroprotective effects of memantine in patients with mild to moderate ischemic stroke. *Iran J. Pharm. Res*. 2014; 13 (2): 591–598.
72. Barbancho M.A., Berthier M.L., Navas-Sanchez P., et al. Bilateral brain reorganization with memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic post-stroke aphasia: an ERP study. *Brain Lang*. 2015; 145: 1–10.
73. Reinhart K.M., Humphrey A., Brennan K.C., et al. Memantine improves recovery after spreading depolarization in brain slices and can be considered for future clinical trials. *Neurocrit. Care*. 2021; 35 (Suppl. 2): 135–145.
74. Ma G., Liu C., Hashim J., et al. Memantine mitigates oligodendrocyte damage after repetitive mild traumatic brain injury. *Neuroscience*. 2019; 421: 152–161.
75. Abrahamson E.E., Poloyac S.M., Dixon C.E., et al. Acute and chronic effects of single dose memantine after controlled cortical impact injury in adult rats. *Restor. Neurol. Neurosci*. 2019; 37 (3): 245–263.
76. Boucher M.L., Conley G., Morriss N.J., et al. Time-dependent long-term effect of memantine following repetitive mild traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2024; 41 (13–14): e1736–e1758.
77. Mokhtari M., Nayeb-Aghaei H., Kouchek M., et al. Effect of memantine on serum levels of neuron-specific enolase and on the Glasgow Coma Scale in patients with moderate traumatic brain injury. *J. Clin. Pharmacol*. 2018; 58 (1): 42–47.
78. Ziabakhsh Tabary S., Ziabakhsh Tabary P., Sanei Motlagh A. Neuroprotective effect of memantine on serum S100-B levels after on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized clinical trial. *Caspian J. Intern. Med*. 2022; 13 (2): 412–417.
79. Almahozi A., Radhi M., Alzayer S., Kamal A. Effects of memantine in a mouse model of postoperative cognitive dysfunction. *Behav. Sci. (Basel)*. 2019; 9 (3): 24.
80. Liu X., Yu J., Tan X., et al. Necroptosis involved in sevoflurane-induced cognitive dysfunction in aged mice by activating NMDA receptors increasing intracellular calcium. *Neurotoxicology*. 2024; 100: 35–46.
81. Duman J.G., Dinh J., Zhou W., et al. Memantine prevents acute radiation-induced toxicities at hippocampal excitatory synapses. *Neuro Oncol*. 2018; 20 (5): 655–665.
82. Brown P.D., Pugh S., Laack N.N., et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol*. 2013; 15 (10): 1429–1437.
83. Brown P.D., Gondi V., Pugh S., et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus Memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG Oncology CC001. *J. Clin. Oncol*. 2020; 38 (10): 1019–1029.
84. Sung P.S., Chen P.W., Yen C.J., et al. Memantine protects against paclitaxel-induced cognitive impairment through modulation of neurogenesis and inflammation in mice. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (16): 4177.
85. Salih N.A., Al-Baggou B.K. Effect of memantine hydrochloride on cisplatin-induced neurobehavioral toxicity in mice. *Acta Neurol. Belg*. 2020; 120 (1): 71–82.
86. Zenki K.C., Kalinine E., Zimmer E.R., et al. Memantine decreases neuronal degeneration in young rats submitted to LiCl-pilocarpine-induced status epilepticus. *Neurotoxicology*. 2018; 66: 45–52.
87. Kalemenev S.V., Zubareva O.E., Sizov V.V., et al. Memantine attenuates cognitive impairments after status epilepticus induced in a lithium-pilocarpine model. *Dokl. Biol. Sci*. 2016; 470 (1): 224–227.
88. Schiller K., Berrahmoune S., Dassi C., et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of memantine in children with epileptic encephalopathy. *Brain*. 2022.
89. Leeman-Markowski B.A., Meador K.J., Moo L.R., et al. Does memantine improve memory in subjects with focal-onset epilepsy and memory dysfunction? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsy Behav*. 2018; 88: 315–324.



90. Marimuthu P, Varadarajan S, Krishnan M., et al. Evaluating the efficacy of memantine on improving cognitive functions in epileptic patients receiving anti-epileptic drugs: a double-blind placebo-controlled clinical trial (phase IIIb pilot study). *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2016; 19 (3): 344–350.
91. Oustad M., Najafi M., Mehvari J., et al. Effect of donepezil and memantine on improvement of cognitive function in patients with temporal lobe epilepsy. *J. Res. Med. Sci.* 2020; 25: 29.
92. Dąbrowska-Bouta B., Strużyńska L., Sidoryk-Wegrzynowicz M., Sulkowski G. Memantine modulates oxidative stress in the rat brain following experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (21): 11330.
93. Bufan B., Curuvija I., Blagojevic V., et al. NMDA receptor antagonist memantine ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in aged rats. *Biomedicines.* 2024; 12 (4): 717.
94. Yick L.W., Tang C.H., Ma O.K., et al. Memantine ameliorates motor impairments and pathologies in a mouse model of neuromyelitis optica spectrum disorders. *J. Neuroinflammation.* 2020; 17 (1): 236.
95. Falsafi Z., Tafakhori A., Agah E., et al. Safety and efficacy of memantine for multiple sclerosis-related fatigue: a pilot randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J. Neurol. Sci.* 2020; 414: 116844.
96. Hoffmann J., Storer R.J., Park J.W., Goadsby P.J. N-methyl-D-aspartate receptor open-channel blockers memantine and magnesium modulate nociceptive trigeminovascular neurotransmission in rats. *Eur. J. Neurosci.* 2019; 50 (5): 2847–2859.
97. Chen Y., Shi Y., Wang G., et al. Memantine selectively prevented the induction of dynamic allodynia by blocking Kir2.1 channel and inhibiting the activation of microglia in spinal dorsal horn of mice in spared nerve injury model. *Mol. Pain.* 2019; 15: 1744806919838947.
98. Alomar S.Y., Gheit R., Enan E.T., et al. Novel mechanism for Memantine in attenuating diabetic neuropathic pain in mice via downregulating the spinal HMGB1/TRL4/NF-κB inflammatory axis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021; 14 (4): 307.
99. Ahmad-Sabry M.H., Shareghi G. Effects of memantine on pain in patients with complex regional pain syndrome – a retrospective study. *Middle East J. Anaesthesiol.* 2015; 23 (1): 51–54.
100. Morel V., Joly D., Villatte C., et al. Memantine before mastectomy prevents post-surgery pain: a randomized, blinded clinical trial in surgical patients. *PLoS One.* 2016; 11 (4): e0152741.
101. Jafarzadeh E., Beheshtirouy S., Aghamohammadzadeh N., et al. Management of diabetic neuropathy with memantine: a randomized clinical trial. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2023; 20 (4): 14791641231191093.
102. Shanmugam S., Karunaikadal K., Varadarajan S., Krishnan M. Memantine ameliorates migraine headache. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2019; 22 (3): 286–290.
103. Noruzzadeh R., Modabbernia A., Aghamollai V., et al. Memantine for prophylactic treatment of migraine without aura: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Headache.* 2016; 56 (1): 95–103.
104. Oliván-Blázquez B., Herrera-Mercadal P., Puebla-Guedea M., et al. Efficacy of memantine in the treatment of fibromyalgia: a double-blind, randomized, controlled trial with 6-month follow-up. *Pain.* 2014; 155 (12): 2517–2525.

NMDA Receptor Antagonist Memantine: New and Experimental Data

I.S. Preobrazhenskaya, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina S. Preobrazhenskaya, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

This article analyzes clinical and experimental data on the efficacy of the NMDA receptor antagonist memantine. The mechanisms of cerebral neurodegeneration and the role of glutamate in its development, as well as the structure and functions of NMDA receptors, are discussed in detail. Differences between competitive and noncompetitive NMDA receptor antagonists are discussed. Criteria for basic symptomatic therapy of dementia are presented. The mechanisms of akatinol memantine's influence on memory and learning are discussed, and the results of experimental and clinical studies of memantine's efficacy in patients with ADHD, autism spectrum disorders, intellectual disability, and delayed speech and mental development are presented. The potential for memantine's use in diseases associated with behavioral disorders and addictions is discussed in detail. The article presents the results of clinical and experimental studies evaluating the efficacy of akatinol memantine in the treatment of depression, anxiety, bipolar disorder, obsessive-compulsive disorder, and schizophrenia. The article also evaluates the efficacy of NMDA receptor antagonist therapy in Parkinson's disease, diffuse Lewy body disease, the consequences of traumatic brain injury, postoperative cognitive dysfunction, and the reduction of cognitive impairment in patients undergoing radiation and chemotherapy. The anti-ischemic effect of memantine is discussed, and the results of clinical and experimental studies evaluating the efficacy of memantine in various ischemic models are presented. The article also presents the results of studies examining the potential use of NMDA receptor antagonists in the treatment of dyskinesias and neuropathic pain.

Keywords: NMDA receptor antagonists, glutamate, learning, memory, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, diffuse Lewy body disease, attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorders, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, bipolar disorder, depression, anxiety, cerebral ischemia, traumatic brain injury, chemotherapy, radiation therapy, neuropathic pain, memantine, treatment, new data



Спинальная мышечная атрофия: клинические проявления и подходы к терапии

Е.С. Чернышева, И.С. Преображенская, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Сергеевна Преображенская, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Чернышева Е.С., Преображенская И.С. Спинальная мышечная атрофия: клинические проявления и подходы к терапии. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (5): 44–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-5-44-50

В статье рассматриваются основные клинические проявления спинальной мышечной атрофии (СМА), включая моторные и немоторные симптомы. Проанализированы данные о мультисистемной природе СМА. Приведены актуальные данные о возможностях лечения данного заболевания, в том числе результаты клинических исследований эффективности и безопасности нусинерсена, онасемногена абепаровека и рисдиплама.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, SMN1, SMN2, моторные симптомы, немоторные проявления, этиология, патогенез, терапия, нусинерсен, онасемноген абепаровек, рисдиплам

Спинальная мышечная атрофия (СМА) – редкое нервно-мышечное заболевание, развивающееся вследствие изменения строения и снижения уровня неизменного белка SMN, ответственного за выживание двигательных альфа-мотонейронов передних рогов спинного мозга и моторных нейронов ствола головного мозга. Заболевание развивается в условиях биаллельных мутаций SMN1. Дефицит белка SMN приводит к прогрессирующей дегенерации мотонейронов с возникновением двигательных симптомов, таких как мышечная слабость и амиотрофия, в большей степени выраженных в проксимальных отделах конечностей и аксиальной мускулатуре, с последующим распространением периферического пареза на дыхательные мышцы, а также мышцы лица и глотки. В отсутствие лечения заболевания наступает летальный исход вследствие дыхательной недостаточности. До появления специфических методов лечения, изменяющих течение заболевания, СМА была вторым наиболее распространенным фатальным аутосомно-рецессивным заболеванием после муковисцидоза и наиболее распространенной генетической причиной детской смертности [1].

Предполагаемая частота СМА – один случай на 6–10 тыс. новорожденных [2]. Данные о распространенности заболевания в РФ отсутствуют [3], но, вероятно, соответствуют общемировым.

СМА подразделяется на несколько фенотипов (в настоящее время выделяют пять типов заболевания – 0, 1, 2, 3 и 4 (таблица)) в зависимости от времени развития. При этом тип 0 предполагает наличие двигательных симптомов уже при рождении, а тип 4 – дебют заболевания во взрослом возрасте. Возраст развития первых клинических симптомов, а также тяжесть заболевания обратно пропорциональны количеству белка SMN [4].

Самый распространенный вариант из аутосомно-рецессивных проксимальных СМА – СМА5q – обусловлен мутацией в гене SMN1 на длинном плече 5-й хромосомы. Наиболее распространенные формы СМА вызваны делециями экзонов 7 или 7–8, которые выявляются у 95% пациентов. Остальные 5% пациентов считаются компаунд-гетерозиготами по делеции в одной копии гена SMN1 и точковой мутации в другой, крайне редко – компаунд-гетерозиготами по двум минорным мутациям [5].

У человека в отличие от ряда других млекопитающих развитие заболевания обусловлено не только нарушением строения гена SMN1, но также изменением строения гена SMN2 – паралога (гена, возникшего в результате удвоения гена в пределах одного генома, однако не полностью аналогичного своей копии; такой ген может эволюционировать, приобретая новое значение и роль) гена SMN1. В 90% случаев транскрипции SMN2 происходит сплайсинг экзона 7,



Типы СМА в зависимости от дебюта заболевания

Тип	Возраст дебюта	Требуется респираторная поддержка при рождении	Способен сидеть	Способен стоять	Способен ходить	Продолжительность жизни	Прогнозируемое количество копий SMN2
0	Пренатальный	Да	Нет	Нет	Нет	< 6 месяцев	1
1	< 6 месяцев	Нет	Нет	Нет	Нет	< 2 лет	2
2	От 6 до 18 месяцев	Нет	Да	Нет	Нет	От 10 до 40 лет	3
3	> 18 месяцев	Нет	Да	Да	Помощь	Взрослый	От 3 до 4
4	> 5 лет	Нет	Да	Да	Да	Взрослый	> 4

в результате чего образуется нестабильный белок SMN Δ 7. В то же время в оставшихся 10% образуется нормальный и функциональный белок SMN, способствующий выживанию спинномозговых двигательных нейронов и влияющий на тяжесть клинических проявлений [6]. Гены SMN1 и SMN2 более чем на 99% идентичны и расположены на хромосоме 5q13.2. Основное различие между ними заключается в замене цитозина на тимин в экзоне 7 SMN2. Потеря белка SMN1 частично компенсируется синтезом белка SMN2 – механизмом, который объясняет некоторую, но не всю фенотипическую изменчивость у пациентов со СМА [7]. Тяжесть заболевания при СМА, как правило, обратно коррелирует с числом копий SMN2, которое варьируется от 0 до 8 в нормальной популяции, и в меньшей степени – с уровнем белка SMN. Наличие четырех или более копий SMN2 связано с более мягким фенотипом [8]. Существует также ряд редких спинальных мышечных атрофий, не относящихся к 5q. СМА, не относящиеся к 5q, генетически и клинически гетерогенны [9].

Традиционно считалось, что сниженный уровень SMN вызывает избирательную гибель периферических мотонейронов, что приводит к развитию периферического пареза и атрофии скелетных мышц. Тем не менее многочисленные исследования клинических проявлений СМА продемонстрировали, что СМА на самом деле – мультисистемное расстройство. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что SMN играет более значимую роль в функционировании различных типов клеток, органов и систем. Так, согласно результатам проведенных исследований, гены SMN1 и SMN2 экспрессируются в каждом типе тканей тела человека и, по сути, необходимы для поддержания жизнеспособности всех эукариотических клеток. Белок SMN1 принимает участие в следующих процессах:

- эндоцитоз и аутофагия, стабилизация цитоскелета: дефицит SMN приводит к снижению клеточного транспорта (например, синаптических пузырьков, гранул РНК и митохондрий) и эндоцитоза. При отсутствии SMN наблюдается не только дестабилизация микротрубочек, но и деполимеризация актинового цитоскелета, связанная с активацией пути RhoA – ROCK [10];
- процессинг/сплайсинг РНК: белок SMN присутствует как в ядре, так и в цитоплазме в составе SMN-комплексов, которые представляют собой самособирающиеся многомерные белковые структуры, необходимые для сплайсинга пре-мРНК.

Белок SMN выступает в роли субъединицы SMN-комплекса при биосинтезе малых ядерных рибонуклеопротеиновых частиц (мяРНП; small nuclear ribonucleoprotein particles). SMN-комплекс позволяет ядерным Sm-белкам и обогащенным уридином малым ядерным РНК формировать мяРНП, участвующие в сплайсинге пре-мРНК различных генов;

- апоптоз: белок SMN модулирует апоптоз, блокируя активацию нескольких каспаз и других ключевых регуляторов выживания клетки [11];
- трансляции некоторых белков путем взаимодействия с рибосомами, а также репарация ДНК. Так, белок SMN увеличивает ассоциацию RAD51-ssDNA с гетерологичной двухцепочечной ДНК in vitro, поэтому предполагается, что он функционирует на этой стадии. Как только гомологичная область двухцепочечной ДНК идентифицирована, в нее вторгается одноцепочечная ДНК и происходит удлинение цепи. Для краткости описан простейший результат – отжиг цепи, зависящий от синтеза, при котором одна цепь удлиняется, а затем повторно отжигается с комплементарной цепью [12];
- ремоделирование РНК и других РНК-содержащих комплексов: SMN участвует в сборке и ремоделировании различных РНК-протеиновых комплексов, что необходимо для нормальной обработки РНК и транспорта внутри клетки;
- клеточная выживаемость и стресс-ответ: SMN также участвует в регуляции различных путей клеточной выживаемости и ответа на стресс, включая активацию протективных путей, что помогает клеткам справляться с повреждениями;
- дыхательная функция митохондрий: недостаточность белка SMN в клетке приводит к дефициту аденозинтрифосфата и, соответственно, повышению активности цитохром-с-оксидазы, а также увеличению потенциала мембраны митохондрии и, как следствие, окислительному стрессу. Изменения происходят не только в двигательных нейронах.

Таким образом, белок SMN поддерживает жизнедеятельность клетки на информационном и структурном уровне и является соединением, без которого жизнь любой ткани человеческого тела невозможна. С учетом повсеместной экспрессии белка SMN его дефицит помимо преобладающих неврологических нарушений обуславливает также и ряд системных нарушений. Это подтверждается как на экспериментальных моделях, так и в эпидемиологических



исследованиях. G. Hamilton и Т.Н. Gillingwater выявили ряд клеток и тканей, являющихся патологическими мишенями за пределами традиционно изучаемой при СМА нервно-мышечной системы [13]. В опубликованной в 2019 г. обезличенной базе страховых претензий (США) было проанализировано 63 444 784 клинических случая страховых пациентов за период с 1 января 2008 г. по 1 октября 2015 г. За это время 1038 пациентов со СМА обращались к врачам по поводу немоторных жалоб. Были проведены два анализа. Первый касался претензий за весь период действия страхового покрытия, второй (в отношении

пациентов со СМА) – претензий до постановки диагноза какого-либо нервно-мышечного заболевания или наличия признаков серьезной нервно-мышечной дегенерации. Проведенное исследование показало, что до появления первых клинических признаков нервно-мышечной дегенерации у пациентов со СМА отмечались нарушения сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, метаболической, репродуктивной и скелетной систем. Кроме того, заболевание обычно прогрессировало поэтапно, затрагивая все больше органов и систем до того, как развивались периферический парез и амиотрофия (рис. 1 и 2) [14].

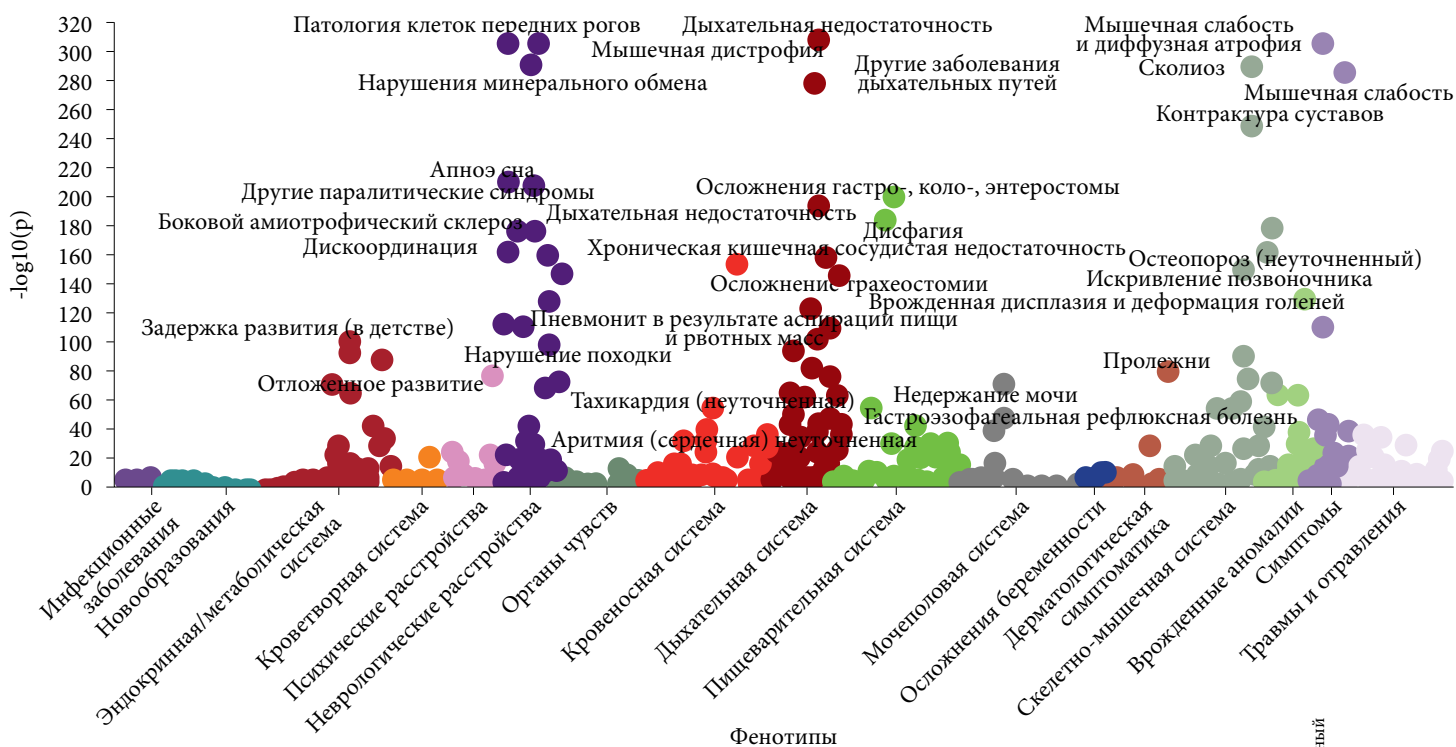


Рис. 1. Множественность системных проявлений у взрослых со СМА [14]

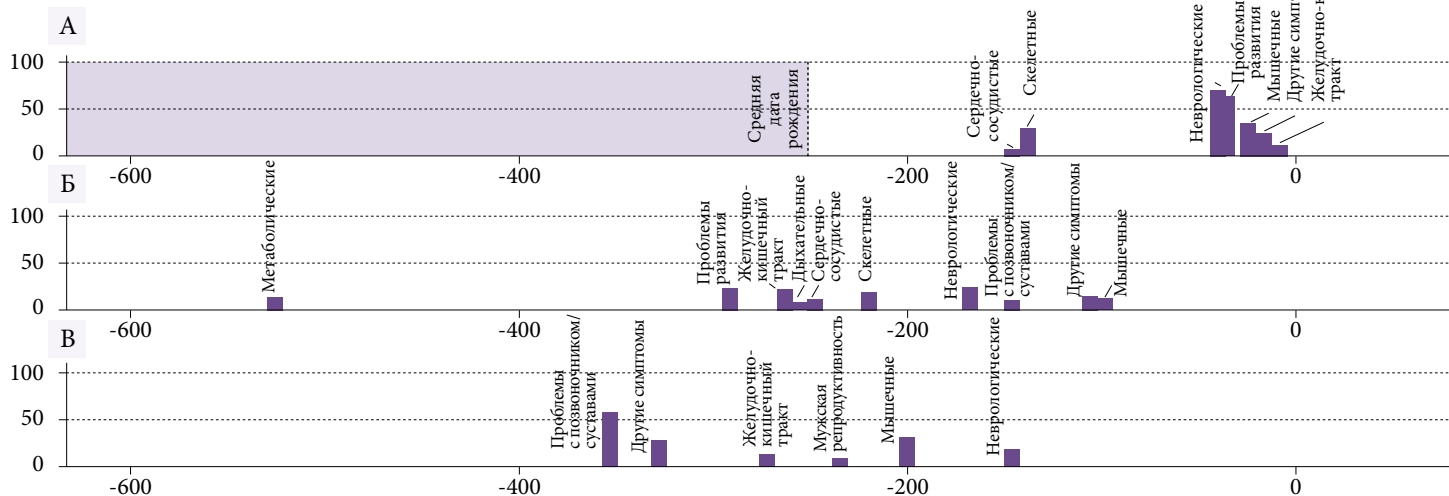


Рис. 2. Время дебюта моторных и немоторных проявлений у пациентов со СМА (0 – дебют моторных симптомов, А – СМА 1-2-го типа, Б – 3-го типа, В – 4-го типа) [14]



В 2019 г. R. Günther и соавт. провели скрининг нейролептических симптомов (НЛС) у 70 взрослых пациентов со СМА 2-го и 3-го типов и 59 здоровых лиц контрольной группы, соответствовавших по половозрастным характеристикам пациентам основной группы, в рамках многоцентрового поперечного исследования, включавшего пять различных центров, специализирующихся на оказании медицинской помощи при заболеваниях мотонейронов [15]. Был использован опросник самооценки из 30 пунктов, касающихся желудочно-кишечных, вегетативных, нейропсихиатрических расстройств и нарушений сна, – опросник НЛС (NMS-Quest), который является валидированным инструментом при болезни Паркинсона. Общая тяжесть НЛС была низкой у взрослых пациентов со СМА и существенно не отличалась от таковой в контрольной группе. Общая частота НЛС у пациентов со СМА не коррелировала с показателями тяжести заболевания. Однако пункты «трудности с глотанием», «падения» и особенно «отеки ног» значительно чаще отмечались у пациентов со СМА. Частота встречаемости нейропсихиатрических симптомов была сопоставима с таковой в контрольной группе.

К наиболее частым немоторным симптомам относятся гиповентиляция и апноэ (рис. 3). Следует отметить, что гиповентиляция в значительной степени определяется слабостью межреберных мышц. В то же время апноэ, вероятнее всего, является центральным симптомом, связанным с поражением вегетативных структур ствола головного мозга [16]. Вовлеченность вегетативной нервной системы подтверждается в том числе частым развитием у пациентов со СМА ортостатической гипотензии и аритмии, преимущественно обусловленной слабостью влияний блуждающего нерва на сердце (эктопические желудочковые и суправентрикулярные аритмии). Часто встречаются запор, гастропарез, панкреатит. У пациентов со СМА нередко диагностируют гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь. При этом она может отмечаться до появления слабости диафрагмы и других дыхательных мышц и усугубляться с их развитием. Типично грубое нарушение опорно-двигательного аппарата. Так, наряду с мышечной слабостью сколиоз и контрактуры суставов являются частыми осложнениями у пациентов со СМА, что ограничивает подвижность и приводит к болевому синдрому. В результате сниженной физической активности, увеличения числа и активности остеокластов, возможной недостаточности усвоения питательных веществ вследствие патологии желудочно-кишечного тракта может развиваться остеопороз, увеличивающий риск переломов. У пациентов со СМА нередко имеют место нарушения эндокринной системы, включая нарушения метаболизма глюкозы (гипогликемия) из-за снижения числа В-клеток поджелудочной железы. Характерны задержка или недержание мочи из-за дисфункции мышц тазового дна. У мужчин со СМА часто развивается бесплодие вследствие нарушения сперматогенеза (изменение транскрипта

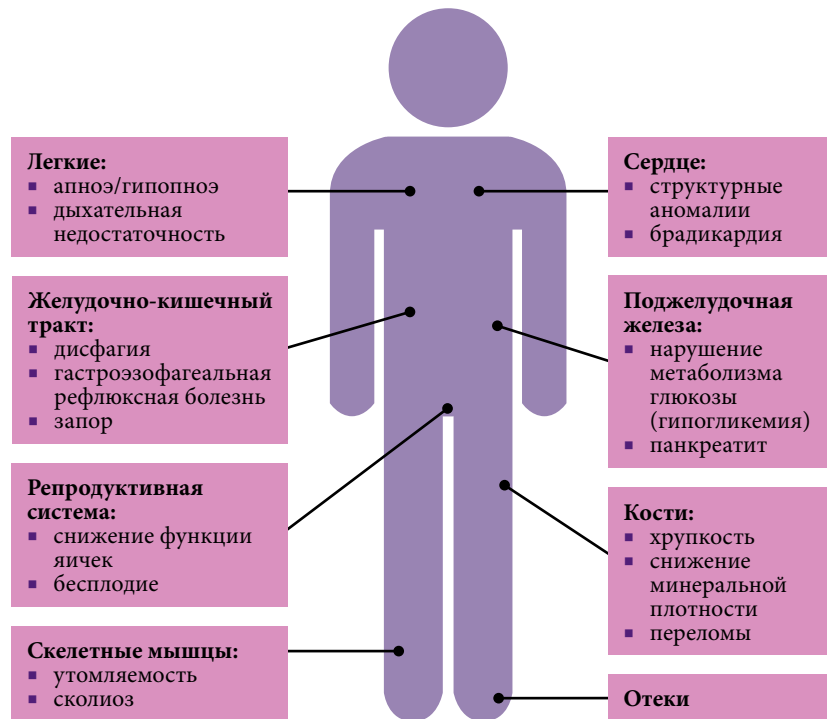


Рис. 3. Немоторные проявления СМА

и сплайсинга в сперматогенезе). Слабость респираторных мышц также повышает риск развития респираторных инфекций, в частности пневмонии, что является одной из основных причин летальных исходов у пациентов со СМА. Болезнь и ограничения физической активности нередко приводят к развитию тревожных и депрессивных состояний. Пациенты могут испытывать чувство социальной изоляции и беспомощности. Таким образом, множественность клинических проявлений СМА за пределами двигательных нарушений, несомненно, свидетельствует о мультисистемном характере заболевания.

В настоящее время для лечения СМА одобрены три орфанных препарата: нусинерсен (антисмысловый олигонуклеотид), онасемноген абепарвовек (генная терапия) и ридиплам (модификатор сплайсинга пре-мРНК SMN2).

С учетом серьезности заболевания и острой необходимости в эффективном лечении эти препараты были разрешены в рамках ускоренной процедуры оценки, которая сокращает сроки рассмотрения заявки на регистрацию лекарственного средства Комитетом по лекарственным препаратам для человека Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) с 210 до 150 дней [17].

Нусинерсен стал первым орфанным препаратом для лечения СМА, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в 2016 г., а затем и ЕМА в 2017 г. Нусинерсен относится к классу антисмысловых олигонуклеотидов и способен подавлять сплайсинг 7-го интрона гена SMN1, предотвращая



связывание специфических репрессоров сплайсинга, hnRNPA1 и hnRNPA2, с ISS-N1, что позволяет интегрировать экзон 7 в конечный транскрипт и синтезировать полноразмерный белок SMN. Необходимость подавления сплайсинга 7-го интрона гена SMN1 вначале была доказана на экспериментальных моделях. Показано, что в результате терапии достоверно увеличивается уровень белка SMN, а также в 25 раз возрастает продолжительность жизни экспериментальных моделей СМА [18]. Кроме того, достоверно улучшаются двигательные функции (включая количество альфа-мотонейронов, среднюю площадь мышечных волокон, вес сердца, толщину межжелудочковой перегородки, стенки левого желудочка и целостность нервно-мышечных соединений). Более того, фармакокинетический анализ, проведенный на мышинных моделях и нечеловеческих приматах, показал хорошую биодоступность соединения на уровне центральной нервной системы при интратекальном введении. Главным недостатком применения нусинерсена является его неспособность преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и, как следствие, необходимость многократных люмбальных пункций для интратекального введения. Это значительно снижает приверженность лечению, особенно у пациентов с тяжелым сколиозом.

Онасемноген абепарвопек был одобрен в 2020 г. как первая и на данный момент единственная генная терапия СМА. Показаниями к назначению данного лечения были возраст до двух лет и биаллельные мутации в гене SMN1 с тремя или менее копиями гена SMN2. Доклинические исследования на мышах и нечеловеческих приматах продемонстрировали способность препарата проникать через ГЭБ после внутривенного введения. При использовании данного метода лечения значительно увеличивается продолжительность жизни (медиана 282 дня для мышей, получавших лечение, против 17,5 дня для мышей SMAΔ7, не получавших лечения) и улучшаются двигательные функции (особенно у животных, получавших лечение на ранних стадиях) [19].

Успех нусинерсена послужил мощным стимулом для разработки более доступных (в том числе в отношении пути введения) методов лечения СМА. В ходе исследований было синтезировано перорально вводимое производное кумарина, впоследствии модифицированное для преодоления потенциальных проблем мутагенности *in vitro* и фототоксичности, обычно связанных с этим классом препаратов. Дальнейшая оптимизация соединения улучшила селективность и сродство к мишени, что позволило снизить дозу, необходимую для достижения терапевтического эффекта. Результатом исследований стало создание препарата ридиплам, который был последовательно одобрен FDA и EMA в качестве первого перорального препарата для лечения СМА в 2020 и 2021 гг. соответственно [20]. Пероральный способ введения ридиплама значительно повышает его биодоступность по сравнению с нусинерсеном. Это позволяет предположить, что данный вид

лечения потенциально способен воздействовать как на моторные, так и на немоторные симптомы СМА. Эффективность нусинерсена доказана в 13-месячном двойном слепом клиническом исследовании фазы III ENDEAR с участием 121 пациента со СМА с ранним дебютом в возрасте до шести месяцев. Этим пациентам на момент получения первой дозы было менее семи месяцев (типы 0, 1) [21]. Пациенты были в соотношении 2:1 рандомизированы на две группы – интратекальной инъекции нусинерсена (основная группа) и плацебо (контрольная группа). Согласно результатам исследования, 51% пациентов основной группы и все пациенты контрольной группы не достигли этапа двигательного развития, запланированного в клиническом исследовании как точка оценки эффективности. Риск смерти или необходимости постоянной инвазивной вентиляции легких был достоверно выше в контрольной группе (0,53; $p = 0,005$). В дальнейшем исследование ENDEAR было досрочно прекращено из-за результатов промежуточного анализа и этических соображений в отношении пациентов контрольной группы.

Исследование эффективности онасемногена абепарвопека проводилось на основании протокола STRIVE-US, открытого клинического исследования фазы III, включавшего 22 симптоматических пациента в возрасте до шести месяцев с диагнозом СМА 1-го типа [22]. Период наблюдения составил 18 месяцев. Первичная конечная точка эффективности (приобретение и сохранение способности сидеть без поддержки более 30 секунд) была достигнута у 59% пациентов основной группы. Ни одному из пациентов контрольной группы этой конечной точки достичь не удалось.

Эффективность ридиплама оценивали в нескольких клинических исследованиях. Так, потенциальную эффективность у пациентов со СМА в исследовании FIREFISH анализировали при раннем дебюте заболевания [23], в исследовании SUNFISH – при позднем [24]. В открытое исследование FIREFISH был включен 41 младенец в возрасте от одного до семи месяцев с генетически подтвержденной СМА 1-го типа. Первичной конечной точкой служила способность сидеть без поддержки в течение не менее пяти секунд после 12 месяцев лечения – результат, который никогда не наблюдается у нелеченых пациентов со СМА 1-го типа. После 12 месяцев лечения 12 (29%) пациентов достигли указанной конечной точки. Таким образом, исследование показало, что ридиплам эффективен при наиболее агрессивном течении СМА.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы III SUNFISH участвовали пациенты в возрасте от двух до 25 лет с подтвержденным диагнозом СМА 2-го или 3-го типа. Пациенты были в соотношении 2:1 рандомизированы на две группы: 120 пациентов основной группы ежедневно принимали перорально ридиплам, 60 пациентов контрольной группы – плацебо. Срок наблюдения оставил 12 месяцев.



В исследовании отмечалось достоверное улучшение двигательной функции, причем наибольшим оно было у пациентов более младшего возраста (2–5 лет). Как видно из описания дорегистрационных клинических исследований препаратов, одобренных для лечения СМА, все исследования, кроме SUNFISH, были открытыми, краткосрочными и включали небольшое количество пациентов. Такой тип клинических исследований в целом характерен для орфанных, в том числе быстро прогрессирующих, заболеваний, когда первичная оценка эффективности на небольших группах обычно достаточна для одобрения лекарственного препарата. В дальнейшем было проведено около 70 пострегистрационных клинических исследований [25].

Из проведенных исследований следует отметить:

- два открытых расширенных исследования SHINE и NURTURE, показавших, что прием повторных доз нусинерсена, вводимых интратекально, безопасен у младенцев с генетически диагностированной и досимптоматической СМА [26];
- несколько клинических исследований, продемонстрировавших безопасность применения онасемногена абепаровека различными клиническими группами;
- четыре открытых расширенных исследования (FIREFISH, SUNFISH, JEWELFISH и RAINBOWFISH);
- два наблюдательных исследования, направленных на сбор данных о некоторых исходах беременности и осложнениях у женщин со СМА, получавших риздилам (исследование BN42833), а также на оценку влияния однократных пероральных доз риздилама на интервал QT электрокардиограммы (исследование BP42817) [25].

Накопление данных в результате клинической практики и назначения лекарственных препаратов позволило расширить знания об эффективности и безопасности патогенетической терапии СМА. Так,

результаты проспективного трехлетнего исследования SMArtCARE показали стабилизацию прогрессирования заболевания у 231 амбулаторного пациента (114 детей (средний возраст – 8,6 года) и 117 взрослых (средний возраст – 37 лет)) одновременно с улучшением двигательной функции [27]. М. Рапе и соавт. наблюдали умеренное улучшение двигательной активности и достоверное снижение смертности у детей, получавших терапию нусинерсеном [28]. Хорошие результаты получены в отношении эффективности и безопасности терапии онасемногеном абепаровеком. Так, компания-производитель сообщает, что однократная внутривенная инфузия, введенная пациентом с симптоматической СМА, обеспечивает сохранение ранее достигнутых двигательных этапов развития даже спустя 7,5 года [29].

Таким образом, можно констатировать, что наши знания о природе, форме и клинических проявлениях СМА, значении генов SMN1 и SMN2 расширились в течение последних нескольких лет, а появление патогенетической терапии позволило существенно увеличить продолжительность и качество жизни пациентов. В настоящее время многие пациенты со СМА 1-го и 2-го типов перешагнули 18-летний рубеж, что было абсолютно невозможно еще несколько десятилетий назад. Вместе с тем эффективность существующей патогенетической терапии СМА нельзя считать абсолютной: излечение заболевания на фоне терапии не достигается, возможно развитие симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов и приводящих к летальному исходу. Увеличение продолжительности жизни пациентов послужило основанием для гипотезы о мультисистемной природе СМА, выходящей за пределы нервной системы, что также определяет необходимость дальнейших исследований. Перспективы создания более эффективных методов лечения в ближайшее время связаны с углублением понимания патогенеза СМА. *

Литература

1. Leibrock B., Landfeldt E., Hussong J., et al. Areas of improvement in the medical care of SMA: evidence from a nationwide patient registry in Germany. *Orphanet J. Rare Dis.* 2023; 18 (1): 32.
2. Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J., et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017; 12 (1): 124.
3. Клинические рекомендации. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. Возрастная группа – дети. М., 2023.
4. Schorling D.C., Pechmann A., Kirschner J. Advances in treatment of spinal muscular atrophy – new phenotypes, new challenges, new implications for care. *J. Neuromuscul. Dis.* 2020; 7 (1): 1–13.
5. Arnold E.S., Fischbeck K.H. Spinal muscular atrophy. *Handb. Clin. Neurol. Neurogenetics Branch, National Institutes of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, MD, United States*, 2018; 148: 591–601.
6. Lorson C.L., Androphy E.J. An exonic enhancer is required for inclusion of an essential exon in the SMA-determining gene SMN. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9 (2): 259–265.
7. Butchbach M.E. Copy number variations in the survival motor neuron genes: implications for spinal muscular atrophy and other neurodegenerative diseases. *Front. Mol. Biosci.* 2016; 3: 7.
8. Gerin L., Ropars J., Garcia-Uzquiano R., et al. Spectrum of phenotypes in SMA patients with 4 SMN2 copies in the French population: registre SMA France. *Neurol. Genet.* 2025; 11 (2): e200222.
9. Keinath M.C., Prior D.E., Prior T.W. Spinal muscular atrophy: mutations, testing, and clinical relevance. *Appl. Clin. Genet.* 2021; 14: 11–25.



10. Singh R.N., Howell M.D., Ottesen E.W., Singh N.N. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech.* 2017; 1860 (3): 299–315.
11. Anderton R.S., Meloni B.P., Mastaglia F.L., Boulos S. Spinal muscular atrophy and the antiapoptotic role of Survival of Motor Neuron (SMN) protein. *Mol. Neurobiol.* 2013; 47 (2): 821–832.
12. Godin S.K., Sullivan M.R., Bernstein K.A. Novel insights into RAD51 activity and regulation during homologous recombination and DNA replication. *Biochem. Cell Biol.* 2016; 94 (5): 407–418.
13. Hamilton G., Gillingwater T.H. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends Mol. Med.* 2013; 19 (1): 40–50.
14. Lipnick S.L., Agniel D.M., Aggarwal R., et al. Systemic nature of spinal muscular atrophy revealed by studying insurance claims. *PLoS One.* 2019; 14 (3): e0213680.
15. Günther R., Wurster C.D., Cordts I., et al. Patient-reported prevalence of non-motor symptoms is low in adult patients suffering from 5q spinal muscular atrophy. *Front. Neurol.* 2019; 10: 1098.
16. Leibrock C. Spinal muscular atrophy: a comprehensive overview. *Neurology.* 2023; 52 (4): 591–601.
17. European Medicines Agency Accelerated Assessment. 2018. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment> (дата обращения: 26.03.2026).
18. Hua Y., Sahashi K., Rigo F., et al. Peripheral SMN restoration is essential for long-term rescue of a severe spinal muscular atrophy mouse model. *Nature.* 2011; 478 (7367): 123–126.
19. Day J.W., Mendell J.R., Mercuri E., et al. Clinical trial and postmarketing safety of onasemnogene abeparvovec therapy. *Drug Saf.* 2021; 44 (10): 1109–1119.
20. Ratni H., Scalco R.S., Stephan A.H. Risdiplam, the first approved small molecule splicing modifier drug as a blueprint for future transformative medicines. *ACS Med. Chem. Lett.* 2021; 12 (6): 874–877.
21. Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T., et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (18): 1723–1732.
22. Day J.W., Finkel R.S., Chiriboga C.A., et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021; 20 (4): 284–293.
23. Darras B.T., Masson R., Mazurkiewicz-Beldzińska M., et al. Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (5): 427–435.
24. Mercuri E., Deconinck N., Mazzone E.S., et al. Safety and efficacy of once-daily Risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2022; 21 (1): 42–52.
25. Crisafulli S., Boccanegra B., Vitturi G., et al. Pharmacological therapies of spinal muscular atrophy: a narrative review of preclinical, clinical-experimental, and real-world evidence. *Brain Sci.* 2023; 13 (10): 1446.
26. Treatment of Neuromuscular Diseases Network Translational Research in Europe – Assessment & Treatment of Neuromuscular Diseases (TREAT-NMD) Alliance Registries. URL: <https://treat-nmd.org/> (дата обращения: 26.03.2026).
27. Pechmann A., Behrens M., Dörnbrack K., et al. Improvements in walking distance during nusinersen treatment – a prospective 3-year SMARtCARE registry study. *J. Neuromuscul. Dis.* 2023; 10 (1): 29–40.
28. Pane M., Coratti G., Sansone V.A., et al. Type I spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen: 4-year follow-up of motor, respiratory and bulbar function. *Eur. J. Neurol.* 2023; 30: 1755–1763.
29. Novartis shares Zolgensma long-term data demonstrating sustained durability up to 7.5 years post-dosing; 100% achievement of all assessed milestones in children treated prior to SMA symptom onset. 2023. URL: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-shares-zolgensma-long-term-data-demonstrating-sustained-durability-75-years-post-dosing-100-achievement-all-assessed-milestones-children-treated-prior-sma-symptom-onset> (дата обращения: 26.03.2026).

Spinal Muscular Atrophy: Clinical Manifestations and Approaches to Therapy

E.S. Chernysheva, I.S. Preobrazhenskaya, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina S. Preobrazhenskaya, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

This article examines the main clinical manifestations of spinal muscular atrophy, including motor and non-motor symptoms. Data on the multisystem nature of spinal muscular atrophy are analyzed. The latest data on treatment options for this disease are presented, including the results of clinical trials evaluating the efficacy and safety of nusinersen, onasemnogene abeparvovec, and risdiplam.

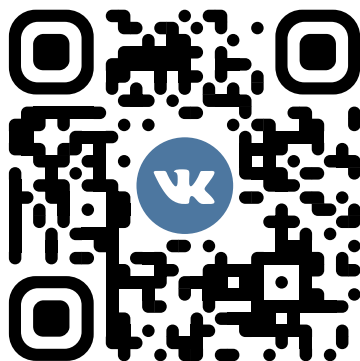
Keywords: *spinal muscular atrophy, SMN1, SMN2, motor symptoms, non-motor manifestations, etiology, pathogenesis, therapy, nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam*

ГлавВрач ОНЛАЙН

Полезная информация
для принятия управленческих
решений

Обзоры рынка, экспертные мнения, обучающие программы,
юридические и кадровые аспекты управления клиникой

Присоединяйтесь к сообществу профессионалов!





Тайная сила ожидания: история эффекта плацебо и его влияние на инновации в медицине

Е.Е. Васенина, д.м.н., проф., О.С. Левин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Елена Евгеньевна Васенина, hel_vas@mail.ru

Для цитирования: Васенина Е.Е., Левин О.С. Тайная сила ожидания: история эффекта плацебо и его влияние на инновации в медицине. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (5): 52–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-5-52-60

В современном мире термин «плацебо» обычно используется для обозначения лекарств-пустышек – препаратов, не обладающих доказанной эффективностью. Однако исторически под плацебо (от лат. placebo – «буду угоден, понравлюсь») понимали средства, которые помогали, нравились и «были угодны» подавляющему большинству пациентов. Всеобщий положительный отклик на эти средства обеспечивали ожидание пользы, а также вера в их силу и эффективность. В последние несколько десятилетий в медицине закрепился термин, противоположный плацебо, – «ноцебо». Он означает исходную уверенность в неэффективности лечения и ожидание негативных последствий приема препаратов, что существенно влияет на восприятие пациентом результатов терапии и способствует снижению терапевтического отклика. В статье рассмотрены психологические и физиологические механизмы позитивного влияния «силы ожидания», возможность применения плацебо, а также различия в эффектах плацебо и ноцебо как в практической, так и в научной медицине.

Ключевые слова: плацебо, ноцебо, факторы, влияющие на эффект плацебо, бренд, дженерик, форма выпуска

История плацебо: от религии к медицине

Первично понятие «плацебо» появилось не в медицинских словарях и энциклопедиях, а в религиозной литературе [1]. В Еврейской библии (Танах) во фразе «Я буду ходить (пойду) перед лицом Господа в земле живых» использовалось древнее еврейское слово ethalekh, которое и означало «Я буду ходить». В дальнейшем эта фраза была переведена на греческий язык: εὐαρεστήσω ἐναντίον κυρίου ἐν χῶρᾳ ζώντων, однако при переводе она преобразовалась в выражение «Я буду радовать»: «Я буду радовать Господа в земле живых». При переводе же с греческого на латынь и вовсе поменялся смысл: выражение «Я буду радовать» стало означать «угождать» или «быть благоугодным» – «Placebo Domino in regione vivorum», или «Буду благоугоден Господу в стране живых» [2]. Так слово «плацебо» активно закрепилось в религиозной литературе. В Вульгате (латинском переводе для католической церкви) эта строчка стала частью 114-го псалма, который был включен в систему заупокойных служб. Точнее,

этот псалом с первой строчкой «Placebo Domino in regione vivorum» был частью заупокойной вечерни. Вечерня являлась одним из этапов заупокойной службы и пелась тогда, когда начинались поминки и накрывались столы. Поскольку умерший должен был «угождать» и «быть благоугодным», часть людей занималась специально, чтобы восхвалять покойника, а часть приходила просто так, к столу. В результате возникло выражение «Да он просто плацебо петь пришел» для обозначения тех, кто не имел отношения ни к покойному, ни к заупокойной службе [2]. К X в. сформировалось стойкое выражение «певец плацебо», которое начало использоваться уже за пределами религии – так обозначали любого человека, не имевшего отношения к происходящему, по сути бесполезного. Еще более негативной окраски слову «плацебо» добавили «Кентерберийские рассказы» (The Canterbury Tales) Джеффри Чосера. В «Сказке о торговце» имя Плацебо носил один из персонажей с чертами явного психопата, а в «Сказке Парсона» певших 114-й псалом,



который по первой строчке устойчиво назывался как «Плацебо», окрестили капелланами дьявола [3]. В итоге из-за трудностей перевода исходный смысл слова ethalekh был утрачен, а его латинский перевод устойчиво стал восприниматься в отрицательном контексте. Интересно, что в последнем официальном варианте Библии строчка «Placebo Domino in regione vivorum» была заменена на «Ambulabo coram Domino in regione vivorum» («Буду ходить пред лицом Господним на земле живых»), что практически вернуло исходную формулировку. Однако, несмотря на то, что «плацебо» исчезло из последнего утвержденного Иоанном II варианта и несколько утратило религиозный смысл, его значение для медицины остается актуальным.

Насколько религиозные корни легли в основу использования термина «плацебо» в медицинской практике, до сих пор не ясно, но можно проследить определенную общность: врач, назначающий (воспевающий) плацебо, делает это как бы вне болезни и больного, да и сами лекарства-плацебо, по сути, не лечат непосредственное заболевание и мало с ним соотносятся. Впервые слово «плацебо» как медицинский термин появилось в XVIII в. в лекциях шотландского врача и исследователя Уильяма Каллена (1772 г.). На тот момент У. Каллен использовал слово «плацебо» для обозначения того, что он будет давать неизлечимым пациентам для утешения и удовольствия [2]. Сам врач писал: «Я не очень доверяю и верю в это назначение, но я должен дать какое-то лекарство, и именно это я и называю плацебо». На практике же У. Каллен не использовал пустышку, а действительно давал препараты, в симптоматический эффект которых он верил, но не для данного пациента. Он давал их в субоптимальной дозе, как бы первым заложив понятие «активное плацебо», которое применяется и сегодня [1, 2]. Сам медицинский термин впервые был официально представлен в 1785 г. в Новом медицинском словаре Дж. Мазеби. Идеино он несколько отличался от того, который обозначил У. Каллен [3]. Тогда плацебо использовалось в соответствии с исходным латинским словом *placet*, то есть препарат, который «угодил», нравился всем, был популярным и, соответственно, эффективным. Но уже к началу XIX в. значение слова приблизилось к современным представлениям. В медицинском словаре Хупера 1811 г. плацебо обозначается как «любое средство, действие которого больше направлено на „нравиться и угождать“, а не непосредственно на лечение пациента», что разворачивает вектор от «популярный и удобный = эффективный» в сторону абсолютно необязательного соответствия этих понятий [4]. В том же году впервые плацебо начинают рассматривать как средство дополнительного получения симптоматического эффекта. Последние 15 лет в практике закрепился другой термин – «ноцебо». Это, по сути, противоположное плацебо явление, определяющее негативный эффект ожидания [5].

Плацебо-эффект в руках грамотного врача играет исключительно положительную роль, поскольку может усиливать эффективность реальных препаратов за счет более высокого уровня ожидания и мотивации, а также оказывать действие, даже когда не существует препаратов, способных облегчить состояние пациента [6]. Здесь очень важно разделять практическую медицину и научные и клинические исследования. В последнем случае плацебо-эффект выступает, скорее, как негативный фактор, который значительно затрудняет оценку эффективности терапии, может приводить к ложноположительным результатам и требует аккуратного и нередко дорогостоящего дизайна исследований, чтобы минимизировать его влияние на итоговый результат [7]. Первые работы слепого дизайнера для реальной оценки эффективности технологии вне «внушаемости» и ожиданий пациента были проведены еще при Людовике XVI. Тогда огромную популярность приобрела методика, предложенная немецким врачом Францем Антоном Месмером (1734–1815), который верил, что большинство болезней человека связано с нарушениями работы внутренних жидкостных каналов и снижением их «магнетизма». Он предлагал пациентам выпить препарат с высоким содержанием железа. Затем, прикладывая к разным участкам тела специальные магниты, он улучшал магнитное поле внутренних органов и тем самым излечивал от разных недугов. Чтобы доказать неэффективность этой методики, французские ученые Бенджамин Франклин и Антуан Лавуазье по той же схеме начали прикладывать к пациентам похожие пластинки, но не обладавшие свойствами магнитов, и получили аналогичные результаты, впервые обозначив потенциальную роль «предвкушения эффекта» в исцелении больных [8]. Первые же работы с двойным слепым плацебо-контролируемым дизайном датируются 1799 г. и принадлежат английскому врачу Джону Хейгарту. В то время были популярны «тракторы» Элиши Перкинса, которые представляли собой металлические стержни (из железа или латуни), имплантируемые пациенту, для лечения ревматизма, воспаления и болей. Дж. Хейгарт, заменив у части пациентов уже установленные стержни на деревянную бутафорию, доказал, что клинический эффект методики Э. Перкинса был обусловлен исключительно позитивными ожиданиями пациентов, а не целительной силой самих устройств [8]. Уже в 1800 г. термин «плацебо-контроль» активно вошел в клиническую практику благодаря работам американского врача Остина Флинта, который использовал предложенный Дж. Хейгартом подход, но уже на лекарственных препаратах. Одним из наиболее важных результатов, полученных О. Флинтом, был вывод о том, что, несмотря на значительное клиническое улучшение, которое можно получить от приема плацебо, модифицировать течение самого заболевания плацебо-эффект не способен [9]. Это наблюдение позволило лучше проработать дизайн клинических



исследований и правильно выбрать контрольные точки, что активно использовалось в дальнейших работах. То, что было предложено в XVIII в., используется и в настоящее время и представляет золотой стандарт доказательной медицины.

Плацебо – препарат

Факторы, определяющие плацебо-эффект:

цвет, форма и кратность приема препарата

Наиболее значимым понятием, определяющим силу плацебо-эффекта, является «ожидание эффективности лечения». Так, если в аннотации к препарату говорится, что таблетка обладает выраженным анальгетическим эффектом, она, как правило, будет действовать даже при отсутствии в ней активного компонента. При правильном психологическом настрое и доверии врачу можно ожидать, что любое лечение будет действовать лучше, даже в тех случаях, когда препарат представляет собой пустышку. Таким образом, важным этапом получения максимальной пользы от эффекта плацебо является усиление его влияния, которое может быть достигнуто за счет воздействия на разные звенья плацебо-цепи: пациента, врача, самого препарата, общественного мнения и т.д. [10]. Например, даже цвет препарата способен влиять на ожидаемую эффективность. Впервые о значимости цвета таблетки для эффекта плацебо заговорили в 1984 г. Тогда на примере добровольцев было показано, что красный и черный цвета препарата формируют более высокий уровень ожидания эффекта. Между тем таблетки светло-зеленого цвета не вызывали доверия у опрошенных и исходно воспринимались как малоэффективные [11]. Спустя 30 лет, уже в 2015 г., была проведена целая серия работ, посвященных связи цвета препарата и ожидаемого противоболевого эффекта. В двух независимых исследованиях белый цвет воспринимался испытуемыми как более эффективный [12]. Несмотря на некоторые расхождения с первой работой, авторы предположили, что данный результат связан с наиболее часто применявшимся в то время аспирином, который всегда был белого цвета. Это позволило сделать вывод, что не только непосредственно цвет, но и предшествующий опыт, реклама и узнаваемость препарата могут быть важными составляющими формирования ожиданий. В 2015 и 2016 гг. предпринималась попытка проанализировать связь цвета таблетки с предполагаемой силой и направленностью ее эффекта. Так, синий цвет у большинства исследуемых формировал ожидаемое транквилизирующее действие, красный – стимулирующее, белый цвет чаще всего воспринимался как цвет анальгетиков и наркотических средств [13].

Данные о влиянии размера таблетки на плацебо-эффект противоречивы. L.W. Buckalew и K.E. Coffield, изучив зависимость ожидания эффективности капсулы от ее размера на добровольцах, выявили прямую корреляционную связь: чем больше размер, тем выше предполагаемая эффективность [14]. В том

же году те же авторы получили абсолютно противоположные результаты: у афроамериканцев именно малый размер капсулы был связан с более высоким уровнем ожиданий, что позволило сделать вывод о зависимости плацебо-эффекта от ментальности, воспитания и этнических моментов [15]. Кроме эффекта размера обе работы продемонстрировали зависимость от формы: капсулы были предпочтительнее по степени предполагаемой эффективности, чем таблетки. Но, скорее всего, это объяснялось новой формой выпуска (капсулы), и значительную роль сыграл фактор современности. Данное предположение подтверждается исследованием 2009 г.: в аналогичном эксперименте – таблетка против капсулы – большинство испытуемых отдали предпочтение таблетке, ожидая более выраженный общий анальгетический, седативный, спазмолитический жаропонижающий и снотворный эффекты именно от использования данной формы; только антибиотик, согласно результатам исследования, должен был лучше работать в виде капсулы. И снова была выявлена четкая интерференция по цветам: белый цвет был ожидаемо эффективнее по мнению 90% опрошенных [16].

Существует зависимость отклика на плацебо от дозы и кратности приема. Так, исследования последних лет показали прямую корреляционную связь между кратностью приемов и положительным эффектом. Изучив возможности плацебо-препарата в заживлении язвы двенадцатиперстной кишки, авторы установили, что четырехкратный прием оказывал значительный эффект у 44% пациентов основной группы, в то время как двукратный – только у 36%. Тем не менее все работы подобного плана имели неконтролируемый дизайн, что требует осторожности в интерпретации полученных результатов. При этом зависимость от кратности вполне объяснима: пациент ожидает более высокие дозы и, соответственно, большую эффективность, поэтому при необходимости усиления плацебо-эффекта кратность может быть увеличена [17].

Факторы, определяющие плацебо-эффект:

цена и бренд лекарственного средства

Важными факторами плацебо являются цена и бренд препарата. Более дорогие препараты воспринимаются как более качественные и, как следствие, наиболее «работающие». В 2005 г. 200 студентам предложили оценить эффективность стимулирующего действия различных энергетических напитков. При этом испытуемых заранее проинформировали о стоимости энергетиков, разделив их на дорогие и дешевые. Интересно, что достоверного влияния высокой цены на показатель эффективности не наблюдалось. Дешевизна же ассоциировалась с более низким эффектом у большинства участников исследования. В этом случае именно эффект ноцебо, а не плацебо был назван ключевым фактором, определяющим уровень ожиданий, причем связь формировалась на бессознательном уровне и при привлечении



внимания к связи «цена – эффективность» полностью исчезала [18]. Дорогое обезболивающее работает лучше дешевого – такие результаты были получены в исследовании Н. Plassmann и В. Weber. Однако из-за отсутствия контрольной группы нельзя точно сказать, что именно влияет на результат: высокие ожидания, вызванные дорогим препаратом (эффект плацебо), или низкие ожидания, связанные с дешевым (эффект ноцебо) [19].

Эксперименты с использованием возможностей современной нейровизуализации показали, что модуляция ожидаемого эффекта от стоимости происходит за счет взаимодействия трех основных областей мозга: дорсомедиальных отделов префронтальной коры, обеспечивающей когнитивный контроль, задней островковой доли, осуществляющей оценку соматосенсорных показателей, и полосатого тела (стриатума) – одной из ключевых структур «системы удовольствия» [19]. Зависимость эффекта от цены наблюдали S. Geuter и соавт. (2013): высокий клинический отклик на плацебо отмечался у тех пациентов, которым предварительно врач рассказал, что принимаемое ими средство очень дорогое по сравнению с условно дешевым средством, принимаемым пациентами другой группы. Своеобразная индукция клинического ответа высокой стоимостью препарата по сравнению с недорогим лекарством коррелировала с большей активацией передней части поясной коры – ключевого центра эмоций и важного компонента антиноцицептивного ответа [20]. Прием дорогого физраствора под маской нового эффективного противопаркинсонического средства по сравнению с дешевым физраствором с заявленным аналогичным клиническим действием у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) ассоциировался с достоверно более значимым улучшением двигательных функций, а также с большей функциональной активацией по данным функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) [19].

Немаловажным фактором является бренд препарата. В одном из двойных плацебо-контролируемых исследований аспирина пациенты были рандомизированы на две группы – активного препарата и плацебо. Внутри этих групп одним пациентам препарат назначали в виде блистеров популярного на тот момент бренда аспирина, другим – безымянные блистеры с обезболивающим средством. Таким образом, было сформировано четыре подгруппы: плацебо с брендом и обычными таблетками, активный препарат с брендом и простыми таблетками. Анализ показал достоверно более значимый эффект активной субстанции в сравнении с плацебо, а также достоверное влияние «брендированности» на положительное действие таблетки [21]. Интересно, что последний эффект мало зависел от содержания в препарате активной субстанции. Кроме того, маркировка бренда влияла независимо от того, принимал ли пациент аспирин раньше: эффект плацебо оказался настолько сильным, что не зависел даже от предшествующего позитивного опыта.

Результаты исследования оригинальных и дженериковых препаратов также демонстрируют влияние плацебо-эффекта. В исследовании с двойным слепым дизайном пациенты с головной болью были разделены на группы плацебо и активного препарата, а также на тех, кто получал оригинальный брендированный Нурофен и дженериковый ибупрофен. Показана достоверно более высокая эффективность активной субстанции в сравнении с плацебо только в тех случаях, когда для маркировки использовался ибупрофен, а не оригинальное брендовое название. Маркировка оригинальным названием Нурофен обеспечивала обезболивающий эффект, сопоставимый с таковым ибупрофена, даже тогда, когда под видом оригинального препарата выдавали плацебо. Кроме того, плацебо, обозначенное как дженерик, давало значительно больше побочных эффектов, чем оригинальный препарат. Таким образом, бренд влиял и на эффективность, и на переносимость. Однако сложно понять, что сыграло роль – плацебо известной марки или ноцебо дженерика [22].

Аналогичные результаты были получены при изучении эффекта оригинального бренда Аспирин и таблеток с общей неспецифической маркировкой. Пациенты обеих групп принимали неактивную субстанцию. Однако при убеждении, что они получают брендированный препарат, степень клинического эффекта значительно возрастала, что непосредственно коррелировало с увеличением активности медиальных и латеральных отделов префронтальной коры по данным МРТ. При этом нейровизуализационные параметры менялись еще на предварительном этапе, то есть изменение было обусловлено исходным когнитивным ожиданием противоболевого эффекта [23].

Схожие показатели активации отмечались у пациентов с болью в спине. Эти же зоны опосредовали разные вкусовые ощущения от дорогих и дешевых вин, что подчеркивает важность предшествующего когнитивного настроения на эффект той или иной интервенции [19].

Таким образом, цена, маркировка и реклама препарата доказанно влияют на предполагаемые и фактические результаты лечения, что может позволить индуцировать необходимый эффект и дифференцировать пациентов по степени ожидаемой пользы от лечения. Ключевыми регуляторами эффективности являются поведенческий настрой на ожидаемую пользу и активация зон когнитивного контроля с вторичным эффектом в отношении антиноцицептивной системы головного мозга.

Факторы, определяющие плацебо-эффект:

побочные эффекты препаратов как индуктор плацебо-эффекта
Еще в 1954 г. было высказано предположение, что вкусовые ощущения от принимаемого препарата способны существенно влиять на оценку его предполагаемой эффективности. Основываясь на допущении, что негорькое лекарство не работает, авторы ряда работ подтвердили связь вкусовых



ощущений препарата с его клиническим эффектом. Степень горечи в большинстве работ оказалась эквивалентна силе действия (сильнодействующий препарат более горький), что и определяло предпочтительную эффективность препаратов с более выраженными сенсорными ощущениями от их приема [24].

Потенциальное влияние побочных эффектов на ожидаемую эффективность является очень важным моментом в плацебо-контролируемых исследованиях. При слепом дизайне исследования пациент при введении активного препарата ожидаемо испытывает нежелательные явления чаще, чем при введении плацебо. Это может усилить плацебо-эффект на изучаемую субстанцию и привести к некорректным результатам, в частности к завышенной разнице между исследуемой группой и группой плацебо. Идея активного плацебо, заложенная У. Калленом еще в XVIII в., приобретает все большую актуальность в современной исследовательской практике, поскольку может быть одним из путей преодоления плацебо-эффекта, возникающего в ответ на побочные реакции.

В рандомизированных исследованиях трициклических антидепрессантов использование в качестве активного плацебо атропина (для достижения седативного и холинолитического действия) способствовало значительному уменьшению разницы клинического эффекта активной субстанции в сравнении с контролем за счет более значимой реакции на активное плацебо в отличие от пустышки, прием которой не ассоциировался с неприятными ощущениями [25].

Значимость ощущения действия на фоне развития побочных эффектов была показана и в работах, посвященных противоболевому действию препаратов. Содержавшийся в пустышке кофеин, оказав стимулирующее действие, мог убедить заслепленного пациента, что он принимает активный препарат, а не плацебо. Использование пустышки с кофеином достоверно способствовало развитию большего обезболивающего эффекта, чем применение пустышки без кофеина. При этом плацебо-эффект ощущения действия препарата вследствие добавления кофеина значительно превосходил таковой при простом устном формировании позитивных ожиданий [26]. Аналогичные данные о преимуществе активного плацебо перед нейтральным вариантом были получены при изучении эффективности обезболивающего назального спрея. Добавление активного компонента, который вызывал жжение и покалывание в носу, имитируя побочный эффект активного препарата, способствовало значительному усилению плацебо-эффекта [27].

Эффективность диклофенака увеличивалась втрое при его использовании совместно с атропином (в качестве активного плацебо) в случае предварительной информированности пациентов исследуемой группы о том, что они будут получать либо активный препарат, который может вызывать сухость

во рту, либо плацебо. Атропин в этом случае выступал как дополнительный индуктор эффективности, который позволил значительно усилить эффект активной субстанции за счет того, что плацебо-эффект был направлен в нужную сторону [28].

Факторы, определяющие плацебо-эффект: способ введения препарата

Еще одним фактором, определяющим степень плацебо-эффекта, является способ введения. Так, несколько систематизированных обзоров у пациентов с мигренью показали достоверную разницу между внутривенным и внутрикожным введением по сравнению с пероральным и интраназальным приемом плацебо: инвазивные пути введения ассоциировались с достоверно более значимым эффектом [19]. Метаанализ 149 рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности анальгетиков у пациентов с артралгиями выявил более значимый плацебо-эффект у пациентов с внутрисуставным и локальным введением анальгетика по сравнению с приемом внутрь [29]. Вариабельность эффекта при разных способах введения определяет необходимость дифференцированного учета ожидаемого клинического ответа при использовании плацебо в зависимости от способа его введения. Однако в настоящий момент это не применяется.

Зафиксировано значимое влияние способа терапии на эффект плацебо. Так, псевдоакупунктура дает более существенный положительный плацебо-эффект по сравнению с приемом таблеток. В целом по степени оказываемого эффекта пероральный прием почти всегда уступает альтернативным способам лечения: ингаляторам, местным формам, фармакопунктуре и т.д. Это может способствовать распространению инновационных методов лечения, при которых плацебо-эффекту будут сопутствовать новизна, оригинальность способа введения и ощутимость действия. В итоге исходно неэффективный способ лечения может войти в клиническую практику [19]. Вообще новые лекарственные формы и субстанции хотя бы за счет своей новизны и современности ожидаемо будут усиливать плацебо-эффект, что может отразиться на результатах эффективности в РКИ. Еще Конфуций говорил: «Если новые методы лечения хороши, это не значит, что старые плохи; если бы наши почтенные предки не оправились от своих недугов, то мы бы с вами не появились на свет». Оценка чистоты эффекта и поиск оптимальных стратегий оценки силы сопутствующего плацебо-эффекта – крайне важные и актуальные задачи современной медицины. В последние годы на примере изучения новых препаратов для лечения шизофрении, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, депрессии, невропатической боли, БП отмечалось значительное нарастание реакции на плацебо. В результате эффективность многих активных препаратов не подтверждается в исследованиях с двойным слепым дизайном. Причины такой вариативности (низкое качество



протоколов и дизайнов исследований, изменение физиологических механизмов ожидаемой реакции в современном обществе) до конца не ясны. Однако данные тенденции ставят под угрозу эффективную работу фармацевтической индустрии и ограничивают появление реально действующих препаратов в арсенале врача.

Плацебо – пациент

Плацебо-эффект зависит не только от формы, способа введения и органолептических свойств препарата, но и от особенностей пациента. Разная чувствительность к плацебо может быть обусловлена особенностями личности, реактивностью и восприимчивостью к стрессу, поведенческими реакциями. Генетические аспекты, исходная активность «системы вознаграждения» и опиоидных систем активно обсуждаются в аспекте плацебо-восприимчивости [30].

Методы нейровизуализации на рубеже XX и XXI вв. сместили наши представления о плацебо-эффекте от некоего воображаемого феномена в сторону понимания физиологической и анатомической основы его развития. Латеральные и медиальные отделы префронтальной коры, островковая доля, миндалина, гипоталамус и околосредоводное серое вещество – основные зоны, обеспечивающие плацебо-ответ у здорового человека. Кроме того, существует как минимум три сигнальных пути, обеспечивающих болевую, иммунную и вегетативную реакцию в структуре ответа на плацебо. Поскольку сигнальные пути и их нисходящее влияние активно завязаны на нейротрансмиттерные системы (в частности, дофамин), гуморальный ответ (норэпинефрин), а также показатели нативного иммунного ответа (цитокины и уровень интерлейкина (ИЛ) 2), возникло предположение, что генетические особенности, определяющие активность медиаторов, гипоталамо-гипофизарной системы и иммунологических механизмов, опосредуют индивидуальные различия плацебо-эффекта [30]. Интерес к генетике плацебо обусловлен и тем, что в случае выявления каких-либо маркеров, позволяющих прогнозировать клинический ответ на плацебо, это может использоваться в РКИ для более дифференцированной оценки потенциального эффекта ожидания и реального действия активной субстанции. К. Hall и соавт. в 2015 г. даже предложили термин «плацебом» для обозначения сети факторов, связанных с геномом и способных модулировать эффект плацебо у индивидуумов [31].

Генетические аспекты ожидаемого эффекта изучаются достаточно давно, но чаще всего исследования включают один или несколько генов-кандидатов, выбор которых определяется либо изучаемой нозологической формой, либо экспериментальным дизайном исследования. Несмотря на отсутствие данных о связи плацебо-эффекта с геномом человека в целом, даже избирательное включение ограниченного набора генетических

факторов позволило выявить как минимум 42 гена, которые могут быть связаны с чувствительностью и вариабельностью клинического ответа на пустышку. В исследовании 2017 г. благодаря использованию модели взаимодействия различных генетических и физиологических факторов авторы выделили 54 белка, генетически детерминированная активность которых может влиять на степень плацебо-эффекта, что и составило структуру так называемого плацебома [32]. Эти 54 белка были тесно связаны с нейротрансмиттерами, гормонами и цитокинами, что позволяло объяснить различные пути ответа на плацебо: болевой (например, за счет опиоидной системы, OPRM1 и OPRM2), вегетативный (катехоламины, ADRA1B и COMT, MAO, NOS3), а также иммунный (цитокины, ИЛ-6, фактор некроза опухоли и т.д.). Включив полученные 54 белка в зону интереса, авторы составили «карту» плацебома, которая помогла посмотреть, насколько зоны, стратегически важные в патогенезе различных заболеваний, далеко или близко расположены к сформированному плацебому и позволяет ли это предположить ожидаемый клинический ответ на плацебо-эффект [30]. В качестве первичной мишени были выбраны депрессия, тревога и мигрень – заболевания, при которых степень плацебо-эффекта всегда очень высока. Действительно, при этих заболеваниях патогенетически отмечалась тесная сопряженность с «картой» плацебома, что позволило сделать предварительный вывод о целесообразности продолжения исследований в данном направлении. При этом в ряде случаев, уремия, пневмоторакс – заболевания, при которых достоверно показана крайняя невосприимчивость к плацебо, – практически не пересекаются с функциональными путями плацебома, с чем, видимо, и связан его низкий эффект. Проанализировав 859 заболеваний по отношению к «карте» плацебома, авторы выделили 252 наиболее близких по функциональным сетям, при которых можно предположить значимый плацебо-эффект. Наиболее тесно переплетались эпилепсия, БП и злоупотребление психоактивными веществами. Возможность использования плацебома как предиктора эффективности лекарственных средств была показана в двух протоколах оценки эффективности лечения наркотической зависимости при наличии полиморфизма плацебо-гена COMT (катехол-О-метилтрансфераза) [33]. Установлено, что определение генетических аспектов чувствительности к плацебо позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать ответ на лечение.

Изучению эффекта плацебо при БП посвящено очень много работ. Действительно, у больных БП с помощью пустышки иногда можно добиться эффекта, сопоставимого с таковым активного дофаминергического препарата, правда при соблюдении ряда условий [34]. Пациенты с БП зависимы от уровня ожиданий, причем как негативных, так и позитивных, что определяет значимость не только



плацебо-, но и ноцебо-эффекта [35]. В исследовании апоморфина премедикация в течение нескольких дней активным препаратом приводила к тому, что введенное на четвертый день вместо апоморфина плацебо оказывало абсолютно сопоставимый эффект. Это было связано с предвкусением его действия. Активация ожидания еще до введения препарата осуществляется во многом за счет системы вознаграждения: пациент рассчитывает на улучшение и положительную динамику, что и определяет выраженность эффекта неактивного препарата [36]. Действительно, пациенты, которым на доклиническом этапе говорили о достаточно высокой вероятности (50 на 50) получить активный препарат, демонстрировали более значимый ответ на плацебо.

Вероятно, дофаминергические основы системы вознаграждения, которая во многом определяет степень и силу плацебо-эффекта, объясняют как связь непосредственно с самим заболеванием, так и участие в реализации клинического эффекта дофаминергической терапии. Косвенно это подтверждается исследованиями, в которых максимальный плацебо-эффект отмечался у пациентов на развернутых стадиях БП, на фоне гиперсенситизации дофаминергических рецепторов. Гиперчувствительность стриатума к дофамину у пациентов с лекарственными дискинезиями тесно коррелирует со степенью плацебо-эффекта и значительно мешает разработке новых лекарственных форм для коррекции этих проявлений [37]. Ключевая роль дофаминергических систем в реализации плацебо-эффекта БП подтверждается и тем, что не все клинические симптомы заболевания одинаково реагируют на введение неактивной субстанции. Если при симптомах БП и развитии осложнений терапии отмечается значимая роль плацебо-эффекта, то при коррекции таких проявлений, как тремор и нарушения ходьбы, плацебо-препарат не обладает какой-либо доказанной эффективностью. Согласно современным представлениям, патогенетические механизмы дрожания и аксиальных нарушений выходят за рамки дофаминергического дефицита и больше связаны с дисбалансом серотонинергических, норадренергических, холинергических нейромедиаторных систем. При доминировании этих симптомов эффект леводопы и других противопаркинсонических препаратов оказывается достаточно низким, что, по всей видимости, сводит на нет возможность получения дополнительной симптоматической помощи от эффекта плацебо [36].

Интересные результаты наблюдались у пациентов с БП, которые подверглись оперативному лечению: степень плацебо-эффекта достигала 35–40%, особенно на фоне глубокой стимуляции [38]. С чем связан такой значимый эффект, сказать сложно. Скорее всего, это многофакторное действие: высокая степень ожидания, современные технологии, новые методики. Не исключена и роль устойчивости дофаминергической стимуляции. Кроме того, оперативное лечение показано пациентам с исходно

более поздними стадиями болезни, когда плацебо-эффект более выражен. Несмотря на то что данных об оперативном лечении в аспекте плацебо не очень много (в связи с трудностями согласования и проведения заслепленных хирургических протоколов), эти результаты представляют несомненный интерес и требуют дальнейшего изучения.

Плацебо – врач и плацебо – общество

Как уже отмечалось, огромную роль в формировании плацебо-эффекта играет уровень ожиданий, что неразрывно связано со взаимодействием между пациентом, врачом и обществом в целом. Заинтересованность врача, правильное выстраивание позитивных ожиданий от назначаемого лечения могут быть чуть ли не главным компонентом, позволяющим получить максимальный эффект от применения плацебо. От особенностей взаимоотношения «врач – пациент» зависит и степень развития эффекта ноцебо, что может в значительной степени определять неэффективность терапии. В тех случаях, когда врач не вызывает доверия, любой назначаемый им препарат будет исходно восприниматься как сомнительный, что определит неадекватную реакцию на лечение.

Значение имеет и взаимодействие «плацебо – общество»: популярность препарата и его продвижение известными людьми создают ауру эффективности и значительно повышают вероятность возникновения эффекта плацебо, даже если на самом деле это пустышка. Как правило, наибольшую популярность приобретают препараты с минимальным риском развития побочных эффектов, поскольку опыт возникновения любых нежелательных явлений автоматически снижает общественный интерес. Обычно минимальное количество негативных реакций возникает на фоне приема тех препаратов, которые ни на что не действуют. В итоге получается та самая «иллюзия» фарминдустрии нашего века: доступ к информации, форумы, отзывы и другие ресурсы нередко создают неоправданный ажиотаж вокруг неработающих препаратов, поддерживая обманчивое впечатление об их эффективности только за счет эффекта плацебо. В связи с этим крайне важно, чтобы выбор препарата основывался на принципах доказательной медицины, а не на образе того, что «угрожает всем», так как исторически этим «чем-то» может быть только плацебо.

Клиническая иллюстрация

В качестве примера рассмотрим мемантин – базисный препарат для лечения деменции. Прежде всего, мемантин имеет правильную доказательную базу, включающую исследования с плацебо-контролируемым дизайном, систематизированные обзоры и метаанализы с длительным проспективным наблюдением, подтверждающие реальную эффективность самой активной молекулы [39]. Но можем ли мы надеяться на усиление терапевтического действия за счет эффекта плацебо?



Да, конечно, и это можно использовать в рутинной клинической практике для получения дополнительного положительного эффекта, причем безопасно и без особых усилий.

Акатинол (торговое наименование оригинального препарата мемантина, «Мерц Фарма», Германия) – оригинальный препарат, что крайне важно не только с позиции качества активной молекулы, но и с позиции доверия и ожидания пациентов и их родственников. Аура дженериков часто вызывает недоверие и может не просто не способствовать возникновению эффекта плацебо, а вызвать эффект ноцебо, тем самым снижая ожидаемую пользу от применения самого мемантина. Важно, чтобы инструкция к препарату была понятной. В ней должны содержаться показания к применению с перечислением состояний, при которых можно ожидать терапевтический эффект. Например, в инструкции ингибиторов холинэстеразы, несмотря на достаточно широкие показания к применению согласно клиническим рекомендациям [40], указана только болезнь Альцгеймера. Соответственно, если препарат назначается по другому показанию, а родственник или сам пациент не увидит его в инструкции, это может вызвать недоверие к врачу, снизить эффект плацебо

вплоть до провокации эффекта ноцебо. Даже в инструкциях препаратов мемантина имеются значительные расхождения. Так, показание «сосудистая деменция любой степени тяжести» содержится только в инструкции к оригинальному Акатинолу 10 мг, что важно для формирования правильного уровня ожидания и доверия к специалисту.

Интересно, что даже цвет и форма лекарственного препарата для лечения деменции могут иметь значение. С учетом снижения когнитивных способностей и невозможности адекватной оценки таблетки традиционного белого цвета будут положительно восприняты пациентами. Любые дополнительные цвета, другие формы пациенты с деменцией могут не распознать как лекарственный препарат, что вызовет подозрительность и спровоцирует возбуждение (по типу эффекта ноцебо).

Таким образом, когда все компоненты ожидаемой пользы от назначения лекарственного средства работают (эффективность молекулы, правильный уровень ожидания, доверие к специалисту, препарату и компании), есть вероятность получить максимальный эффект, снизить риск любых нежелательных явлений и продлить годы полноценной жизни не только пациенту, но и членам его семьи. *

Литература

1. Finniss D.G. Placebo effects: historical and modern evaluation. *Int. Rev. Neurobiol.* 2018; 139: 1–27.
2. Kerr C.E., Milne I., Kaptchuk T.J. William Cullen and a missing mind – body link in the early history of placebos. *J. Royal Soc. Med.* 2008; 101 (2): 89–92.
3. Aronson J. Please, please me. *BMJ.* 1999; 318 (7185): 716.
4. Brody H. The lie that heals: the ethics of giving placebos. *Ann. Int. Med.* 1982; 97 (1): 112–118.
5. Colloca L. The nocebo effect. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2024; 64: 171–190.
6. Colloca L., Barsky A.J. Placebo and nocebo effects. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (6): 554–561.
7. Enck P., Klosterhalfen S. Placebos and the placebo effect in drug trials. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2019; 260: 399–431.
8. Kaptchuk T.J., Kerr C.E., Zanger A. Placebo controls, exorcisms, and the devil. *Lancet.* 2009; 374 (9697): 1234–1235.
9. Kaptchuk T.J. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *Lancet.* 1998; 351 (9117): 1722–1725.
10. De Craen A.J., Kaptchuk T.J., Tijssen J.G., Kleijnen J. Placebos and placebo effects in medicine: historical overview. *J. Royal Soc. Med.* 1999; 92 (10): 511–515.
11. Sallis R., Buckalew L.W. Relation of capsule color and perceived potency. *Percept. Mot. Skills.* 1984; 58: 897–898.
12. Wan X., Woods A.T., Salgado-Montejo A., et al. Assessing the expectations associated with pharmaceutical pill colour and shape. *Food Quality and Preference.* 2015; 45: 171–182.
13. Tao D., Wang T., Wang T. Effects of color on expectations of drug effects: a cross-gender cross-cultural study. *Color Research and Application.* 2017; 42: 124–130.
14. Buckalew L.W., Coffield K.E. Drug expectations associated with perceptual characteristics: ethnic factors. *Percept. Mot. Skills.* 1982; 55 (3 Pt. 1): 915–918.
15. Buckalew L.W., Coffield K.E. An investigation of drug expectancy as a function of capsule color and size and preparation form. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1982; 2 (4): 245–248.
16. Köteles F., Fodor D., Cziboly A., Bardos G. Expectations of drug effects based on colours and sizes – the importance of learning. *Clin. Exp. Med. J.* 2009; 3: 99–107.
17. De Craen A.J., Moerman D.E., Heisterkamp S.H., et al. Placebo effect in the treatment of duodenal ulcer. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 48 (6): 853–860.
18. Shiv B., Carmon Z., Ariely D. Placebo effects of marketing actions: consumers may get what they pay for. *Journal of Marketing Research.* 2005; 42: 383–393.
19. Plassmann H., Weber B. Individual differences in marketing placebo effects: evidence from brain imaging and behavioral experiments. *Journal of Marketing Research.* 2015; 52: 493–510.
20. Geuter S., Koban L., Wager T.D. The cognitive neuroscience of placebo effects: concepts, predictions, and physiology. *Ann. Rev. Neurosci.* 2017; 40: 167–188.



21. Branthwaite A., Cooper P. Analgesic effects of branding in treatment of headaches. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1981; 282 (6276): 1576–1578.
22. Faasse K., Martin L.R., Grey A., et al. Impact of brand or generic labeling on medication effectiveness and side effects. *Health Psychol.* 2016; 35 (2): 187–190.
23. Fehse K., Maikowski L., Simmank F., et al. Placebo responses to original vs generic ASA brands during exposure to noxious heat: a pilot fMRI study of neurofunctional correlates. *Pain Med.* 2015; 16 (10): 1967–1974.
24. Mennella J.A., Spector A.C., Reed D.R., Coldwell S.E. The bad taste of medicines: overview of basic research on bitter taste. *Clin. Ther.* 2013; 35 (8): 1225–1246.
25. Jensen J.S., Bielefeldt A.Ø., Hróbjartsson A. Active placebo control groups of pharmacological interventions were rarely used but merited serious consideration: a methodological overview. *J. Clin. Epidemiol.* 2017; 87: 35–46.
26. Bjørkedal E., Flaten M.A. Interaction between expectancies and drug effects: an experimental investigation of placebo analgesia with caffeine as an active placebo. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2011; 215 (3): 537–548.
27. Rief W., Glombiewski J.A. The hidden effects of blinded, placebo-controlled randomized trials: an experimental investigation. *Pain.* 2012; 153 (12): 2473–2477.
28. Berna C., Kirsch I., Zion S.R., et al. Side effects can enhance treatment response through expectancy effects: an experimental analgesic randomized controlled trial. *Pain.* 2017; 158 (6): 1014–1020.
29. Bannuru R.R., McAlindon T.E., Sullivan M.C., et al. Effectiveness and implications of alternative placebo treatments: a systematic review and network meta-analysis of osteoarthritis trials. *Annu. Int. Med.* 2015; 163 (5): 365–372.
30. Hall K.T., Loscalzo J., Kapchuk T. Pharmacogenomics and the placebo response. *ACS Chem. Neurosci.* 2018; 9 (4): 633–635.
31. Hall K.T., Loscalzo J., Kapchuk T.J. Genetics and the placebo effect: the placebome. *Trends Mol. Med.* 2015; 21 (5): 285–294.
32. Wang R.S., Hall K.T., Giulianini F., et al. Network analysis of the genomic basis of the placebo effect. *JCI Insight.* 2017; 2 (11): e93911.
33. Hall K.T., Kossowsky J., Oberlander T.F., et al. Genetic variation in catechol-O-methyltransferase modifies effects of clonidine treatment in chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics J.* 2016; 16 (5): 454–460.
34. Lou J.S. Placebo responses in Parkinson's disease. *Int. Rev. Neurobiol.* 2020; 153: 187–211.
35. Lidstone S.C. Great expectations: the placebo effect in Parkinson's disease. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2014; 225: 139–147.
36. Frisaldi E., Carlino E., Zibetti M., et al. The placebo effect on bradykinesia in Parkinson's disease with and without prior drug conditioning. *Mov. Disord.* 2017; 32 (10): 1474–1478.
37. Shin C.W., Hahn S., Park B.J., et al. Predictors of the placebo response in clinical trials on Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016; 29: 83–89.
38. Frisaldi E., Zamfira D.A., Benedetti F. The subthalamic nucleus and the placebo effect in Parkinson's disease. *Handb. Clin. Neurol.* 2021; 180: 433–444.
39. Ткачева О.Н., Яхно Н.Н., Незнанов Н.Г. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2025; 125 (3–3): 7–149.
40. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024.

The Secret Power of Waiting: the History of the Placebo Effect and Its Impact on Innovation in Medicine

E.E. Vasenina, PhD, Prof., O.S. Levin, PhD, Prof.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Elena E. Vasenina, hel_vas@mail.ru

In the modern world, the term 'placebo' is usually used to refer to dummy drugs – drugs that do not have proven effectiveness. However, historically, under placebo (from Latin placebo – 'I will be pleased, I will be liked') understood the means that helped, liked and 'were pleasing' to the vast majority of patients. The universal positive response to these remedies was provided by the expectation of benefits, as well as faith in their power and effectiveness. In the last few decades, the opposite term to placebo has become established in medicine – 'nocebo'. It means initial confidence in the ineffectiveness of treatment and the expectation of negative consequences of taking medications, which significantly affects the patient's perception of the results of therapy and contributes to a decrease in the therapeutic response. The article discusses the psychological and physiological mechanisms of the positive effect of the 'power of expectation', the possibility of using a placebo, as well as differences in the effects of placebo and nocebo in both practical and scientific medicine.

Keywords: placebo, nocebo, placebo-effect, brand, generic, release form

XVIII СЪЕЗД ПСИХИАТРОВ РОССИИ

Психиатрия в условиях смешанной реальности: НОВЫЕ ВЫЗОВЫ – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

20–23 мая 2026 г., г. Санкт-Петербург

Формат: аудиторный с онлайн-трансляцией

Очное участие: гостиница «Санкт-Петербург», Пироговская набережная, д. 5/2

ОРГАНИЗАТОРЫ



Министерство здравоохранения
Российской Федерации



Российское общество психиатров



ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России



ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского»
Минздрава России



ФГБНУ НЦПЗ



НИИПЗ Томского НИМЦ

ПРИ УЧАСТИИ

- ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
- МГУ им. М.В. Ломоносова
- Союза охраны психического здоровья
- Всероссийского общества неврологов
- Российской психотерапевтической ассоциации
- Российской противозепилептической лиги
- Ассоциации нейрохирургов России
- Профессионального объединения врачей сексологов

На съезде будут представлены к обсуждению следующие темы

- Организация психиатрической помощи и состояние психиатрической службы в Российской Федерации
- Деятельность общественных организаций в сфере психического здоровья
- Подготовка кадров для службы психического здоровья
- Вопросы систематики и классификации психических расстройств
- Проблема коморбидности в психиатрии
- Терапия психических расстройств
- Психиатрия в системе нейронаук
- Применение новых технологий в психиатрии, психотерапии, наркологии и неврологии
- Генетика и фармакогенетика психических и наркологических расстройств
- Правовые вопросы оказания психиатрической помощи
- Профилактика и реабилитация в сфере психического здоровья
- Актуальные вопросы современной наркологии
- Химические и нехимические аддикции
- Актуальные проблемы детской и подростковой психиатрии
- Психическое здоровье лиц пожилого и старческого возраста
- Психические расстройства в общемедицинской практике
- Междисциплинарные проблемы психиатрической науки и практики
- Персонализированная психиатрия и наркология
- Военная и экстремальная психиатрия
- Суицидальное поведение: транснологические аспекты и профилактика
- Сексология и сексопатология
- Психотерапия и клиническая психология
- Организационные вопросы работы Российского общества психиатров
- Психические расстройства у больных неврологического профиля

Съезд включен в План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2026 г. (приказ Минздрава России от 30.12.2025 № 782 «Об утверждении Плана научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2026 г.»).

Планируется подача заявки в координационный совет для аккредитации съезда как образовательного мероприятия с выдачей кредитов по системе НМО по специальностям «психиатрия», «судебная психиатрия», «психиатрия/наркология», «неврология», «психотерапия», «сексология», «организация здравоохранения и общественное здоровье».

Онлайн-регистрация и программа на сайте <https://78conf.ru/may2026>

Реклама



¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Лечение эпилепсии у пациентов с деменцией

А.Н. Боголепова, д.м.н., проф.^{1,2}, С.Г. Бурд, д.м.н., проф.^{1,2},
А.В. Лебедева, д.м.н.^{1,2}, И.И. Ковалева¹

Адрес для переписки: Анна Николаевна Боголепова, annabogolepova@yandex.ru

Для цитирования: Боголепова А.Н., Бурд С.Г., Лебедева А.В., Ковалева И.И. Лечение эпилепсии у пациентов с деменцией. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (5): 62–65.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-5-62-65

С учетом коморбидности деменции и эпилепсии вопрос о выборе противоэпилептического препарата (ПЭП) в такой когорте пациентов крайне актуален. В силу отрицательного побочного эффекта в отношении когнитивных функций у большинства ПЭП, наличия коморбидных состояний у пациентов с деменцией и приемами других препаратов подход к назначению ПЭП должен быть индивидуальным. В статье рассмотрен нейрокогнитивный эффект основных ПЭП, а также особенности их назначения пациентам с деменцией.

Ключевые слова: деменция, эпилепсия, болезнь Альцгеймера, противоэпилептические препараты, противодементные препараты

Введение

В отличие от общей популяции пациенты с деменцией имеют повышенный риск развития эпилептических приступов. Как показывают статистические обзоры, эпилепсия при деменции встречается в 1,3–6,1% случаев [1].

По данным литературы, у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) риск неспровоцированных приступов в шесть раз, а у лиц с другими типами деменции почти в восемь раз выше, чем у здоровых пациентов аналогичного возраста [2]. Кроме того, существует двунаправленная связь между деменцией и эпилепсией. Так, распространенность деменции у людей с эпилепсией составляет 0,6–17,5% [3]. Однако направление этой связи часто трудно определить, поскольку нейродегенеративные процессы начинаются за несколько лет до появления клинических симптомов.

При назначении противоэпилептических препаратов (ПЭП) пациентам с эпилепсией и деменцией следует учитывать, что большинство ПЭП могут оказывать отрицательный нейрокогнитивный эффект. Более того, необходимо принимать во внимание такие факторы, как коморбидные состояния, лекарственное взаимодействие, особенности фармакодинамики и фармакокинетики препаратов у пожилых пациентов.

Влияние ПЭП на когнитивные функции

ПЭП могут негативно влиять на когнитивные функции, подавляя нейрональную возбудимость или

усиливая ингибиторную нейротрансмиссию [4, 5]. Основные когнитивные эффекты ПЭП – нарушение внимания, скорости психомоторных реакций и снижение памяти. Выраженность побочных эффектов зависит от дозы препарата и продолжительности его приема. Кроме того, пациенты, получающие политерапию ПЭП, демонстрируют более выраженное когнитивное снижение, чем пациенты, находящиеся на монотерапии [6, 7]. Влияние на когнитивные функции наиболее выражено у ПЭП первого поколения (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, клоназепам, клобазам). По сравнению с препаратами первого поколения новые ПЭП действуют более благоприятно (табл. 1) [8]. Например, у габапентина, ламотриджина и леветирацетама неблагоприятные когнитивные эффекты менее выражены, чем у карбамазепина [1].

Показано, что длительное применение бензодиазепинов связано с повышенным риском снижения когнитивных функций и прогрессированием деменции [9]. Применение вальпроевой кислоты ассоциировано с более быстрым снижением показателей когнитивного статуса по шкале MMSE и более выраженной атрофией мозга при нейровизуализации [10].

Обзор J. Liu и L.-N. Wang, посвященный применению ПЭП при БА, не продемонстрировал значимой разницы в отношении эффективности при сравнении леветирацетама и ламотриджина, леветирацетама и фенобарбитала, ламотриджина и фенобарбитала.



Результаты исследования показали, что леветирацетам улучшает когнитивные способности, а ламотриджин облегчает депрессию. В то же время фенобарбитал ухудшает когнитивные функции, а леветирацетам и фенобарбитал – настроение [11].

К ПЭП с наименьшими побочными эффектами в аспекте когнитивных функций относятся леветирацетам, бриварацетам, ламотриджин, окскарбазепин, лакосамид, габапентин (табл. 2) [1, 5, 12]. Леветирацетам, бриварацетам и ламотриджин, напротив, могут оказывать прокогнитивный эффект, что делает их препаратами выбора у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями [5].

Леветирацетам, главный механизм действия которого заключается в связывании с гликопротеином синаптических везикул 2A (SV2A), регулируя выброс нейротрансмиттеров, положительно влияет на когнитивные функции на мышиных моделях БА [13–17]. Показано, что леветирацетам модулирует гипертоническую возбудимость, снижает количество амилоидных бляшек, регулирует нейротрофические факторы [13, 18].

По данным K. Vossel и соавт., низкие дозы леветирацетама способны улучшать пространственную память и исполнительные функции у пациентов с БА с эпилептиформной активностью [19].

В исследовании E. Cumbo и L.D. Ligori леветирацетам улучшал внимание, беглость речи и общие когнитивные способности у пациентов с деменцией [20]. Переносимость лечения леветирацетамом в большинстве случаев хорошая. Препарат, обычно в низких дозах, успешно используется для лечения эпилептических приступов у пациентов с деменцией [20–23].

Бриварацетам отличается более высокими селективностью и аффинностью к белку SV2A, а также эффективен при лечении пациентов с эпилепсией и деменцией [16]. Кроме того, он не требует медленной титрации и обладает лучшим профилем переносимости [24]. Однако в настоящее время бриварацетам рекомендован в качестве дополнительной противоэпилептической терапии.

По данным исследований, ламотриджин является когнитивно-нейтральным; в ряде случаев демонстрирует прокогнитивный эффект [18, 25–29]. Препарат не ухудшает когнитивные функции и улучшает настроение. Его применение может быть целесообразно при аффективных нарушениях у пациентов с деменцией [20]. Ламотриджин может успешно применяться у пациентов с БА вследствие предотвращения скопления внеклеточного бета-амилоида, вызванного приступами, и замедлять прогрессирование когнитивных нарушений [30]. Кроме того, ламотриджин в силу нейрорепротекторных свойств ингибирует пресинаптическое высвобождение глутамата.

В исследовании с участием пациентов с БА без эпилепсии применение ламотриджина 300 мг на протяжении восьми недель ассоциировалось с улучшением когнитивных показателей (задачи на распознавание и называние) и настроения [31]. Однако следует помнить, что ламотриджин способен усугублять миоклонус у пациентов с БА, особенно с мутацией PSEN1 [32].

Выбор ПЭП в зависимости от коморбидной патологии и приема других препаратов

Как правило, пациенты с деменцией имеют ряд сопутствующих заболеваний. Именно поэтому выбор ПЭП должен осуществляться с учетом коморбидной патологии и потенциального межлекарственного взаимодействия. Идеальный ПЭП для пожилого пациента с деменцией, применяющего другие препараты, предназначенные для лечения ряда сопутствующих заболеваний, – средство с минимальным фармакологическим взаимодействием. При выборе ПЭП также следует

Таблица 1. Противоэпилептические препараты [8]

ПЭП первого поколения	ПЭП второго поколения	ПЭП третьего поколения
Карбамазепин Клоназепам Клобазам Этосуксимид Фенобарбитал Фенитоин Примидон Сультам Вальпроевая кислота	Габапентин Ламотриджин Леветирацетам Окскарбазепин Прегабалин Топирамат Вигабатрин Зонисамид	Бриварацетам Эсликарбазепин Лакосамид Перампанел Руфинамид

Таблица 2. Влияние ПЭП на когнитивные функции [1, 5, 12]

ПЭП	Нейрокогнитивный эффект	Характеристика
Фенобарбитал	↓↓↓	Снижение кратковременной памяти, ухудшение выполнения тестов на зрительно-пространственные функции и память
Фенитоин	↓↓	Негативное влияние на внимание, память и особенно на скорость мышления
Топирамат	↓↓	Замедление мышления, ухудшение внимания, нарушение речи (затруднение в подборе слов и замедление беглости речи) и ухудшение вербальной памяти, психомоторная заторможенность
Карбамазепин	↓	Снижение памяти, внимания и замедление скорости мышления
Вальпроевая кислота	↓	Снижение скорости психомоторных реакций и мышления, возникающее в начале приема препарата и варьирующее от легкого до умеренного
Зонисамид	↓	Снижение памяти, внимания, беглости речи
Перампанел	↓/–	Снижение концентрации внимания
Габапентин	–	Чаще нейтральное действие
Окскарбазепин	–	Чаще нейтральное действие
Лакосамид	–	Чаще нейтральное действие
Ламотриджин	–/↑	Может демонстрировать улучшение кратковременной и долговременной памяти, нормотимический эффект
Леветирацетам	↑	Улучшение проспективной и оперативной памяти, двигательных функций, улучшение беглости речи и внимания



Таблица 3. Лекарственные взаимодействия между противодементными и противоэпилептическими препаратами [33]

Противодементные препараты	PHT	CBZ	PB	BZD	VPA	OXC	LEV	TOP	GBP	LTG	ZNS	PGB
Донепезил	↓	↓	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–	–
Галантамин	↓	↓	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–	–
Ривастигмин	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	–	Нет
Мемантин	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	–	Нет

Примечание. PHT – фенитоин. CBZ – карбамазепин. PB – фенобарбитал. BZD – бензодиазепины. VPA – вальпроовая кислота. OXC – окскарбазепин. LEV – леветирацетам. TOP – топирамат. GBP – габапентин. LTG – ламотриджин. ZNS – зонисамид. PGB – прегабалин. «–» – о взаимодействии неизвестно.

учитывать возможный ферментиндуцирующий (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифинамид, топирамат в дозе менее 200 мг/сут) или ферментингибирующий эффект (вальпроовая кислота, сультам) [8]. Необходимо также принимать во внимание взаимодействие ряда ПЭП и противодементных препаратов (табл. 3) [33]. Назначая противодементные препараты, важно помнить о возможности учащения эпилептических приступов и миоклонуса на фоне приема ингибиторов ацетилхолинэстеразы (донепезил [34, 35], ривастигмин [36]), реже – мемантина [37, 38]. В данном случае могут потребоваться снижение таргетной дозы и более медленная титрация данных противодементных препаратов.

Применение индукторов печеночных ферментов способно изменить концентрацию препаратов, активно метаболизирующихся через печень (например, варфарина). Их применение нежелательно при остеопорозе. Нарушения ритма и проводимости сердца ограничивают прием препаратов группы блокаторов натриевых каналов (карбамазепин, окскарбазепин, лакосамид). Назначение вальпроовой кислоты нежелательно на фоне метаболического синдрома, ожирения, заболеваний печени, тромбоцитопении и повышенного риска кровотечений. Эмоциональные и аффективные нарушения, галлюцинации,

расстройства поведения служат ограничением к применению леветирацетама и перампелла. Кроме того, дозу леветирацетама необходимо корректировать исходя из уровня скорости клубочковой фильтрации при наличии хронической болезни почек. Мочекаменная болезнь, дефицит массы тела и депрессивные расстройства рассматриваются в качестве факторов, ограничивающих применение топирамата и зонисамида. При гипонатриемии следует избегать назначения карбамазепина и окскарбазепина.

Еще одна особенность применения ПЭП у пожилых пациентов связана с контролем лекарственного мониторинга вследствие коморбидных нарушений со стороны печени, почек, замедленного метаболизма.

Заключение

Выбор ПЭП у пациентов с деменцией и эпилепсией должен быть индивидуальным. Препараты второго и третьего поколений с минимальным количеством неблагоприятных когнитивных эффектов и минимальным межлекарственным взаимодействием эффективны в профилактике эпилептических приступов и повышении качества жизни пациентов с деменцией. *

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки и конфликта интересов.

Литература

- Beghi E., Beghi M. Epilepsy, antiepileptic drugs and dementia. *Curr. Opin. Neurol.* 2020; 33 (2): 191–197.
- Hesdorffer D.C., Hauser W.A., Annegers J.F., et al. Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology.* 1996; 46 (3): 727–730.
- Subota A., Pham T., Jetté N., et al. The association between dementia and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2017; 58 (6): 962–972.
- Park S.-P., Kwon S.-H. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J. Clin. Neurol.* 2008; 4 (3): 99–106.
- Eddy C.M., Rickards H.E., Cavanna A.E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2011; 4 (6): 385–407.
- Martin R.C., Griffith H.R., Faught E., et al. Cognitive functioning in community dwelling older adults with chronic partial epilepsy. *Epilepsia.* 2005; 46 (2): 298–303.
- Piazzini A., Canevini M.P., Turner K., et al. Elderly people and epilepsy: cognitive function. *Epilepsia.* 2006; 47 (Suppl. 5): 82–84.
- Johannessen Landmark C., Eyal S., Burns M.L., et al. Pharmacological aspects of antiseizure medications: from basic mechanisms to clinical considerations of drug interactions and use of therapeutic drug monitoring. *Epileptic Disord.* 2023; 25 (4): 454–471.
- Billioti de Gage S., Moride Y., Ducruet T., et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ.* 2014; 349: g5205.
- Fleisher A.S., Truran D., Mai J.T., et al. Chronic divalproex sodium use and brain atrophy in Alzheimer disease. *Neurology.* 2011; 77 (13): 1263–1271.
- Liu J., Wang L.-N. Treatment of epilepsy for people with Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; 5 (5): CD011922.
- Котов А.С. Влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013; 5 (1S): 45–51.
- Sanchez P.E., Zhu L., Verret L., et al. Levetiracetam suppresses neuronal network dysfunction and reverses synaptic and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109 (42): E2895–2903.



14. Corbett B.F., You J.C., Zhang X., et al. Δ FosB regulates gene expression and cognitive dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Rep.* 2017; 20 (2): 344–355.
15. Shi J.Q., Wang B.R., Tian Y.Y., et al. Antiepileptics topiramate and levetiracetam alleviate behavioral deficits and reduce neuropathology in APPsw/PS1dE9 transgenic mice. *CNS Neurosci. Ther.* 2013; 19 (11): 871–881.
16. Nygaard H.B., Kaufman A.C., Sekine-Konno T., et al. Brivaracetam, but not ethosuximide, reverses memory impairments in an Alzheimer's disease mouse model. *Alzheimers Res. Ther.* 2015; 7 (1): 25.
17. Fu C.H., Iascone D.M., Petrof I., et al. Early seizure activity accelerates depletion of hippocampal neural stem cells and impairs spatial discrimination in an Alzheimer's disease model. *Cell Rep.* 2019; 27 (13): 3741–3751.e4.
18. Horváth A., Szűcs A., Barcs G., et al. Epileptic seizures in Alzheimer disease: a review. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2016; 30 (2): 186–192.
19. Vossel K., Ranasinghe K.G., Beagle A.J., et al. Effect of levetiracetam on cognition in patients with Alzheimer disease with and without epileptiform activity: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2021; 78 (11): 1345–1354.
20. Cumbo E., Ligorì L.D. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy Behav.* 2010; 17 (4): 461–466.
21. Vossel K.A., Beagle A.J., Rabinovici G.D., et al. Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2013; 70 (9): 1158–1166.
22. Belcastro V., Costa C., Galletti F., et al. Levetiracetam monotherapy in Alzheimer patients with late-onset seizures: a prospective observational study. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14 (10): 1176–1178.
23. Bakker A., Krauss G.L., Albert M.S., et al. Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment. *Neuron.* 2012; 74 (3): 467–474.
24. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость бриварацетама в лечении эпилепсии: обзор литературы и собственные данные. *Русский журнал детской неврологии.* 2018; 13 (3): 45–56.
25. Nicastrò N., Assal F., Seeck M. From here to epilepsy: the risk of seizure in patients with Alzheimer's disease. *Epileptic Disord.* 2016; 18 (1): 1–12.
26. Mendez M., Lim G. Seizures in elderly patients with dementia: epidemiology and management. *Drugs Aging.* 2003; 20 (11): 791–803.
27. Rowan A.J., Ramsay R.E., Collins J.F., et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology.* 2005; 64 (11): 1868–1873.
28. Vossel K.A., Tartaglia M.C., Nygaard H.B., et al. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (4): 311–322.
29. Javed A., Cohen B., Detyniecki K., et al. Rates and predictors of patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: an extended follow-up. *Seizure.* 2015; 29: 34–40.
30. Rizzello E., Pimpinella D., Pignataro A., et al. Lamotrigine rescues neuronal alterations and prevents seizure-induced memory decline in an Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiol. Dis.* 2023; 181: 106106.
31. Tekin S., Aykut-Bingöl C., Tanridağ T., Aktan S. Antiglutamatergic therapy in Alzheimer's disease – effects of lamotrigine. *Short communication. J. Neural Transm. (Vienna).* 1998; 105 (2–3): 295–303.
32. Larner A.J. Presenilin-1 mutation Alzheimer's disease: a genetic epilepsy syndrome? *Epilepsy Behav.* 2011; 21 (1): 20–22.
33. Janssen S., Schere D. Treatment and management of epilepsy in the elderly demented patient. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2010; 25 (1): 18–26.
34. Fisher R.S., Bortz J.J., Blum D.E., et al. A pilot study of donepezil for memory problems in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2001; 2 (4): 330–334.
35. Babic T., Zurak N. Convulsions induced by donepezil. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1999; 66 (3): 410.
36. Kumlien E., Lundberg P.O. Seizure risk associated with neuroactive drugs: data from the WHO adverse drug reactions database. *Seizure.* 2010; 19 (2): 69–73.
37. Peltz G., Pacific D.M., Noviasky J.A., et al. Seizures associated with memantine use. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2005; 62 (4): 420–421.
38. Murgai A.A., LeDoux M.S. Memantine-induced myoclonus in a patient with Alzheimer disease. *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (NY).* 2015; 5: 337.

Treatment of Epilepsy in Patients with Dementia

A.N. Bogolepova, PhD, Prof.^{1,2}, S.G. Burd, PhD, Prof.^{1,2}, A.V. Lebedeva, PhD^{1,2}, I.I. Kovaleva¹

¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Anna N. Bogolepova, annabogolepova@yandex.ru

Given the frequent comorbidity of dementia and epilepsy, the choice of antiepileptic drug (AED) in this patient cohort is extremely actual. Due to the negative side effects of most AEDs on cognitive function, the presence of comorbid conditions, and the use of other medications in patients with dementia, the approach to AED prescribing in these patients must be individualized. This article examines the main antiepileptic drugs in terms of their neurocognitive effects, as well as the peculiarities of their use in patients with dementia.

Keywords: dementia, epilepsy, Alzheimer's disease, antiepileptic drugs, antidementia drugs

Нарушения ходьбы высшего уровня и когнитивные расстройства при болезни Паркинсона

П.С. Дынин, к.м.н.¹, И.В. Литвиненко, д.м.н., проф.¹, В.Ю. Лобзин, д.м.н., проф.^{1,2}, Н.В. Цыган, д.м.н., проф.¹, Н.В. Макеев¹

Адрес для переписки: Павел Сергеевич Дынин, pavdynin@yandex.ru

Для цитирования: Дынин П.С., Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю. и др. Нарушения ходьбы высшего уровня и когнитивные расстройства при болезни Паркинсона. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (5): 66–74.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-5-66-74

Нарушения ходьбы высшего уровня – симптомокомплекс модификации походки и постурального баланса, не связанный с изменениями силы, тонуса, чувствительности или координации. Природа развития симптомокомплекса до конца неясна. В ряде случаев диагностика и терапия подобных нарушений вызывают сложности. По данным литературы, ранние нарушения когнитивных процессов, таких как внимание, регуляторные функции и оперативная память, связаны с изменением скорости ходьбы, потенциальной потерей подвижности, падениями и прогрессированием деменции. В статье рассмотрены этиопатогенез, клинические проявления, диагностика нарушений ходьбы высшего уровня, взаимосвязь прогрессирующих изменений ходьбы с когнитивными нарушениями у пациентов с болезнью Паркинсона и другими патологиями нервной системы. Приведенные в статье данные клинической практики, эпидемиологических исследований и клинических испытаний показывают, что ухудшение ходьбы имеет прямую и обратную связь с когнитивными функциями. Раскрыты особенности и клинические паттерны нарушений ходьбы высшего уровня. Обращено внимание на необходимость дифференциальной диагностики с иными причинами нарушений ходьбы. Представлены современные данные о том, что качество ходьбы и постуральных рефлексов отражает состояние когнитивных функций, показана взаимосвязь с риском падений. С этой целью отражены преимущества оценки походки при выполнении двух задач (например, ходьба с одновременным выполнением когнитивно-моторной или двойной моторной задачи) в качестве маркера риска падения. Проанализированы терапевтические подходы к снижению риска падений за счет улучшения когнитивных функций посредством как немедикаментозных, так и фармакологических методов. Комплексное описание обозначенной проблемы несет в себе цель сформировать представление о ключевых особенностях нарушений ходьбы высшего уровня при болезни Паркинсона и других нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: ходьба, баланс, болезнь Паркинсона, падения, нарушения ходьбы высшего уровня, когнитивные нарушения, нейродегенеративные заболевания, цереброваскулярные заболевания

Клиническая феноменология расстройств движения при болезни Паркинсона (БП), связанных с поражением базальных ганглиев и прогрессирующим истощением дофамина, широко известна. Типичные клинические двигательные симптомы включают тремор покоя, ригидность, брадикинезию, постуральные нарушения [1]. Изменения ходьбы при БП ассоциированы с замедленностью, осторожностью,

модификацией собственно паттерна походки, обусловленного указанными проявлениями [2, 3]. Актуальна проблема оценки подобных нарушений относительно пространственных или временных аспектов контроля функции ходьбы. Сложность выявления ведущего фактора нарушений ходьбы объясняется тем, что длина шага, вероятно, относится к характеристикам, положительно реагирующим на дофаминергическую терапию.



Между тем временные флюктуации походки (включая паттерн ходьбы) не всегда оправданы эффектом замещающей дофаминергической терапии [4]. Наиболее явно это прослеживается при выполнении когнитивных или иных моторных задач при ходьбе [5].

Термин «нарушение ходьбы высшего уровня» (НХВУ) объединяет в себе изменения ходьбы и пострурального баланса, которые не объясняются модификацией силы, тонуса, чувствительности или координации [3]. НХВУ характеризуется различными комбинациями поструральных нарушений и локомоции. Важно, что такие изменения и при БП, и при иных нейродегенеративных и сосудистых патологиях не связаны с периферическими двигательными, сенсорными, пирамидными, мозжечковыми нарушениями или дефицитом дофамина [6]. Для обозначения указанных паттернов походки используется ряд терминов, в частности «апраксия ходьбы», «лобная атаксия», «семенящая походка», «паркинсонизм нижней половины тела» [3, 6].

Целесообразность использования термина НХВУ связана с относительной условностью применения перечисленных выше терминов, которые, по сути, описывают специфические паттерны походки, например нарушение инициации ходьбы. Иными словами, НХВУ можно рассматривать не как специфический паттерн нарушений, а как отдельную категорию нарушений походки, не объясняемых двигательным, чувствительным и в полной мере дофаминергическим дефицитом.

Классически паттерн движения формируется на трех уровнях (в порядке усложнения организации). Речь идет о периферическом моторном нейроне и двигательном нерве (простой/низший уровень организации движения), кортикоспинальном пути и базальных ганглиях (средний уровень) и префронтальной коре (высший уровень) (табл. 1) [3, 6].

Очевидно, механизм ходьбы интегрирует чувствительную и двигательную функции, что в свою очередь проявляется изменением походки при патологиях сенсорной и моторной систем на разных уровнях. Так, на простом уровне организации кроме двигательного пути в формировании механизма движения непосредственную роль играет чувствительность, обеспечивающая ориентацию в пространстве: зрительная, вестибулярная и проприоцептивная. Двигательная система низшего уровня необходима для создания силы,

обеспечивающей равновесие и локомоцию. Простая чувствительность предоставляет информацию, касающуюся ориентации в пространстве и наличия опорной поверхности. На среднем уровне организации движения (базальные ядра) происходят модуляция и коррекция усилий и тонуса для изменения положения тела, поддержания равновесия и локомоции. Следует отметить, что в структуре и физиологии базальных ганглиев четко определены двигательные возбуждающие и тормозящие структуры и нейромедиаторы как по механизму действия, так и по локализации. Это позволяет влиять на двигательную активность при патологии на фоне применения не только лекарственных средств и немедикаментозной терапии, но и высокотехнологичного нейрохирургического лечения (стереотаксическая операция, глубокая стимуляция мозга) [7]. При этом зоны чувствительных взаимосвязей среднего уровня (по сравнению с низшим) четко не определены. У пациентов с БП с пострурально-фобическими нарушениями ходьбы на фоне повышенного риска падения, обусловленного сенсорной недостаточностью, например при зрительно-пространственных и чувствительных нарушениях (полиневропатия, нарушение зрения), может повышаться патологический тонус [8, 9]. Такая особенность, вероятно, носит защитный характер, для которого на сегодняшний день не установлено четкой прямой интегративной взаимосвязи. В свою очередь префронтальная кора (высший уровень) интерпретирует и интегрирует сенсорную информацию, что делает возможным выбор двигательного паттерна, соответствующего потенциально желаемому производимому действию [3].

Существует множество комбинаций нарушения высших корковых функций, корковых и корково-подкорковых (базальные ядра, ствол) взаимосвязей, в результате чего меняется походка и утрачивается равновесие. Многообразие вариантов нарушений взаимодействия обозначенных структур приводит к различным паттернам локомоторных и поструральных изменений. У многих пациентов с БП наблюдаются нарушения равновесия и локомоции. В частности, речь идет о замедлении ходьбы, использовании большей площади опоры, укорочении длины шага, патологических паттернах выполнения поворота (голова, туловище и таз вращаются как единое целое), нарушении равновесия, феноменах

Таблица 1. Уровни организации движения [3]

Уровень	Анатомические структуры	Функция	Пример поражения
Низший Моторный	Моторный нейрон, мышца	Сила	Моторная невропатия
Сенсорный	Сенсорные невральные структуры, вестибулярный аппарат, зрение	Ориентировка в пространстве	Сенсорная невропатия
Средний Моторный	Кортикоспинальный тракт, мозжечок, базальные ядра	Уточнение параметров силы	Паркинсонизм, миелопатия + спастичность
Сенсорный	– (?)	– (?)	– (?)
Высший	Кора + базальные ядра	Сбор и интерпретация сенсорной информации; выбор и смена двигательной программы	Сосудистая деменция с поражением лобной доли

застывания и падения, которые не могут объясняться нарушениями более низкого уровня [6, 10]. Таким образом, признаки НХВУ иногда рассматриваются как единое целое. При этом наличие, степень выраженности и время появления (ухудшения/улучшения/исчезновения) общих признаков НХВУ варьируются у разных пациентов и, вероятно, отражают различия в паттерне разрушения корковых областей и их связей с нижераположенными сенсомоторными интегративными центрами. Кроме того, для НХВУ не определены четкие топографические зоны поражения или нарушения функции. Клиническая диагностика НХВУ затруднена, поскольку наличие патологических нарушений ходьбы и постурального баланса не связано со слабостью, спастичностью, ригидностью, изменением мышечно-суставного чувства, атаксией, брадикинезией. Нельзя забывать и о потенциальном наличии у пациента двух и более патологических феноменов одновременно (невольная «маскировка» НХВУ под поражение периферических и центральных моторных и сенсорных структур иного генеза и уровня). Что же касается БП, специалисту, возможно, проще у пациента с жалобами на нарушение ходьбы увидеть дофаминергический дефицит и придерживаться тактики коррекции дофаминергической терапии. При этом подобная тактика может оказаться ошибочной и даже нанести потенциальный вред. Наряду с традиционными побочными эффектами дофаминергических препаратов усиление дофаминергической стимуляции способно привести к ухудшению именно выраженности симптомов НХВУ – «леводопа-парадоксу» [4, 11]. Важно, что НХВУ не является самостоятельным заболеванием и может быть следствием нейродегенеративной, сосудистой, опухолевой и иной патологии [3, 12, 13].

Тяжесть и динамика развития проявлений у пациентов с НХВУ неодинаковы, вероятно, в силу индивидуальных особенностей поражения корково-подкорковых связей. Например, пациент может жаловаться на сложность инициации ходьбы, невозможность оторвать стопу от поверхности, эпизоды застываний/замираний, нарушение ходьбы при двойных моторных (ходьба + иная двигательная функция, в частности во время движения нести чашку в руках, или скандинавская ходьба) и моторно-когнитивных задачах (разговор по телефону при ходьбе, необходимость сосредоточивания на иной задаче при ходьбе) [13, 14].

В таких ситуациях кроме классического неврологического обследования для полноценной оценки нарушений ходьбы и равновесия целесообразна оценка:

- положения тела при сидении и стоянии;
- способности пациента встать из сидячего положения, особенностей походки, поворотов во время ходьбы;
- ходьбы по линии;
- реакции на пробы определения постурального баланса;
- ходьбы по меткам (цифры/буквы/цвета и т.п.);
- изменения параметров ходьбы при смене паттерна походки (поднимать высоко бедра/перешагивать объекты, совершать движения под ритм метронома или музыку) [15].

Подобные тесты при постановке диагноза используются намного реже, чем классическое неврологическое обследование. Кроме того, в специализированных медицинских учреждениях возможно обследование с использованием современных методик, информативных в аспекте контроля осевых мышц, ориентации в пространстве и гравитационном поле, а также сенсомоторной интеграции (стабилометрические платформы и интерактивные эргометрические комплексы, например C-mill VR – реабилитационный комплекс с виртуальной реальностью для восстановления навыков ходьбы и координации движений) [16].

Как уже отмечалось, диагноз НХВУ не означает отсутствия признаков нарушения более низкоуровневых функций, но указывает на то, что такие нарушения недостаточны для объяснения генеза расстройства походки. Кроме того, ряд таких расстройств может дебютировать в формате нарушений среднего уровня и со временем переходить в НХВУ. Например, при БП изначально может наблюдаться простое замедление ходьбы, которое хорошо поддается лечению препаратами леводопы, агонистами дофаминовых рецепторов и классифицируется как расстройство походки среднего уровня. Однако со временем развиваются нарушения равновесия и застывания/замирания, которые плохо поддаются дофаминергической терапии и могут расцениваться как НХВУ. Интересно, что в случае комбинированных вариантов хороший эффект оказывают препараты, влияющие как на подкорковые, так и на корковые функции. Так, амантадина сульфат воздействует на глутаматергическую систему как на среднем (в большей степени), так и на высшем уровне [17].

Несмотря на полиморфизм проявлений, специалисты на протяжении последних десятилетий предпринимают попытки классифицировать НХВУ. Согласно классификации J.G. Nutt и соавт., НХВУ подразделяют на пять подкатегорий [18]. В основу данной классификации легло описание взаимосвязи походки и предполагаемого топического происхождения. Однако при использовании этой классификации возникала сложность дифференциальной диагностики, обусловленная двумя факторами. Во-первых, анатомо-физиологические основы НХВУ изучены недостаточно. Во-вторых, по мере прогрессирования основного заболевания подтипы часто копируют друг друга. Патологическая классификация, разработанная J.G. Nutt в 2001 г. и модифицированная R.J. Elble в 2007 г., подразделяет НХВУ на два подтипа – передний (лобный) и задний (височно-теменно-затылочный). Особенности каждой формы представлены в табл. 2 [3, 19, 20]. Указанные нарушения, безусловно, предполагают адаптационные механизмы, возникающие у пациентов с НХВУ [3, 20].

Упреждающая осторожность при ходьбе. Нагляднее всего представляется сравнение походки и движений в этом случае со здоровым человеком, попавшим на лед или ступившим на только что вымытый пол (скользкое покрытие). Может наблюдаться замедление походки или укорочение длины шага.

Стереотип поворота «блоком». Обычно поворот во время ходьбы обеспечивается последовательным



вращением сегментов тела: сначала поворачивается голова, затем плечи, туловище и, наконец, бедра, что обеспечивает плавное и эффективное изменение направления. Стереотип поворота «блоком» характеризуется почти одновременным вращением головы, туловища и таза как единого целого. Пациенты часто делают несколько небольших, шаркающих шагов для завершения поворота, вместо того чтобы плавно поворачиваться на ногах. Наряду с этим из-за отсутствия независимого вращения позвоночника, которое в норме частично сепарирует движения верхней и нижней частей тела,

происходит менее эффективный и более длительный процесс поворота.

Увеличение площади опоры. Если здоровый человек окажется на палубе корабля во время шторма, у него возникнет неопределенность времени контакта стоп с опорной поверхностью во время ходьбы. Подобный паттерн может периодически или постоянно наблюдаться у пациентов с НХВУ при обычной ходьбе как на сознательном (осознанная компенсация нарушения равновесия при ходьбе), так и на подсознательном уровне.

Таблица 2. Патофизиологические и клинические особенности подтипов НХВУ [3, 19, 20]

Характеристики	Подтип	Передний (лобный)	Задний (височно-теменно-затылочный)
Встречаемость		Чаще	Реже
Основные клинические характеристики		Застывание при ходьбе, минимальная длина шага, нарушение равновесия	Нарушение зрительно-пространственного восприятия вертикали постурального баланса и ходьбы
Патофизиологические основы		Дегенерация кортикобазальных путей	Поражение теменной и затылочной доли, поражение таламуса (нейродегенеративные и сосудистые). Мультисенсорные нарушения
Дополнительные факторы		Влияние факторов окружающей среды. Влияние настроения пациента. Проявления непостоянны в отличие от поражения на среднем и нижнем уровне (они тоже могут усиливаться стрессом и факторами окружающей среды, но постоянны)	Искажение восприятия окружающей среды, схемы тела, гравитационных параметров тела на фоне мультисенсорных нарушений. Нарушения усиливаются под влиянием факторов окружающей среды
Клинические проявления		Трудности инициации при ходьбе, поворотах. Застывания при ходьбе. Изменение постурально-кинетических синергий (несоответствие движению или позе – выходящие за рамки физиологических синергий). Отсутствие компенсаторной реакции или атипичная двигательная координаторная реакция при риске падения/падении	Гравицептивный неглект-синдром (синдром отталкивания): неосознанное отклонение туловища в положении сидя или стоя. Пациент неосознанно отклоняет туловище от вертикали, соответствующей направлению действия силы тяжести, на угол до 20°, наклоняясь в сторону поражения. Частое сочетание с тактильным, моторным, слуховым, персональным неглектом. Таламическая астазия
Фенотипы		Подтип нарушения равновесия: может наблюдаться у пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом или поражением лобной коры. Преимущественно локомоторный подтип: неуверенность при инициации ходьбы, повороте и застывании (если этиологический фактор не выявлен, используется термин «первично-прогрессирующие застывания при ходьбе»). Смешанный подтип: у большинства пациентов с лобным типом НХВУ со временем развиваются проблемы как с локомоцией, так и с равновесием. Несмотря на возможное превалирование какого-либо из подтипов (первичная зона поражения), по мере прогрессирования заболевания у пациентов отмечается сочетание нарушений равновесия и локомоции	Преимущественно зрительные нарушения восприятия объектов и/или схемы тела. Преимущественно пространственные нарушения восприятия объектов и/или схемы тела. Сочетание с иными мультисенсорными нарушениями (соматосенсорный, моторный неглект). Смешанный вариант
Критерии исключения		При постановке диагноза «НХВУ, лобный вариант» нарушение походки и равновесия не может быть объяснено нарушениями на среднем и нижнем уровнях	При постановке диагноза «НХВУ, височно-теменно-затылочный вариант» нарушение походки и равновесия не может быть объяснено иными очаговыми и системными нарушениями центральной и периферической нервной системы, кроме вышеуказанных
При каких патологиях встречается		Синдром паркинсонизма в структуре синуклеинопатий и таупатий, мультиинфарктная деменция, болезни малых сосудов, нормотензивная гидроцефалия, иная патология с вовлечением лобной доли	Нейродегенеративные, острые и хронические цереброваскулярные заболевания с вовлечением теменной и затылочной долей, таламуса

Чрезмерно осторожная походка. По аналогии с персистирующим постурально-перцептивным головокружением, часто возникающим на фоне перенесенной острой вестибулопатии, у пациентов с НХВУ может формироваться страх ходьбы/неустойчивости/падений. Такие нарушения в большей степени заметны у лиц, перенесших один или несколько эпизодов падений (особенно если такая ситуация привела к травме). Безусловно, личностные особенности также вносят вклад в формирование данного паттерна. Из-за страха упасть возникает необходимость держаться за других людей, опираться на стены, мебель. При этом степень выраженности нарушений ходьбы непропорциональна проявлениям осторожности. Отсюда термин – «чрезмерно осторожная походка». Важно, что оценить состояние походки и равновесия пациента сложно из-за его нежелания ходить в силу страха. Так, в ряде случаев пациенты могут предъявлять дополнительные жалобы на слабость, головокружение, неустойчивость.

Неосторожная (безрассудная/опрометчивая) походка. Деадаптивным вариантом поведения считается неосторожная или безрассудная походка, которая связана с импульсивностью и отсутствием самокритики, особенно у пациентов с нарушениями лобной психики. Такие нарушения часто приводят к падениям из-за отсутствия страха неустойчивости.

J. Larsson и соавт. в 2025 г. опубликовали исследование распространенности НХВУ среди населения старшего возраста (65–84 лет) [21]. Согласно первичным опросникам, из 3769 человек субъективно оценили нарушения ходьбы 1510. 798 из них согласились принять участие в повторном, более основательном тестировании вместе с 249 пациентами контрольной группы, не определившими у себя нарушений ходьбы. При этом исследователи не использовали методы нейровизуализации. Выбор был сделан в пользу клинических способов оценки: неврологический осмотр, шкала оценки равновесия и ходьбы Тинетти, тест «Встань и иди» и видеозапись с оценкой паттернов ходьбы [22]. Итоговый результат был крайне интересным: в первой группе (n = 798) объективно нарушения ходьбы были выявлены у 511, во второй (n = 249) – у 50. НХВУ обнаружены у 87 человек. Такие результаты подчеркивают необходимость объективизации нарушений ходьбы специалистами, поскольку в ряде случаев (по данным исследования, до 20%) сами пациенты не способны определить у себя нарушения ходьбы. Кроме того, НХВУ коррелировали с более значимым ухудшением показателей по гериатрической шкале депрессии – 15 [21, 23]. Согласно итоговому статическому расчету, НХВУ как причина нарушений ходьбы выявлены у 15,5% лиц с нарушениями ходьбы. Это значимые 5,8% общего количества лиц, участвовавших в исследовании изначально (всего в исследованной возрастной группе нарушения ходьбы определялись у 38% лиц).

Согласно данным современных исследований, к причинам НХВУ относят дегенеративные заболевания нервной системы, инсульт в бассейне крупной артерии, поражение малых сосудов и белого вещества, мультифокальные лакунарные инфаркты, опухоли

и нормотензивную гидроцефалию [24]. Многофакторная этиология предполагает различную скорость развития клинической картины, что в парадигме оценки НХВУ может отражать темп основного патологического процесса. Так, стремительное развитие НХВУ часто связано с инсультом в стратегически важной зоне. Однако чаще клинические признаки развиваются постепенно, например при БП и сосудистом паркинсонизме. При этом описание сосудистого паркинсонизма нередко включает понятие «паркинсонизм нижней половины тела». Подобные клинические проявления в сочетании с сосудистым поражением соответствующих зон, по данным нейровизуализации, предполагают постановку данного диагноза [25]. Для сосудистого паркинсонизма характерен более короткий промежуток времени между дебютом симптоматики и постановкой диагноза, проблемы с походкой и равновесием на момент постановки диагноза, а также более поздний возраст начала заболевания, неуклонное прогрессирование, быстрое течение (раньше появляется потребность в дополнительных средствах опоры) на фоне указанного сосудистого поражения [3, 26].

Исключая вариант острого нарушения мозгового кровообращения, при котором очевидны причина и быстрая скорость развития НХВУ, иногда распознать наиболее ранние признаки НХВУ при постепенном прогрессировании достаточно сложно как пациенту, так и специалисту. Целесообразно обращать внимание:

- на осторожность пациента при ходьбе, не всегда имеющую специфическую природу;
- осознанное или неосознанное ухудшение способности поддерживать равновесие, темп и другие параметры ходьбы;
- неоднократные падения или ухудшения ходьбы/равновесия в анамнезе со слов как пациента, так и родственников (критика в отношении нарушений ходьбы может отсутствовать, что важно учитывать).

Подобные паттерны часто рассматриваются как возрастные изменения. Однако современные исследования (в том числе трехлетнее наблюдение) показывают прямую взаимосвязь степени выраженности патологических изменений белого вещества (тенденция к увеличению во времени и пространстве) головного мозга и нарушений ходьбы и равновесия у лиц старшего возраста [3, 27].

Задний (височно-теменно-затылочный) вариант НХВУ может развиваться в результате острой сосудистой катастрофы (быстрое развитие) или прогрессирования хронического поражения субкортикальных малых сосудов и нейродегенеративного процесса с вовлечением данных зон (чаще стертое, незаметное начало и постепенное ухудшение). В первом случае чаще может иметь место гравитационный неглект-синдром, или синдром отталкивания. Такой патологический паттерн наблюдается в положении сидя и стоя и характеризуется неосознанным отклонением туловища пациента от вертикали, соответствующей направлению действия силы тяжести, в сторону поражения на угол до 20° [28, 29].

В 1988 г. J.C. Masdeu и P.V. Gorelick представили данные 15 пациентов с астазией, ассоциированной

с односторонним поражением таламуса, подтвержденным компьютерной томографией [30]. Поражения, включая инфаркт ($n = 6$), кровоизлияние ($n = 7$) и опухоль ($n = 2$), касались преимущественно верхних заднебоковых отделов таламуса, но не затрагивали дентаторуброталамический тракт. У всех пациентов отсутствовали количественные и качественные нарушения сознания и параличи, наблюдалась различная степень утраты чувствительности. Все 15 человек были неспособны находиться в положении стоя, а семь из них не сидели без посторонней помощи. Отмечались падения назад или в сторону, контралатеральную пораженную, нарушения автоматизированных двигательных навыков. У пациентов с цереброваскулярной патологией регистрировалось улучшение в течение нескольких дней или недель, но сохранялась склонность к падениям в периоде реабилитации. Таким образом, был предложен термин «таламическая астазия», который также можно отнести к заднему (височно-теменно-затылочному) варианту НХВУ [31, 32].

НХВУ и повседневная активность. По данным исследований, в случайных выборках пожилых людей состояние регуляторных функций и скорости обработки информации обратно пропорционально скорости и вариабельности ходьбы [3, 33]. Решение зрительно-пространственных задач требует большей вариабельности фазы двойной опоры независимо от регуляторных функций и скорости обработки информации. Эти же исследователи показали, что влияние нарушения регуляторных функций, замедленной скорости обработки информации, нарушений памяти и зрительно-пространственного восприятия на параметры походки и равновесия значимо повышают риск частых падений [34].

Распространенным симптомом у пациентов с НХВУ является страх падения [35]. Интересно, что этот феномен может быть реакцией на ухудшение равновесия и походки, а также способствовать усилению данных нарушений. Поддержка пациента за руку, сопровождение его при ходьбе (страхование) или движение с ходунками уменьшает страх падения, но существенно не изменяет скорость ходьбы или вариативность шага. Приведенные данные подтверждают, что НХВУ не объясняются просто страхом падения [35].

Исследования показывают, что апраксия конечностей, сопряженную с поражением теменной доли и подкорковых структур (таламуса и базальных ганглиев), не следует рассматривать как НХВУ с застываниями. При этой патологии может наблюдаться двустороннее поражение медиальных отделов лобной доли [36]. Таким образом, нарушения равновесия и походки при НХВУ соответствуют широкому определению апраксии, но явно отличаются от общего понятия апраксии в контексте термина «апраксия конечности» [36].

В метаанализе A.S. Monaghan и соавт. (2023) сравнивали когнитивные функции у пациентов с БП и наличием/отсутствием застываний при ходьбе, а также оценивали влияние тяжести заболевания и приема лекарственных средств на эту взаимосвязь. В анализ было включено 145 статей (9010 пациентов) [37]. Систематический ана-

лиз показал, что у пациентов с БП с застываниями при ходьбе когнитивный дефицит выражен сильнее, чем у лиц без них. Исследователи оценили глобальные когнитивные показатели, исполнительные/регуляторные функции (управление изменением поведения), речь, память и зрительно-пространственную сферу. Прием леводопы и состояние «включения» у пациентов на более тяжелых стадиях заболевания изменяли взаимосвязь между застываниями при ходьбе и когнитивными функциями в глобальных когнитивных показателях, но не в отдельных когнитивных областях. Метаанализ подтвердил, что когнитивные функции у пациентов с БП и эпизодами застывания хуже, чем у пациентов без них, а также влияние на эту связь тяжести заболевания и приема препаратов. Однако важным аспектом в парадигме оценки применяемой лекарственной терапии является описанный в литературе «леводопа-парадокс» – потенциальное усиление выраженности НХВУ у пациентов при увеличении дозы препаратов леводопы или в периоде «включения» [4, 11]. С учетом этого необходимо оценивать роль как дофаминергической терапии, так и ацетилхолинэстеразы и антагонистов NMDA у пациентов с НХВУ.

Резюмируя изложенное, можно утверждать, что основным дискуссионным аспектом является оценка связи нарушения исполнительных/регуляторных функций (управление изменением поведения) с нарушениями параметров ходьбы и застыванием при ходьбе. Связано ли это с тем, что обе функции просто локализуются в лобной доле, или исполнительные/регуляторные функции (управление изменением поведения) и ходьба/равновесие имеют общие нейронные цепи?

В стволе головного мозга локализованы локомоторные области, стимуляция которых вызывает стереотипные постральные и двигательные (ходьба) реакции [38]. Две из этих локомоторных областей – мезенцефальная и мозжечковая – могут быть визуализированы у человека с помощью позитронно-эмиссионной или функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ). Для этого испытуемому предлагается представить, что он выполняет различные двигательные паттерны (ходьба по прямой и кривой траектории, удержание равновесия, подъем по лестнице и т.п.) в момент проведения исследования [39, 40]. Для изучения патогенеза НХВУ важна оценка состояния функционально активируемых и подавляемых во время ходьбы зон головного мозга. Эти участки отвечают за преобразование ходьбы из стереотипного поведения, генерируемого локомоторными областями ствола мозга, в целенаправленную деятельность. К наиболее функционально значимым участкам относятся премоторная область, теменная кора, участвующая в зрительно-моторной интеграции, и парагиппокампальная зона (распознавание объектов и пространство) [40]. Функционально активируемые и подавляемые участки данных областей различаются при воображении пациентом стояния, ходьбы, бега или ходьбы по кривой траектории. Таким образом, различные целенаправленные движения при ходьбе и поддержании равновесия представляют сложный многокомпонентный физиологический процесс с нелинейным

вовлечением ряда функционально значимых областей головного мозга. Неслучайно фенотипы нарушения равновесия и походки в структуре НХВУ зависят от зоны поражения.

Термин «лобная атаксия», или «апраксия ходьбы», часто применяемый у пациентов с НХВУ, изначально ассоциировался с обширными поражениями лобной доли, включая опухоли, абсцессы, гидроцефалию и инфаркты в бассейне передней мозговой артерии [3, 6]. С внедрением МРТ стало возможным выявление у пациентов с нарушением ходьбы и равновесия подкорковых гиперинтенсивных Т2-очагов в белом веществе, особенно в перивентрикулярных и лобных областях [41]. Применение МР-трактографии (диффузно-тензорной визуализации) еще больше расширило диагностические возможности. Показано, что у пациентов с НХВУ могут иметь место патологические изменения проводящих путей подкоркового белого вещества даже в отсутствие гиперинтенсивных Т2-очагов на нативных МРТ [42]. Трактографические признаки дегенерации путей в лобной доле, проходящих через переднюю часть внутренней капсулы, а также трактов в колоне мозолистого тела выявлены у пациентов с сосудистым паркинсонизмом [42]. Кроме того, трактографические изменения при НХВУ могут выявляться в педункулопонтинном ядре, кортикоспинальных путях и ножках мозга [43]. У пациентов с БП с диагностированными застываниями при ходьбе, по данным МР-трактографии, обнаруживаются нарушения взаимосвязи медиальной лобной и префронтальной областей и педункулопонтинного ядра [3]. Таким образом, можно предположить, что вариабельность фенотипов переднего (лобного) варианта НХВУ обусловлена разными комбинациями и вариантами поражения вышеуказанных структур (лобная и префронтальная области, базальные, педункулопонтинное и клиновидное ядра, мозолистое тело) [3].

Количественное (недостаточная афферентация) и качественное искажение визуальной и пространственной информации затрудняет ходьбу и поддержание

равновесия. За зрительно-пространственное восприятие ответственны преимущественно задние отделы головного мозга – теменная, височная и затылочная доли, функционально связанные с лобными областями.

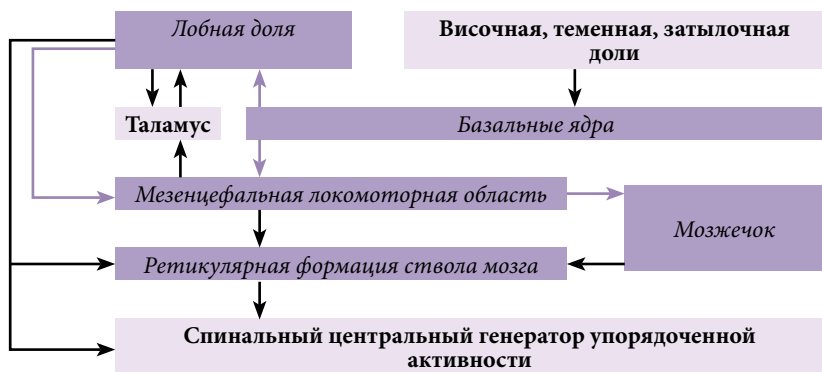
Наиболее яркие примеры заднего (височно-теменно-затылочного) варианта НХВУ – гравипетивный неглект-синдром (синдром отталкивания) и таламическая астазия, нередко возникающие на фоне острой цереброваскулярной катастрофы [32].

Наряду с более ранними исследованиями, подтвердившими взаимосвязь поражения белого вещества лобной доли и перивентрикулярных областей и нарушений равновесия и походки, в литературе описана корреляция между поражением белого вещества в теменной доле, валике мозолистого тела и падениями [44].

Важность состояния задних мультисенсорных областей для локомоторных функций увеличивается с возрастом. В исследовании с использованием функциональной МРТ с «воображаемыми движениями» показано, что задние кортикальные области связаны с сенсорными и сенсорно-интегративными функциями, касающимися баланса и локомоции. Это может быть обусловлено локализацией функций в теменных, височных и затылочных областях коры, а также влиянием этих областей на процессы, связанные с балансом и локомоцией [3].

Предполагаемая схема взаимодействия функционально значимых областей головного мозга, нарушение связи которых приводит к формированию переднего (лобного) и заднего (височно-теменно-затылочного) вариантов НХВУ, представлена на рисунке [3].

■ ■ ■



Предполагаемая схема интегративных взаимодействий функционально значимых областей головного мозга (поражение структур, обозначенных курсивом, и взаимосвязей, указанных сиреневыми стрелками, – вероятный «передний» вариант НХВУ; поражение структур, обозначенных жирным шрифтом, и взаимосвязей, отмеченных черными стрелками, – вероятный «задний» вариант НХВУ) [3]

НХВУ является достаточно распространенным симптомокомплексом и играет значимую роль в инвалидизации преимущественно лиц пожилого возраста. Клинический полиморфизм проявлений и различная этиологическая принадлежность осложняют диагностику НХВУ. В ряде случаев недостаточно традиционного неврологического обследования, оценки походки и равновесия, их связи с когнитивными функциями и бытовыми аспектами. Целесообразно применение нетривиальных методов оценки, таких как тест «Встань и иди», тест Тинетти двойных моторных (нести чашку с водой при ходьбе) и моторно-когнитивных (простые арифметические задачи, тесты literalных и/или категориальных вербальных ассоциаций при ходьбе) задач. Углубленное обследование предполагает также использование современных методов диагностики и лечения: МР-трактографию, стабилметрическую платформу, интерактивный эргометрический комплекс, транскраниальную магнитную стимуляцию, системы видеозахвата, а также адекватный подбор терапии, направленной на различные звенья патогенеза (с учетом риска «леводопа-парадокса» – рациональная дофаминергическая терапия, блокаторы NMDA-рецепторов, антихолинэстеразные препараты) [16, 45–48]. *

Литература

1. Амосова Н.А., Артемьев Д.В., Богданов Р.Р. и др. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона / под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М.: ООО «ИПК Парето-Принт», 2017.
2. Mirelman A., Bonato P., Camicioli R., et al. Gait impairments in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (7): 697–708.
3. Nutt J.G. Higher-level gait disorders: an open frontier. *Mov. Disord.* 2013; 28 (11): 1560–1565.
4. Jansen J.A.F., Sapato T.T.C., Darweesh S.K.L., et al. Exploring the levodopa-paradox of freezing of gait in dopaminergic medication-naïve Parkinson's disease populations. *NPJ Parkinsons Dis.* 2023; 9 (1): 130.
5. Gallou-Guyot M., Mandigout S., Combourieu-Donnezan L., et al. Cognitive and physical impact of cognitive-motor dual-task training in cognitively impaired older adults: an overview. *Neurophysiol. Clin.* 2020; 50 (6): 441–453.
6. Mirelman A., Shema S., Maidan I., Hausdorff J.M. Gait. *Handb. Clin. Neurol.* 2018; 159: 119–134.
7. Бриль Е.В., Белова Е.М., Седов А.С. и др. Современные представления о механизмах нейростимуляции при болезни Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16 (2): 89–99.
8. Иванова Е.О., Федотова Е.Ю. Функциональные двигательные расстройства: позитивные критерии диагностики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019; 11 (1): 125–130.
9. Литвиненко И.В., Бобков А.В. Современные представления о болевых синдромах при болезни Паркинсона. *Военно-медицинский журнал.* 2014; 335 (10): 30–33.
10. Nutt J.G., Bloem B.R., Giladi N., et al. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol.* 2011; 10 (8): 734–744.
11. Nonnekes J., Bereau M., Bloem B.R. Freezing of gait and its levodopa paradox. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (3): 287–288.
12. Ghosh R., León-Ruiz M., Dubey S., et al. Higher-level gait disorder as a presenting manifestation of progressive supranuclear palsy: a video case report. *Rev. Neurol.* 2023; 77 (4): 101–104.
13. Yogev-Seligmann G., Hausdorff J.M., Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov. Disord.* 2008; 23 (3): 329–342.
14. Raffegau T.E., Krehbiel L.M., Kang N., et al. A meta-analysis: Parkinson's disease and dual-task walking. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019; 62: 28–35.
15. Mehdipour A., Malouka S., Beauchamp M., et al. Measurement properties of the usual and fast gait speed tests in community-dwelling older adults: a COSMIN-based systematic review. *Age Ageing.* 2024; 53 (3): afae055.
16. Дынин П.С., Литвиненко И.В., Фрунза Д.Н., Рубан А.В. Нарушения ходьбы высшего уровня при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2025; 125 (11–2): 32–38.
17. Катунина Е.А., Бездольный Ю.Н., Шипилова Н.Н. Возможности применения амантадинов в условиях новой коронавирусной инфекции у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021; 13 (6): 67–72.
18. Nutt J.G., Marsden C.D., Thompson P.D. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology.* 1993; 43 (2): 268–279.
19. Elble R.J. Gait and dementia: moving beyond the notion of gait apraxia. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2007; 114 (10): 1253–1258.
20. Cohen J.A., Verghese J. Gait and dementia. *Handb. Clin. Neurol.* 2019; 167: 419–427.
21. Larsson J., Hansson W., Israelsson Larsen H., et al. Higher-level gait disorders: a population-based study on prevalence, quality of life, depression and confidence in gait and balance. *BMJ Neurol. Open.* 2025; 7 (1): e000992.
22. Tinetti M.E., Speechley M., Ginter S.F. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319 (26): 1701–1707.
23. Ashburn A., Pickering R., McIntosh E., et al. Exercise- and strategy-based physiotherapy-delivered intervention for preventing repeat falls in people with Parkinson's: the PDSAFE RCT. *Health Technol. Assess.* 2019; 23 (36): 1–150.
24. Гераскина Л.А., Галаева А.А., Шейхова Р.Д. и др. Факторы риска падений у больных различных возрастных групп с хронической ишемией головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16 (3): 5–14.
25. Bergkamp M.I., Jacob M.A., Cai M., et al. Long-term longitudinal course of cognitive and motor symptoms in patients with cerebral small vessel disease. *Neurology.* 2024; 102 (5): e209148.
26. Tolosa E., Wenning G., Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006; 5 (1): 75–86.
27. Sachdev P.S., Wen W., Chen X., Brodaty H. Progression of white matter hyperintensities in elderly individuals over 3 years. *Neurology.* 2007; 68 (3): 214–222.
28. Lafitte R., Jeager M., Piscicelli C., et al. Spatial neglect encompasses impaired verticality representation after right hemisphere stroke. *Ann. NY Acad. Sci.* 2023; 1520 (1): 140–152.
29. Lafosse C., Kerckhofs E., Troch M., et al. Graviceptive misperception of the postural vertical after right hemisphere damage. *Neuroreport.* 2004; 15 (5): 887–891.
30. Masdeu J.C., Gorelick P.B. Thalamic astasia: inability to stand after unilateral thalamic lesions. *Ann. Neurol.* 1988; 23 (6): 596–603.
31. Левин О.С., Боголепова А.Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: клинические особенности и современные подходы к реабилитации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120 (11): 99–107.
32. Chen K.T., Huang S.Y., Chen Y.J., Chen Y.Y. Primary graviceptive system and astasia: a case report and literature review. *Brain Sci.* 2023; 13 (10): 1371.
33. Martin K.L., Blizzard L., Wood A.G., et al. Cognitive function, gait, and gait variability in older people: a population-based study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2013; 68 (6): 726–732.

34. Martin K.L., Blizzard L., Srikanth V.K., et al. Cognitive function modifies the effect of physiological function on the risk of multiple falls – a population-based study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2013; 68 (9): 1091–1097.
35. Chen W.C., Li Y.T., Tung T.H., et al. The relationship between falling and fear of falling among community-dwelling elderly. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (26): e26492.
36. Della Sala S., Francescani A., Spinnler H. Gait apraxia after bilateral supplementary motor area lesion. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2002; 72 (1): 77–85.
37. Monaghan A.S., Gordon E., Graham L., et al. Cognition and freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2023; 147: 105068.
38. Mori S., Matsuyama K., Kohyama J., et al. Neuronal constituents of postural and locomotor control systems and their interactions in cats. *Brain Dev.* 1992; 14 Suppl.: S109–S120.
39. Jahn K., Zwergal A. Imaging supraspinal locomotor control in balance disorders. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2010; 28 (1): 105–114.
40. Fougère C., Zwergal A., Rominger A., et al. Real versus imagined locomotion: a [18F]-FDG PET-fMRI comparison. *Neuroimage*. 2010; 50 (4): 1589–1598.
41. Blahak C., Baezner H., Pantoni L., et al. Deep frontal and periventricular age-related white matter changes but not basal ganglia and infratentorial hyperintensities are associated with falls: cross sectional results from the LADIS study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2009; 80 (6): 608–613.
42. De Laat K.F., van Norden A.G., van Oudheusden L.J., et al. Diffusion tensor imaging and mild parkinsonian signs in cerebral small vessel disease. *Neurobiol. Aging*. 2012; 33 (9): 2106–2112.
43. Kafri M., Sasson E., Assaf Y., et al. High-level gait disorder: associations with specific white matter changes observed on advanced diffusion imaging. *J. Neuroimaging*. 2013; 23 (1): 39–46.
44. Zwergal A., Linn J., Xiong G., et al. Aging of human supraspinal locomotor and postural control in fMRI. *Neurobiol. Aging*. 2012; 33 (6): 1073–1084.
45. Похабов Д.В., Абрамов В.Г., Нестерова Ю.В. Нарушения ходьбы при паркинсонизме. Новые возможности в диагностике, лечении и нейропротекции. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011; 10 (2): 147–153.
46. Скворцов Д.В., Гребенкина Н.В., Климов Л.В. и др. Функциональная электрическая стимуляция при ходьбе в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025; 27 (3): 417–428.
47. Скворцов Д.В., Кауркин С.Н., Иванова Г.Е. и др. Эффективность тренировки ходьбы по электромиограмме у пациентов с инсультом: экспериментальное продольное пилотное исследование. *Вестник восстановительной медицины*. 2025; 24 (1): 8–18.
48. Никишин В.О., Литвиненко И.В., Наумов К.М., Цыган Н.В. Роль холинергической системы при нарушениях когнитивных функций и равновесия у лиц, перенесших черепно-мозговую травму в условиях боевых действий. *Нервные болезни*. 2024; 2: 11–16.

Higher-level Gait Disorders and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease

P.S. Dynin, PhD¹, I.V. Litvinenko, PhD, Prof.¹, V.Yu. Lobzin, PhD, Prof.^{1,2}, N.V. Tsygan, PhD, Prof.¹, N.V. Makeev¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg

² Saint-Petersburg State University

Contact person: Pavel S. Dynin, pavdynin@yandex.ru

Higher-level walking disorders are a symptom complex of gait modification and postural balance unrelated to changes in strength, tone, sensitivity, or coordination. The nature of the development of the symptom complex is not entirely clear. In some cases, the diagnosis and treatment of such disorders are difficult. According to the literature, early impairments of cognitive processes such as attention, regulatory functions, and working memory are associated with changes in walking speed, potential loss of mobility, falls, and the progression of dementia. The article examines the etiopathogenesis, clinical manifestations, diagnosis of higher-level walking disorders, and the relationship of progressive walking changes with cognitive impairment in patients with Parkinson's disease and other pathologies of the nervous system. The data presented in the article from clinical practice, epidemiological studies and clinical trials show that walking impairment has a direct and inverse relationship with cognitive functions. The features and clinical patterns of higher-level walking disorders are revealed. Attention is drawn to the need for differential diagnosis with other causes of walking disorders. Modern data are presented that the quality of walking and postural reflexes reflects the state of cognitive functions, and the relationship with the risk of falls is shown. To this end, the advantages of gait assessment when performing two tasks (for example, walking while performing a cognitive-motor or dual-motor task) as a marker of fall risk are reflected. Therapeutic approaches to reducing the risk of falls by improving cognitive functions through both non-medicinal and pharmacological methods are analyzed. A comprehensive description of this problem aims to form an idea of the key features of higher-level walking disorders in Parkinson's disease and other neurodegenerative and vascular diseases.

Keywords: walking, balance, Parkinson's disease, falls, higher-level walking disorders, cognitive impairments, neurodegenerative diseases, cerebrovascular diseases



Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>

Эффективность антиамилоидных моноклональных антител в лечении ранней стадии болезни Альцгеймера

М.О. Кутушева, Р.А. Тахиров

Адрес для переписки: Мария Олеговна Кутушева, kutushevam1@gmail.com

Для цитирования: Кутушева М.О., Тахиров Р.А. Эффективность антиамилоидных моноклональных антител в лечении ранней стадии болезни Альцгеймера. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (5): 76–82.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-5-76-82

Болезнь Альцгеймера остается ведущей причиной инвалидирующих когнитивных нарушений у пожилого населения. Разработка антиамилоидных моноклональных антител знаменует первое появление эффективного болезньюмодифицирующего подхода к терапии данного заболевания. Механизм действия этих препаратов основан на селективном связывании патологического амилоида и повышении его клиренса из головного мозга, что приводит к замедлению когнитивного снижения. Несмотря на статистически значимое преимущество антиамилоидных моноклональных антител, показанное в исследованиях, вопрос о клинической пользе остается спорным. Применение препаратов имеет ограничения, в том числе повышенный риск развития амилоид-ассоциированных визуализационных аномалий, необходимость ранней диагностики пациентов, доступность нейровизуализационных методов, а также требование всесторонней оценки соотношения риска и пользы. В статье проанализированы данные литературы об основных звеньях патогенеза болезни Альцгеймера, распространенных методах лечения и их ограничениях. Представлен обзор трех одобренных FDA моноклональных антител (адуканумаб, леканемаб, донанемаб), включающий механизмы действия, результаты клинических исследований, особенности применения, сравнительный профиль эффективности и безопасности.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, моноклональные антитела, антиамилоидная терапия, леканемаб, донанемаб, адуканумаб, болезньюмодифицирующая терапия

Болезнь Альцгеймера: описание и патогенез

Согласно анализу Global Burden of Disease (GBD) за 2021 г., распространенность, смертность и нагрузка (в пересчете на потерянные годы жизни и инвалидность, disability-adjusted life year, DALY) из-за болезни Альцгеймера (БА) и других деменций продолжают расти [1, 2]. По прогнозам, к 2050 г. количество пациентов с деменцией увеличится втрое и превысит 152 млн. Во многом подобная тенденция связана со старением населения и усилением влияния факторов риска, в том числе модифицируемых: ожирения, курения, артериальной гипертензии, повышенного уровня глюкозы, скудной умственной нагрузки и др. [3].

БА остается ведущей причиной инвалидирующих когнитивных нарушений у пожилых пациентов, на нее приходится до 70% всех случаев деменции. БА оказывает существенное социальное и экономическое влияние на системы здравоохранения, пациентов и их семьи. По мере развития заболевания тяжесть симптомов и степень инвалидизации увеличиваются, поэтому распространение случаев раннего дебюта БА (до 65 лет) вызывает особую тревогу [4]. БА – самый распространенный представитель группы нейродегенеративных заболеваний. Это многофакторное патологическое состояние, включающее нарушения белкового обмена, нейровоспаление, нейрососудистую дисфункцию и метаболические

нарушения [5]. Результаты многолетней работы в этой области продемонстрировали критическую роль накопления амилоида бета (Аβ) и тау-белка в патогенезе БА. Накопление агрегированного Аβ в форме труднорастворимых олигомеров и фибрилл с последующим образованием амилоидных бляшек, а также формирование нейрофибриллярных клубков (neurofibrillary tangles, NFTs) из тау-белка запускает каскад процессов, приводящих к нейродегенерации [5, 6]. Одновременно с накоплением амилоидных бляшек происходят активация микроглии и высвобождение провоспалительных цитокинов, приводящих к нарушению иммунного ответа. Нейровоспаление также участвует в распространении тау-белка и нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера [7]. Кроме того, многочисленные исследования подчеркивают вклад метаболических нарушений (инсулинорезистентность, дислипидемия), митохондриальной дисфункции и окислительного стресса в повреждение нейронов и развитие клинических проявлений БА [5].

Генетические факторы играют ключевую роль в развитии семейных форм БА с ранним началом. Мутации в генах пресенилина 1, пресенилина 2 и белка – предшественника амилоида (amyloid precursor protein, APP) и их аутосомно-доминантный характер наследования почти в 100% случаев неизбежно приводят к развитию БА [8]. Аллель аполипопротеина E4 (APOE ε4) остается наиболее значимым генетическим фактором риска БА: носительство APOE ε4 связано с ранним накоплением амилоида, усилением нейровоспаления, нарушением липидного обмена и ускорением клинического начала болезни [9].

Совокупность имеющихся данных подчеркивает, что именно накопление Аβ является одним из наиболее ранних и основных звеньев патогенетического каскада БА. Амилоидная гипотеза, несмотря на многочисленные дискуссии, остается доминирующей и фундаментальной, объясняющей запуск нейротоксических процессов, которые в дальнейшем приводят к гиперфосфорилированию тау-белка, нейровоспалению, синаптической дисфункции и прогрессирующей нейродегенерации [5]. Замедление или полная остановка этих процессов может сыграть решающую роль в вопросе рациональной терапии БА.

Ограничения современной терапии болезни Альцгеймера

Этиология и патогенез БА не до конца изучены, поэтому разработка эффективной терапии весьма затруднительна. Долгое время применялось ограниченное количество препаратов, которые лишь временно облегчают состояние пациента, не оказывая долгосрочного воздействия на болезнь. Классическими препаратами считаются ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) (донепезил, галантамин, ривастигмин), повышающие уровень ацетилхолина в синапсах, и антагонист NMDA-рецепторов (мемантин), снижающий эксайтотоксичность глутамата [10, 11].

Механизм действия указанных препаратов направлен на повышение уровня ацетилхолина в синаптической щели, что позволяет компенсировать дефицит холинергической передачи, ассоциированный с когнитивным снижением. Многочисленные исследования и метаанализы подтверждают, что ИАХЭ демонстрируют статистически значимое, но клинически скромное преимущество над плацебо в улучшении когнитивных функций [12]. Эти препараты наиболее эффективны на ранних стадиях БА, однако после первоначального периода стабилизации или незначительного улучшения когнитивный дефицит продолжает неуклонно прогрессировать. Кроме того, применение ИАХЭ часто ограничено их побочными эффектами, связанными с усилением холинергической передачи. Применение ИАХЭ нередко сопровождается побочными явлениями, такими как желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея), брадикардия, головокружение, сонливость, судороги. Это крайне актуально для пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией [10].

Мемантин – неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов, одобренный для лечения умеренной и тяжелой стадий БА. Считается, что он подавляет патологическую глутаматергическую активность, уменьшая феномен эксайтотоксичности и потенциально обеспечивая нейропротективный эффект. Мемантин демонстрирует эффективность в отношении когнитивных симптомов, поведенческих нарушений и показателей повседневной активности [11, 13]. Комбинация антагонистов NMDA-рецепторов и ИАХЭ эффективнее монотерапии. Ключевым ограничением как ИАХЭ, так и мемантина является их неспособность воздействовать на этиопатогенез БА. Многие исследования подтверждают, что разница в показателях когнитивного дефицита между активной терапией и плацебо хотя и значима статистически, но нередко минимальна и не удовлетворяет растущим потребностям пациентов и их семей. Эти препараты не останавливают прогрессирующую гибель нейронов и, следовательно, не могут изменить траекторию течения заболевания [5, 13].

Антиамилоидные моноклональные антитела: общая информация

До 2021 г. лекарственные препараты, используемые в терапии БА, обеспечивали симптоматический контроль, не воздействуя на механизмы, участвующие в прогрессировании заболевания [14]. Антиамилоидные моноклональные антитела (АМКАТ) стали первыми вариантами патогенетического лечения БА, которые были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA). В английском варианте этот вид лечения получил название disease-modifying therapy, дословный перевод – «болезньмодифицирующая терапия». С 2021 по 2024 г. FDA было зарегистрировано три АМКАТ: адуканумаб (Aduhelm), леканемаб (Leqembi) и донанемаб (Kisunla) [15–17]. Адуканумаб и леканемаб

одобрены в рамках правил ускоренного утверждения. Такое решение обусловлено тем, что потребность в патогенетических препаратах для лечения БА огромна. Одобрение получено благодаря данным об уменьшении количества амилоидных бляшек, что послужило предварительным свидетельством клинической пользы. Получение прямых доказательств улучшения когнитивных или функциональных показателей требовало дальнейшего изучения.

Для всех АМкАТ мишенью служит патологический Аβ, накопление которого рассматривают как одну из основных теорий патогенеза БА. Механизм действия основан на пассивной иммунизации. В результате связывания АМкАТ с Аβ образуется комплекс «антитело – Аβ». Комплекс распознается макроглией и проникает в фагосомы, которые в дальнейшем сливаются с лизосомами. В образованных фаголизосомах происходит деградация Аβ с уменьшением его внеклеточного содержания [18]. При этом данные лекарственные препараты различаются эпитопной специфичностью, фармакокинетическими свойствами, а также профилями клинической эффективности и безопасности. Все АМкАТ вводят посредством внутривенной инфузии с разницей в частоте введения и дозе/требованиях к титрованию.

Самыми серьезными и частыми побочными реакциями после применения АМкАТ являются амилоид-ассоциированные аномалии визуализации (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) двух типов: локальный отек (edema, ARIA-E) и кровоизлияние (hemorrhage, ARIA-H) [19]. Подобные реакции выявляются при нейровизуализации на магнитно-резонансной томограмме (МРТ). Согласно данным клинических исследований, ключевые факторы риска развития ARIA включают [20]:

- применение анти-Аβ-моноклональных антител;
- наличие в анамнезе церебральных геморрагий;
- носительство гена АРОЕ ε4.

Развитие таких побочных эффектов связано с механизмом действия АМкАТ. Влияя на амилоидные отложения в сосудах мозга, препараты могут повреждать сосудистую стенку. Это приводит к ее повышенной проницаемости, в результате чего возникает отек (ARIA-E) или кровоизлияние (ARIA-H). Данный процесс сопровождается временным нарушением функции гематоэнцефалического барьера [19]. Все три АМкАТ применяются при БА на стадиях легких когнитивных нарушений или при деменции легкой степени, что соответствует критериям включения в подтверждающие клинические исследования.

Адуканумаб (Aduhelm)

В июне 2021 г. адуканумаб стал первым за почти 20 лет новым препаратом для лечения БА, одобренным FDA. Главное, он стал первым болезньюмодифицирующим средством, получившим одобрение по ускоренной процедуре [21].

Адуканумаб – рекомбинантное человеческое антитело класса иммуноглобулина IgG1, полученное от здоровых пожилых людей без когнитивных нарушений

и от пожилых людей с крайне медленным снижением когнитивных функций. В качестве мишени выступают агрегированные растворимые олигомеры и нерастворимые формы Аβ, при этом отмечается низкое сродство к мономерам Аβ [22].

Препарат вводится внутривенно один раз в четыре недели в течение 45–60 минут, начиная с дозы 1 мг/кг. После оценки переносимости в течение более шести месяцев дозу титруют до поддерживающей – 10 мг/кг [21]. Титрование дозы необходимо для минимизации побочных эффектов, преимущественно ARIA.

Эффективность препарата оценивали у пациентов с ранней стадией БА в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях III фазы – EMERGE и ENGAGE [23]. За 78 недель в исследовании EMERGE были достигнуты первичная конечная точка (изменения по сравнению с исходным результатом по клинической рейтинговой шкале деменции CDR-SB (клиническая рейтинговая шкала деменции по сумме ячеек, Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes)) и вторичные конечные точки (изменения по результатам краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), по шкале ADAS-Cog13 (Alzheimer's Disease Assessment Scale – 13-item) и ADCS-ADL-MCI (Cognitive Subscale and Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Mild Cognitive Impairment)). Среди пациентов, получивших высокую дозу адуканумаба, скорость прогрессирования нарушений по шкале CDR-SB была на 22% ниже, чем в группе контроля ($p = 0,012$). В исследовании ENGAGE адуканумаб не продемонстрировал статистически значимого преимущества по первичным и вторичным клиническим конечным точкам. Однако в предварительно заданной подгруппе пациентов, получивших не менее 14 высоких доз препарата, отмечалось замедление когнитивного снижения по шкале CDR-SB, сопоставимое с положительными результатами исследования EMERGE. При этом в обоих исследованиях зафиксировано достоверное снижение уровня ключевых биомаркеров БА, включая тау-белок по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), а также p-tau в ликворе и p-tau 181 в плазме крови. Важно отметить, что изменение биомаркеров носило время- и дозозависимый характер. Наиболее распространенными побочными эффектами были: ARIA-E (> 35%), головная боль (21%) и ARIA-H (19% – микрогеморрагии, 15% – поверхностный гемосидероз).

Несмотря на перспективность адуканумаба, его клиническая польза оказалась спорной, а одобрение и производство сопряжено с нормативными сложностями. Разработанный Biogen и Eisai препарат был снят с производства в 2024 г. в связи с желанием владельцев регистрационного удостоверения перераспределить бюджет в разработку других АМкАТ с иным механизмом действия, в частности леканумаба [24].

Леканемаб (Leqembi)

Леканемаб получил полное одобрение регулирующих органов США (FDA) и Японии в 2023 г. [16]. В настоящее время рассмотрение заявки на одобрение препарата продолжается в Европейском агентстве по лекарственным средствам (EMA), а также в регулирующих органах Великобритании, Южной Кореи и Канады.

Леканемаб является гуманизированным АМкАТ класса IgG1 на основе мышинового антитела mAb158 [25]. Леканемаб селективно воздействует на промежуточные агрегаты растворимых агрегатов Аβ (протофибриллы и олигомеры), которые ассоциированы с более высокой токсичностью по сравнению с нерастворимыми агрегантами и мономерами Аβ [26]. Связываясь с протофибриллами, АМкАТ способствует их ускоренному выведению из головного мозга, тем самым препятствуя отложению Аβ и формированию бляшек. В конечном итоге происходит вторичное уменьшение отложения патологического Аβ [27].

Как и адуканумаб, леканемаб вводят внутривенно в дозе 10 мг/кг, но без титрования дозы [28]. Эффективность препарата продемонстрирована в 18-месячном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы CLARITY AD, в котором участвовало 1795 пациентов в возрасте 50–90 лет с ранней стадией БА [29]. У всех участников Аβ обнаруживался в спинномозговой жидкости или на ПЭТ/КТ (компьютерная томограмма). Пациенты, получавшие леканемаб, имели статистически значительно меньшее когнитивное и функциональное ухудшение (+1,21 пункта) по сравнению с группой плацебо (+1,66 пункта) по шкале CDR-SB. По другим шкалам (вторичным конечным точкам), оценивающим когнитивные нарушения (ADAS-Cog14, ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score), ADCS-ADL-MCI), группа пациентов, получавших леканемаб, также продемонстрировала улучшение. После 18 месяцев исследования амилоидная нагрузка на ПЭТ/КТ в группе леканемаба снизилась на 55,48 центилоида (с 77,92), в то время как в группе плацебо она увеличилась на 3,64 (с 75,03). Все биомаркеры в крови и спинномозговой жидкости снижались в группе леканемаба, за исключением NFL (neurofilament light chain). Наиболее частыми побочными эффектами (более чем у 10% участников) были реакции, связанные с инфузией (26,4% в группе леканемаба против 7,4% в группе плацебо), аномалии, связанные с амилоидом (ARIA-H – 17,3 и 9,0%; ARIA-E – 12,6 и 1,7%), и головная боль (11,1 и 8,1% соответственно). При этом реакции, связанные с инфузией, были легкими или умеренными и в 75% случаев наблюдались при первом введении препарата. ARIA чаще наблюдались у носителей APOE ε4 и были выше среди гомозигот APOE ε4, чем среди гетерозигот.

Изучение долгосрочных эффектов леканемаба с использованием симуляционной модели показало, что продолжительность жизни увеличивается на 0,73 года, а качество жизни, скорректированное

по этому параметру (годы жизни с поправкой на качество, quality-adjusted life year, QALY), – на 0,75 года [30]. Модель также предсказала снижение вероятности пожизненного пребывания в учреждениях для ухода за пациентами до 25% по сравнению с 31% в группе стандартной терапии [30].

Donanemab (Kisunla)

В 2024 г. FDA одобрило донанемаб для лечения пациентов с ранней стадией БА, включая легкие когнитивные нарушения и легкую деменцию, вызванные БА, при наличии подтвержденной амилоидной патологии. Изначально рекомендованный режим дозирования составил 700 мг внутривенно каждые четыре недели в течение первых трех инфузий с увеличением дозы до 1400 мг при последующих инфузиях [17]. Донанемаб разработан на основе мышинового антитела mE8-IgG2a и селективно нацелен на эпитоп N3pE. N3pE присутствует на формах Аβ с N-концевым пироглутаматом и преимущественно обнаруживается в зрелых амилоидных бляшках [31]. В результате связывания АМкАТ с мишенью происходит активация макрофагов микроглии, которые начинают поглощать и очищать фибриллярные агрегаты Аβ [31]. Растворимые мономеры Аβ не содержат модификации N3pE, поэтому донанемаб в значительной степени влияет лишь на амилоидные бляшки и не затрагивает виды Аβ, не являющиеся бляшками, в головном мозге [31].

В исследовании TRAILBLAZER-ALZ 2 III фазы по истечении 18 месяцев терапия донанемабом привела к снижению скорости когнитивного ухудшения на 35% по сравнению с группой плацебо по шкале iADRS (Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, интегрированная шкала оценки Альцгеймера) и на 40% – по шкале CDR-SB по сравнению с группой плацебо. Позитивная динамика коррелировала с уменьшением амилоидной нагрузки: среднее снижение количества бляшек составило 84 против 1% в группе плацебо. Полное исчезновение Аβ на ПЭТ/КТ наблюдалось у 80% пациентов. Такой впечатляющий результат не отмечался в предыдущих исследованиях других АМкАТ и даже привел к отмене антиамилоидной терапии [32]. В группе донанемаба биомаркеры плазмы также снизились: p-tau 217 в плазме – на 39%, GFAP – на 21%.

При изучении профиля безопасности обнаружены повышенные риски ARIA (24% – ARIA-E, 31% – ARIA-H) и инфузионных реакций (8,7%) в группе донанемаба. Зафиксировано три летальных исхода, потенциально связанных с лечением. Однако убедительная эффективность, продемонстрированная в достижении 23 из 24 установленных конечных точек в исследовании TRAILBLAZER-ALZ 2, подтверждает обоснованность одобрения препарата. Позже FDA одобрило новую схему титрования донанемаба со ступенчатым увеличением дозы: 350 мг для первой инфузии, 700 мг для второй и 1050 мг для третьей с последующей поддерживающей дозой 1400 мг каждые четыре недели. Решение принято

Сравнительная характеристика антиамилоидных моноклональных антител, одобренных FDA [33, 34]

Параметр	Адуканумаб	Леканемаб	Донанемаб
Тип антитела	Рекомбинантное человеческое IgG1	Гуманизированное IgG1	Гуманизированное IgG1
Мишень	Растворимые олигомеры и нерастворимые формы Aβ	Протофибриллы и олигомеры Aβ	N-концевые, пироглутаматмодифицированные формы Aβ (N3pE)
Рекомендованная доза	10 мг/кг	10 мг/кг	Первая инфузия – 350 мг, вторая – 700 мг, третья – 1050 мг, последующие – 1400 мг
Способ введения	Внутривенно	Внутривенно	Внутривенно
Частота приема	1 раз в 4 недели	1 раз в 2 недели	1 раз в 4 недели
Титрование	Через 6 месяцев	Нет	После первой, второй и третьей инфузий
Побочные эффекты	Головная боль (ARIA)	Инфузионные реакции (ARIA)	Инфузионные реакции (ARIA)
Период полувыведения из плазмы крови	21 день	5,3 дня	12 дней

на основании данных исследования TRAILBLAZER-ALZ 6, показавшего снижение частоты ARIA-E до 14% без потери эффективности в отношении уменьшения амилоидных бляшек. При этом в группе пациентов – гомозигот по APOE ε4 эффективность схемы была максимальной, относительный риск возникновения ARIA-E снизился на 67% (19 против 57% при стандартном режиме).

Сравнительная характеристика антиамилоидных моноклональных антител, одобренных FDA, представлена в таблице [33, 34].

Другие АМкАТ

Особенности доставки препарата путем внутривенной инфузии однозначно сопряжены с трудностями повсеместного использования АМкАТ. На данный момент для двух препаратов этой группы – гантенерумаба и ремтернетуга – с подкожным введением завершены/продолжены клинические испытания III фазы.

Гантенерумаб – первое полностью человеческое моноклональное антитело IgG1 против N-концевой части и центральных аминокислот пептида Aβ. Его вводят подкожно один раз в неделю. К сожалению, использованная доза в исследованиях III фазы гантенерумаба не позволила снизить Aβ до ожидаемой степени, что привело к досрочному завершению испытаний [35].

Ремтернетуг является АМкАТ, которое распознает пироглутамат Aβ, нацеливаясь на бляшки Aβ. Возможно как внутривенная, так и подкожная форма введения. Исследование TRAILRUNNER-ALZ 3 III фазы, включающее 1400 участников, началось в октябре 2024 г. и предположительно продлится до 2029 г. [36]. Помимо испытаний в ранней симптоматической

популяции, ремтернетуг проходит оценку в программе первичной профилактики в рамках исследования DIAN-TU-002 (Dominantly Inherited Alzheimer Network – Trials Unit) для пациентов с доминантно-наследственной формой БА [37].

Еще одно перспективное АМкАТ – тронтинемаб (RG6102) – биспецифическое антитело на основе гантенерумаба, модифицированное технологией Brainshuttle™ для улучшенного преодоления гематоэнцефалического барьера. Первичные данные об эффективности и безопасности тронтинемаба получены из продолжающегося рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы Ib/IIa Brainshuttle AD. Частота встречаемости ARIA-E в группе тронтинемаба составила менее 5%, а снижение амилоида достигло 60% уже через восемь недель лечения [38]. На основании обнадеживающих результатов фазы Ib/IIa компания Roche инициировала два идентичных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования фазы III – TRONTIER 1 и TRONTIER 2.

Обсуждение

В настоящее время все надежды на успешное лечение пациентов с БА связаны с АМкАТ, способными замедлять клиническое прогрессирование болезни. Однако выраженность клинического эффекта остается умеренной, несмотря на значительное уменьшение амилоидной нагрузки и улучшение биомаркеров. Это свидетельствует о сложности патогенеза БА и ограниченном применении антиамилоидной терапии.

Кроме того, ключевым ограничением остается безопасность, прежде всего риск ARIA, особенно у носителей APOE ε4. Это требует строгого отбора пациентов, обязательного МРТ-мониторинга



и индивидуального подхода к оценке соотношения риска и пользы. Практическая реализация терапии также осложняется необходимостью биомаркерного подтверждения амилоидной патологии, высокой стоимостью препаратов и организационными требованиями к ведению пациентов.

Несмотря на перечисленные сложности, АМкАТ ассоциируются с модификацией течения заболевания. Полученные данные подтверждают, что воздействие

на амилоидный каскад способно замедлить нейродегенеративный процесс на ранних стадиях. Однако дальнейшее развитие этой терапии требует большего количества исследований, многофакторного подхода и поиска стратегий комбинированного воздействия на амилоид, тау-патологию и нейровоспаление. *

Авторы заявляют об отсутствии финансирования и конфликта интересов.

Литература

1. Yu D.T., Li R.X., Sun J.R., et al. Global mortality, prevalence and disability-adjusted life years of Alzheimer's disease and other dementias in adults aged 60 years or older, and the impact of the COVID-19 pandemic: a comprehensive analysis for the Global Burden of Disease 2021. *BMC Psychiatry*. 2025; 25 (1): 503.
2. Hao M., Chen J. Trend analysis and future predictions of global burden of Alzheimer's disease and other dementias: a study based on the Global Burden of Disease database from 1990 to 2021. *BMC Med*. 2025; 23 (1): 378.
3. Livingston G., Huntley J., Sommerlad A., et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2023; 402 (10408): 1132.
4. Cavaco M.A., Jang S.R., Olsen C., et al. Global societal burden of Alzheimer's disease by severity: a targeted literature review. *Neurol. Ther*. 2025; 14 (5): 1797–1826.
5. Zhang J., Zhang Y., Wang J., et al. Recent advances in Alzheimer's disease: mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal Transduct. Target. Ther*. 2024; 9 (1): 211.
6. Liu E., Zhang Y., Wang J.Z. Updates in Alzheimer's disease: from basic research to diagnosis and therapies. *Transl. Neurodegeneration*. 2024; 13 (1): 45.
7. Leng F., Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat. Rev. Neurol*. 2021; 17 (3): 157–172.
8. Quan M., Cao S., Wang Q., et al. Genetic phenotypes of Alzheimer's disease: mechanisms and potential therapy. *Phenomics*. 2023; 3 (4): 333–349.
9. Sun Y.Y., Wang Z., Huang H.C. Roles of ApoE4 on the pathogenesis in Alzheimer's disease and the potential therapeutic approaches. *Cell. Mol. Neurobiol*. 2023; 43 (7): 3115–3136.
10. Kim A.Y., Al Jerdi S., MacDonald R., et al. Alzheimer's disease and its treatment – yesterday, today, and tomorrow. *Front. Pharmacol*. 2024; 15: 1399121.
11. Morató X., Pytel V., Jofresa S., et al. Symptomatic and disease-modifying therapy pipeline for Alzheimer's disease: towards a personalized polypharmacology patient-centered approach. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23 (16): 9305.
12. Marucci G., Buccioni M., Ben D.D., et al. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2021; 190: 108352.
13. Guo J., Wang Z., Liu R., et al. Memantine, donepezil, or combination therapy – what is the best therapy for Alzheimer's disease? A network meta-analysis. *Brain Behav*. 2020; 10 (11): e01831.
14. Alhazmi H.A., Albratty M. An update on the novel and approved drugs for Alzheimer disease. *Saud. Pharm. J*. 2022; 30 (12): 1755–1764.
15. The U.S. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: Aduhelm (aducanumab-avwa). 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761178Orig1s000TOC.cfm (дата обращения: 31.01.2026).
16. The U.S. Food and Drug Administration. FDA converts novel Alzheimer's disease treatment to traditional approval. 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-converts-novel-alzheimers-disease-treatment-traditional-approval> (дата обращения: 20.11.2025).
17. The U.S. Food and Drug Administration. FDA approves treatment for adults with Alzheimer's disease. 2024. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-adults-alzheimers-disease> (дата обращения: 20.11.2025).
18. Cummings J., Osse A.M.L., Cammann D., et al. Anti-amyloid monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease. *BioDrugs*. 2024; 38 (1): 5–22.
19. Filippi M., Cecchetti G., Spinelli E.G., et al. Amyloid-related imaging abnormalities and β -amyloid-targeting antibodies. *JAMA Neurol*. 2022; 79 (3): 291.
20. Kim B.H., Kim S., Nam Y., et al. Second-generation anti-amyloid monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: current landscape and future perspectives. *Transl. Neurodegener*. 2025; 14 (1): 6.
21. Vaz M., Silva V., Monteiro C., et al. Role of aducanumab in the treatment of Alzheimer's disease: challenges and opportunities. *Clin. Interv. Aging*. 2022; 17: 797–810.
22. Arndt J.W., Qian F., Smith B.A., et al. Structural and kinetic basis for the selectivity of aducanumab for aggregated forms of amyloid- β . *Sci. Rep*. 2018; 8 (1): 6412.

23. Budd Haerberlein S., Aisen P.S., Barkhof F., et al. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2022; 9 (2): 197–210.
24. Joszt L. Biogen abandons aducanumab, pivots focus to lecanemab for Alzheimer disease. 2024. <https://www.ajmc.com/view/biogen-abandons-aducanumab-pivots-focus-to-lecanemab-for-alzheimer-disease> (дата обращения: 20.11.2025).
25. Englund H., Sehlin D., Johansson A., et al. Sensitive ELISA detection of amyloid- β protofibrils in biological samples. *J. Neurochem.* 2007; 103 (1): 334–345.
26. Lublin A.L., Gandy S. Amyloid- β oligomers: possible roles as key neurotoxins in Alzheimer's disease. *Mt. Sinai J. Med.* 2010; 77 (1): 43–49.
27. Tucker S., Möller C., Tegerstedt K., et al. The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid- β protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice. *J. Alzheimers Dis.* 2015; 43 (2): 575–588.
28. Tolar M., Abushakra S., Hey J.A., et al. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801 – the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res. Ther.* 2020; 12 (1): 95.
29. Van Dyck C.H., Swanson C.J., Aisen P., et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (1): 9–21.
30. Tahami Monfared A.A., Tafazzoli A., Ye W., et al. Long-term health outcomes of lecanemab in patients with early Alzheimer's disease using simulation modeling. *Neurol. Ther.* 2022; 11 (2): 863–880.
31. Rabinovici G.D., Selkoe D.J., Schindler S.E., et al. Donanemab: appropriate use recommendations. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2025; 12 (5): 100150.
32. ClinicalTrials.gov. A study of Donanemab (LY3002813) in participants with early Alzheimer's disease (TRAILBLAZER-ALZ 2). 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04437511> (дата обращения: 20.11.2025).
33. Erwin M. A Dab of MAB: Lecanemab, Aducanumab vs standard of care treatment for Alzheimer disease. 2023. <https://www.pharmacytimes.com/view/a-dab-of-mab-lecanemab-aducanumab-vs-standard-of-care-treatment-for-alzheimer-disease> (дата обращения: 20.11.2025).
34. Georguieva I., Willis B.A., Chua L., et al. Donanemab population pharmacokinetics, amyloid plaque reduction, and safety in participants with Alzheimer's disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2023; 113 (6): 1258–1267.
35. Boess F., Sakaoka S., Abi-Saab D., et al. Graduation study design: Evaluation of once-weekly subcutaneous administration of gantenerumab on brain amyloid load. *Alzheimer's & Dementia.* 2021; 17 (S9).
36. International conference on Alzheimer's and Parkinson's diseases 2023. Next goals for immunotherapy: make it safer, less of a hassle. 2023. <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/next-goals-immunotherapy-make-it-safer-less-hassle> (дата обращения: 20.11.2025).
37. ClinicalTrials.gov. A study of a potential disease modifying treatment in individuals at risk for or with a type of early onset AD caused by a genetic mutation (DIAN-TU-002). 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06647498> (дата обращения: 20.11.2025).
38. Andrews M. Results from trontinemab phase II trial presented at AAIC conference. UK Dementia Research Institute. 2025. <https://www.ukdri.ac.uk/news-and-events/results-trontinemab-phase-ii-trial-presented-aaic-conference> (дата обращения: 20.11.2025).

Effectiveness of Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies in the Treatment of Early-Stage Alzheimer's Disease

M.O. Kutusheva, R.A. Takhirov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Mariya O. Kutusheva, kutushevam1@gmail.com

Alzheimer's disease remains the leading cause of disabling cognitive impairment in the elderly population. The development of anti-amyloid monoclonal antibodies represents the first effective disease-modifying therapeutic approach for Alzheimer's disease. These agents work by selectively binding pathological amyloid and enhancing its clearance from the brain, resulting in slowing of cognitive decline. Despite statistically significant benefits demonstrated in clinical trials, the clinical utility of anti-amyloid monoclonal antibodies remains controversial. Drug application has substantial limitations, including increased risk of amyloid-related imaging abnormalities (ARIA), the necessity for early patient diagnosis, neuroimaging availability, and requirement for comprehensive risk-benefit assessment. This article analyzes literature data on the major pathogenic mechanisms of Alzheimer's disease, available treatment options, and their limitations. A detailed review of three FDA-approved monoclonal antibodies (aducanumab, lecanemab, donanemab) is presented, including mechanisms of action, clinical trial outcomes, application features and comparative efficacy and safety profiles.

Keywords: Alzheimer's disease, monoclonal antibodies, anti-amyloid therapy, lecanemab, donanemab, aducanumab, disease-modifying therapy



Весь ассортимент
профессиональной литературы
для врачей



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ НА НАШ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ

и будьте в курсе книжных новинок,
предстоящих мероприятий
и главных новостей медицины!



@DOCTOR_NAVIGATOR

Мини-мозг как инновация в персонализированной медицине

А.И. Прилепин

Адрес для переписки: Александр Игоревич Прилепин, prilepinsasa1@gmail.com

Для цитирования: Прилепин А.И. Мини-мозг как инновация в персонализированной медицине. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (5): 84–92.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-5-84-92

Мини-мозг – технология, представляющая собой трехмерную модель, полученную на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) для изучения развития человеческого мозга, патогенеза заболеваний и скрининга лекарственных препаратов. Данная технология позволяет моделировать патогенез нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона, вирусные инфекции, мигрень, канцерогенез, расстройства аутистического спектра, а также воспроизводить дефекты нервной трубки под воздействием лекарственных препаратов. Данная модель отражает ключевые процессы, происходящие с клетками мозга: дифференцировку, миграцию, рост аксонов, дендритное ветвление и синаптогенез, межклеточные взаимодействия, миелинизацию, а также влияние эпигенетики на указанные процессы. Персонализированные модели на основе ИПСК от пациентов с различными генетическими особенностями предоставляют уникальную возможность для подбора терапии, оценки индивидуальной реакции на лекарственный препарат, титрования его дозы.

Ключевые слова: мини-мозг, ИПСК, нейродегенеративные заболевания, канцерогенез

Введение

Актуальной проблемой в нейронауках является поиск репрезентативной модельной системы, которая всецело отражала бы особенности человеческого мозга. Модели на животных и культуры первичных клеток хотя и существенно расширили наши знания, но не лишены фундаментальных недостатков – от отсутствия человеческого генетического контекста и трехмерной цитоархитектоники до этических и практических сложностей в получении материала. Появление мозговых органоидов на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) ознаменовало революцию в этой области, поскольку они обладают рядом преимуществ перед животными моделями и 2D-клеточными культурами. Кокультивирование различных типов клеток и формирование органоподобных структур [1–4] позволяют изучать нейровоспалительные и нейроваскулярные процессы, а также взаимодействия с другими областями мозга, которые также затрагиваются на фоне заболевания. Микрофлюидные системы обеспечивают доставку нутриентов и кислорода, улучшая физиологическую релевантность этих

моделей и решая ограничения, связанные с диффузией нутриентов и клеточным ростом. Скаффолды и 3D-биопринтинг оказывают структурную поддержку, способствующую более сложной тканевой организации и обеспечивающую цитоархитектонику мозговых органоидов.

Эти достижения делают возможным долгосрочное культивирование, создание условий, напоминающих среду *in vivo* [5], а также анализ генетических особенностей и влияния эпигенетических факторов. Такие достижения позволяют релевантно оценивать эффективность и безопасность лекарственных препаратов в персонализированной медицине [6, 7].

Несмотря на значительный потенциал мини-мозга (мозговых органоидов) в моделировании заболеваний человека, его широкое применение сопряжено с определенными проблемами, в частности валидностью и экстраполяцией. Так, вариабельность в генерации органоидов между лабораториями и партиями может привести к несоответствию в отношении размера, формы и клеточного состава [8], а отсутствие системных взаимодействий, таких как вовлечение иммунной и сосудистой систем [9], полностью

развитых синаптических связей и зрелых глиальных клеток, ограничивает способность мини-мозга реплицировать сложные взаимодействия сформированного мозга [8].

В статье рассматриваются современные исследования, демонстрирующие, как инновационные подходы к генерации и использованию мини-органовидов помогают преодолеть указанные ограничения. Особое внимание уделяется стандартизированным протоколам дифференцировки и перспективным стратегиям, повышающим релевантность и воспроизводимость моделей для доклинических исследований.

Тенденции применения мозговых органоидов

Изучение патогенеза нейродегенеративных заболеваний
Мозговые органоиды показали высокую эффективность в моделировании нарушений нейроразвития с реальным патогенезом, поскольку они рекапитулируют развитие мозга плода, имитируя различные аспекты развития тканевой структуры и клеточного состава [10]. В частности, мозговые органоиды эффективно воспроизводят ключевые элементы патогенеза болезни Паркинсона (БП) и болезни Альцгеймера (БА) [11, 12] и опиоид-индуцированного нейровоспаления.

Изучение патогенеза БА. В данном случае можно выделить два основных направления с помощью мозговых органоидов – моделирование патогенеза семейной и спорадической формы болезни [13].

Установлено, что органоиды от лиц с гомозиготным APOE4 показывают усиленный апоптоз, снижение синаптической целостности и увеличение содержания тау-белка. РНК-секвенирование выявило обогащение генов, вовлеченных в формирование стрессовых гранул и нарушенный метаболизм РНК [14]. Кроме того, нейроны APOE4 продемонстрировали увеличение синаптического APOE4 с нарушением поглощения бета-амилоида (Aβ) и накоплением холестерина в астроцитах. В то же время в клетках, подобных микроглии, наблюдалось снижение фагоцитоза Aβ [13]. Кроме того, в анализе церебральных органоидов, содержащих мутантный PSEN2 (ген высокого риска развития семейной формы БА), выявлялся дефицит в сигналинге Notch и нейрогенезе [15].

Спорадическая форма БА встречается чаще семейной – свыше 90% случаев в популяции [16]. Спорадическая БА, вероятно, вызвана комбинацией генетических вариантов, взаимодействующих с факторами окружающей среды. Применение мозговых органоидов, полученных от пациентов со спорадической формой БА, особенно актуально, поскольку появляется возможность оценивать влияние генетических вариантов на патогенез заболевания. S. Ravoni и соавт. наблюдали зависящее от времени увеличение уровней Aβ-40 и Aβ-42 после обработки афтином-5 (индуктором Aβ-42). Показано, что мини-мозг, полученный из клеточной линии, не связанной с БА, реагирует на индукцию химическими соединениями, вызывая изменение физиологических концентраций Aβ [17].

Таким образом, моделирование на церебральных органоидах позволяет детально изучать патогенез обеих форм БА. В случае спорадической БА органоиды демонстрируют ценность как инструмент для изучения комплексного взаимодействия генетической предрасположенности и внешних факторов. Это открывает путь к исследованию патофизиологии наиболее распространенной формы заболевания и скринингу потенциальных терапевтических вмешательств.

Изучение патогенеза БП. Мозговые органоиды, полученные из ИПСК, все чаще используются для моделирования БП. Но в данном случае обычно применяются органоиды среднего мозга, поскольку БП обусловлена избирательной потерей дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции, берущей начало в вентральной покрышечной области среднего мозга [18, 19]. Используя органоиды среднего мозга, N. Wulansari и соавт. обнаружили, что мутации в гене, ассоциированном с ранним началом БП (DNAJC6), приводят к патологической агрегации альфа-синуклеина, а также к митохондриальным и лизосомным аномалиям [20].

Кроме того, S.W. Kim и соавт. отмечали возможность трансплантации нейральных стволовых клеток-предшественников, выделенных из органоидов среднего мозга (Og-NSC), крысам с гемипаркинсонизмом, после чего Og-NSC развились в дофаминовые нейроны среднего мозга (mDA-нейроны) и интегрировались в цепь среднего мозга [21]. Нейрональную активность Og-NSC *in vivo* оценивали с помощью трансдукции в стриатум GCaMP6s (белок – индикатор кальция, который излучает зеленую флуоресценцию при связывании Ca⁺⁺). Многочисленные зеленые флуоресцентные сигналы в состоянии анестезии детектировались с помощью двухфотонной эндомикроскопии в трансплантатах, сформированных через месяц, что указывает на спонтанную активность нейронов (причем частота потенциалов действия аналогична базальной частоте разрядов дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции). Кроме того, у крыс отмечалось значительное улучшение поведения и двигательных функций передних конечностей. Моделирование БП с помощью органоидов среднего мозга не только позволяет успешно воспроизводить ключевые клеточные патологии, характерные для БП, но и открывает перспективы для регенеративной медицины. Трансплантация клеток, полученных из мозговых органоидов, подтверждает их способность дифференцироваться в функциональные дофаминергические нейроны, интегрироваться в нейронные цепи и вызывать значительное поведенческое улучшение *in vivo*. Это подчеркивает высокий потенциал технологии мозговых органоидов.

Изучение патогенеза опиоид-индуцированного нейровоспаления. На модели мини-мозга было воспроизведено опиоид-индуцированное нейровоспаление. Показано, что микроглия *in vivo* запускает нейровоспаление под воздействием опиоидов через пути, опосредованные инфламмасомой NLRP3 [22, 23].

Под влиянием опиоидов на рецепторы TLR4 микроглии может запускаться колокализация NLRP3/ASC с активацией каспазы 1 для продукции интерлейкина (ИЛ) 1-бета, ИЛ-18 и фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, что в свою очередь вызывает секрецию провоспалительных цитокинов нейронами и астроцитами, приводя к нейровоспалению.

Тестирование противомигренозных препаратов
 Мигрень – сложное расстройство, обусловленное множеством патогенных изменений. В силу этого, а также видовых различий многие аспекты мигрени не могут быть смоделированы на животных [24]. В настоящее время активно рассматривается возможность применения технологии «мини-мозг» в тестировании препаратов от мигрени. Важным преимуществом мозговых органоидов является то, что они могут выживать в культуре приблизительно в течение года [25]. Исследования факторов, влияющих на созревание нейронов и развитие мозга при мигрени, позволяют тестировать различные аспекты патогенеза этого заболевания. Мигрень – расстройство мозга, которое предположительно связано как с генетическими, так и с эпигенетическими факторами. Следовательно, органоиды мозга потенциально могут быть использованы для моделирования патогенеза мигрени. Кроме того, для этой цели можно изучать как направленные, так и ненаправленные органоиды [26]. Поскольку патогенез мигрени затрагивает различные области мозга, целесообразно исследовать ассемблоиды [26]. Оптимальная модель позволила бы проводить тестирование лекарственных средств и идентификацию механизм-ориентированных терапевтических эффектов. Последнее особенно важно, поскольку большинство доступных противомигренозных препаратов направлены на симптоматическую терапию, а не на модификацию или излечение мигрени [27].

Мозговые органоиды представляют собой высокоперспективную модель для изучения патогенеза мигрени и разработки новых терапевтических стратегий. Ключевое преимущество мозговых органоидов заключается в способности преодолевать ограничения животных моделей, воспроизводить сложное взаимодействие генетических и эпигенетических факторов, лежащих в основе мигрени.

Изучение механизмов формирования нервной трубки и возможных патологий развития
 E. Karzbrun и соавт. разработали воспроизводимую модель для изучения морфогенеза человеческой нервной трубки, совместимую с прижизненной визуализацией, генетическими манипуляциями и пригодную для фармацевтического скрининга [28]. Передняя идентичность нервной ткани указывала на релевантность для краниального закрытия нервной трубки. Показано, что после нервной индукции нервная эктодерма складывается в нервную трубку длиной в несколько миллиметров, покрытую неневральной эктодермой. Процесс складывания происходит с эффективностью 90% и анатомически напоминает развивающуюся человеческую нервную трубку. Установлено, что нервная и неневральная эктодерма необходима и достаточна для морфогенеза складывания. Идентифицировано также два механизма, управляющих этим процессом: апикальное сокращение нервной эктодермы и базальная адгезия, опосредованная синтезом внеклеточного матрикса невральной эктодермой. Воздействие на эти два механизма с помощью лекарственных препаратов приводит к дефектам, сходным с пороками развития нервной трубки.

Чтобы проверить пригодность стволовых клеточной системы для моделирования дефектов нервной трубки, было применено три низкомолекулярных ингибитора (рис. 1). Во-первых, ингибитор ROCK (Shroom3-Rho-киназы). Shroom3 контролирует апикальную нейральную контрактильность и ассоциирован с дефектами нервной трубки [29, 30]. Во-вторых, ингибитор HSP-90 новобиоцин, который увеличивает содержание фибронектина (фибронектин играет роль в ранней нейруляции [31]). Наконец, в-третьих, ассоциированный с дефектами нервной трубки препарат вальпроевой кислоты. Образцы с ингибированием ROCK показали утолщение нервной ткани. Кроме того, нарушенная локализация F-актина и Shroom3 на апикальной поверхности свидетельствовала о разрушении апикальной актомиозиновой сборки и прекращении апикального сокращения нервной ткани. Это согласуется с ингибированием ROCK во время закрытия нервной трубки у мышей, при котором ингибирование ROCK снижает апикальное нейрональное натяжение и локализацию F-актина [32]. Применение новобиоцина ассоциировалось с плоской и тонкой нервной пластинкой, что напоминало фенотип, остановившийся на стадии нейральной индукции. Иммуноокрашивание подтвердило, что новобиоцин значительно снижает уровни фибронектина. Это означает, что матрикс

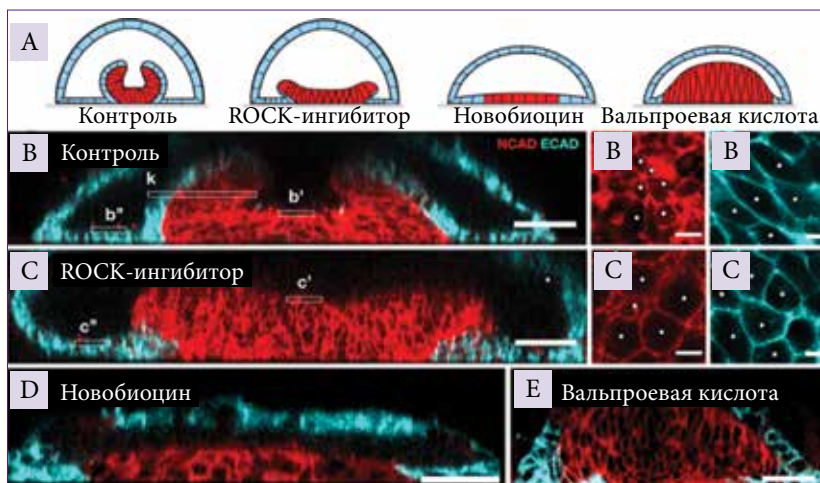


Рис. 1. Использование низкомолекулярных ингибиторов: А – схема морфологии нервной трубки в контрольном образце и после воздействия малых молекул; В–Е – вертикальные срезы демонстрируют дефект нервной складки в контрольном образце (В), при обработке ингибитором ROCK (С), (ингибитором фибронектинового матрикса новобиоцином (D) и вальпроевой кислотой (E))



фибронектина, синтезируемый ненебральной эктодермой, необходим для формирования бислоя и нервной складки. Наконец, применение вальпроевой кислоты ассоциировалось с обратно изогнутой нервной пластинкой с отрицательной кривизной.

Разработанная модель органоида нервной трубки представляет собой эффективный инструмент как для изучения механизмов нейруляции и патогенеза пороков развития у человека, так и для тестирования фармакологических агентов.

Изучение механизмов развития расстройств аутистического спектра

Сложный клеточный состав и 3D-пространственная конфигурация органоидов позволяют изучать сложные взаимодействия между нейронами и глиальными клетками, которые схожи с их естественной конфигурацией в нервной системе. Это делает возможным моделирование нейрональных сетей пациентов с расстройствами аутистического спектра (РАС) [33]. Показано снижение спонтанной нейронной активности в корковых органоидах с мутацией KMT5B (ген высокого риска РАС) [34].

Исследования с использованием органоидов мозга, полученных от четырех индивидуумов с РАС, выявили снижение активности клеточного цикла в нейрональных клетках-предшественниках (при неизменной пролиферации клеток) и сверхпродукции ГАМКергических нейронов [35].

В другом исследовании мутация в гене высокого риска РАС (PTEN) способствовала экспансии популяции клеток-предшественников и задержке нейрональной дифференцировки [36].

Следует также отметить, что макроцефалия – одна из часто наблюдаемых особенностей РАС. Большинство пациентов, от которых получены церебральные органоиды, демонстрировали фенотип макроцефалии [36, 37].

Мозговые органоиды служат релевантной моделью для изучения клеточно-молекулярных механизмов РАС. Исследования выявляют общие паттерны нарушений, в частности аномалии развития нейрональных сетей, дисбаланс процессов пролиферации и дифференцировки нейрональных предшественников, а также изменения в соотношении возбуждающих и тормозных нейронов.

Изучение механизмов канцерогенеза

Мини-мозг представляет собой перспективную доклиническую модель:

- для оценки эффективности противоопухолевых препаратов;
- получения более глубокого механистического понимания биологии канцерогенеза;
- генерации биобанков опухолевых органоидов, полученных от пациентов;
- исследований, связанных с разработкой лекарственных средств;
- терапии опухолей мозга в персонализированной и регенеративной медицине.

Мозговые органоиды позволяют тестировать несколько методов лечения и прогнозировать ответ на применение препарата за короткое время, а также идентифицировать средство, максимально эффективное в борьбе с опухолью мозга у конкретного индивидуума [38]. Так, органоиды, полученные из биоптатов пациентов, предоставляют микроокружение опухоли, которое имеет критическое значение для изучения механизмов инфильтрации клеток глиобластомы в здоровую ткань мозга [38, 39].

На мозговых органоидах показано, что макрофаги индуцируют прогрессию и инвазивность клеток глиобластомы в мозговых органоидах. Кармустин, AS1517499 (ингибитор Stat6) и BLZ945 (ингибитор рецептора колониестимулирующего фактора 1, Csf-1r) могут ингибировать взаимодействие между макрофагами, ассоциированными с глиобластомой, и опухолевыми клетками, что приводит к уменьшению роста опухоли и большей чувствительности к химиотерапии [40]. Кроме того, ингибитор ADAM10 предотвращает интеграцию глиальных стволовых клеток в органоиды мозга, как было показано на ортотопических ксенотрансплантационных тестах на мышах [41].

В исследовании M.S. Choe и соавт. была разработана простая трехмерная модель *in vitro* для лучшего воспроизведения метастазов в головном мозге с использованием раковых клеток человека и церебральных органоидов, полученных из эмбриональных стволовых клеток человека. Исследователи отмечали накопление астроцитов и их взаимодействие с раковыми клетками через коннексин 43 [42].

Последние достижения в технологии мозговых органоидов и CRISPR-геномной инженерии позволили создать генетически определенную модель глиобластомы путем введения онкогенных мутаций в церебральные органоиды с помощью CRISPR/Cas9-опосредованного мутагенеза [43].

Ключевое преимущество технологии «мини-мозг» в моделировании опухолей головного мозга заключается в способности воспроизводить сложное микроокружение опухоли, включая взаимодействия между раковыми клетками, здоровой тканью мозга и иммунными клетками. Это позволяет изучать механизмы инвазии и тестировать таргетные препараты.

Экзосомы, полученные с помощью мини-мозга, как метод коррекции заболеваний

Экзосомы – наноразмерные внеклеточные везикулы диаметром 50–150 нм, которые инкапсулируют груз из нуклеиновых кислот, белков и липидов. Многие авторы определяют экзосомы как потенциальные терапевтические мишени при различных заболеваниях. Например, показано, что экзосомная miR-124-3p микроглиального происхождения оказывает нейропротективное действие за счет влияния на сигнальный путь RelA/ApoE, тем самым смягчая повреждение нейронов и нейровоспаление [44]. Экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток (МСК), способны снижать экспрессию глиального фибриллярного

кислого белка (GFAP), подавляя секрецию ИЛ-1-бета и ФНО-альфа и уменьшая приток внутриклеточного Ca [45]. Как следствие – улучшение пространственного обучения и памяти, связанное с восстановлением функции астроцитов и митохондриального гомеостаза. Механизмы, участвующие в регуляции окислительно-восстановительного гомеостаза и воспалительных реакций, включают в себя активацию транскрипционного фактора Nrf2 и ингибирование активности ядерного фактора NF-kB. Показано, что сигнальный путь «Nrf2 – NF-kB» участвует в регуляции активации астроцитов у мышей [45]. Экзосомы, полученные из МСК, подавляют образование нейротоксичных астроцитов типа A1, индуцированных провоспалительными цитокинами (ИЛ-1-альфа, ФНО-альфа и C1q) [46].

На основании этих данных были проведены исследования по доставке нутриентов и противовоспа-

лительных агентов к органам-мишеням. Интраназальное введение экзосом, полученных из МСК, позволило эффективно таргетировать гиппокамп, уменьшить повреждение мозга, сохранить нейрогенез и поддержать когнитивные показатели [47]. Такие положительные эффекты в основном обеспечиваются благодаря усилению выживания и дифференцировки поврежденных нейронов, ослаблению глиальной активации (впоследствии снижению нейровоспаления и окислительного стресса), активации нейроваскулярной регенерации и восстановлению системного метаболического гомеостаза [48].

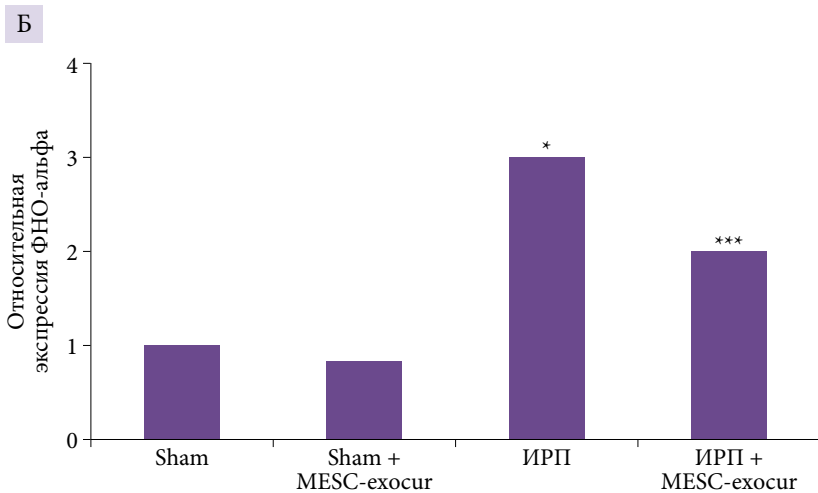
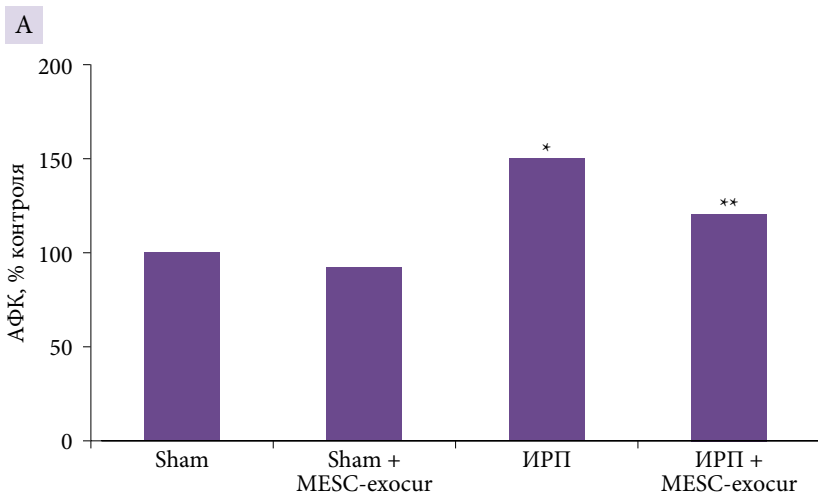
A. Kalani и соавт. проверили, можно ли с помощью MESC-экзосом (куркумин, загруженный в экзосомы, полученные из эмбриональных стволовых клеток мыши) восстановить нейроваскулярные потери после ишемического реперфузионного повреждения (ИРП) у мышей. Показано, что на фоне введения MESC-экзосом отмечаются снижение нейровоспаления (рис. 2), нормализация экспрессии астроцитов и нейронов (уменьшается уровень глиального фибриллярного кислого белка GFAP, увеличивается уровень NeuN-позитивных нейронов), снижение экспрессии сосудистых молекул межклеточной адгезии ICAM, сокращение потери белков плотных контактов (таких как клаудин 5 и окклюдин) [49].

Таким образом, экзосомы, полученные с помощью технологии «мини-мозг», демонстрируют значительный потенциал в коррекции неврологических заболеваний. Успешное применение экзосом, нагруженных куркумином, для восстановления функций нервных клеток после ишемического повреждения подтверждает перспективность разработки экзосомальных препаратов.

Технология получения мини-мозга

Получение клеточной культуры

Первым этапом является получение клеточной культуры. Ее основные источники – плюрипотентные эмбриональные стволовые клетки [50], нейральные стволовые клетки пуповинной крови человека [51], мультипотентные соматические стволовые клетки костного мозга, ИПСК [52]. На практике обычно применяются ИПСК, впервые полученные путем репрограммирования фибробластов кожи человека с использованием специальных факторов (OCT3/4, SOX2, KLF4 и c-MYC) в «коктейле Яманаки» [53]. Выделяют три основных метода репрограммирования [54]: трансфекцию эписомальными векторами, трансдукцию вирусом Сендай и использование матричной РНК. Полученную в результате репрограммирования клеточную культуру необходимо проверять на стерильность, плюрипотентность (репрограммированные клетки экспрессируют маркеры OCT4, NANOG, SOX2 и LIN28 до уровня, сравнимого с человеческими эмбриональными стволовыми клетками) [55], элиминацию трансгена, идентичность и генетическую стабильность.



* $p < 0,001$ по сравнению с группами Sham (ложная операция) и Sham + MESC-экзосом.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$ по сравнению с группой ИРП.

Рис. 2. Эффекты MESC-экзосом: А – уровни активных форм кислорода (АФК) в тканях мозга мышей из разных экспериментальных групп; Б – результаты полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на провоспалительный цитокин ФНО-альфа в мозге мышей из разных экспериментальных групп



Сравнение методологий получения мозговых органоидов из различных отделов головного мозга

Анатомическая структура	Передний мозг	Большой мозг	Регионспецифичный мозг (средний, конечный и т.д.)	Передний мозг с ГЭБ или васкулятурой	Слитые органоиды
Методология	Направленная	Ненаправленная	Направленная	Направленная	Направленная/ ненаправленная
Реагенты	Наборы STEMdiff™ для дифференцировки органоидов дорсального или вентрального переднего мозга	Набор STEMdiff™ для церебральных органоидов	Самодельные реагенты	Самодельные реагенты	Самодельные реагенты (могут использоваться наборы для генерации частей переднего мозга)
Обоснование	Набор для дорсального мозга генерирует дорсальный паллиум – вентральный субпаллиум; недорогой; доступна техническая поддержка	Присутствуют все типы клеток, представлен весь большой мозг; недорогой; доступна техническая поддержка	Фокусируется на специфическом типе нейронов/глии	Полезен для изучения васкулятуры при вирусном патогенезе в ЦНС	Полезен для моделирования взаимодействий между специфическими областями мозга
Модификации	–	Добавление сосудистого сплетения: кокультура с микроглией	Паттернирующие факторы могут быть добавлены для стимуляции целевых типов клеток	Паттернирующие факторы могут быть добавлены для стимуляции целевых типов клеток	Паттернирующие факторы могут быть добавлены для стимуляции целевых типов клеток

Примечание. ГЭБ – гематоэнцефалический барьер. ЦНС – центральная нервная система.

Получение эмбриональных телец

Процесс дифференцировки эмбриональных телец (ЭТ) включает несколько этапов:

- 1) агрегацию: дифференцировка начинается с самосборки клеточного агрегата, размер которого определяется количеством клеток, самоорганизующихся посредством рецепторов межклеточной адгезии;
- 2) образование примитивной энтодермы;
- 3) дифференцировку клеток примитивной энтодермы в висцеральную и париетальную энтодерму, их участие в образовании базальной мембраны;
- 4) появление трех зародышевых листков;
- 5) ДНК-микрочиповый анализ, указывающий, что ЭТ временно экспрессируют гены таким образом, что это воспроизводит последовательность нормального развития от формирования примитивной эктодермы до гаструляции и последующей ранней клеточной спецификации перед органогенезом.

При формировании ЭТ можно использовать метод висячей капли [56], статистическую суспензионную культуру [57], иммобилизацию в гидрогелях (метилцеллюлоза [58], фибрин [59], гиалуроновая кислота [60]). Размеры эмбриональных телец, растворимые факторы, взаимодействие с внеклеточным матриксом и клеточная адгезия – эти механизмы участвуют в контроле дифференцировки ЭТ [61].

Культивирование нервных клеток с добавлением нейротрофических факторов

Существует два основных метода дифференцировки мозговых органоидов. Первый (направленный

метод) заключается в создании неуправляемых органоидов, которые используют способность ИПСК к спонтанному морфогенезу и внутренней клеточной сигнализации. Данные клетки потенциально могут развиваться в линии клеток дорсального переднего мозга, вентрального переднего мозга, среднего мозга, сосудистого сплетения, гиппокампа, сетчатки и заднего мозга [62].

Мозговые органоиды называют органоидами целого мозга, так как они спонтанно моделируют разнообразную нейральную популяцию развивающегося мозга [63]. Главный недостаток – спонтанная дифференцировка, способная привести к непредсказуемому расположению клеток внутри органоида.

Второй (ненаправленный) метод генерации органоидов мозга – управляемый подход, при котором паттернирующие факторы используются для индукции специфических клеточных линий в специфических локациях внутри органоида [64]. Эти паттерны могут воссоздавать регионы, сходные по структуре и клеточному составу с корой головного мозга, средним мозгом, глазным бокалом, сосудистым сплетением, гипоталамусом, мозжечком, ганглионарными возвышениями, таламусом и гиппокампом [65]. Основные методологии получения органоидов различных отделов головного мозга приведены в таблице [66].

Заключение

Проведенный анализ демонстрирует, что технология мозговых органоидов представляет собой

перспективный инструмент в современной нейробиологии и биомедицинских исследованиях. Трехмерные модели, созданные из ИПСК, преодолевают ограничения традиционных двухмерных культур и животных моделей, обеспечивая релевантную платформу для изучения развития человеческого мозга, патогенеза заболеваний и скрининга терапевтических средств. Ключевые преимущества технологии заключаются в способности рекапитулировать сложные процессы нейроразвития, включая пролиферацию, дифференцировку, миграцию и синаптогенез. Это позволило успешно моделировать широкий спектр патологий: от нейродегенеративных заболеваний (БА и БП) и расстройств аутистического спектра до пороков развития нервной трубки и онкологических процессов.

Персонализированные органоиды, полученные от пациентов, открывают путь для изучения взаимодействия комплекса «ген – среда» и развития таргетной терапии. Особый потенциал органоидов связывают с доклиническим скринингом лекарственных препаратов, в том числе противомигренозных

и противоопухолевых, что позволит прогнозировать индивидуальный ответ на терапию.

Кроме того, использование экзосом, секретируемых клетками органоидов, открывает новые горизонты для разработки методов регенеративной медицины и нейропротекции.

Несмотря на значительный прогресс, технология «мини-мозг» имеет ряд ограничений, связанных с валидностью и экстраполяцией на организм человека, отсутствием сосудистой и иммунной систем. Однако благодаря последним достижениям, связанным с использованием микрофлюидных систем, 3D-биопринтинга и кокультивирования с различными типами клеток, удалось решить часть проблемы. Речь идет о повышении физиологической релевантности и стабильности органоидов.

Таким образом, технология «мини-мозг» не только расширяет знания о развитии и патологии человеческого мозга, но и обеспечивает персонализированный подход, предлагая в каждом конкретном случае более этичные, точные и эффективные решения для выбора терапии и борьбы с заболеванием. *

Литература

1. Quadrato G., Nguyen T., Macosko E.Z., et al. Cell diversity and network dynamics in photosensitive human brain organoids. *Nature*. 2017; 545 (7652): 48–53.
2. Wu X., Su J., Wei J., et al. Recent advances in three-dimensional stem cell culture systems and applications. *Stem Cells Int*. 2021; 2021: 9477332.
3. Zhao Z., Chen X., Dowbaj A.M., et al. Organoids. *Nat. Rev. Methods Primers*. 2022; 2: 94.
4. Chiaradia I., Lancaster M.A. Brain organoids for the study of human neurobiology at the interface of in vitro and in vivo. *Nat. Neurosci*. 2020; 23 (12): 1496–1508.
5. Agboola O.S., Hu X., Shan Z., et al. Brain organoid: a 3D technology for investigating cellular composition and interactions in human neurological development and disease models in vitro. *Stem Cell Res. Ther*. 2021; 12 (1): 430.
6. Yin F., Zhu Y., Wang Y., Qin J. Engineering brain organoids to probe impaired neurogenesis induced by cadmium. *ACS Biomater. Sci. Eng*. 2018; 4 (5): 1908–1915.
7. Papapetrou E.P. Patient-derived induced pluripotent stem cells in cancer research and precision oncology. *Nat. Med*. 2016; 22 (12): 1392–1401.
8. Adlakha Y.K. Human 3D brain organoids: steering the demolecularization of brain and neurological diseases. *Cell Death Discov*. 2023; 9 (1): 221.
9. Amartumur S., Nguyen H., Huynh T., et al. Neuropathogenesis-on-chips for neurodegenerative diseases. *Nat. Commun*. 2024; 15 (1): 2219.
10. Sidhaye J., Knoblich J.A. Brain organoids: an ensemble of bioassays to investigate human neurodevelopment and disease. *Cell Death Differ*. 2021; 28 (1): 52–67.
11. Choi S.H., Kim Y.H., Hebisch M., et al. A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease. *Nature*. 2014; 515 (7526): 274–278.
12. Jo J., Xiao Y., Sun A.X., et al. Midbrain-like organoids from human pluripotent stem cells contain functional dopaminergic and neuromelanin-producing neurons. *Cell Stem Cell*. 2016; 19 (2): 248–257.
13. Lachman H.M. Chapter 8 – Use of cerebral organoids to model environmental and gene x environment interactions in the developing fetus and neurodegenerative disorders. Ed. E.D. Buttermore. *Phenotyping of Human iPSC-derived Neurons*. Academic Press, 2023; 173–200.
14. Zhao J., Fu Y., Yamazaki Y., et al. APOE4 exacerbates synapse loss and neurodegeneration in Alzheimer's disease patient iPSC-derived cerebral organoids. *Nat. Commun*. 2020; 11 (1): 5540.
15. Arber C., Lovejoy C., Harris L., et al. Familial Alzheimer's disease mutations in PSEN1 lead to premature human stem cell neurogenesis. *Cell Rep*. 2021; 34 (2): 108615.
16. Riemens R.J.M., Kenis G., van den Beucken T. Human-induced pluripotent stem cells as a model for studying sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol. Learn Mem*. 2020; 175: 107318.
17. Pavoni S., Jarray R., Nassor F., et al. Small-molecule induction of Ab-42 peptide production in human cerebral organoids to model Alzheimer's disease associated phenotypes. *PLoS One*. 2018; 13 (12): e0209150.

18. Coccia E., Ahfeldt T. Towards physiologically relevant human pluripotent stem cell (hPSC) models of Parkinson's disease. *Stem Cell Res. Ther.* 2021; 12 (1): 253.
19. Zagare A., Gobin M., Monzel A.S., Schwamborn J.C. A robust protocol for the generation of human midbrain organoids. *STAR Protocols.* 2021; 2 (2): 100524.
20. Wulansari N., Darsono W.H.W., Woo H.-J., et al. Neurodevelopmental defects and neurodegenerative phenotypes in human brain organoids carrying Parkinson's disease-linked DNAJC6 mutations. *Sci. Adv.* 2021; 7 (8): eabb1540.
21. Kim S.W., Woo H.-J., Kim E.H., et al. Neural stem cells derived from human midbrain organoids as a stable source for treating Parkinson's disease: midbrain organoid-NSCs (Og-NSC) as a stable source for PD treatment. *Prog. Neurobiol.* 2021; 204: 102086.
22. Ao Z., Cai H., Wu Z., et al. Tubular human brain organoids to model microglia-mediated neuroinflammation. *Lab. Chip.* 2021; 21 (14): 2751–2762.
23. Carranza-Aguilar C.J., Hernández-Mendoza A., Mejias-Aponte C., et al. Morphine and fentanyl repeated administration induces different levels of NLRP3-dependent pyroptosis in the dorsal raphe nucleus of male rats via cell-specific activation of TLR4 and opioid receptors. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2022; 42 (3): 677–694.
24. Andreou A.P., Oshinsky M.L. Animal models of migraine. In: Ashina M., Geppetti P., eds. *Pathophysiology of headaches: from molecule to man.* Springer International Publishing; Cham, Switzerland, 2015; 31–66.
25. Jalink P., Caiazzo M. Brain organoids: filling the need for a human model of neurological disorder. *Biology (Basel).* 2021; 10 (8): 740.
26. Paşca S.P., Arlotta P., Bateup H.S., et al. A nomenclature consensus for nervous system organoids and assembloids. *Nature.* 2022; 609: 907–910.
27. Agostoni E.C., Barbanti P., Calabresi P., et al. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *J. Headache Pain.* 2019; 20: 92.
28. Karzbrun E., Khankhel A.H., Megale H.C., et al. Human neural tube morphogenesis in vitro by geometric constraints. *Nature.* 2021; 599 (7884): 268–272.
29. Lemay P., Guyot M.C., Tremblay É., et al. Loss-of-function de novo mutations play an important role in severe human neural tube defects. *J. Med. Genet.* 2015; 52 (7): 493–497.
30. Chen Z., Kuang L., Finnell R.H., Wang H. Genetic and functional analysis of SHROOM1-4 in a Chinese neural tube defect cohort. *Hum. Genet.* 2018; 137 (3): 195–202.
31. Nikolopoulou E., Galea G.L., Rolo A., et al. Neural tube closure: cellular, molecular and biomechanical mechanisms. *Development.* 2017; 144 (4): 552–566.
32. Butler M.B., Short N.E., Maniou E., et al. Rho kinase-dependent apical constriction counteracts M-phase apical expansion to enable mouse neural tube closure. *J. Cell Sci.* 2019; 132 (13): jcs230300.
33. Li C.V., Knoblich J.A. Advancing autism research: insights from brain organoid modeling. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2025; 92: 103030.
34. Paulsen B., Velasco S., Kedaigle A.J., et al. Autism genes converge on asynchronous development of shared neuron classes. *Nature.* 2022; 602 (7896): 268–273.
35. Mariani J., Coppola G., Zhang P., et al. FOXP1-dependent dysregulation of GABA/glutamate neuron differentiation in autism spectrum disorders. *Cell.* 2015; 162 (2): 375–390.
36. Li Y., Muffat J., Omer A., et al. Induction of expansion and folding in human cerebral organoids. *Cell Stem Cell.* 2017; 20 (3): 385–396.e3.
37. Villa C.E., Cheroni C., Dotter C.P., et al. CHD8 haploinsufficiency links autism to transient alterations in excitatory and inhibitory trajectories. *Cell Rep.* 2022; 39 (1): 110615.
38. Nowogrodzki J. How cerebral organoids are guiding brain-cancer research and therapies. *Nature.* 2018; 561 (7724): S48–S49.
39. Andreatta F., Beccaceci G., Fortuna N., et al. The organoid era permits the development of new applications to study glioblastoma. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (11): 3303.
40. Heinrich M.A., Bansal R., Lammers T., et al. 3D-bioprinted mini-brain: a glioblastoma model to study cellular interactions and therapeutics. *Adv. Mater.* 2019; 31 (14): e1806590.
41. Goranci-Buzhala G., Mariappan A., Gabriel E., et al. Rapid and efficient invasion assay of glioblastoma in human brain organoids. *Cell Rep.* 2020; 31 (10): 107738.
42. Choe M.S., Kim J.S., Yeo H.C., et al. A simple metastatic brain cancer model using human embryonic stem cell-derived cerebral organoids. *FASEB J.* 2020; 34 (12): 16464–16475.
43. Bian S., Repic M., Guo Z., et al. Genetically engineered cerebral organoids model brain tumor formation. *Nat. Methods.* 2018; 15 (8): 631–639.
44. Ge X., Guo M., Hu T., et al. Increased microglial exosomal miR-124-3p alleviates neurodegeneration and improves cognitive outcome after rmTBI. *Mol. Ther.* 2020; 28 (2): 503–522.
45. Xian P., Hei Y., Wang R., et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a nanotherapeutic agent for amelioration of inflammation-induced astrocyte alterations in mice. *Theranostics.* 2019; 9 (20): 5956–5975.
46. Das M., Mayilsamy K., Mohapatra S.S., Mohapatra S. Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of traumatic brain injury: progress and prospects. *Rev. Neurosci.* 2019; 30: 839–855.

47. Liang Y., Xu X., Li X., et al. Chondrocyte-targeted microRNA delivery by engineered exosomes toward a cell-free osteoarthritis therapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2020; 12 (33): 36938–36947.
48. Li Y., Wu H., Jiang X., et al. New idea to promote the clinical applications of stem cells or their extracellular vesicles in central nervous system disorders: combining with intranasal delivery. *Acta Pharm. Sin. B*. 2022; 12 (8): 3215–3232.
49. Kalani A., Chaturvedi P., Kamat P.K., et al. Curcumin-loaded embryonic stem cell exosomes restored neurovascular unit following ischemia-reperfusion injury. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2016; 79: 360–369.
50. Moors M., Rockel T.D., Abel J., et al. Human neurospheres as three-dimensional cellular systems for developmental neurotoxicity testing. *Environ. Health Perspect.* 2009; 4: 1131–1138.
51. Buzanska L., Sypecka J., Nerini-Molteni S., et al. A human stem cell-based model for identifying adverse effects of organic and inorganic chemicals on the developing nervous system. *Stem Cells*. 2009; 27 (10): 2591–2601.
52. Hu B.Y., Zhang S.C. Differentiation of spinal motor neurons from pluripotent human stem cells. *Nat. Protoc.* 2009; 4: 1295–1304.
53. Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M., et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007; 131 (5): 861–872.
54. Daheron L., Chen I.P.-F. Chapter 1 – iPSC culture: best practices from sample procurement to reprogramming and differentiation. Eds. E.D. Buttermore. *Phenotyping of Human iPSC-derived Neurons*. Academic Press, 2023; 3–24.
55. Adewumi O., Aflatoonian B., Ahrlund-Richter L., et al. Characterization of human embryonic stem cell lines by the International Stem Cell Initiative. *Nat. Biotechnol.* 2007; 25 (7): 803e816.
56. Höpfl G., Gassmann M., Desbaillets I. Differentiating embryonic stem cells into embryoid bodies. *Methods Mol. Biol.* 2004; 254: 79–98.
57. Klug M.G., Soonpaa M.H., Koh G.Y., Field L.J. Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J. Clin. Invest.* 1996; 98 (1): 216–224.
58. Vittet D., Prandini M.H., Berthier R., et al. Embryonic stem cells differentiate in vitro to endothelial cells through successive maturation steps. *Blood*. 1996; 88 (9): 3424–3431.
59. Liu H., Collins S.F., Suggs L.J. Three-dimensional culture for expansion and differentiation of mouse embryonic stem cells. *Biomaterials*. 2006; 27 (36): 6004–6014.
60. Gerecht S., Burdick J.A., Ferreira L.S., et al. Hyaluronic acid hydrogel for controlled self-renewal and differentiation of human embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007; 104 (27): 11298–11303.
61. Bratt-Leal A.M., Carpenedo R.L., McDevitt T.C. Engineering the embryoid body microenvironment to direct embryonic stem cell differentiation. *Biotechnol. Prog.* 2009; 25 (1): 43–51.
62. Camp J.G., Badsha F., Florio M., et al. Human cerebral organoids recapitulate gene expression programs of fetal neocortex development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015; 112 (51): 15672–15677.
63. Lancaster M.A., Knoblich J.A. Generation of cerebral organoids from human pluripotent stem cells. *Nat. Protoc.* 2014; 9 (10): 2329–2340.
64. Xu J., Wen Z. Brain organoids: studying human brain development and diseases in a dish. *Stem Cells Int.* 2021; 2021: 5902824.
65. Eiraku M., Takata N., Ishibashi H., et al. Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. *Nature*. 2011; 472 (7341): 51–56.
66. Hopkins H.K., Traverse E.M., Barr K.L. Methodologies for generating brain organoids to model viral pathogenesis in the CNS. *Pathogens*. 2021; 10 (11): 1510.

The Mini-Brain as an Innovation in Personalized Medicine

A.I. Prilepin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Aleksandr I. Prilepin, prilepinsasa1@gmail.com

Mini-brain is a technology representing a three-dimensional model derived from induced pluripotent stem cells (iPSCs) for studying human brain development, disease pathogenesis, and drug screening. This technology enables the modeling of neurodegenerative disease pathogenesis: Alzheimer's disease and Parkinson's disease, viral infections, migraine, carcinogenesis, autism spectrum disorders, and also allows for the reproduction of neural tube defects under the influence of pharmaceutical drugs. Furthermore, this model reflects key processes occurring in brain cells: differentiation, migration, axonal growth, dendritic branching and synaptogenesis, intercellular interactions, myelination, as well as the influence of epigenetics on these processes. Personalized models based on iPSCs from patients with various genetic characteristics provide a unique opportunity for tailoring therapies, assessing individual drug response, and titrating drug dosage.

Keywords: mini-brain, iPSCs, neurodegenerative diseases, carcinogenesis

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



Диалог с экспертом



1000+ онлайн-участников



Изображения в 2 окнах (презентация, спикер)



700+ просмотров записи вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Эпигенетика в неврологии нейродегенеративных заболеваний. Терапевтический потенциал факторов Яманаки

Э.Т. Гусейнов

Адрес для переписки: Эльдар Таризлович Гусейнов, eldarta@outlook.com

Для цитирования: Гусейнов Э.Т. Эпигенетика в неврологии нейродегенеративных заболеваний. Терапевтический потенциал факторов Яманаки. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (5): 94–99.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-5-94-99

Нейродегенеративные заболевания связаны с глубокой эпигенетической дисрегуляцией, нарушающей экспрессию генов, критически важных для функционирования нейронов. На основании анализа современных данных литературы установлено, что ключевым патогенетическим звеном является эпигенетическая блокада, опосредованная гиперэкспрессией HDAC2. Перспективными направлениями терапии являются контролируемое репрограммирование факторами Яманаки и метаболическая модуляция бета-гидроксibuтиратом.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, эпигенетика, терапевтический потенциал факторов Яманаки

Введение

Нейродегенеративные заболевания представляют собой обширную гетерогенную группу патологических состояний нервной системы, которую отличает прогрессирующая и необратимая потеря специфических популяций нейронов, приводящая к клиническому дефициту соответствующих неврологических функций. Процесс дегенерации, нередко ассоциированный с накоплением аномальных белковых агрегатов в клетках головного и спинного мозга, лежит в основе инвалидизирующих расстройств, например болезней Альцгеймера и Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, хореи Гентингтона. Эпигенетика изучает наследуемые модификации в экспрессии генов, не затрагивающие последовательность ДНК, и регуляторные элементы генома. Развитие нейродегенеративных болезней зависит от эпигенетической регуляции. Знание данных механизмов позволяет разработать потенциальные методы лечения нейродегенеративных заболеваний.

Цель – обобщить данные научной литературы за последние пять лет, касающиеся эпигенетики нейродегенеративных заболеваний, и рассмотреть варианты потенциальной терапии.

Эпигенетические факторы развития нейродегенеративных заболеваний

Болезнь Альцгеймера (БА) характеризуется накоплением бета-амилоидных пептидов в виде внеклеточных бляшек и формированием внутриклеточных нейрофибриллярных клубков из гиперфосфорилированного тау-белка, что сопровождается синаптической дисфункцией, гибелью нейронов и кортикальной атрофией. Наряду с известными генетическими факторами риска (например, аллель APOE ε4 [1]), все больше данных указывает на важную роль эпигенетических механизмов, таких как метилирование ДНК, модификация гистонов, РНК-опосредованные механизмы регуляции.



Метилирование ДНК

Как показывают результаты исследований, БА свойственна значительная дисрегуляция метилирования ДНК. Преимущественно наблюдается гипометилирование (недостаточное метилирование) ДНК в гиппокампе и коре головного мозга [2–4]. Ряд авторов указывают на увеличение экспрессии других генов при сниженном метилировании ДНК. Так, ген APP кодирует белок-предшественник бета-амилоида. Ген APP кодирует белок-предшественник бета-амилоида. Ген APP заглушается метилированием своей промоторной области, однако в процессе старения этот ген деметилируется, способствуя собственной экспрессии и, как следствие, накоплению бета-амилоида в мозге [5–8].

Модификация гистонов

Посттрансляционные модификации, происходящие на гистоновых белках (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и убиквитинирование), регулируют структуру хроматина и паттерны экспрессии генов [9, 10].

Инвазия некодирующей РНК

Существует две группы некодирующих молекул РНК: микроРНК и длинные некодирующие РНК. Последние регулируют экспрессию генов в нервной системе и активно участвуют в нейродегенеративных процессах [11]. МикроРНК функционируют как короткие молекулы РНК, связываясь с комплементарными участками на целевых матричных РНК (мРНК), что приводит к деградации или подавлению трансляции этих молекул [12, 13].

Формирование эпигенетической блокады

Данные механизмы эпигенетической перестройки формируют устойчивые изменения в больших клетках, препятствуя активации генов, связанных с плюрипотентностью клетки. Таким образом, клетка становится сенесцентной. В аспекте центральной нервной системы подобные изменения приводят к снижению когнитивных способностей, поскольку долговременные формы памяти и доступ к ним требуют стабильных изменений экспрессии генов [14], которые частично регулируются эпигенетическими процессами. Среди эпигенетических модификаций,

выявленных в нервной системе, ацетилирование гистонов в большей степени связано с обучением и памятью [15].

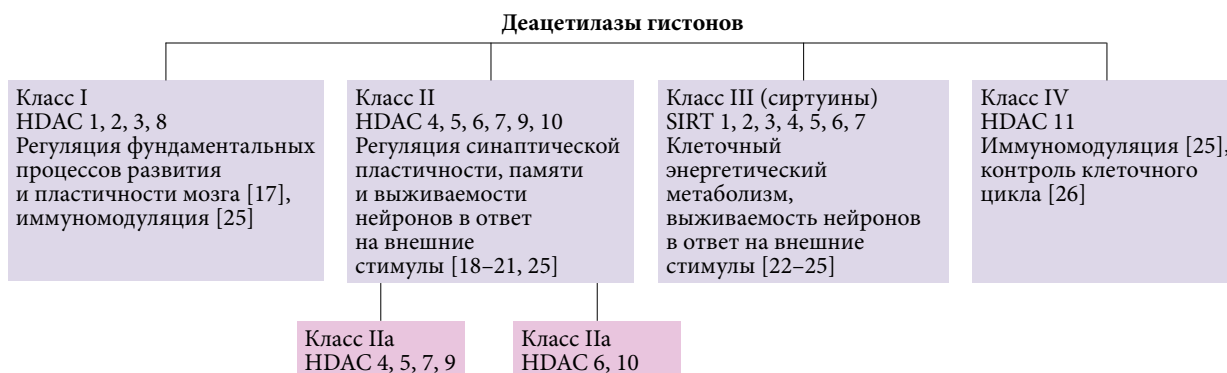
Семейство гистоновых деацетилаз и их влияние на нервную систему

Семейство гистоновых деацетилаз (histone deacetylases, HDAC) представляет собой группу ферментов, критически важных для эпигенетической регуляции работы генома (рисунок) [16–26]. Их основная функция заключается в удалении ацетильных групп с остатков лизина в гистоновых белках, что приводит к конденсации хроматина и репрессии транскрипции [27, 28]. Нарушение баланса ацетилирования гистоновых и негистоновых белков лежит в основе патогенеза нейродегенеративных заболеваний [29–32].

HDAC-мишени при нейродегенеративных заболеваниях

Факторы Яманаки – набор транскрипционных факторов (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc, далее – OSKM), способных перепрограммировать зрелые соматические клетки в состоянии плюрипотентности [33], то есть возвращать их в эмбриональное, недифференцированное состояние. Изначально технология, за разработку которой в 2012 г. Синья Яманака и Джон Гердон получили Нобелевскую премию, использовалась для получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. Однако последние исследования показали, что кратковременное и контролируемое воздействие этих факторов может привести не к полной передифференцировке клетки, а к ее эпигенетическому омоложению, при котором все накопленные факторы экспрессии генов, формирующие предыдущие эпигенетические блокады, стираются [34].

Связь между OSKM и HDAC до конца не установлена. Тем не менее на данный момент достоверно известно, что SIRT1 (silent information regulator 1), деацетилаза гистонов III класса, регулирует и модулирует активность Oct4 и Sox2 [35]. Дальнейший поиск общих молекулярных механизмов регуляции может быть обусловлен общими мишенями нейрогенеза [35, 36], а также влиянием на эпигенетические



Ориентировочная схема семейства деацетилаз гистонов и их физиологические роли

Эффекты интермиттирующей индукции OSKM

Нейродегенеративное заболевание	Нейропротективные деацетилазы	Нейротоксичные деацетилазы
Болезнь Альцгеймера	SIRT1 повышает уровень BDNF [22, 32]. SIRT6: ингибирование приводит к гиперфосфорилированию тау-белка [32]	HDAC2 – негативный регулятор памяти [39]. HDAC3 – негативный регулятор памяти [40, 41]
Болезнь Паркинсона	SIRT3 защищает дофаминергические нейроны [32]. SIRT5 в моделях болезни Паркинсона, индуцированных МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин), проявляет защитную роль [42]	SIRT2: ингибирование снижает токсичность альфа-синуклеина [43]. HDAC11: активация иммунного ответа посредством интерлейкина 10 способствует нейродегенерации [44]
Хорея Гентингтона	HDAC6 участвует в элиминации гентингина [45]	HDAC3 способствует увеличению CAG-триплетных повторов [46]. SIRT2 способствует накоплению гентингина [47]
Боковой амиотрофический склероз	HDAC4 защищает от денервации и мышечной атрофии [48]. HDAC6: длительное ингибирование нарушает очистку клеток от агрегированных белков [49]	HDAC6: ингибирование улучшает аксональный транспорт [33]

часы, напрямую контролируемые деацетилазами, в частности сиртуинами [37].

Способность OSKM обращать вспять некоторые особенности старения тканей млекопитающих продемонстрирована методом эпигенетического программирования на 5XFAD-трансгенных мышях, склонных к накоплению бета-амилоида (модель болезни Альцгеймера у людей). В исследовании интермиттирующая индукция OSKM у мышей 5XFAD снижала эпигенетический возраст клеток зубчатой извилины гиппокампа [38]. Транзитная экспрессия OSKM в эмбриональном мозге привела к резкому увеличению пролиферации нейрональных предшественников (Pax6+, Sox2+), что в итоге вызвало увеличение неокортекса за счет роста числа нейронов и глиальных клеток. У трансгенных мышей эпигенетическое репрограммирование привело к уменьшению бета-амилоидных бляшек в гиппокампе. При этом экспрессия гена PSEN1 (ген, кодирующий пресенилин 1) не изменилась (таблица) [22, 32, 33, 39–49]. Таким образом, факторы Яманаки катализировали существующие механизмы элиминации бета-амилоида. Протеомный анализ показал, что индукция OSKM у мышей 5XFAD нормализовала патологические изменения в белках, связанных с клеточным метаболизмом.

Проблема онкогенности классических факторов Яманаки

Метод интермиттирующей индукции OSKM основан на результатах предыдущих экспериментов,

показавших, что постоянная экспрессия факторов Яманаки приводит к формированию тератом [50–53]. Онкогенность прежде всего обусловлена их фундаментальной ролью в нарушении контроля клеточного роста и дифференцировки. Два фактора, c-Myc и Klf4, являются установленными онкогенами, а все четыре фактора активны в различных типах рака [52, 53]. Общий биологический принцип возникновения новообразований базируется на экспрессии и неконтролируемом делении плюрипотентных клеток. Сигнальные пути, например Wnt/бета-катенин, регулируемые OSKM, участвуют как в поддержании плюрипотентности, так и в формировании раковых клеток [53, 54].

Помимо интермиттирующей индукции разработан модифицированный вариант «коктейля Яманаки», в котором отсутствует главный онкоген – c-Myc. Данная модификация совмещает три классических фактора Яманаки и TERT-ген, кодирующий теломеразную обратную транскриптазу [55].

Потенциал к нейрогенерации и новый молекулярный каскад экспрессии продемонстрированы на примере регенерации зрительного нерва декоративной рыбки Данио-рерио [56]. Ключевым моментом работы является демонстрация быстрой и последовательной активации каскада, включающего HSF1 (heat shock factor protein 1) и OSKM, в сетчатке Данио-рерио после повреждения зрительного нерва. Показано, что экспрессия мРНК HSF1 является наиболее ранним откликом и значительно возрастает через 30 минут после травмы, достигая пика



к шести часам и оставаясь повышенной в течение 24 часов. Иммуногистохимический анализ подтвердил, что белок HSF1 присутствует во всех ядерных слоях сетчатки. За активацией HSF1 следует быстрая индукция генов трех факторов Яманаки – Klf4, Oct4 и Sox2. Экспрессия их мРНК достоверно увеличивается в течение 1–3 часов после повреждения зрительного нерва. При этом отмечаются различия в кинетике и локализации: Klf4 активируется быстрее и транзиторно. В то же время Sox2 демонстрирует более длительную экспрессию, распространяясь из ганглионарного слоя на все ядерные слои сетчатки.

Влияние кетоновых тел на нейродегенерацию

Во время голодания или ограничения углеводов печень катаболизирует мобилизованный жир из жировой ткани в кетоновые тела, которые попадают в кровоток, достигают мозга и поддерживают его биоэнергетику. Однако механическое влияние кетоновых тел выходит за рамки генерации аденозинтрифосфата. Бета-гидроксибутират, основное кетоновое тело по концентрации в крови, повышает митохондриальное дыхание и снижает фосфорилирование Akt в сигнальном пути PI3K – Akt – mTOR в нейронах (первичные нейроны крысы и клеточная линия SH-SY5Y), но не в астроцитах. В астроцитах бета-гидроксибутират, напротив, ремоделирует биоэнергетику, увеличивая максимальную дыхательную способность [57]. Бета-гидроксибутират специфически повышает экспрессию ключевых факторов репрограммирования Яманаки в нейрональных клетках (линия SH-SY5Y), но не в астроцитах. В клетках SH-SY5Y хроническое воздействие бета-гидроксибутирата достоверно увеличивает уровень мРНК Oct4. Индукция OSKM в данном контексте не направлена на приобретение плюрипотентности, это их классическая функция. Повышенная экспрессия OSKM ассоциируется с вхождением клетки в состояние обратимого покоя. Это состояние характеризуется замедлением клеточного цикла (показано на клетках SH-SY5Y через накопление

в фазе G0–G1), снижением общей метаболической активности и подавлением пролиферативного сигнального пути PI3K – Akt – mTOR.

Заключение

Эпигенетические механизмы возникновения нейродегенеративных заболеваний сложны и до конца не изучены. На данный момент на эпигенетической карте биологических реакций много белых пятен. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оценку роли факторов Яманаки в различных каскадах экспрессии, связи с другими эпигенетическими механизмами регуляции. Терапия OSKM обладает огромным потенциалом, поскольку использует механизмы саморегуляции макроорганизма. Необходима экспериментальная оценка потенциальной комбинированной эпигенетической терапии OSKM и ингибиторами деацетилаз гистонов. Перспективным направлением считается также метаболическая эпигенетика. Такие соединения, как бета-гидроксибутират, выступают в роли эндогенных ингибиторов HDAC, что объясняет нейропротекторный потенциал кетоновой диеты.

Несмотря на значительный прогресс, остаются ключевые проблемы – обеспечение селективности и специфичности эпигенетических препаратов и достижение долговременного и контролируемого эффекта без побочных последствий. Будущие исследования должны быть направлены на создание методов комбинированной терапии, интегрирующих эпигенетическую модуляцию с традиционными подходами, а также на разработку персонализированных схем лечения на основе эпигенетических биомаркеров.

Таким образом, эпигенетика не только углубляет наше понимание фундаментальных основ нейродегенерации, но и открывает путь к разработке принципиально новых, патогенетически обоснованных и потенциально обратимых методов лечения, которые позволят решить одну из самых серьезных проблем современной медицины. *

Литература

1. Paradelo R.S., Justo A.F.O., Paes V.R., et al. Association between APOE-ε4 allele and cognitive function is mediated by Alzheimer's disease pathology: a population-based autopsy study in an admixed sample. *Acta Neuropathol. Commun.* 2023; 11 (1): 205.
2. Chouliaras L., Mastroeni D., Delvaux E., et al. Consistent decrease in global DNA methylation and hydroxymethylation in the hippocampus of Alzheimer's disease patients. *Neurobiol. Aging.* 2013; 34 (9): 2091–2099.
3. Condliffe D., Wong A., Troakes C., et al. Cross-region reduction in 5-hydroxymethylcytosine in Alzheimer's disease brain. *Neurobiol. Aging.* 2014; 35 (8): 1850–1854.
4. Mastroeni D., Grover A., Delvaux E., et al. Epigenetic changes in Alzheimer's disease: decrements in DNA methylation. *Neurobiol. Aging.* 2010; 31 (12): 2025–2037.
5. Tohgi H., Utsugisawa K., Nagane Y., et al. Reduction with age in methylcytosine in the promoter region -224 approximately -101 of the amyloid precursor protein gene in autopsy human cortex. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1999; 70 (2): 288–292.
6. Hou Y., Chen H., He Q., et al. Changes in methylation patterns of multiple genes from peripheral blood leucocytes of Alzheimer's disease patients. *Acta Neuropsychiatr.* 2013; 25 (2): 66–76.

7. Iwata A., Nagata K., Hatsuta H., et al. Altered CpG methylation in sporadic Alzheimer's disease is associated with APP and MAPT dysregulation. *Hum. Mol. Genet.* 2014; 23 (3): 648–656.
8. West R.L., Lee J.M., Maroun L.E. Hypomethylation of the amyloid precursor protein gene in the brain of an Alzheimer's disease patient. *J. Mol. Neurosci.* 1995; 6 (2): 141–146.
9. Lennartsson A., Ekwall K. Histone modification patterns and epigenetic codes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009; 1790 (9): 863–868.
10. Delcuve G.P., Rastegar M., Davie J.R. Epigenetic control. *J. Cell. Physiol.* 2009; 219 (2): 243–250.
11. Quan Z., Zheng D., Qing H. Regulatory roles of long non-coding RNAs in the central nervous system and associated neurodegenerative diseases. *Front. Cell. Neurosci.* 2017; 11: 175.
12. Eichhorn S.W., Guo H., McGeary S.E., et al. mRNA destabilization is the dominant effect of mammalian microRNAs by the time substantial repression ensues. *Mol. Cell.* 2014; 56 (1): 104–115.
13. Huntzinger E., Izaurralde E. Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay. *Nat. Rev. Genet.* 2011; 12 (2): 99–110.
14. Kandel E.R. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science.* 2001; 294 (5544): 1030–1038.
15. Swank M.W., Sweatt J.D. Increased histone acetyltransferase and lysine acetyltransferase activity and biphasic activation of the ERK/RSK cascade in insular cortex during novel taste learning. *J. Neurosci.* 2001; 21 (10): 3383–3391.
16. Seto E., Yoshida M. Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014; 6 (4): a018713.
17. De Ruijter A.J., van Gennip A.H., Caron H.N., et al. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem. J.* 2003; 370 (Pt. 3): 737–749.
18. Chawla S., Vanhoutte P., Arnold F.J., et al. Neuronal activity-dependent nucleocytoplasmic shuttling of HDAC4 and HDAC5. *J. Neurochem.* 2003; 85 (1): 151–159.
19. Takase K., Oda S., Kuroda M., Funato H. Monoaminergic and neuropeptidergic neurons have distinct expression profiles of histone deacetylases. *PLoS One.* 2013; 8 (3): e58473.
20. Korzus E., Rosenfeld M.G., Mayford M. CBP histone acetyltransferase activity is a critical component of memory consolidation. *Neuron.* 2004; 42 (6): 961–972.
21. Kim M.S., Akhtar M.W., Adachi M., et al. An essential role for histone deacetylase 4 in synaptic plasticity and memory formation. *J. Neurosci.* 2012; 32 (32): 10879–10886.
22. Jeong H., Cohen D.E., Cui L., et al. Sirt1 mediates neuroprotection from mutant huntingtin by activation of the TORC1 and CREB transcriptional pathway. *Nat. Med.* 2011; 18 (1): 159–165.
23. Zhang J., Xiang H., Liu J., et al. Mitochondrial Sirtuin 3: new emerging biological function and therapeutic target. *Theranostics.* 2020; 10 (18): 8315–8342.
24. Vernucci E., Tomino C., Molinari F., et al. Mitophagy and oxidative stress in cancer and aging: focus on sirtuins and nanomaterials. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019: 6387357.
25. Licciardi P.V., Karagiannis T.C. Regulation of immune responses by histone deacetylase inhibitors. *ISRN Hematol.* 2012; 2012: 690901.
26. Gao L., Cueto M.A., Asselbergs F., Atadja P. Cloning and functional characterization of HDAC11, a novel member of the human histone deacetylase family. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (28): 25748–25755.
27. Bannister A.J., Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell. Res.* 2011; 21 (3): 381–395.
28. Parbin S., Kar S., Shilpi A., et al. Histone deacetylases: a saga of perturbed acetylation homeostasis in cancer. *J. Histochem. Cytochem.* 2014; 62 (1): 11–33.
29. Gräff J., Rei D., Guan J.S., et al. An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain. *Nature.* 2012; 483 (7388): 222–226.
30. Xu K., Dai X.L., Huang H.C., Jiang Z.F. Targeting HDACs: a promising therapy for Alzheimer's disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2011; 2011: 143269.
31. Thomas E.A., D'Mello S.R. Complex neuroprotective and neurotoxic effects of histone deacetylases. *J. Neurochem.* 2018; 145 (2): 96–110.
32. Outeiro T.F., Marques O., Kazantsev A. Therapeutic role of sirtuins in neurodegenerative disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008; 1782 (6): 363–369.
33. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006; 126 (4): 663–676.
34. Simpson D.J., Olova N.N., Chandra T. Cellular reprogramming and epigenetic rejuvenation. *Clin. Epigenetics.* 2021; 13 (1): 170.
35. Mishra P., Mittal A.K., Kalonia H., et al. SIRT1 promotes neuronal fortification in neurodegenerative diseases through attenuation of pathological hallmarks and enhancement of cellular lifespan. *Curr. Neuropharmacol.* 2021; 19 (7): 1019–1037.
36. Cho Y., Cavalli V. HDAC signaling in neuronal development and axon regeneration. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2014; 27: 118–126.

37. Yang S.G., Wang X.W., Qian C., Zhou F.Q. Reprogramming neurons for regeneration: the fountain of youth. *Prog. Neurobiol.* 2022; 214: 102284.
38. Shen Y.R., Zaballa S., Bech X., et al. Expansion of the neocortex and protection from neurodegeneration by in vivo transient reprogramming. *Cell Stem Cell.* 2024; 31 (12): 1741–1759.e8.
39. Guan J.S., Haggarty S.J., Giacometti E., et al. HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity. *Nature.* 2009; 459 (7243): 55–60.
40. McQuown S.C., Barrett R.M., Matheos D.P., et al. HDAC3 is a critical negative regulator of long-term memory formation. *J. Neurosci.* 2011; 31 (2): 764–774.
41. Bardai F.H., D'Mello S.R. Selective toxicity by HDAC3 in neurons: regulation by Akt and GSK3beta. *J. Neurosci.* 2011; 31 (5): 1746–1751.
42. Liu L., Peritore C., Ginsberg J., et al. Protective role of SIRT5 against motor deficit and dopaminergic degeneration in MPTP-induced mice model of Parkinson's disease. *Behav. Brain Res.* 2015; 281: 215–221.
43. Singh A.P., Nigam L., Yadav Y., et al. Design and in vitro analysis of SIRT2 inhibitor targeting Parkinson's disease. *Mol. Divers.* 2021; 25 (4): 2261–2270.
44. He L., Chen Y., Lin S., et al. Regulation of Hsa-miR-4639-5p expression and its potential role in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Aging Cell.* 2023; 22 (6): e13840.
45. Iwata A., Riley B.E., Johnston J.A., Kopito R.R. HDAC6 and microtubules are required for autophagic degradation of aggregated huntingtin. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 (48): 40282–40292.
46. Suelves N., Kirkham-McCarthy L., Lahue R.S., Ginés S. A selective inhibitor of histone deacetylase 3 prevents cognitive deficits and suppresses striatal CAG repeat expansions in Huntington's disease mice. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 6082.
47. Manjula R., Anuja K., Alcain F.J. SIRT1 and SIRT2 activity control in neurodegenerative diseases. *Front. Pharmacol.* 2021; 11: 585821.
48. Pigna E., Simonazzi E., Sanna K., et al. Histone deacetylase 4 protects from denervation and skeletal muscle atrophy in a murine model of amyotrophic lateral sclerosis. *EBioMedicine.* 2019; 40: 717–732.
49. Guo W., Naujock M., Fumagalli L., et al. HDAC6 inhibition reverses axonal transport defects in motor neurons derived from FUS-ALS patients. *Nat. Commun.* 2017; 8 (1): 861.
50. Abad M., Mosteiro L., Pantoja C., et al. Reprogramming in vivo produces teratomas and iPS cells with totipotency features. *Nature.* 2013; 502 (7471): 340–345.
51. Ocampo A., Reddy P., Martinez-Redondo P., et al. In vivo amelioration of age-associated hallmarks by partial reprogramming. *Cell.* 2016; 167 (7): 1719–1733.e12.
52. Aguirre M., Escobar M., Forero Amézquita S., et al. Application of the Yamanaka transcription factors Oct4, Sox2, Klf4, and c-Myc from the laboratory to the clinic. *Genes (Basel).* 2023; 14 (9): 1697.
53. Klimczak M. Oncogenesis and induced pluripotency – commonalities of signalling pathways. *Contemp. Oncol. (Pozn.).* 2015; 19 (1A): A16–A21.
54. Liu X., Huang J., Chen T., et al. Yamanaka factors critically regulate the developmental signaling network in mouse embryonic stem cells. *Cell Res.* 2008; 18 (12): 1177–1189.
55. Jiang M., Xu Q., Wu Z. Optimized Yamanaka factors combined with TERT gene therapy for enhanced anti-aging effects. *Genes Dis.* 2025; 13 (2): 101669.
56. Sugitani K., Mokuya T., Homma S., et al. Specific activation of Yamanaka factors via HSF1 signaling in the early stage of zebrafish optic nerve regeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (4): 3253.
57. Koppel S.J., Wilkins H.M., Weidling I.W., et al. β -hydroxybutyrate preferentially enhances neuron over astrocyte respiration while signaling cellular quiescence. *Mitochondrion.* 2023; 68: 125–137.

Epigenetics in Neurology of Neurodegenerative Diseases. Therapeutic Potential of Yamanaka Factors

E.T. Guseynov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Eldar T. Guseynov, eldartar@outlook.com

Neurodegenerative diseases are associated with profound epigenetic dysregulation that disrupts the expression of genes critical to the functioning of neurons. Based on the analysis of modern literature data, it has been established that epigenetic blockade mediated by HDAC2 overexpression is a key pathogenetic link. Controlled reprogramming by Yamanaka factors and metabolic modulation with beta-hydroxybutyrate are promising areas of therapy.

Keywords: neurodegenerative diseases, epigenetics, therapeutic potential of Yamanaka factors

Терапевтическая модуляция микроглии: от молекулярных механизмов к клиническому применению в неврологии

А.А. Шумкина

Адрес для переписки: Анна Андреевна Шумкина, shumkina_a_a@student.sechenov.ru

Для цитирования: Шумкина А.А. Терапевтическая модуляция микроглии: от молекулярных механизмов к клиническому применению в неврологии. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (5): 100–106.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-5-100-106

Микроглия является ключевым регулятором нейровоспаления и участвует в патогенезе рассеянного склероза, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, инсульта, хронической боли и других заболеваний. В статье представлены фенотипы микроглии, сигнальные пути активации и болезнь-специфичные механизмы. Рассмотрены современные подходы к терапевтической модуляции микроглии и перспективы ее использования в клинической неврологии.

Ключевые слова: микроглия, нейровоспаление, нейроиммунная модуляция, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, инсульт, хроническая боль

Введение

Современная неврология переживает этап переосмысления фундаментальных представлений о механизмах нейровоспаления, что обусловлено ограниченной эффективностью терапевтических подходов к лечению пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), болезнью Паркинсона (БП), рассеянным склерозом, постинсультными нарушениями, хронической болью. Именно к микроглии как ключевому регулятору нейроиммунных процессов в центральной нервной системе (ЦНС) приковано внимание исследователей. Углубленное изучение этих механизмов создает предпосылки для разработки терапевтических стратегий, направленных на селективную нейроиммунномодуляцию микроглиальных функций, что, согласно современным экспериментальным исследованиям, обладает значительным потенциалом. Правда, в настоящее время клинические данные ограничены в количестве и воспроизводимости доклинических результатов.

Цель данной публикации – комплексная систематизация современных подходов к терапевтической модуляции микроглии на основе анализа ее биологии, механизмов активации и болезнь-специфичных нейроиммунных каскадов.

Биология микроглии: основы и современные представления

В 1919 г. исследователь Пио дель Рио-Хортега впервые обнаружил новый тип глиальных клеток. Из-за малого размера сомы он назвал их микроглией. Ученый установил, что клетки микроглии способны выполнять фагоцитарную функцию в отношении дендритных шипиков

и клеточного детрита, а также взаимодействовать с другими клетками мозгового вещества. Последние 20 лет исследования микроглии демонстрируют экспоненциальный рост.

Микроглия – резидентные мононуклеарные фагоциты ЦНС, регулирующие развитие мозга, поддержание нейронных сетей и восстановление после повреждений. Микроглия динамична, гетерогенна, может выполнять как нейропротекторные, так и нейротоксичные функции, строго модулируется со стороны микроокружения, поддается перепрограммированию, «старает», изменяется с возрастом и реагирует на ось «кишечник – микробиота – мозг» [1].

Классически выделяли «покоящуюся» микроглию (M0) и два полярных фенотипа – M1 (провоспалительный, нейротоксичный) и M2 (нейропротекторный). M1-микроглия продуцирует интерлейкин (ИЛ) 1 бета, ИЛ-6, ИЛ-12, фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, CCL2 (CC-chemokine ligand 2), активирует пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и ядерного фактора каппа В (NF-kB) и экспрессирует МНС класса II (класс молекул главного комплекса гистосовместимости), Fc-рецепторы, интегрины и костимулирующие молекулы. M2-микроглия выделяет противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-13), GDNF, BDNF и поддерживает репаративные процессы. Современные данные демонстрируют существование широкого спектра промежуточных и болезнь-специфичных фенотипов, выходящих за рамки бинарной модели [2].

Анализ транскриптомов (RNA-seq) при БА, амиотрофическом латеральном склерозе и старении позволил вы-

делять болезньассоциированную микроглию (DAM) – подтип, локализирующийся вокруг бляшек бета-амиоида и участвующий в их клиренсе [1, 3]. DAM характеризуется сохранением базовых микроглиальных маркеров (IBA1, HEXB, CST3), снижением экспрессии «гомеостатических» генов (P2RY12, CX3CR1, TMEM119, CD33, P2RY13) и повышением экспрессии лизосомальных и липидметаболических генов, включая *ctsd*, *trem2*, *tyrobp*, липопротеинлипазу (*Lpl*), аполипопротеин E (*ApoE*). При ишемическом инсульте описан иной профиль микроглии – SAM (stroke-associated microglia), характеризующийся усилением антиоксидантных путей PRDX1 – SRXN1 – TXN1 и специфическим ответом на окислительный стресс [4]. Известно несколько состояний микроглии при БА. Речь, в частности, идет о гомеостатической микроглии, амилоидчувствительной, дистрофической и подвижной [5].

Несмотря на огромное разнообразие микроглии, для всех ее фенотипов характерны определенные феномены. Речь прежде всего идет о постоянном «патрулировании» мозга. Длительная активация вследствие смены преобладающего фенотипа приводит к нейровоспалению, провоспалительные фенотипы и субтипы микроглии отличаются сокращением ветвления. Субпопуляции микроглии формируют не кластеры, а транскрипционный континуум, необходимый для быстрой адаптации к изменениям.

Общие молекулярные механизмы и сигнальные пути активации микроглии

Микроглия человека часто находится в состоянии промежуточной активации (CD68+, сниженная P2RY12), что отличает ее от гомеостатического фенотипа у лабораторных животных [6]. Активация микроглии опосредуется рецепторами врожденного иммунитета и цитокиновыми, пуринергическими и хемокиновыми путями.

Рецептор TREM2, экспрессируемый микроглией, нейронами и астроцитами, распознает фосфатидилсерин, миелиновые обломки, бета-амилоид и ApoE. Его активация индуцирует переход к фаготипу с усилением фагоцитоза, выживания и противовоспалительного ответа, а также участвует в формировании DAM-фенотипа [5, 7].

Рецепторы P2X4, P2X7 и P2Y1 реагируют на внеклеточный аденозинтрифосфат (АТФ). При активации P2X7 кратковременная стимуляция обеспечивает приток Ca^{2+} и запуск вторичных мессенджеров, а длительная – формирование поры в мембране, запуск инфламмосомы NLRP3, активацию каспазы 1 и созревание ИЛ-1-бета [8].

Рецептор фракталкина CX3CR1, ограниченно экспрессируемый микроглией, регулирует взаимодействие с нейронами и иммунными клетками. Сигналинг по оси CX3CL1 – CX3CR1 способен ослабить NF-kB-зависимую экспрессию ИЛ-23 и CCL20 и тем самым ограничивать рекрутирование Th17-клеток [9, 10].

Комплементный рецептор 3 (CR3) распознает C3b/iC3b-опсонизированные структуры и участвует в фагоцитозе синапсов и агрегатов. Рецептор к конечным

продуктам гликирования (RAGE), связывающий бета-амилоид и другие молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями (DAMP), активирует NF-kB и усиливает продукцию провоспалительных медиаторов [9].

Толл-подобные рецепторы (TLR1–TLR9) экспрессируются в нейронах, микроглии и астроцитах и участвуют в распознавании сигналов патоген-ассоциированных/дистресс-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP/DAMP). Их активация ассоциирована с БА, БП, боковым амиотрофическим склерозом и инсультом и приводит к запуску NF-kB, MAPK и продукции цитокинов [6].

ИЛ-1-бета через ИЛ-1R активирует NF-kB, усиливая синтез оксид азота (NO), простагландинов и провоспалительных цитокинов [11]. ФНО-альфа, действуя через рецептор R1 ФНО-альфа, запускает NF-kB и в условиях сильного стимула – каспаза-8-зависимый апоптоз [12]. Микроглия опосредует комплемент-зависимый синаптический «прунинг» через C3–CR3, что при патологической активации приводит к избыточной потере синапсов [13]. Понимание этих универсальных путей прайминга микроглии лежит в основе разработки стратегий ее терапевтической модуляции.

Патологически детерминированные сигнальные пути и механизмы, отличающие каждое заболевание

Болезнь-специфичный характер участия микроглии в патогенезе заболеваний ЦНС и уникальный молекулярный профиль при каждом из них открывают возможность создания методов таргетного терапевтического воздействия.

Рассеянный склероз

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное заболевание ЦНС, характеризующееся нейровоспалением и нейродегенерацией. Все больше исследований подтверждают важную роль микроглии в развитии данного заболевания.

В активных очагах головного мозга практически все микроглиальные клетки находятся в состоянии активации – снижается экспрессия рецептора P2RY12, TMEM119. Генетические исследования показывают, что гены предрасположенности к РС преимущественно связаны с функциями микроглии, а не нейронов или астроцитов.

Запуск активации микроглии зависит от взаимодействия миелиноидных клеток с CD4+ Т-клетками. Последние начинают продуцировать гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), который активирует микроглию и в сочетании с интерфероном (ИФН) гамма стимулирует дифференцировку моноцитов в воспалительные макрофаги, усиливая повреждение ткани [3].

Дополнительным механизмом усиления иммунопатологии при РС является нарушение баланса между регуляторными Т-клетками (T_{reg}) и провоспалительными Th17-клетками. Показано, что у пациентов с РС T_{reg} обладают повышенной экспрессией TLR2. Активация TLR2 приводит к индукции ИЛ-6, ИФН-гамма, ИЛ-17 и GM-CSF [3].

Активация нейровоспаления начинается с повреждения ткани и привлечения нейтрофилов. Ключевую роль здесь играет путь CXCR2. Через него нейтрофилы могут усиливать повреждение и взаимодействовать с микроглией, что делает CXCR2 потенциальной терапевтической мишенью [14]. В ответ микроглия продуцирует нейротрофические и противовоспалительные факторы, обеспечивая нейропротекцию, однако при длительной активации начинает продуцировать нейротоксичные медиаторы и провоспалительные цитокины, усиливая окислительный стресс.

Кроме того, микроглия регулирует экспрессию BMP-4, ингибирующего ремиелинизацию, а также его антагониста ноггина (noggin), уровень которого повышается в областях успешного восстановления миелина. Таким образом, дисфункция микроглии не только усиливает повреждение, но и препятствует ремиелинизации, способствуя прогрессированию патологического процесса [6].

Болезнь Паркинсона

БП является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после БА. Многие гены, связанные с БП, экспрессируются в глиальных клетках и нейронах. Это позволяет предположить, что продукты мутировавших генов в микроглии или нейронах являются частью этиологии заболевания.

Патологические агрегаты альфа-синуклеина (олигомеры, фибриллы) действуют как DAMP-молекулы и активируют микроглию через TLR2, инициируя воспалительный ответ, что является отличительной чертой БП. В микроглии активируется NF- κ B-сигнальный путь, индуцируя выраженный провоспалительный фенотип. Альфа-синуклеин связывается с Fc γ RIIB на поверхности микроглии и снижает ее фагоцитарную активность, что ухудшает клиренс патогенных форм белка. TLR4 также инициирует воспалительный ответ на альфа-синуклеин и участвует в фагоцитарной активности микроглии, способствуя распространению патологического альфа-синуклеина [1]. Активация TLR9 в микроглии вызывает гибель дофаминергических нейронов через глюкокортикоид-зависимый путь [15].

Существуют митохондриально-воспалительные взаимодействия при мутациях генов Parkin и PINK1. Эти мутации усиливают образование активных форм кислорода (ROS), что делает микроглию склонной к гипервоспалительному состоянию. Дефектная митофагия при отсутствии белка Parkin повышает активацию NLRP3-инфламмосомы, усиливая ИЛ-1-бета-зависимую нейротоксичность [16].

Помимо провоспалительной роли микроглии выполняет функцию очистки альфа-синуклеина. Например, CR4 (комплементный рецептор 4) связывается с фибриллярным альфа-синуклеином, индуцируя формирование фаголизосомы и способствуя его удалению [17].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) пациентов с БП выявила широко распространенную активацию микроглии. Примечательно, что она обнаруживается у пациентов не только с длительным течением заболевания, но и с недавно диагностированной патологией [18].

Болезнь Альцгеймера

БА – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся нейропатологическими признаками, такими как внеклеточные бета-амилоидные бляшки и внутриклеточные агрегаты гиперфосфорилированного тау-белка. Активация врожденного иммунитета, синаптическая дисфункция, прогрессирующая гибель нейронов и элиминация перинеурональных сетей в совокупности – характерные проявления деятельности активированной микроглии. Исследования аутопсийных образцов мозга пациентов с БА показали выраженную активацию микроглии при заболевании. Более того, ПЭТ позволяет обнаружить активацию микроглии у пациентов с легкими когнитивными нарушениями. И этот показатель положительно коррелирует с амилоидной нагрузкой [19].

По сравнению с общими воспалительными заболеваниями генетические факторы оказывают более значимое влияние на предрасположенность к БА. Они определяют как количество микроглиальных клеток, так и экспрессию иммунновоспалительных генов в клетках ЦНС. Обратимся к уникальным клеточным и молекулярным событиям, определяющим активацию микроглии при БА. Так, роль микроглии зависит от стадии заболевания. На ранних этапах она способствует удалению бета-амилоида, тормозит гиперфосфорилирование тау-белка и выделяет нейротрофические факторы, выполняя нейропротективную функцию. По мере прогрессирования заболевания хроническая стимуляция переводит микроглию в устойчивое провоспалительное состояние, что вносит вклад в нейродегенерацию.

Ключевым патогенетическим признаком БА является активация микроглии через широкий спектр рецепторов распознавания молекулярных паттернов: TLR, NLR, RAGE, scavenger-, формилпептидные, комплементные и Fc-рецепторы. Эти рецепторы идентифицируют бета-амилоид и патологический тау-белок как DAMP-сигналы и инициируют внутриклеточные каскады NF- κ B, JAK-STAT и NLRP3-инфламмосомы. Взаимодействие TREM2 и ApoE определяет транскрипционный профиль дисфункциональной микроглии и направляет ее по патологической траектории развития [1].

Упомянутая болезнь-ассоциированная микроглия демонстрирует повышение экспрессии генов, связанных с лизосомальными, фагоцитарными и липидными метаболическими путями, включая известные факторы риска развития БА: катепсин D (CtsD), TREM2, Tyrobp, Lpl и ApoE. После распознавания депозитов бета-амилоида микроглия увеличивает экспрессию ИЛ-3Ra, тогда как астроциты выделяют ИЛ-3. Их взаимодействие усиливает миграцию микроглии к амилоидным скоплениям и повышает эффективность удаления бета-амилоида [3].

С возрастом, а также при БА снижается экспрессия рецепторов микроглии, участвующих в распознавании и удалении патологических структур, и формируется фенотип микроглии, характеризующийся сниженной способностью к клиренсу бета-амилоида.

Эффект фагоцитоза бета-амилоида остается неоднозначным: наряду с многочисленными данными,

подтверждающими его защитную роль, результаты ряда исследований демонстрируют, что фагоцитоз бета-амилоида микроглией может способствовать формированию амилоидных бляшек [1].

Инсульт

Ишемический инсульт – одна из главных причин тяжелой инвалидности и смертности в мире. Постинсультные нейровоспаление и когнитивные нарушения привлекают все больше внимания в аспекте разработки новых эффективных стратегий лечения.

Микроглия влияет на развитие инсульта с ранних этапов: сначала способствует нейровоспалению, а на поздних стадиях участвует в восстановлении после ишемии благодаря индукции образования глиального рубца.

Дегенерирующие нейроны выделяют сигналы опасности, такие как ламинин, матриксные металлопротеиназы, альфа-синуклеин и нейромеланин. Поэтому считается, что амибоидная микроглия в зоне ишемического ядра поляризована в фенотип M1. Активированная нейротоксичная микроглия высвобождает PGE₂, ФНО-альфа, ИЛ-1-бета, NO, ROS и перекись водорода. Эти медиаторы формируют длительные воспалительные каскады, что приводит к усилению повреждения мозга [20].

Как показали экспериментальные исследования инсульта, активация пути Notch индуцирует поляризацию микроглии в фенотип M1, подавляет M2-ответ и усугубляет ишемическое повреждение [21].

Реактивная микроглия может усиливать распространение и токсичность тау-белка через активацию NLRP3-инфламмосомы и сигнального пути NF-κB. Активация инфламмосомы приводит к превращению прокаспазы 1 в активную каспазу 1, которая расщепляет про-ИЛ-1-бета и про-ИЛ-18 до их активных провоспалительных форм и способствует их секреции. Повышение активности каспазы 1 может запускать гибель клеток напрямую через пироптоз или косвенно через апоптоз [21].

Стресс-индуцированная гипералгезия

Рост распространенности хронической боли, не поддающейся традиционному лечению, требует изучения нейроиммунных механизмов патогенеза данного состояния. Исследования подтверждают участие микроглии в формировании гипералгезии, нейропатической и функциональной боли.

Высокий уровень стресса способствует длительной центральной сенситизации. В дорсальном роге спинного мозга повторяющиеся болевые сигналы усиливают высвобождение нейромедиаторов, переводящих микроглию в провоспалительное (M1) состояние. Это вызывает низкоуровневое нейровоспаление и элиминацию синапсов. Активированная микроглия действует на центральные звенья восприятия боли после праймирования рецепторов врожденного иммунитета (TLR2/4, P2X, P2Y, CX3CR1), цитокиновых (ИЛ-1R, ФНО-R) и хемокиновых (CCR2, CXCR3) рецепторов. В результате усиливается синтез цитокинов (ИЛ-1-бета, ФНО-альфа, ИЛ-6) и медиаторов (простагландинов, оксидантов), активируется сигнальный путь NF-κB, из-

меняется уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF). При этом количество BDNF вначале повышается как нейротрофическая реакция микроглии, но при длительном стрессе снижается за счет изменения преобладающего фенотипа на нейротоксичный. Увеличение активности рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) и альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) также приводит к постсинаптической гипервозбудимости, которая способствует нисходящему усилению боли [22, 23].

В ответ на стресс микроглия активируется во множестве областей мозга, включая префронтальную кору, латеральные, базолатеральные, центральные и базомедиальные ядра миндалина, зубчатую извилину гиппокампа. В гипоталамусе и миндалине микроглиальная активация приводит к секреции кортикотропин-рилизинг-гормона, в гиппокампе угнетает нейрогенез, в префронтальной коре нарушает когнитивные функции [24]. По данным ПЭТ, денервация конечности вызывает активацию глии за пределами первичной проекционной зоны, например в таламусе человека [24].

Терапевтические подходы

Рассмотрим терапевтические подходы – от общих перспективных методов купирования нейровоспаления и патологической активации микроглии до непосредственно исследуемых в настоящее время препаратов, предположительно эффективных в отношении конкретного заболевания.

Лечение рассеянного склероза

Терапевтические методы при РС, направленные на модуляцию работы микроглии, наиболее изучены по сравнению с подходами при других заболеваниях. Возможно, поэтому нейроиммуномодуляция микроглии при лечении РС может стать первым шагом на пути к широкому применению данного терапевтического принципа. Вклад микроглии в прогрессирование РС частично объясняется ее способностью поддерживать компартментализированное воспаление. Это делает микроглию ключевой мишенью при терапии прогрессирующих форм заболевания, которые слабо отвечают на лечение, направленное преимущественно на клетки периферической иммунной системы.

Одним из перспективных методов считается ингибирование тирозинкиназы Брутона (ВТК), поскольку некоторые ВТК-ингибиторы способны пересекать гематоэнцефалический барьер и подавлять патогенные функции микроглии, одновременно способствуя ремиелинизации. Генетические варианты, связанные с риском развития РС, например MERTK (MER proto-oncogene, tyrosine kinase) – ген, кодирующий рецептор тирозинкиназы, экспрессируемый в микроглии, – вовлечены в процессы фагоцитоза и ремиелинизации, что указывает на них как на потенциальные мишени терапевтического воздействия [25].

Понимание механизмов перехода микроглии от защитного к разрушительному состоянию в будущем может привести к созданию методов, направленных на регуляцию конкретных фенотипов микроглии [6].

Лечение болезни Паркинсона

Переход микроглии из покоящегося состояния в активное регулируется внутриклеточным Ca^{2+} . Поэтому изменение Ca^{2+} -сигналинга рассматривается как инструмент влияния на микроглиальный фенотип. Антагонисты кальциевых каналов L-типа (LTCC) уменьшают высвобождение провоспалительных цитокинов и ROS, что делает их потенциальными средствами снижения хронического нейровоспаления при БП и БА.

Существует устойчивая ассоциация между мутациями LRRK2 и повышенным риском развития БП. Микроглия с мутацией LRRK2-G2019S демонстрирует усиленную активацию, повышенный фагоцитоз и увеличение секреции провоспалительных цитокинов. Подавление активности LRRK2 улучшает митохондриальную функцию, снижает воспалительный ответ и повреждение дофаминергических нейронов [26].

Ингибиторы CSF1R, например PLX5622, временно уменьшают число активированных микроглиальных клеток [27]. В моделях нейродегенерации, включая БП, такая деактивация способствует сохранению дофаминергических нейронов.

В модели БП стимуляция блуждающего нерва снижает экспрессию глиальных маркеров в черной субстанции и голубом пятне, демонстрируя потенциал нейромодуляции [28].

Лечение болезни Альцгеймера

Интерес к инновационным противовоспалительным и нейропротективным иммуномодуляторным стратегиям лечения БА возрастает. Одним из перспективных направлений считается терапевтическая модуляция микроглии. Агонисты TREM2 стимулируют пролиферацию, фагоцитоз микроглии и иммунорегуляторные программы к TREM2 с выраженным доклиническим эффектом. Усиление сигнального пути TREM2 с помощью 4D9-моноклонального агонистического антитела приводит к улучшению выживаемости макрофагов, повышению фагоцитарной активности первичной микроглии, снижению амилоидной нагрузки в мышечной модели БА, а также к ускоренному восстановлению в моделях демиелинизации.

AL002 – гуманизированное моноклональное IgG1-антитело, специально спроектированное как агонист TREM2. По результатам второй фазы клинических исследований AL002 не продемонстрировал статистически значимого замедления клинического ухудшения по сравнению с плацебо [29].

Одним из перспективных способов воздействия на микроглию является ингибирование NLRP3. MCC950 (CRID3) непосредственно ингибирует сигнально-активированную форму NLRP3, что препятствует активации каспазы 1 и выделению ИЛ-1-бета/ИЛ-18 при воспалительных стимулах. В ряде доклинических моделей нейродегенерации MCC950 снижал маркеры нейровоспаления, защищал нейроны от пироптоза и улучшал поведенческие и когнитивные показатели [30].

Антагонисты P2X7-рецептора блокируют АТФ-зависимую активацию этого ионного канала на микроглии, предотвращая NLRP3-опосредованную активацию, высвобождение ИЛ-1-бета и другие провоспалительные

реакции, что приводит к снижению микроглиальной активности [1].

В ЦНС при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, включая РС и БА, наблюдается отложение фибрина. Поэтому одним из потенциальных терапевтических подходов считается применение моноклональных антител, связывающихся с определенным эпитопом фибрина. Такой подход позволяет подавлять воспаление и окислительный стресс, индуцированные фибрином, в отсутствие влияния на систему свертывания крови [15].

В исследованиях выявлено повышение экспрессии CALHM2 (calcium homeostasis modulator protein 2) в мышечной модели БА. Полное или микроглиально-специфическое удаление CALHM2 приводило к значительному снижению отложения бета-амилоида, нейровоспаления и когнитивных нарушений. Механизм заключался в подавлении провоспалительной активности микроглии и усилении фагоцитоза, что восстанавливало баланс между воспалением и клиренсом амилоида [31]. Разработан селективный блокатор кальций-активируемого калиевого канала $KCa3.1$, экспрессированного в микроглии, – сеникапок. Ингибирование $KCa3.1$ снижает провоспалительную активацию микроглии в моделях БА [32].

Лечение инсульта

В настоящее время изучаются различные методы иммунотерапии инсульта, в том числе модулирующие активность микроглии. Наиболее перспективными терапевтическими мишенями являются каспаза 1 и каспаза 3, NLRP1-, NLRP3-белки.

Исследователи оценивали эффективность ингибитора каспазы 1 в первичных кортикальных нейронах в условиях ишемии. Применяли возаастающие концентрации ингибитора каспазы 1 Ac-YVAD-CMK, после чего анализировали уровни расщепленной каспазы 1. Концентрации ингибитора каспазы 1 выше 30 мкМ снижали уровни расщепленной каспазы 1 и каспазы 3 – маркера апоптоза [33].

Достаточно давно установлено, что внутривенный иммуноглобулин (IVIg) значительно снижает уровни NLRP1, NLRP3, ASC, XIAP, каспазы 1, каспазы 11, ИЛ-1-бета и ИЛ-18, но молекулярный механизм этого эффекта неизвестен. Исследование, проведенное на модели церебральной ишемии, подтвердило наблюдаемые последствия. Установлено, что повышение экспрессии белков инфламмосомы NLRP1 и NLRP3 и предшественников ИЛ-1-бета и ИЛ-18 в нейронах при ишемии может быть индуцировано активацией рецепторов распознавания образов (PRRs), таких как TLR, рецептор продвинутых продуктов гликирования и ИЛ-1R1, которые распознают DAMP-сигналы, высвобождаемые в инфарктном очаге. Сигналинг через TLR приводит к праймингу микроглии [33].

Стимуляция блуждающего нерва на похожих моделях подавляет пироптоз, опосредованный инфламмосомой NLRP3, и снижает уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1-бета и ИЛ-18 в ткани мозга, что демонстрирует нейропротективный эффект, частично обусловленный подавлением микроглиального воспаления [20].

Таблица 1. Нейромодуляция и поведенческие методы терапии, регулирующие активность микроглии

Показатель	Тип лечения	Механизм действия
Пульсирующая радиочастотная терапия (PRF)	Нейромодуляция	Изменение уровня цитокинов*
Повторная транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS) и транскраниальная стимуляция постоянным током (tDCS)	Нейромодуляция	Изменяет патологическую пластичность болевых цепей таламуса. Изменяет возбудимость нейронов через смещение потенциала*
Стресс-менеджмент	Поведенческие методы	Предотвращает гиперактивацию глии. Хронический стресс повышает уровень NK1R микроглии в спинном мозге**
Регуляция сна	Поведенческие методы	Депривация сна инициирует глия-опосредованную низкоуровневую воспалительную реакцию***
Лечебная физкультура	Поведенческие методы	Устраняет гиперактивность астроцитов и микроглии*

* В эксперименте принимали участие люди.

** В эксперименте принимали участие люди, эксперименты проводились на животной модели.

*** Эксперименты проводились на животной модели.

Таблица 2. Фармакологические методы модуляции микроглии

Препарат	Фармакологическая группа	Механизм действия
Миноциклин	Антибиотик группы тетрациклинов	Подавляет активность микроглии и астроцитов. Снижает уровни мРНК ФНО-альфа и ИЛ-1-бета в гиппокампе. Предотвращает повышение уровня p-r38*
Пропранолон	Неселективный бета-адреноблокатор	Снижает активацию микроглии**
Кетамин	NMDA-блокатор	Ингибирует воспалительные реакции астроцитов и микроглии***

* В эксперименте принимали участие люди, эксперименты проводились на животной модели.

** Эксперименты проводились на животной модели.

*** В эксперименте принимали участие люди.

Лечение хронической боли

Модуляция активности микроглии рассматривается как перспективная стратегия для купирования хронической боли, стресс-индуцированной гипералгезии, фибромиалгии и висцеральной гипералгезии. В настоящее время активно исследуются методы нейромодуляции – транскраниальная магнитная стимуляция и пульсирующая радиочастотная терапия (табл. 1), а также разнообразные фармакологические подходы (табл. 2). За счет постсинаптической гипервозбудимости хронический стресс приводит к активации микроглии спинного мозга и тем самым способствует развитию нейровоспаления. В связи с этим рассматривается применение поведенческих терапевтических вмешательств, которые также могут косвенно влиять на фенотипический профиль иммунных медиаторов, выделяемых микроглией [24].

Заключение

Комплексное рассмотрение новых подходов к фенотипическому разделению микроглии, нейроиммунным взаимодействиям, ключевым путям ее активации и возможностям терапевтической модуляции при различных заболеваниях позволяет глубже понять клиническую значимость микроглиальных механизмов и сформировать основу для разработки инновационных нейроиммунотерпевтических стратегий лечения заболеваний нервной системы. Успех первых доклинических и клинических исследований подтверждает перспективность данного направления, одновременно подчеркивая необходимость разработки более фенотип-ориентированных методов и расширения доказательной базы за счет дальнейших клинических исследований. *

Литература

1. Gao C., Jiang J., Tan Y., et al. Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets. *Signal Transduct. Target Ther.* 2023; 8 (1): 359.
2. Wei Y., Li X. Different phenotypes of microglia in animal models of Alzheimer disease. *Immun. Ageing.* 2022; 19 (1): 44.
3. Liang Z., Lou Y., Hao Y., et al. The relationship of astrocytes and microglia with different stages of ischemic stroke. *Curr. Neuropharmacol.* 2023; 21 (12): 2465–2480.
4. Kim S., Lee W., Jo H., et al. The antioxidant enzyme Peroxiredoxin-1 controls stroke-associated microglia against acute ischemic stroke. *Redox Biol.* 2022; 54: 102347.
5. Nguyen A.T., Wang K., Hu G., et al. APOE and TREM2 regulate amyloid-responsive microglia in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2020; 140 (4): 477–493.
6. Yong V.W. Microglia in multiple sclerosis: protectors turn destroyers. *Neuron.* 2022; 110 (21): 3534–3548.
7. Colonna M. The biology of TREM receptors. *Nat. Rev. Immunol.* 2023; 23 (9): 580–594.

8. Zhan L., Qiu M., Zheng J., et al. Fractalkine/CX3CR1 axis is critical for neuroprotection induced by hypoxic postconditioning against cerebral ischemic injury. *Cell. Commun. Signal.* 2024; 22 (1): 457.
9. Doens D., Fernández P.L. Microglia receptors and their implications in the response to amyloid β for Alzheimer's disease pathogenesis. *J. Neuroinflammation.* 2014; 11: 48.
10. Chung C.Y., Liao F. CXCR3 signaling in glial cells ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by restraining the generation of a pro-Th17 cytokine milieu and reducing CNS-infiltrating Th17 cells. *J. Neuroinflammation.* 2016; 13 (1): 76.
11. Allan S.M., Rothwell N.J. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2 (10): 734–744.
12. McCoy M.K., Malú G.T. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *J. Neuroinflammation.* 2008; 5: 45.
13. Werneburg S., Jung J., Kunjamma R.B., et al. Targeted complement inhibition at synapses prevents microglial synaptic engulfment and synapse loss in demyelinating disease. *Immunity.* 2020; 52 (1): 167–182.e7.
14. Eva L., Pleš H., Covache-Busuoc R.A., et al. A comprehensive review on neuroimmunology: insights from multiple sclerosis to future therapeutic developments. *Biomedicines.* 2023; 11 (9): 2489.
15. Krsek A., Ostojic L., Zivalj D., Baticic L. Navigating the neuroimmunomodulation frontier: pioneering approaches and promising horizons – a comprehensive review. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (17): 9695.
16. Xu K., Li Y., Zhou Y., et al. Neuroinflammation in Parkinson's disease: focus on the relationship between miRNAs and microglia. *Front. Cell. Neurosci.* 2024; 18: 1429977.
17. Choi I., Wang M., Yoo S., et al. Autophagy enables microglia to engage amyloid plaques and prevents microglial senescence. *Nat. Cell Biol.* 2023; 25 (7): 963–974.
18. Gerhard A., Pavese N., Hotton G., et al. In vivo imaging of microglial activation with [11C] (R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 2006; 21 (2): 404–412.
19. Keren-Shaul H., Spinrad A., Weiner A., et al. A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease. *Cell.* 2017; 169 (7): 1276–1290.e17.
20. Jiang C.T., Wu W.F., Deng Y.H., Ge J.W. Modulators of microglia activation and polarization in ischemic stroke (review). *Mol. Med. Rep.* 2020; 21 (5): 2006–2018.
21. Zhao S.C., Ma L.S., Chu Z.H., et al. Regulation of microglial activation in stroke. *Acta Pharmacol. Sin.* 2017; 38 (4): 445–458.
22. Sawicki C.M., Humeidan M.L., Sheridan J.F. Neuroimmune interactions in pain and stress: an interdisciplinary approach. *Neuroscientist.* 2021; 27 (2): 113–128.
23. Lu C.-L. Spinal microglia: a potential target in the treatment of chronic visceral pain. *J. Chin. Med. Assoc.* 2014; 77 (1): 3–9.
24. Nijs J., Loggia M.L., Polli A., et al. Sleep disturbances and severe stress as glial activators: key targets for treating central sensitization in chronic pain patients? *Exp. Opin. Ther. Targets.* 2017; 21 (8): 817–826.
25. Pachner A.R. The neuroimmunology of multiple sclerosis: fictions and facts. *Front. Neurol.* 2022; 12: 796378.
26. Ho D.H., Je A.R., Lee H., et al. LRRK2 kinase activity induces mitochondrial fission in microglia via Drp1 and modulates neuroinflammation. *Exp. Neurobiol.* 2018; 27 (3): 171–180.
27. Zhang Z., Niu K., Huang T., et al. Microglia depletion reduces neurodegeneration and remodels extracellular matrix in a mouse Parkinson's disease model triggered by α -synuclein overexpression. *NPJ Parkinsons Dis.* 2025; 11 (1): 15.
28. Farrand A.Q., Helke K.L., Gregory R.A., et al. Vagus nerve stimulation improves locomotion and neuronal populations in a model of Parkinson's disease. *Brain Stimul.* 2017; 10 (6): 1045–1054.
29. Zhao P., Xu Y., Jiang L., et al. A tetravalent TREM2 agonistic antibody reduced amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Sci. Transl. Med.* 2022; 14 (661): eabq0095.
30. Vande Walle L., Stowe I.B., Šácha .P, et al. MCC950/CRID3 potently targets the NACHT domain of wild-type NLRP3 but not disease-associated mutants for inflammasome inhibition. *PLoS Biol.* 2019; 17 (9): e3000354.
31. Cheng J., Dong Y., Ma J., et al. Microglial Calhm2 regulates neuroinflammation and contributes to Alzheimer's disease pathology. *Sci. Adv.* 2021; 7 (35): eabe3600.
32. Maezawa I., Jenkins D.P., Jin B.E., Wulff H. Microglial KCa3.1 channels as a potential therapeutic target for Alzheimer's disease. *Int. J. Alzheimers Dis.* 2012; 2012: 868972.
33. Fann D.Y., Lee S.Y., Manzanero S., et al. Intravenous immunoglobulin suppresses NLRP1 and NLRP3 inflammasome-mediated neuronal death in ischemic stroke. *Cell Death Dis.* 2013; 4 (9): e790.

Therapeutic Modulation of Microglia: from Molecular Mechanisms to Clinical Application in Neurology

A.A. Shumkina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow

Contact person: Anna A. Shumkina, shumkina_a_a@student.sechenov.ru

Microglia are key regulators of neuroinflammation and are involved in the pathogenesis of multiple sclerosis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, stroke, chronic pain, and other diseases. The review presents microglia phenotypes, signaling activation pathways, and disease-specific mechanisms. Modern approaches to therapeutic modulation of microglia and prospects for its use in clinical neurology are considered.

Keywords: *microglia, neuroinflammation, neuroimmune modulation, multiple sclerosis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, stroke, chronic pain*

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





¹ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Национальный
медицинский
исследовательский
центр
здоровья детей

³ Воронежский
государственный
медицинский
университет
им. Н.Н. Бурденко

Дефицит пируваткарбоксилазы, тип С: клиническое наблюдение

К.А. Казакова, к.м.н.¹, М.А. Варичкина¹, Е.К. Куликова¹,
А.А. Лялина², Г.В. Галстян¹, Л.Г. Хачатрян, д.м.н., проф.¹,
Г.С. Голосная, д.м.н., проф.^{1,3}

Адрес для переписки: Галина Станиславовна Голосная, ggolosnaya@yandex.ru

Для цитирования: Казакова К.А., Варичкина М.А., Куликова Е.К. и др. Дефицит пируваткарбоксилазы, тип С: клиническое наблюдение. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (5): 108–111.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-5-108-111

В статье представлены данные литературы и первый опубликованный в России клинический случай ребенка с дефицитом пируваткарбоксилазы (ДПК), тип С. Данный случай является первым описанием ДПК, опубликованным в российском рецензируемом журнале. До верификации диагноза у пациента зафиксировано два эпизода метаболического криза с лактатацидозом, спровоцированных интеркуррентным заболеванием и погрешностями в диете. Этот случай подтверждает необходимость генетического обследования детей с задержкой нервно-психического и моторного развития, перенесенными инфекциями в раннем возрасте, неврологическим дефицитом в постнатальном периоде.

Ключевые слова: дефицит пируваткарбоксилазы, лактатацидоз, метаболический криз

Пируваткарбоксилаза (ПК) представляет собой биотинсодержащий фермент, катализирующий аденозинтрифосфат-зависимое карбоксилирование пирувата в оксалоацетат – ключевой промежуточный продукт в цикле трикарбоновой кислоты [1]. Дефицит пируваткарбоксилазы (ДПК) – редкое нейрометаболическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся метаболическими кризами с ацидозом, отсутствием прибавки в весе, задержкой психоречевого и моторного развития и рецидивирующими миоклоническими или тонико-клоническими судорогами, нередко проявляющееся в раннем возрасте. Выделяют три типа заболевания, различающиеся по тяжести течения и биохимическим показателям [2]:

- тип В («французский»), отличается неонатальным дебютом и неблагоприятным исходом;
- тип А («североамериканский»), характеризуется легкой или умеренной гиперлактатацидемией и более длительной выживаемостью;
- тип С, имеет благоприятный прогноз и проявляется эпизодическим метаболическим ацидозом и кетоацидозом, возникающими исключительно в периоды метаболического стресса [3].

Распространенность

Распространенность ДПК в общей популяции составляет примерно 1:250 000 живорожденных [3]. Показатели заболеваемости могут варьировать в зависимости от географического региона и этнической принадлежности, однако



в структуре заболеваемости преобладают пациенты детского возраста. Заболевание встречается с одинаковой частотой у лиц мужского и женского пола [4].

Молекулярный патогенез

Как уже отмечалось, ПК – биотинсодержащий митохондриальный фермент, который катализирует карбоксилирование пирувата в оксалоацетат. Данная реакция имеет ключевое значение для глюконеогенеза и энергетического обмена, поскольку обеспечивает поступление оксалоацетата в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) [3]. Следовательно, ПК участвует в активации цикла Кребса и цикла мочевины ПК. ДПК развивается вследствие мутаций в гене PC, расположенном на хромосоме 11 (локус 11q13). На сегодняшний день описано множество генетических дефектов, приводящих к снижению активности фермента, в том числе точечные мутации и делеции. Гомозиготные мутации обычно коррелируют с тяжелыми формами заболевания, тогда как гетерозиготные могут обуславливать стертую или более легкую клиническую картину [1].

Клинические характеристики синдрома

ДПК типа С проявляется кратковременными эпизодами кетоацидоза в младенческом и детском возрасте. Триггерами обычно служат интеркуррентные инфекции или нарушения диеты. Для типа С характерно нормальное либо замедленное моторное и психоречевое развитие. Ввиду редкости патологии клинический спектр описан на основании ограниченного числа наблюдений и включает эпизодическую атаксию, гемипарез, рецидивирующий респираторный дистресс-синдром, ассоциированный с инфекциями, судороги и гипотонию. В биохимическом анализе крови отмечаются метаболический ацидоз (эпизодический на фоне стресса), гипераммониемия, нарушения углеводного и энергетического обмена: повышение концентрации лактата и пирувата, снижение промежуточных метаболитов ЦТК. При нейровизуализации и других инструментальных исследованиях специфические изменения, присущие типам А и В, при типе С, как правило, не выявляются [4, 5].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ДПК проводят с широким спектром метаболических нарушений, в частности с дефицитом биотинидазы, пируватдегидрогеназы, недостаточностью синтетазы голокарбоксилаз, а также с другими митохондриальными заболеваниями, нарушениями ЦТК и глюконеогенеза [4].

Лечение

На сегодняшний день этиотропная терапия ДПК отсутствует. Рекомендуются поддерживающая терапия, предусматривающая:

- внутривенное введение глюкозы;
- коррекцию метаболического ацидоза под контролем показателей кислотно-основного состояния;
- профилактику интеркуррентных заболеваний и своевременное купирование провоцирующих факторов (дегидратации, лихорадки, инфекционных эпизодов, рвоты);
- соблюдение диеты с высоким содержанием углеводов и белков и частыми приемами пищи;
- категорическое исключение кетогенной диеты [6].

Клинический случай

Мальчик находится под наблюдением врачей педиатрического отделения с двух с половиной лет – с момента поступления в стационар по поводу первого метаболического криза.

Ребенок от второй, физиологически протекавшей беременности, вторых самостоятельных срочных родов. Масса тела при рождении – 3480 г, длина тела – 57 см. Из-за дыхательных нарушений сразу после рождения ребенка перевели в отделение патологии новорожденных с диагнозом врожденной пневмонии и назначили антибактериальную терапию. Выписан из родильного дома на седьмые сутки жизни после стабилизации состояния.

В связи с задержкой моторного развития на первом году жизни ребенок наблюдался врачом-неврологом, регулярно проводились реабилитационные мероприятия и консервативная терапия с минимальным эффектом. Дополнительно выполнялся дневной видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ), по данным которого регистрировались умеренно выраженные нарушения биоэлектрической активности головного мозга со снижением реактивности коры, дезорганизацией и дизритмией основного ритма.

В настоящее время у ребенка сохраняется задержка психоречевого развития.

В возрасте 2,2 года на фоне острой респираторной инфекции (аналогичный эпизод отмечался у старшего брата) у ребенка возникла трехкратная рвота, отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных значений. На фоне амбулаторной регидратационной терапии в первые сутки наблюдалась положительная динамика, однако к вечеру вторых суток появились выраженная вялость, поверхностное шумное дыхание. Бригадой скорой медицинской помощи (СМП) ребенок был доставлен в реанимационное отделение областной больницы.

При поступлении состояние тяжелое, обусловленное интоксикацией. Лабораторно выявлены выраженный лактатацидоз, лейкоцитоз $27 \times 10^9/\text{л}$, повышение содержания трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)) до 300–400 Ед/л. Начата антибактериальная и инфузионная терапия



глюкозо-солевыми растворами. В первые сутки пребывания в реанимации зафиксировано ухудшение состояния из-за усиления гиперкапнии. Это потребовало подключения ребенка к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ). На ИВЛ ребенок находился девять суток. На десятые сутки выполнена трахеостомия.

Осмотр невролога: метаболическая энцефалопатия, левосторонний гемипарез. Заподозрена болезнь обмена веществ.

Данные магнитно-резонансной томографии головного мозга (шестые сутки): признаки расширения субарахноидальных пространств и межполушарной щели, перивентрикулярная лейкопатия, мелкоочаговое образование.

В связи с тяжестью состояния пациента перевели в федеральный центр, где на фоне инфузионной терапии глюкозо-солевыми растворами, метаболической поддержки левокарнитином (в максимальной суточной дозе) и антибактериальной терапии удалось достигнуть стабилизации состояния. Ребенок переведен на самостоятельное дыхание.

Данные ВЭМ: основной ритм нерегулярный, частота в пределах возрастной нормы. Функциональные пробы без патологических изменений. Сон дифференцирован, однако физиологические паттерны сна нерегулярные. Зарегистрирована мультирегиональная эпилептиформная активность (острые потенциалы, комплексы «острая – медленная волна») в правых центрально-лобных и центрально-теменных отделах, левом лобном и лобном вертексном отделах, левых задневисочно-средневисочных отделах. Индекс активности во сне – 5–10%. За время длительного мониторинга эпилептические приступы и их ЭЭГ-паттерны не зафиксированы.

Выполнено генетическое обследование:

- тандемная масс-спектрометрия (спектр аминокислот и ацилкарнитинов) – без патологии;
- MLPA-анализ критического района 15q11 (аномальное метилирование) – отрицательно;
- поиск частых делеций и дупликаций в целевых хромосомных областях – отрицательно.

Повторный метаболический криз зафиксирован в возрасте 4,1 года. Заболевание развилось остро после погрешности в диете (накануне вечером ребенок употребил избыточное количество белой рыбы). Клиническая картина включала трехкратную рвоту, субфебрильную лихорадку, выраженную сонливость и одышку. Бригадой СМП ребенок был доставлен в реанимационное отделение областной больницы.

При поступлении лабораторно подтвержден выраженный лактатацидоз. С учетом отягощенного анамнеза установлен назогастральный зонд, начаты энтеральное питание лечебной смесью, инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, метаболическая

поддержка левокарнитином и антибактериальная терапия. К пятым суткам состояние стабилизировалось, уменьшилась одышка, купирован ацидоз. Однако ввиду сохранявшейся неврологической симптоматики (эпизоды записания, сонливость, возбудимость во время бодрствования) пациента перевели в педиатрическое отделение Сеченовского центра материнства и детства.

При поступлении в центр в биохимическом анализе крови выявлены:

- увеличение уровня лактата до 5,4 ммоль/л;
- повышение уровня трансаминаз: АЛТ – 123 Ед/л, АСТ – 297 Ед/л;
- значительное увеличение содержания креатинфосфокиназы – до 36 940 Ед/л;
- повышение лактатдегидрогеназы – до 878 Ед/л.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и эхокардиографии патологических изменений не обнаружено.

Таким образом, в условиях стационара проводилась комплексная терапия, включавшая инфузионную поддержку глюкозо-солевыми растворами, метаболическую коррекцию левокарнитином и антибактериальную терапию. На фоне лечения достигнута стабилизация состояния. В неврологическом статусе отмечена устойчивая положительная динамика: повышение двигательной активности, регресс явлений возбудимости. Ухудшения по сравнению с догоспитальным периодом не зафиксировано.

Осмотр в период стабилизации: ребенок спокоен, адекватен, черепные нервы без видимой патологии, фиксирует и прослеживает взор, фотореакция сохранена, фонация и глотание не нарушены, сухожильные рефлексы живые, симметричные, мышечный тонус удовлетворительный, симметричный, объем движений в конечностях полный, походка атаксическая, менингеальные знаки отрицательные. Психоэмоциональное и речевое развитие: отмечается темповая задержка эмоционального и моторного развития; речь практически отсутствует, понимание обращенной речи частичное.

При повторном анализе данных молекулярно-генетического исследования выявлены два гетерозиготных варианта в гене РС:

- в экзоне 12 – вариант chr11:66863791G>A (с.1351C>T, NM_001040716.2), приводящий к замене p.Arg451Cys. Данный вариант ранее описан у пациентов с ДПК. Сегрегационный анализ подтвердил его отцовское происхождение;
- в экзоне 10 – вариант chr11:66868867G>A (с.1001C>T, NM_001040716.2), приводящий к замене p.Thr334Met. Этот вариант ранее не описан в литературе. Методом прямого секвенирования по Сэнгеру его наличие подтверждено у пробанда, однако у родителей он не обнаружен, что позволяет предположить возникновение мутации *de novo*.



На основании совокупности клинико-анамнестических данных (доношенная беременность, нормальные антропометрические показатели при рождении, повторные эпизоды лактатацидоза с нарушением сознания, задержка моторного развития) и результатов молекулярно-генетического анализа верифицирован диагноз: ДПК, тип С (ОМIM 266150).

Пациент проконсультирован врачом-диетологом. Рекомендована диета с нормальным или незначительно повышенным содержанием белков и углеводов, ограничением жиров. Кетогенная и другие высокожировые диеты строго противопоказаны. В настоящее время ребенок находится под динамическим наблюдением. На фоне соблюдения диетических рекомендаций и мер неспецифической профилактики интеркуррентных заболеваний рецидивов метаболических кризов в течение года не зафиксировано.

Заключение

Описан случай редкого нейрометаболического заболевания, которое, вероятно, встречается в детской практике чаще, чем диагностируется,

ввиду неспецифичности и эпизодичности проявлений. Особенностью данного наблюдения является тяжелое течение обоих эпизодов метаболического криза (с угнетением сознания, подключением к аппарату ИВЛ, выполнением трахеостомии) при полном отсутствии судорожного синдрома.

На сегодняшний день этиотропная терапия ДПК не разработана, а специфические методы профилактики кризов отсутствуют. В связи с этим ключевую роль играет информированность клиницистов о данном заболевании, поскольку своевременная верификация диагноза позволяет выбрать корректную тактику ведения пациента как во время метаболического криза, так и на постгоспитальном этапе с целью профилактики рецидивов. *

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Ребенок является подопечным детского дома.

Литература

1. Marin-Valencia I., Roe C.R., Pascual J.M. Pyruvate carboxylase deficiency: mechanisms, mimics and anaplerosis. *Mol. Genet. Metab.* 2010; 101 (1): 9–17.
2. Robinson B.H., Taylor J., Sherwood W.G. The genetic heterogeneity of lactic acidosis: occurrence of recognizable inborn errors of metabolism in pediatric population with lactic acidosis. *Pediatr. Res.* 1980; 14 (8): 956–962.
3. Habarou F., Brassier A., Rio M., et al. Pyruvate carboxylase deficiency: an underestimated cause of lactic acidosis. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2014; 2: 25–31.
4. Pyruvate carboxylase deficiency. URL: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/3008> (дата обращения: 19.03.2026).
5. Almomen M., Sinclair G., Stockler-Ipsiroglu S.G., Horvath G.A. Pyruvate carboxylase deficiency type C: a rare cause of acute transient flaccid paralysis with ketoacidosis. *Neuropediatrics.* 2018; 49 (6): 369–372.
6. Duque Lasio M.L., Lehman A.N., Ahmad A., Bedoyan J.K. Pyruvate carboxylase deficiency. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, 1993–2025.

Pyruvate Carboxylase Deficiency, Type C: Clinical Observation

K.A. Kazakova, PhD¹, M.A. Varichkina¹, E.K. Kulikova¹, A.A. Lyalina², G.V. Galstyan¹, L.G. Khachatryan, PhD, Prof.¹, G.S. Golosnaya, PhD, Prof.^{1,3}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² National Medical Research Center for Children's Health

³ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

Contact person: Galina S. Golosnaya, ggolosnaya@yandex.ru

The article presents literature data and the first clinical case of a child with pyruvate carboxylase deficiency (PCD), type C. This case is the first description of PCD published in a Russian peer-reviewed journal. Prior to the verification of the diagnosis, the patient had two episodes of metabolic crisis with lactate acidosis, provoked by an intercurrent disease and dietary errors. This case confirms the need for a genetic examination of children with delayed neuropsychiatric and motor development, infections at an early age, and neurological deficits in the postnatal period.

Keywords: pyruvate carboxylase deficiency, lactate acidosis, metabolic crisis



¹ Якутский
научный центр
комплексных
медицинских
проблем

² Северо-Восточный
федеральный
университет
им. М.К. Аммосова

Вилюйский энцефаломиелит – эндемическое заболевание нервной системы в Республике Саха (Якутия)

Т.К. Давыдова, к.м.н.¹, Т.М. Сивцева, к.б.н.², Ю.И. Хабарова¹,
М.А. Варламова¹, А.М. Хафизова¹

Адрес для переписки: Татьяна Кимовна Давыдова, tanya.davydova.56@inbox.ru

Для цитирования: Давыдова Т.К., Сивцева Т.М., Хабарова Ю.И. и др. Вилюйский энцефаломиелит – эндемическое заболевание нервной системы в Республике Саха (Якутия). Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (5): 112–120.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-5-112-120

Вилюйский энцефаломиелит (ВЭМ) – нейродегенеративное заболевание, встречающееся только среди якутов – коренного населения Республики Саха (Якутия) в Восточной Сибири – с устойчивым очагом в районе среднего течения реки Вилюй. В тяжелых случаях заболевание проявляется в виде острого или подострого менингоэнцефалита, переходящего в более длительный панэнцефалитический синдром с летальным исходом в течение 1–10 лет. Заболевание может характеризоваться стабильным состоянием с глобальной деменцией и выраженной спастичностью на протяжении более 20 лет.

Представлен клинический случай хронической формы ВЭМ у пациента – представителя якутского этноса.

Ключевые слова: вилюйский энцефаломиелит, нейродегенеративные заболевания, деменция, спинномозговая жидкость, олигоклональные IgG, паразитарный спастический, Вилюй, якуты

Введение

Вилюйский энцефаломиелит (ВЭМ) – тяжелое дегенеративное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся прогрессирующим поражением головного мозга [1, 2]. Заболевание проявляется в острой форме как менингоэнцефалит и имеет тенденцию к переходу в длительный хронически прогрессирующий панэнцефалит, в конечном

итоге завершающийся летальным исходом или глубокой инвалидизацией.

Впервые о ВЭМ в научном и медицинском сообществе стало известно в середине XX в., когда он был выявлен в изолированной популяции якутов на территории Республики Саха (Якутия) в бассейне реки Вилюй на северо-востоке России. Первые официальные описания заболевания были сделаны



в 1925 г. врачом-эпидемиологом Т.А. Колпаковой, возглавлявшей в то время санитарно-медицинский отряд в составе первой комплексной экспедиции Академии наук СССР в Якутскую Республику [3]. Тем не менее официальное признание профессиональным сообществом последовало только в 1956 г. благодаря усилиям Прокопия Андреевича Петрова, привлечшего внимание советских ученых к необычному заболеванию нервной системы, выявленному им в Вилюйском районе Якутии. Затем в течение многих лет П.А. Петров, будучи министром здравоохранения Якутии, проводил большую организационную работу, связанную с открытием специализированных медицинских учреждений для госпитализации больных с острой и хронической формой ВЭМ и изучением этой региональной патологии [4].

Уникальность заболевания состоит в следующем:

- ✓ широкий клинический полиморфизм: от торпидных энцефалопатий, со временем дающих развернутую картину ВЭМ, до фатальной быстро прогрессирующей менингоэнцефалитической формы [5]. При этом клиническая картина при хронической форме отличается от таковой известных патологий;
- ✓ на протяжении всего периода наблюдения ВЭМ встречается только у коренного населения Республики Саха (Якутия) – якутов (народ «саха» – самоназвание этноса). Максимальное количество случаев ВЭМ изначально зарегистрировано в Вилюйском округе республики, затем в других районах Якутии в 1960–70-е гг., хотя, вероятно, небольшой очаг больных всегда существовал в районе выявления ВЭМ (с. Мастах, Вилюйский район) [6]. Местное название заболевания «бохорор» на якутском языке означает «скованный»;
- ✓ последние единичные случаи острого ВЭМ наблюдались в 2008 и 2010 гг. В настоящее время ВЭМ представлен хроническими формами и первично-хроническими торпидными энцефалопатиями [5]. По состоянию на 1 января 2020 г. 24 пациента с ВЭМ находились на учете с диагнозом хронического ВЭМ [7]. Острые случаи не регистрируются с 2012 г. [7];
- ✓ несмотря на интенсивное изучение этиологии и патогенеза ВЭМ с 1950-х гг. как российскими, так и зарубежными учеными, причина и механизмы возникновения патологического процесса до конца не изучены. Известно несколько гипотез: инфекционная [1, 8–13], иммуногенетическая [14, 15], экологическая [16–18]. Каждая из них имеет право на существование, но не является окончательно доказанной.

В изучение ВЭМ внесли вклад многие ведущие ученые отечественных и мировых научных центров: Военно-медицинской академии (А.Н. Шаповал), Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова (М.П. Чумаков, Н.И. Федорова, Е.С. Сарманова, А.С. Караванов, Г.Л. Зубри, К.Г. Уманский, Г.Г. Карганова), Института морфологии человека АМН СССР (А.П. Авцын,

И.А. Прохорова, А.А. Жаворонков), Института медицинских проблем Севера СО РАМН (А.В. Дубов, В.В. Фефелова), Национальных институтов здоровья США (Д.К. Гайдушек, Л.Г. Гольдфарб, Д. Ашер, К. Торо), Университета Мельбурна (С.Л. McLean, С.А. Masters), Института мозга Ниигаты, Япония (Ф. Ikuta), Центра изучения болезни Крейтцфельда – Якоба (А. Грин, Р. Найт), а также якутские ученые А.И. Владимирцев, Р.С. Тазлова, В.А. Владимирцев, Ф.А. Платонов, В.П. Алексеев, М.П. Гоголев, Р.С. Никитина, А.П. Данилова, В.Л. Осаковский и др.

Исследования этиологии вилюйского энцефаломиелимита

За 70 лет исследований были применены все доступные методы изучения этиологии ВЭМ, предпринимались многочисленные попытки заражения лабораторных животных [1, 10–12], клеточных культур [13, 19], проводились генетические [20–22] и эпидемиологические исследования с применением различных моделей [6], использовались иммунологические подходы [15, 23–26], разнообразные молекулярные методы [27, 28], изучался состав кишечной микробиоты [29], микроэлементов [18, 30] и т.д. Рабочие гипотезы этиологии и патогенеза заболевания, разработанные на основании этих исследований, требуют дальнейшего изучения.

Предположение о наследственной природе ВЭМ базируется на его склонности к хроническому течению у многих пациентов, выявлении заболевания только среди якутского этноса и наличии нескольких подтвержденных случаев среди членов одной семьи [31]. Однако проведенные исследования показали низкий уровень сегрегационной частоты – примерно 0,07, а доверительный интервал не включал значение 0,25 [32]. Анализ ряда полиморфизмов генов, связанных с развитием иммунного ответа и воспаления [21], продемонстрировал значительную ассоциацию двух SNP (single nucleotide polymorphism – однонуклеотидный полиморфизм) гена IFNG (интерферона гамма) с ВЭМ, в большей степени выраженную в возрастной группе 60–69 лет [33]. Экзомное секвенирование генома больных ВЭМ в США и России выявило несколько генов-кандидатов, роль которых при ВЭМ продолжает изучаться [34, 35]. Таким образом, наследственный фактор в развитии ВЭМ не подтвержден, но может проявляться в виде генетической предрасположенности [22].

Исследователи, учитывая наличие острой стадии, особенности эпидемиологического процесса и патоморфологические признаки воспаления мозга, направили усилия на поиски инфекционного агента ВЭМ. П.А. Петров был убежден, что заболевание передается через длительный и близкий контакт с больным [4]. Д.К. Гайдушек – академик Академии наук США, мировой лидер в области изучения медленных нейроинфекций, который неоднократно осматривал больных ВЭМ во время научных



экспедиций в Якутии, – считал, что острый ВЭМ вызывается специфичным инфекционным агентом. Однако изолировать его оказалось непростой задачей для исследователей.

Выделенный Е.С. Сармановой в 1959 г. из спинномозговой жидкости пациента с хронической формой ВЭМ штамм V-1 (вилюйский вирус 1) считается наиболее вероятным кандидатом на роль этиологического агента ВЭМ, однако вопрос о его происхождении остается спорным [10–12]. Этот вирус, классифицируемый сейчас как VNEHV (Vilyuisk human encephalitis virus), первоначально относили к вирусам энцефаломиокардита мышей – Тейлор-вирусам семейства пикорнавирусов. Н. Lipton, используя технологию полного секвенирования, установил, что вилюйский вирус V-1 значительно отличается от мышинных Тейлор-вирусов и может быть рекомбинантным вирусом человека [36]. Позднее другие исследователи показали, что L*–белок вилюйского вируса ингибирует мышиную, но не человеческую РНКазу, что указывает на его мышинное происхождение [37]. Выделить данный вирус из биоматериалов других больных ВЭМ не удалось. Кроме того, патогенность вируса для лабораторных животных, особенно для приматов, не доказана. Эти факторы усложняют задачу определения этиологической роли вируса в развитии ВЭМ. Действительно ли вилюйский вирус является возбудителем ВЭМ, неясно [34]. Другие кандидаты на роль этиологического агента ВЭМ также не получили подтверждения [13]. Многочисленные попытки идентифицировать инфекционный агент ВЭМ не увенчались успехом, что тоже осложняет понимание механизма ВЭМ и указывает на неоднозначную природу заболевания.

Исследователи подтвердили роль иммунопатологического компонента в патогенезе ВЭМ. У больных хронической формой ВЭМ наблюдается подавление фагоцитарной функции, продукции альфа-интерферона и клеточного иммунитета [23, 24]. У пациентов с подострым и хроническим ВЭМ на протяжении трех десятилетий от начала болезни обнаруживается интраклеточная продукция олигоклональных иммуноглобулинов (Ig) класса G [38, 39]. Продукция олигоклональных IgG прекращается, когда воспалительный процесс «перегорает» на поздней фазе болезни со стабилизацией клинической картины, развитием фиброза/атрофии мозговых структур и минимальным остаточным воспалением. Эти факты привели к пересмотру и в конечном итоге лучшему пониманию патогенеза ВЭМ.

Установлена ассоциация между редкими вариантами гена IFNG и ВЭМ; она оказалась значимой в популяции левобережных поселков Вилюйского района. Получено свидетельство, что IFNG может играть определенную роль в хронизации процесса [33]. Изучен уровень воспалительных цитокинов в сыворотке и спинномозговой жидкости больных ВЭМ [25]. Интересно, что повышенный уровень CD40L в крови больных ВЭМ по сравнению

со здоровыми якутами может быть связан с патологией эндотелия сосудов [26].

После изучения иммунологических маркеров была предложена новая концепция природы ВЭМ: субклинический воспалительный процесс может лежать в основе развития острого воспалительного эпизода ВЭМ [40].

Несмотря на то что в ходе исследований установить причину заболевания не удалось, была описана клиническая и патоморфологическая картина заболевания, выявлен интраклеточный синтез олигоклональных IgG и особенности иммунной системы. В результате улучшения социально-гигиенических условий проведения симптоматического восстановительного лечения заболеваемость ВЭМ в Якутии снизилась. Однако неясность этиологии, сложности диагностики и тяжесть поражения центральной нервной системы требуют сохранения настороженности в отношении новых случаев ВЭМ.

Клиническая картина вилюйского энцефаломиелита

Вилюйский энцефаломиелит отличается разнообразием клинических проявлений. Постановка точного диагноза ВЭМ требует длительного наблюдения, проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ), общего анализа ликвора и олигоклональных IgG, а также патоморфологических исследований. На Международной конференции по проблеме ВЭМ в 2000 г. при участии экспертов Всемирной организации здравоохранения, Национальных институтов здоровья США, неврологов Республики Саха (Якутия) на основании многочисленных комиссий по верификации клинического диагноза ВЭМ, проведенных в 1970-х гг. и более поздних исследований были приняты критерии достоверного диагноза ВЭМ [41]:

1. Острая форма (с быстрым прогрессированием): продолжительная лихорадка (более семи дней); головная боль; изменение сознания (кома, ступор, сопор, делирий); клинические признаки менингоэнцефалита; воспалительные изменения в ликворе: плеоцитоз более шести клеток на 1 мм³, повышение уровня белка, снижение содержания глюкозы; пирамидные симптомы; прогрессирование заболевания с летальным исходом в течение менее 12 месяцев. Нейрогистопатология: воспалительные мозговые оболочки; многочисленные мелкие круглые некротические узелки преимущественно в сером веществе головного и спинного мозга; периваскулярные инфильтраты.

2. Подострая форма (медленно прогрессирующее течение): острый менингоэнцефалит в анамнезе; прогрессирующая деменция; дизартрия; признаки поражения пирамидной и часто экстрапирамидной систем; воспалительные изменения в ликворе: плеоцитоз более шести клеток на 1 мм³, повышение уровня белка; олигоклональные IgG; прогрессирующее течение на протяжении 1–6 лет. Нейрогистопатология: наличие микронекротических очажков,



воспалительных изменений в паренхиме мозга, периваскулярных инфильтратов, астроцитоза и диффузного выпадения нейронов.

3. Хронический ВЭМ – продолжительное заболевание (более шести лет) со сменяющимися периодами эксацербации и стабилизации. Основные симптомы хронической формы: деменция (при спастическом варианте – только нарушение памяти); дизартрия; признаки поражения пирамидной и экстрапирамидной систем; олигоклональные IgG в ликворе; диффузная атрофия мозга на МРТ. Нейрогистопатология: диффузная атрофия мозга, глиоз, выпадение нейронов, резидуальные воспалительные инфильтраты в мозговых оболочках и паренхиме мозга, наличие микроцист, замещающих микронекротические очажки.

Острая форма начинается с высокой температуры тела (39–40 °С), озноба, сильной головной и мышечной боли, крайней степени апатии. При хронической форме заболевания преобладают прогрессирующая деменция, расстройство речи, отсутствие мимики, маскообразное выражение лица, нарушение моторно-двигательной функции. В тяжелых прогрессирующих случаях болезнь приводит к летальному исходу в течение 3–5 лет. В результате развития панэнцефалита при ВЭМ у большинства больных отмечается сочетание пирамидных, экстрапирамидных и мозжечковых нарушений, что при патоморфологическом исследовании соответствует поражениям в образованиях подкоркового серого вещества: черном веществе, собственных ядрах моста, нижних оливах, ретикулярной формации моста, продолговатом мозге и мозжечке. Вследствие диффузного поражения указанных структур заболевание сопровождается широким клиническим полиморфизмом, часто – развитием синдрома бокового амиотрофического склероза (БАС) в острой и терминальных стадиях заболевания [4]. За острой менингоэнцефалитической фазой заболевания следуют прогрессирующая деменция, ригидность и спастический тетрапарез. Заболевание характеризуется множественными микронекротическими очагами с выраженными воспалительными реакциями и глиозом в сером веществе [1, 2].

А.И. Владимирцев описал восемь хронических форм ВЭМ, которые были внедрены в практику неврологической службы в 1964 г., с разнообразными клиническими синдромами в зависимости от превалирования неврологической симптоматики [42]:

- 1) дементно-паретическую;
- 2) спастико-паретическую;
- 3) синдром затяжного инфекционного психоза;
- 4) синдром БАС;
- 5) мозжечковую;
- 6) паркинсоидную;
- 7) диэнцефальную;
- 8) псевдоневрастическую.

В 1987 г. П.А. Петров разделил хронические формы с медленным продолжительным течением после острой и подострой формы ВЭМ на хронический

панэнцефаломиелит, протрагированный психоз и БАС [4].

Как видим, синдром БАС включен в одну из клинических форм хронического течения заболевания. Вероятно, фатальный исход заболевания зависит от присоединения синдрома БАС к ВЭМ.

К сожалению, с данной нозологией в настоящее время в России многие врачи-неврологи не знакомы, поскольку заболевание не упоминается в отечественных учебниках, руководствах и другой образовательной медицинской литературе. Тем не менее в резолюции XI Научной сессии в 1956 г. Научно-исследовательского института вирусологии им. Д.И. Ивановского заболевание обозначено как самостоятельная нозологическая единица и названо виллюйским энцефаломиелитом [8, 9]. Во второе издание американского учебника профессора Р. Джонсона «Вирусные инфекции нервной системы» (1998) была внесена глава, посвященная виллюйскому энцефаломиелиту. Л.Г. Гольдфарб (Институт здоровья, США) в своей монографии «Виллюйский энцефаломиелит» приводит слова Д.К. Гайдусака – профессора, лауреата Нобелевской премии по физиологии и медицине 1976 г., признанного авторитета в научном мире по вирусным инфекциям, который принимал непосредственное участие в осмотре этих пациентов во время неоднократных научных экспедиций в Якутию по изучению ВЭМ: «Каждый невролог в Европе и Соединенных Штатах знает о виллюйском энцефаломиелите из наших публикаций в журналах Brain и Science, наших лекций и из главы о виллюйском энцефаломиелите в учебнике Р. Джонсона по инфекционным болезням нервной системы (1998). <...> Знание о проблеме виллюйского энцефаломиелита стало частью врачебных квалификационных экзаменов в США и европейских странах» [34]. Представляем клинический случай пациента с хронической формой ВЭМ.

Клинический случай

Пациент П. – представитель якутского этноса с хронической формой ВЭМ. Пациент дал письменное согласие на видео- и фотосъемку.

Мы использовали данные из учетной карты больного, а также данные из истории болезни энцефалитного отделения Якутской республиканской клинической больницы (ЯРКБ), стационара Института здоровья АН РС (Я) в Якутске и неврологического отделения Якутского научного центра комплексных медицинских проблем.

Пациент П. родился в 1962 г. в с. Халбатцы, расположенном в бассейне реки Виллюй. Начало заболевания отмечалось в возрасте 24 лет (май 1986 г.). Заболевание было спровоцировано сильным переохлаждением (работал коневодом; однажды пришлось спасать лошадь, провалившуюся под лед). Следует отметить, что в мае в Виллюйске средняя температура воздуха составляет +11 °С, вечером +9 °С. В настоящее время проживает в с. Сосновка в Виллюйском психоневрологическом доме-интернате им. Кэтти Марсден.



Таблица 1. Пациент П.: клинические симптомы заболевания в острой и подострой фазах

Симптомы		Дата возникновения	Длительность проявления
Температура, °С	37,2–37,5	1 мая 1986 г.	3 недели
Нарушение сознания	Оглушение, заторможенность	–	1 неделя
Головная боль	С тошнотой и рвотой	1 мая 1986 г.	3 месяца
Черепно-мозговые нервы	Глазодвигательные нарушения (ограничение движений глазных яблок в стороны)	Май 1986 г.	3 месяца
Менингеальные симптомы	Симптом Кернига 70°	Май 1986 г.	2 недели
Расстройства сна	Сомноленция	1 мая 1986 г.	1 неделя

Примечание. Указаны только те симптомы, которые имели место.

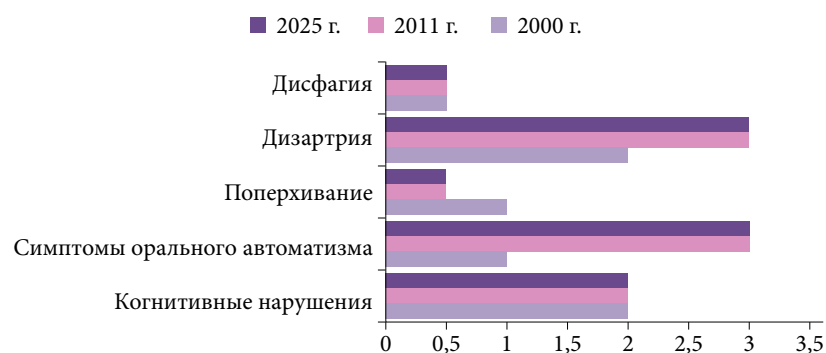


Рис. 1. Пациент П.: церебральные симптомы ВЭМ в хронической фазе (градация симптомов: 0 – норма, 1 – слабость, 2 – умеренная, 3 – тяжелая)

- Поражение периферического мотонейрона (фасцикуляция, гипотрофия)
- Патологические знаки экстензорной группы
- Патологические знаки флексорной группы
- Нижний спастический парапарез
- Камптокормия

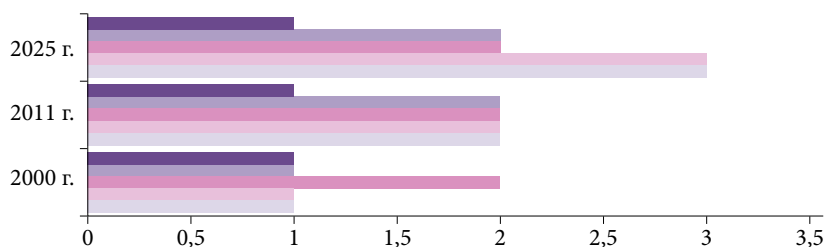


Рис. 2. Пациент П.: двигательные нарушения в хронической фазе

Таблица 2. Пациент П.: анализ ликвора и олигоклональных IgG в ликворе

Дата	Давление	Белок, г/л	Цитоз	Глюкоза, ммоль/л	Хлориды, ммоль/л	pH	Олигоклональные IgG
30 августа 2000 г.	В норме	0,33	–	3,6	120,8	7,5	+
28 августа 2006 г.	В норме	0,297	12	3,5	134,3	7,9	+
11 июня 2025 г.	В норме	0,4	1–2	3,5	117,0	7,5	–

Семейный анамнез: старший из трех детей в семье саха. В семье больных ВЭМ не было, как и тесных контактов с больными ВЭМ. Диагноз ВЭМ установлен в энцефалитном отделении ЯРКБ в 1986 г. Наследственных заболеваний нет.

Сопутствующие заболевания: хронический холецистопанкреатит. Аллергии нет, травмы и оперативные вмешательства отрицает.

Клинические симптомы заболевания в острой, подострой и хронической фазе представлены в табл. 1, на рис. 1 и 2.

Как видно из табл. 1, рис. 1 и 2, течение болезни медленно прогрессирующее с постепенным формированием церебральных симптомов умеренной степени, спастического нижнего парапареза и камптокормии.

Последний осмотр – 30 мая 2025 г.: сознание ясное, поведение адекватное. В контакт вступает охотно, несмотря на речевой дефект. На обращенную речь пытается ответить, но речь экспрессивная, с грубым нарушением, ответы мычанием и киванием головы по типу «да/нет». Фон настроения ровный, легкая эйфория, собственным состоянием не тяготится. Простые команды выполняет, сложные не понимает. Передвигается на небольшие расстояния с посторонней помощью. Основное передвижение на коляске. Лицо гипомимичное, uvula отклонена влево. Глоточный рефлекс abs. Язык влево, гипотрофичный, малоподвижный, слегка волнительный. Ярко выраженные симптомы орального автоматизма (+++). Контрактура сгибательная в коленных суставах. Сухожильные рефлексы и карпорадиальные с рук D < S живые, коленные высокие, D = S, ахилловы с клоноидом с обеих сторон. Сила мышц верхних конечностей – 5 баллов, нижних – 3–4 балла. Вызывается спонтанный патологический рефлекс Бабинского справа, рефлекс Россолимо (++) с обеих сторон. Выраженная камптокормия с наклоном туловища влево. Ходит с поддержкой, мелкими шажками с прилипанием стоп.

Заключение: в клинической картине ведущими симптомами являются грубая дизартрия, умеренный нижний спастический парапарез с левосторонней камптокормией, умеренные когнитивные нарушения. Грубой апраксии нет, может ухаживать за собой, добродушен, доброжелателен, всегда эмоционально положительно настроен, понимает свои умственные и физические дефекты, правильно оценивает свои возможности, пребыванием



в психоневрологическом доме-интернате не тяготится, доволен уходом, питанием. В целом стабилизация состояния с 2000 по 2025 г. свидетельствует о стагнации нейродегенеративного процесса.

Результаты анализа ликвора пациента П. доступны с 2000 г. Общий анализ ликвора от 30 августа 2000 г. и 11 июня 2025 г. в норме. В анализе ликвора от 28 августа 2006 г. небольшой цитоз: 12. В 2000 г. у пациента методом изоэлектрофокусирования с иммуноблоттингом были выявлены олигоклональные IgG (2-й тип синтеза), которые подтвердились при пункции в 2006 г. В 2025 г. олигоклональные IgG не выявлены (табл. 2). Иммунологические анализы крови и общий анализ крови в динамике в норме.

Электромиография от 26 августа 2011 г.: синдром нарушения проведения по локтевым, срединным, большеберцовым, малоберцовым нервам по типу аксональной полинейропатии умеренной степени, дистальный уровень, грубее по нервам нижних конечностей. С нижних конечностей регистрируется выраженный Н-рефлекс.

МРТ от 30 августа 2000 г.: выраженная атрофия головного мозга.

МРТ от 26 августа 2011 г.: явления диффузной церебральной атрофии мозга. Разомкнутый виллизиев круг с дорзальной трифуркацией справа. Данных об аневризме нет. Значительное равномерное расширение желудочков мозга без признаков избыточного давления и перивентрикулярного отека. Мозолистое тело истончено. Выраженное равномерное расширение конвекситальных пространств в лобно-теменно-височных отделах полушарий большого мозга и в области полушарий мозжечка.

МРТ от 25 ноября 2015 г. (Ingenia, PHILIPS, с дополнительным внутривенным введением гадолинийсодержащего контрастного препарата) (рис. 3): диффузное расширение субарахноидальных пространств суб- и супратенториальных отделов головного мозга. В белом веществе лобно-теменных долей с обеих сторон множественные мелкие очаги лейкопатии. После внутривенного введения контрастного препарата очагов патологического накопления не выявлено.

Нейропсихологическое исследование: предпринято три попытки выполнения теста узнавания десяти слов (запоминание/воспроизведение):

- 1) из десяти слов не назвал восемь;
- 2) из десяти слов не назвал восемь;
- 3) из десяти слов не назвал шесть.

Средний балл – 7.

Пациент не назвал слова по когнитивной причине (не вспомнил). Общий балл по MMSE (Mini Mental State Examination) от 28 августа 2011 г. – 13 (умеренная деменция).

Результаты нейропсихологического исследования: пациент охотно вступает в контакт, но речь



Рис. 3. Пациент П.: МРТ головного мозга от 25 ноября 2015 г.



Вилюйский энцефаломиелит – тяжелое дегенеративное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся прогрессирующим поражением головного мозга. Заболевание проявляется в острой форме как менингоэнцефалит и имеет тенденцию к переходу в длительный хронически прогрессирующий панэнцефалит, в конечном итоге завершающийся летальным исходом или глубокой инвалидизацией. Вилюйский энцефаломиелит встречается только у коренного населения Республики Саха (Якутия) – якутов (народ «саха» – самоназвание этноса)

затруднена ввиду выраженных речевых нарушений. Ведущая рука – правая. В поведении спокоен, простые инструкции усваивает, усложненные старается усваивать, но не понимает, пытается выполнять задания, но в большинстве случаев затрудняется. Эмоциональный фон – добродушный.

Ориентация во времени и пространстве – с помощью распечатанных календарей за 2021, 2022, 2023, 2024 и 2025 гг.: пациент верно указывает текущий год, а также текущую дату и месяц.

На распечатанном списке видов образования правильно указывает свое образование – десять классов.

Исследование гнозиса затруднено из-за выраженных речевых нарушений, но при предъявлении изображений пациент охотно рассматривает их и пытается назвать предметы, что вызывает затруднения. Конфликтные изображения – определение затруднено. Изображения из простых нейропсихологических проб (перечеркнутых, наложенных и недорисованных изображений из нейропсихологического альбома Е.Д. Хомской) – определение затруднено, но некоторые изображения предметов пациент пытается изобразить жестами (что можно с предметами выполнять; изображение «ножницы» – показывает, как резать бумагу, изображение «ключ» – показывает, как открывать). Буквенные изображения, цветные фигуры, лицевой гнозис – узнавание затруднено, но при просьбе указать на определенную цифру/букву пациент показывает на нужную цифру/букву.

Выполнение методик «Запоминание десяти слов» и «Запоминание пяти слов» пациентом затруднено

ввиду выраженных речевых нарушений. Обращенную речь понимает верно. Речь – выраженная дизартрия. Беглость речи снижена, нарушение экспрессивной стороны речи. Исследование чтения затруднено ввиду выраженных речевых нарушений.

Исследование внимания по таблицам Шульте – выполнение методики доступно, но у пациента в процессе выполнения истощается и сужается объем внимания, требуются подсказки.

Исследование счетных операций затруднено. По методике «Исключение лишнего» предметный вариант – выполнение методики затруднено. Смысл сюжетных картин, пословиц и поговорок – выполнение затруднено. С заданием по шкале МоСА (Montreal Cognitive Assessment) пациент не справился из-за выраженных речевых нарушений.

Копирование и самостоятельное рисование изображений затруднено, ухудшение почерка – сложности при письме, почерк неразборчивый, неравномерный. Проба «кулак – ребро – ладонь» – выполнение со зрительным стимулом доступно. Проба Хеда – повтор со зрительным стимулом – выполнение доступно.

Таким образом, клиническая картина заболевания у пациента П. подпадает под диагностические критерии хронической формы ВЭМ [40]:

- продолжительность более 40 лет, длительный период стабилизации процесса;
- документированный менингоэнцефалит в остром периоде;
- умеренная деменция;
- выраженная дизартрия;
- выраженный спастический нижний парапарез и камптокормия;
- интратекальное содержание олигоклональных IgG;
- диффузная атрофия на МРТ головного мозга.

Клинический диагноз: хронический вилюйский энцефаломиелит, дементно-паретическая форма с умеренно выраженной деменцией, выраженной дизартрией и нижним парапарезом и камптокормией, стадия стабилизации.

Заключение

С 2012 г. в Якутии не регистрируется новых случаев ВЭМ. Но это не означает, что данное тяжелое заболевание не возникнет вновь в Якутии, равно как в России и мире. Практикующие врачи-неврологи должны помнить о редких тяжелых смертельных и инвалидизирующих заболеваниях нервной системы, которые могут развиваться в любой момент. Изучение природы ВЭМ, загадочного и уникального заболевания, призвано помочь в выявлении неясных звеньев происхождения и патогенеза других нейродегенеративных заболеваний. Необходимы дальнейшие исследования этиологии и патогенеза ВЭМ. *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Goldfarb L.G., Gajdusek D.C. Viliuisk encephalomyelitis in the Yakut people of Siberia. *Brain*. 1992; 115 (Pt. 4): 961–978.
2. Goldfarb L.G., Vladimirtsev V.A., Platonov F.A., et al. Viliuisk encephalomyelitis in Eastern Siberia – analysis of 390 cases. *Folia Neuropathol.* 2009; 47 (2): 171–181.
3. Колпакова Т.А. Эпидемиологическое обследование Вилюйского округа Якутской АССР. Труды комиссии по изучению Якутской АССР. Ленинград, 1933.
4. Петров П.А. Вилюйский энцефалит. Новосибирск: Наука, 1987.
5. Владимирцев В.А., Платонов Ф.А. Вилюйский энцефаломиелит: клинический полиморфизм, фокусирующийся на медленно прогрессирующем фатальном течении заболевания. Вариации эпидемического процесса. *Якутский медицинский журнал*. 2013; 3 (43): 33–38.
6. Lee H.S., Zhdanova S.N., Vladimirtsev V.A., et al. Epidemiology of Viliuisk encephalomyelitis in Eastern Siberia. *Epidemiology*. 2010; 21 (1): 24–30.
7. Гольдфарб Л.Г., Владимирцев В.А., Платонов Ф.А. и др. Прекращение эпидемии вилюйского энцефаломиелита. *Якутский медицинский журнал*. 2021; 2 (74): 52–56.
8. Шаповал А.Н., Сарманова Е.С. О своеобразной форме энцефаломиелита. *Клиническая медицина*. 1955; 9: 75–80.
9. Шаповал А.Н. Хроническая форма вилюйского энцефалита. *Вопросы психиатрии и невропатологии*. 1959; 5: 21–28.
10. Сарманова Е.С., Чумаченко Г.Г. Изучение этиологии вилюйского энцефаломиелита. Сообщение 1. Изучение биологических особенностей штаммов вируса, выделенных от больных людей. *Вопросы медицинской вирусологии*. М., 1960; 211–214.
11. Сарманова Е.С. Изучение этиологии вилюйского энцефаломиелита. Сообщение 2. Иммунологическая характеристика штаммов вируса, выделенных от больных людей. *Вопросы медицинской вирусологии*. М., 1960; 214–216.
12. Сарманова Е.С., Чумаченко Г.Г. Изучение этиологии вилюйского энцефаломиелита. Сообщение 3. Изучение иммунологических особенностей крови больных вилюйским энцефаломиелитом людей. *Вопросы медицинской вирусологии*. М., 1960; 216–219.
13. Караванов А.С., Чумаков М.П., Заклинская В.А. Изучение вируса, выделенного из мозга в хроническом случае вилюйского энцефаломиелита (штамм КПН). *Вирусы и вирусные инфекции человека. Тезисы конференции Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР*. М., 1981; 212–213.
14. Осаковский В.Л. Иммуногенетическая концепция природы вилюйского энцефаломиелита. Проблема вилюйского энцефаломиелита и дегенеративных заболеваний мозга в Якутии. Тезисы докладов IV Международной научно-практической конференции. Якутск, 24–26 августа 2011 г. Якутск: Издательско-полиграфический комплекс СВФУ, 2011; 26–27.
15. Осаковский В.Л., Сивцева Т.М., Кривошапкин В.Г. Иммунопатология вилюйского энцефаломиелита. *Нейроиммунология*. 2012; 10 (3–4): 22–27.
16. Течение и профилактика вирусных инфекций в условиях Крайнего Севера. Медико-санитарное обеспечение населения Крайнего Севера. Сборник научных трудов. Красноярск, 1982; 92–99.
17. Дубов А.В., Терещенко В.П., Зайцева О.И. Экологическая концепция развития вилюйского энцефаломиелита. Материалы XIII Международного конгресса по приполярной медицине, 12–16 июня 2006 г. Новосибирск: ООО «РИЦ», 2006; 67–77.
18. Макаров В.Н., Алексеев В.П. Биогеохимический аспект вилюйского энцефаломиелита. Вилюйский энцефаломиелит = Viliuisk encephalomyelitis. Материалы I Международной научно-практической конференции / под ред. Д.К. Гайдушека, В.П. Алексеева. Якутск, 1996; 128–137.
19. Карганова Г.Г., Бардина М.В., Гмыль А.П. и др. Очередная попытка проверки гипотезы вирусной этиологии вилюйского энцефаломиелита. Проблема вилюйского энцефаломиелита и дегенеративных заболеваний мозга в Якутии. Тезисы докладов IV Международной научно-практической конференции. Якутск, 24–26 августа 2011 г. Якутск: Издательско-полиграфический комплекс СВФУ, 2011; 30–33.
20. Зубри Г.Л., Уманский К.Г., Савинов А.П. и др. О нозологической принадлежности вилюйского энцефаломиелита. *Генетика*. 1977; 13 (3): 1843–1854.
21. Oleksyk T.K., Goldfarb L.G., Sivtseva T., et al. Evaluating association and transmission of eight inflammatory genes with Viliuisk encephalomyelitis susceptibility. *Eur. J. Immunogenet.* 2004; 31 (3): 121–128.
22. Сивцева Т.М., Осаковский В.Л. Генетика вилюйского энцефаломиелита. *Якутский медицинский журнал*. 2017; 3 (59): 55–57.
23. Дубов А.В., Терещенко В.П., Зайцева О.И. Молекулярная структура мембран лимфоцитов у больных вилюйским энцефаломиелитом и некоторые вопросы патогенетической терапии. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН*. 1995; 1: 64–66.
24. Дубов А.В., Ганкина Н.Ю., Владимирцев В.А. и др. Состояние систем интерферона, иммунитета и мембран иммуно-компетентных клеток у больных хроническим вилюйским энцефаломиелитом. Вилюйский энцефаломиелит = Viliuisk encephalomyelitis. Материалы I Международной научно-практической конференции / под ред. Д.К. Гайдушека, В.П. Алексеева. Якутск, 1996; 108–110.
25. Сивцева Т.М., Чемезова Р.И., Владимирцев В.А. и др. Особенности цитокинового статуса и интрацеллюлярный синтез олигоклональных IgG у больных вилюйским энцефаломиелитом и рассеянным склерозом. *Якутский медицинский журнал*. 2011; 4 (36): 27–30.



26. Sivtseva T.M., Nikitina R.S., Chernykh Ju.E., et al. Soluble ligands of the tumour necrosis factor superfamily sTNF- α , sFas-L, sTRAIL and sCD40L in the pathogenesis of Viliuisk encephalomyelitis. *Opera Medica et Physiologica*. 2022; 9 (2): 73–83.
27. Алексеева И.В., Ровер Р.Г. Использование последовательности 16S РНК для идентификации бактериальных патогенов при вилуйском энцефаломиелите и скрепи. Проблемы вилуйского энцефаломиелита, нейродегенеративных и наследственных заболеваний нервной системы. Тезисы докладов II Международной научно-практической конференции. Якутск, 2000; 45–47.
28. Renwick N., Subbotina E.L. Emerging technologies for pathogen detection. Проблемы вилуйского энцефаломиелита и других нейродегенеративных заболеваний в Якутии. Тезисы докладов III Международной научно-практической конференции 23–25 августа 2006 г. Якутск, 2006.
29. Kuznetsova V., Tyakht A., Klimenko N., et al. Gut microbiome signature of Viliuisk encephalomyelitis in Yakuts includes an increase in microbes linked to lean body mass and eating behaviour. *Orphanet J. Rare Dis*. 2020; 15 (1): 327.
30. Истомина А.А., Жаворонков А.А., Скальный А.В. Особенности химического состава волос якутов в эндемичном очаге вилуйского энцефаломиелита. Вилуйский энцефаломиелит = Viliuisk encephalomyelitis. Материалы I Международной научно-практической конференции / под ред. Д.К. Гайдушека, В.П. Алексеева. Якутск, 1996; 137–144.
31. Vladimirtsev V.A., Nikitina R.S., Renwick N., et al. Family clustering of Viliuisk encephalomyelitis in traditional and new geographic regions. *Emerg. Infect. Dis*. 2007; 13 (9): 1321–1326.
32. Гольдфарб Л.Г., Федорова Н.И., Чумаков М.П. и др. Соотношение наследственности и средовых факторов в этиологии вилуйского энцефаломиелита: Сообщение I. Частота больных в семьях. *Генетика*. 1979; 8: 1502–1512.
33. Roberts M.L., Shrestha S., Truelove A.L., et al. Genetic association between interferon gamma and Viliuisk encephalomyelitis. Проблема вилуйского энцефаломиелита и дегенеративных заболеваний мозга в Якутии. Тезисы докладов IV Международной научно-практической конференции, Якутск, 24–26 августа 2011 г. Якутск: Издательско-полиграфический комплекс СВФУ, 2011; 40–42.
34. Гольдфарб Л.Г., Владимирцев В.А., Ренвик Н.М., Платонов Ф.А. Вилуйский энцефаломиелит. Новосибирск: Издательство СО РАН, 2014.
35. Злобин А.С., Шарапов С.Ж., Гурьев В.П. и др. Поиск генетических факторов предрасположенности к вилуйскому энцефаломиелиту. Проблемы вилуйского энцефаломиелита и других нейродегенеративных заболеваний: современные вопросы этиологии и патогенеза. Тезисы докладов V Международной научно-практической конференции, Якутск, 23–24 июня 2016 г. Якутск: Издательско-информационно-технологический центр «Алаас», 2016; 12–13.
36. Lipton H.L. Human Vilyuisk encephalitis. *Rev. Med. Virol*. 2008; 18 (5): 347–352.
37. Drappier M., Opperdoes F.R., Michiels T. Nonstructural protein L* species specificity supports a mouse origin for Vilyuisk human encephalitis virus. *J. Virol*. 2017; 91 (14): e00573–e00617.
38. Green A.J., Sivtseva T.M., Danilova A.P., et al. Viliuisk encephalomyelitis: intrathecal synthesis of oligoclonal IgG. *J. Neurol. Sci*. 2003; 212 (1–2): 69–73.
39. Sivtseva T.M., Vladimirtsev V.A., Nikitina R.S., et al. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgG in patients with Viliuisk encephalomyelitis: the relationship between oligoclonal bands and clinical features. *J. Neurol. Sci*. 2018; 384: 84–88.
40. Осаковский В.Л., Сивцева Т.М. Вилуйский энцефаломиелит как первично-хроническая нейродегенеративная патология. *Якутский медицинский журнал*. 2019; 4: 106–110.
41. Владимирцев В.А., Зайдлер М., Мастерс К., Гольдфарб Л.Г. Критерии диагноза вилуйского энцефаломиелита. Проблемы вилуйского энцефаломиелита, нейродегенеративных и наследственных заболеваний нервной системы. Тезисы докладов II Международной научно-практической конференции. Якутск, 2000; 25–26.
42. Владимирцев А.И. Хронический якутский (вилуйский) энцефалит за 12 лет по материалам неврологического отделения республиканской больницы. Научные работы Якутской республиканской больницы. 1964; 9: 97–106.

Viliuisk Encephalomyelitis is an Endemic Disease of the Nervous System in the Republic of Sakha (Yakutia)

T.K. Davydova, PhD¹, T.M. Sivtseva, PhD², Yu.I. Khabarova¹, M.A. Varlamova¹, A.M. Khafizova¹

¹ Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems

² Ammosov Northeastern Federal University

Contact person: Tatyana K. Davydova, tanya.davydova.56@inbox.ru

Viliuisk encephalomyelitis is a neurodegenerative disease found only among the Yakuts, the indigenous population of the Republic of Sakha (Yakutia) in Eastern Siberia with a stable focus in the middle reaches of the Vilyui River. In severe cases, the disease manifests itself as acute or subacute meningoencephalitis, which develops into a longer panencephalitic syndrome with fatal outcome within 1–10 years. The disease can have a stable condition with global dementia and pronounced spasticity for more than 20 years.

A clinical case of a chronic form of Viliuisk encephalomyelitis in a patient is presented, belonging to the Yakut ethnic group.

Keywords: Viliuisk encephalomyelitis, neurodegenerative diseases, dementia, cerebrospinal fluid, oligoclonal IgG, spastic paraparesis, Viliuisk, Yakuts



МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ РЕГИОНОВ

НАЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ РОССИИ 2025-2030

Подробнее
на сайте moir.pro



Реклама



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР



Сберечь здоровье мозга: превентология в истории, искусстве и науке

В рамках XXII Междисциплинарного конгресса с международным участием «Вейновские чтения» состоялся симпозиум, посвященный вопросам превентивной медицины. В мероприятии приняли участие ведущие российские эксперты – заведующий кафедрой нервных болезней Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, профессор, д.м.н. Алексей Борисович ДАНИЛОВ и доцент кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики Казанского (Приволжского) федерального университета, к.м.н. Константин Юрьевич ЗАЛЬМУНИН. Их диалог был посвящен ключевой теме современной медицины – профилактике неврологических заболеваний и сохранению здоровья мозга. Спикеры представили авторский взгляд на превентологию ментальных расстройств, рассмотрев эту проблему сквозь призму истории, искусства и новейших научных данных. Особое внимание эксперты уделили применению биологически активных веществ – полиненасыщенных жирных кислот омега-3, -6, -9, 5-гидрокситриптофана, коэнзима Q10, ресвератрола, ацетил-L-карнитина, которые позиционируются как эффективные инструменты современной профилактической медицины.

Открывая симпозиум, профессор А.Б. Данилов отметил, что дискуссия Science Art Performance (представление в стиле научного искусства) – совершенно новый формат для обсуждения актуальных проблем современной медицины. Всесторонний анализ истории медицины, искусства и науки способствует формированию эффективного персонализированного подхода к профилактике и лечению нарушений нервной системы в реальной клинической практике.

К.Ю. Зальмунин начал выступление с исторического экскурса, напомнив, что вопросы профилактики ментальных нарушений поднимались с давних времен. В V в. до н.э. Гиппократ сформулировал теорию четырех жидкостей организма, связав «черную

желчь» с депрессией и ментальными расстройствами. В медицинских школах Древней Греции разрабатывались рекомендации по поддержанию душевного равновесия через образ жизни и питание. Рациональные взгляды греков и римлян были сосредоточены на предупреждении душевных болезней через умеренность и физическую активность. Гален (I в. н.э.) детализировал концепцию баланса телесных жидкостей как основу психического здоровья и профилактики нарушений. Эпоха Возрождения ознаменовалась формированием гуманистического подхода к ментальному здоровью. Параллельно подчеркивалась важность баланса души и тела для предотвращения психических нарушений. Тогда появились первые научные методы изучения ментальных

расстройств, отходившие от религиозных объяснений и ориентированные на физические причины. Общество начало рассматривать людей с психическими отклонениями как нуждающихся в социальной интеграции и поддержке, а не в наказании.

В XVII–XVIII вв. появились первые лечебницы, начала внедряться практика изоляции людей с психическими заболеваниями. Первые учреждения для душевнобольных отличались жестокими методами лечения, строгой изоляцией и тяжелыми условиями содержания. Постепенно общество двигалось к пониманию ценности личности пациента. Литература и философия эпохи Просвещения ставили под сомнение практику изоляции. Продвигались идеи более мягкого и осознанного отношения к больным.



XXII Междисциплинарный конгресс с международным участием «Вейновские чтения»

В конце XIX в. – начале XX в. З. Фрейд сформулировал концепцию бессознательного, открыв новый взгляд на причины неврозов и их предупреждение. Он подчеркивал значимость гармоничного воспитания и семейного окружения для профилактики психических расстройств в зрелом возрасте. Таким образом, были предложены принципы психоаналитического воспитания. Рекомендации по развитию эмоциональной устойчивости и осознанности легли в основу ранней психологической превенции.

Деятели русской культуры, в частности Ф.М. Достоевский и А.П. Чехов, сформировали гуманистическое отношение к ментальным расстройствам и стимулировали общественное обсуждение превентивных мер.

В XX в. наблюдалось динамичное увеличение количества публикаций и программ по психической профилактике, что отражало важность ментального здоровья в общественном сознании. Активное расширение профилактических инициатив совпало с развитием социальной психиатрии и институционализацией мер ментального здоровья.

В советский период в нашей стране активно развивалась система диспансеризации для раннего выявления и профилактики психических заболеваний у населения всех возрастных групп. Особое значение придавалось коллективным профилактическим программам и трудотерапии, направленным на социальную реабилитацию и улучшение психического состояния пациентов. Массовые профилактические мероприятия сочетали терапевтические и образовательные подходы, что способствовало снижению уровня заболеваемости и стигматизации. Выпускались плакаты о гармоничном развитии тела и духа, советский кинематограф

Профилактика снижения когнитивной функции невозможна без сенсорной стимуляции: ароматерапии, танцев и музыки. Именно в этом аспекте биологически активные вещества становятся не просто пилюлями, а фундаментом, на котором выстраивается здоровый образ жизни. Грамотное назначение высококачественных биологически активных добавок на донозологическом этапе открывает новые возможности для превентивной медицины. С учетом состояния желудочно-кишечного тракта, клинической картины и индивидуальных особенностей пациента такой подход способен предотвратить развитие депрессии и когнитивных нарушений, сохранить здоровье мозга и снизить потребность в фармакотерапии в будущем

служил средством просвещения. Фильмы того времени акцентировали внимание на важности психического благополучия. Кроме того, художественные произведения, экспонировавшиеся на выставках, не только иллюстрировали внутренние конфликты человека, но и пробуждали в зрителе сострадание к людям с психическими расстройствами.

По словам К.Ю. Зальмунина, ярким символом эпохи стали плакаты, призывавшие использовать у детей рыбий жир для профилактики рахита и инфекций. Как известно, рыбий жир богат омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) и витаминами, необходимыми для здоровья. Регулярный прием продукта способствует укреплению иммунитета, нормальному росту и развитию костей, хрящей и зубов у детей, а также служит эффективной профилактикой рахита.

Знаменитые советские плакаты сегодня обретают новое звучание. Механизмы нейропротективного действия ПНЖК изучаются до сих пор. Установлено, что омега-3 ПНЖК, которая содержится в рыбьем жире (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты),

обеспечивает структурную защиту мембран нейронов, повышает пластичность мембран, улучшает мозговой кровоток, а также защиту от гибели клеток и хронического воспаления.

В исследованиях показано, что омега-3 ПНЖК превращаются в резолвины, протектины и марежины, что приводит к подавлению нейровоспаления, уменьшению активации микроглии и снижению выработки провоспалительных цитокинов¹.

Длительный прием омега-3 ПНЖК пациентами в возрасте 55–90 лет значительно уменьшает риск развития болезни Альцгеймера и снижения когнитивных способностей². Омега-6 ПНЖК и олеиновая кислота (омега-9) также необходимы для организма. Эти жирные кислоты участвуют в стабилизации мембран нейронов, способствуют развитию и росту нервной системы и тканей, поддерживают миелин и энергетическую функцию митохондрий. Кроме того, они играют важную роль в регуляции воспаления и улучшении функции эндотелия сосудов. Важно соблюдать соотношение омега-6 и омега-9 ПНЖК (оптимально 2:1–5:1). Однако добиться необходимого

¹ Tian J, Zhang Y, Zhao X. The effects and mechanisms of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in the central nervous system. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2025; 45 (1): 25.

² Wei B.Z., Li L., Dong C.W., et al. The relationship of omega-3 fatty acids with dementia and cognitive decline: evidence from prospective cohort studies of supplementation, dietary intake, and blood markers. *Am. J. Clin. Nutr.* 2023; 117 (6): 1096–1109.



баланса только за счет питания крайне сложно³.

К.Ю. Зальмунин подчеркнул, что современная превентология ментальных расстройств опирается на понимание нейровоспаления, окислительного стресса и роли нутритивной поддержки. Биологически активные добавки к пище, в состав которых входят омега-3, -6, -9, считаются идеальным решением для поддержания баланса ПНЖК и витаминов в организме.

В качестве примера сбалансированного комплекса эксперт привел продукт производства Webber Naturals, сочетающий все три типа омега ПНЖК. Комплекс Webber Naturals Омега 3-6-9 содержит полный спектр незаменимых ПНЖК, необходимых для поддержания работы нервной системы, мозга и сердца, снижения хронического воспаления и сохранения здоровья кожи и волос. Для восполнения ПНЖК (омега-3: эйкозапентаеновой кислоты, докозагексаеновой кислоты; альфа-линоленовой кислоты; омега-6: гамма-линоленовой кислоты; омега-9: олеиновой кислоты) взрослым необходимо принимать по две капсулы три раза в день во время еды.

Вернувшись к популяризации психологических тем через современное искусство, К.Ю. Зальмунин рассказал о творчестве японской художницы Я. Кусамы, с детства страдавшей обсессивно-компульсивным расстройством. Ее творчество раскрывает тему обсессивных мыслей через повторяющуюся символику, создавая диалог о психологических состояниях и важности понимания ментального здоровья.

В свою очередь перформансы М. Абрамович (Сербия) отличаются внутренним напряжением. В своих работах она исследует

эмоциональные границы и стресс, привлекая внимание к вопросам психического благополучия через интерактивные художественные действия. Перформанс и инсталляция способствуют открытым дискуссиям о психических проблемах, снижая стигму и стимулируя общественное внимание к проблемам превентивной психиатрии.

Далее К.Ю. Зальмунин перечислил основные типы профилактических стратегий (первичная, вторичная и третичная), которые направлены на предупреждение возникновения и развития психических заболеваний, а также на раннюю диагностику и вмешательство, снижение риска рецидивов и осложнений уже сформировавшихся заболеваний.

Одним из важных направлений профилактики развития неврологических расстройств является формирование стрессоустойчивости, поскольку хронический стресс оказывает разрушительное влияние на нервную систему. В 1936 г. Г. Селье предложил теорию стресса, выделив генерализованную адаптационную реакцию организма на любые воздействующие факторы. Его исследования послужили основой для программ, направленных на снижение хронического стресса за счет изменения образа жизни и психофизиологической поддержки. С конца прошлого века в мире активно развиваются корпоративные методы стресс-менеджмента, включающие тренинги, психологическую помощь и организационные реформы.

В работах А.М. Вейна отмечается, что стресс может вызывать нарушения в работе лимбико-ретикулярного комплекса, вегетативной нервной системы, аффективные эмоциональные расстройства и соматизацию⁴.

Как известно, нейромедиатор серотонин влияет практически на все функции организма и играет важную роль в когнитивных процессах и психическом здоровье человека. Серотонин воздействует на главные центры сна, снижает интенсивность боли и подавляет активность центров отрицательных эмоций.

5-гидрокситриптофан (5-НТР) – естественная аминокислота, предшественник серотонина. Хорошо всасывается в кишечнике. В отличие от триптофана 5-НТР легко проходит через гематоэнцефалический барьер и эффективнее стимулирует выработку серотонина. В настоящее время активно обсуждается вопрос о месте 5-НТР в клинической практике. Биологически активная добавка MRM Nutrition 5-НТР продемонстрировала эффективность в повышении уровня серотонина, нормализации сна и настроения, купировании тревожных состояний легкой и умеренной степени. MRM Nutrition 5-НТР также используют в профилактике приступов головной боли напряжения.

MRM Nutrition 5-НТР не является заменой антидепрессантам, но ее назначение коротким курсом вполне оправданно на этапе отмены антидепрессантов. Это позволяет предупредить развитие синдрома отмены и помогает пациенту адаптироваться к нелекарственной терапии. Следует помнить, что при одновременном приеме 5-НТР и антидепрессантов существует высокий риск серотонинового синдрома, что служит абсолютным противопоказанием к применению данной комбинации. MRM Nutrition 5-НТР принимают по одной капсуле в день или в соответствии с рекомендациями врача.

По мнению К.Ю. Зальмунина, возможные явления излишней

³ Kousparou C., Fyrilla M., Stephanou A., Patrikios I. DHA/EPA (omega-3) and LA/GLA (omega-6) as bioactive molecules in neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (13): 10717.

⁴ Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. и др. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / под ред. А.М. Вейна. М.: МИА, 1998.

XXII Междисциплинарный конгресс с международным участием
«Вейновские чтения»

активизации и ажитации на фоне приема 5-НТР носят сугубо индивидуальный характер. Их развитие зависит от полиморбидного фона пациента, что обуславливает целесообразность персонализированного подхода.

Сегодня врачи имеют полное право давать рекомендации по коррекции образа жизни, питания и использованию биодобавок, тем более что с недавнего времени оборот биологически активных добавок в России регулируется государственной системой «Честный знак».

Далее эксперт акцентировал внимание на перспективных направлениях превентологии, в частности информационных и цифровых технологиях. Мобильные приложения позволяют пользователям следить за психоэмоциональным состоянием, предоставляя рекомендации по снижению стресса и улучшению настроения в режиме реального времени. Онлайн-терапия расширяет доступ к профессиональной помощи пациентам.

Сегодня искусственный интеллект уже стал эффективным помощником врача: он применяется для анализа поведенческих данных и ранней диагностики риска ментальных расстройств, обеспечивая своевременное терапевтическое вмешательство. Вероятно, в будущем системы на основе искусственного интеллекта смогут заменить человека и в некоторых других профессиях. Однако, как подчеркнул К.Ю. Зальмуни, заменить врача полностью искусственный интеллект не сможет. Эта профессия требует адаптации к меняющимся условиям, наличия клинического мышления и эмпатии, которые недоступны алгоритмам искусственного разума.

В продолжение дискуссии о превентивной медицине профессор А.Б. Данилов провел параллели между искусством, наукой и клиническим мышлением. Он

подчеркнул, что искусство, отражая внутренний мир человека, само может служить инструментом диагностики и терапии. Но и врачевание тоже искусство: способность понять поведение пациента, завоевать его доверие, уловить невербальные сигналы передается от учителя к ученику, подобно художественному мастерству.

В наше время в изобразительном искусстве появилось направление, в котором художники работают на стыке науки и искусства, в стиле Science Art. Например, в работах известной художницы О. Ноэль, врача по образованию, объединены научные наблюдения и художественное восприятие окружающего мира. Основные темы ее работ – здоровые органы и ткани человека, структура клеток и митохондрии.

В XX в. произошел целый ряд научных открытий, повлиявших на подходы к лечению различных заболеваний. Об одном из них – открытии коэнзима Q10 – профессор рассказал слушателям.

В 1957 г. в лаборатории Университета Висконсина биохимик Ф. Крейн извлек из митохондрий бычьего сердца ярко-желтое маслянистое вещество. Оно получило название коэнзима Q10, или убихинона (лат. *ubiquitous* – всеобщий), поскольку присутствует во всех живых клетках – от бактерий до человеческого мозга – и отвечает за производство энергии в организме.

В 1958 г. К. Фолкерс с коллегами установил химическую структуру и синтезировал коэнзим Q10. Позднее японский кардиолог Ю. Ямамура впервые применил убихинон (коэнзим Q10) в комплексной терапии у пациентов с идиопатической кардиомиопатией. Результаты наблюдений подтвердили повышение толерантности к физическим нагрузкам и улучшение состояния у пациентов.

В 1960-е гг. П. Митчелл установил биологическую роль коэнзима Q10 (убихинона) в энергетическом обмене. Однако его новаторские идеи долгие годы не находили признания среди широкой медицинской общественности. Лишь в 1978 г. П. Митчелл был удостоен Нобелевской премии за теорию хемиосмотического механизма синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), которая произвела настоящую революцию в понимании энергии жизни. Вдохновленная этой гипотезой, пронизывающей всю биологию, художница О. Ноэль создала серию картин «Мечты Митчелла». На современном этапе коэнзим Q10 продолжает изучаться и применяться при различных нарушениях здоровья. Исследования подтверждают, что убихинон способствует восстановлению когнитивных функций, повышая энергообеспечение мозга, особенно в зрелом возрасте⁵.

Другим значимым веществом, выделенным в XX в., стал ресвератрол – полифенол со свойствами природного антиоксиданта. Впервые его выделил из корня чемерицы белой японский ученый М. Такаока в 1939–1940 гг. Это ядовитое лекарственное растение издавна применялось в традиционной японской медицине для лечения спазмов и припадков.

Механизм действия ресвератрола многогранен: он улучшает митохондриальную функцию, регулирует апоптоз клеток, снижает воспаление и окислительный стресс. Благодаря своим антиоксидантным свойствам ресвератрол изучается как средство, способное замедлять процессы старения и регулировать энергетический обмен в организме.

По данным исследований, нейропротективный эффект ресвератрола реализуется через несколько механизмов, которые включают антиоксидантную активность, синаптическую пластичность, снижение нейровоспаления,

⁵ Nankivell M.C., Rosenfeldt F., Pipingas A., et al. Coenzyme Q10 and cognition: a review. *Nutrients*. 2025; 17 (17): 2896.



амилоидогенеза, митохондриальную защиту и активацию клеточных белков – сиртуинов⁶.

Как отметил эксперт, перспективным направлением защиты клеток мозга являются комбинации веществ природного происхождения с выраженным антиоксидантным и нейропротекторным действием. Коэнзим Q10 и ресвератрол – два природных соединения, которые характеризуются высокой антиоксидантной активностью и взаимно дополняют действие друг друга. Коэнзим Q10 помогает в выработке энергии здесь и сейчас, перенося электроны в дыхательной цепи, что обеспечивает синтез АТФ, а ресвератрол через активацию сиртуинов выступает архитектором будущего, участвует в энергетическом обмене и усиливает биогенез митохондрий. В качестве дополнительного компонента применяется красный дрожжевой рис, который влияет на метаболизм липидов и поддерживает сердечно-сосудистую систему.

Одной из биологически активных добавок, включающих все перечисленные компоненты, является MRM Nutrition Коэнзим Q10, ресвератрол и красный дрожжевой рис. Использование в качестве биологически активной добавки к пище комбинации коэнзима Q10, ресвератрола и красного дрожжевого риса бренда MRM Nutrition позволяет обеспечить комплексную антиоксидантную защиту, поддержку сердечно-сосудистой системы, замедлить процесс клеточного старения организма. Режим приема: по одной капсуле в день во время еды (запивать водой) или согласно назначению врача. Продолжительность приема – один месяц. При необходимости прием можно повторять в течение года.

Далее профессор А.Б. Данилов рассказал об истории открытия L-карнитина. В Варшаве

в 1905 г. русские ученые В.С. Гулевич и Р.П. Кримберг выделили карнитин из экстракта мышечной ткани. Вещество, названное мускулином, повышало выносливость животных.

Выделяют изоформы карнитина L-карнитин и D-карнитин, различающиеся происхождением, биологической активностью и влиянием на организм. В организме человека и животных присутствует только активная форма карнитина – L-карнитин. Он является важным элементом для поддержания адекватного состояния энергетических ресурсов.

Ацетил-L-карнитин – производное аминокислоты L-карнитина. Ацетил-L-карнитин – широко используемый компонент для лечения различных нейродегенеративных заболеваний. В качестве дополнительного источника витамина B₆, источника ацетил-L-карнитина на современном рынке представлен продукт с доказанной эффективностью и безопасностью – MRM Nutrition Ацетил-L-карнитин. MRM Nutrition Ацетил-L-карнитин оказывает комплексное воздействие на организм: повышает уровень АТФ, способствует сохранению когнитивных функций, нормализует работу сердечно-сосудистой и нервной систем, увеличивает энергию и выносливость во время физической активности. Взрослым рекомендовано принимать MRM Nutrition Ацетил-L-карнитин по одной капсуле в день во время еды или согласно назначению врача. Продолжительность приема – один месяц. При необходимости прием можно повторить. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучали эффективность ацетил-L-карнитина у пациентов в возрасте 55–80 лет с деменцией и цереброваскулярными заболеваниями. Установлено, что

прием ацетил-L-карнитина замедляет снижение когнитивных функций у пациентов с деменцией, ассоциированной с сосудистыми нарушениями⁷.

Завершая выступление, профессор поделился собственным клиническим опытом, отметив, что полноценная диагностика когнитивного здоровья занимает до трех часов и включает проверку обоняния, вестибулярной функции и эмоционального интеллекта. В процессе ведения пациента нет места шаблонам – только искусство врачевания и ответственный подход каждого специалиста. Профилактика снижения когнитивной функции невозможна без сенсорной стимуляции: ароматерапии, танцев и музыки. Именно в этом контексте биологически активные вещества, такие как ацетил-L-карнитин, становятся не просто пилюлями, а фундаментом, на котором выстраивается здоровый образ жизни.

Грамотное назначение высококачественных биологически активных добавок, таких как MRM Nutrition Омега 3-6-9, MRM Nutrition 5-НТР, MRM Nutrition Коэнзим Q10, ресвератрол и красный дрожжевой рис, MRM Nutrition Ацетил-L-карнитин, компетентным врачом на донологическом этапе открывает новые возможности для превентивной медицины. С учетом состояния желудочно-кишечного тракта, клинической картины и индивидуальных особенностей пациента такой подход способен предотвратить развитие депрессии и когнитивных нарушений, сохранить здоровье мозга и снизить потребность в фармакотерапии в будущем.

Подводя итог, спикеры подчеркнули, что современная превентивная медицина – это не борьба с симптомами, а тонкое управление ресурсами организма через знание биохимии, истории и искусства. ✨

⁶ Bastianetto S., Ménard C., Quirion R. Neuroprotective action of resveratrol. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1852 (6): 1195–1201.

⁷ Yang Y., Choi H., Lee C.N., et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for efficacy of acetyl-L-carnitine in patients with dementia associated with cerebrovascular disease. *Dement. Neurocogn. Disord.* 2018; 17 (1): 1–10.

ПОЗВОЛЬ СЕБЕ ОСТАВАТЬСЯ В РИТМЕ



NUTRITION



- улучшает память и настроение¹
- повышает физическую выносливость и мышечную силу²
- способствует нормализации обмена веществ и массы тела³
- эффективен в комплексной терапии старческой астении⁴ и нейродегенеративных заболеваний^{5, 6}

AM.01.04.01.003.R.000016.01.24

1. Kobayashi S, Iwamoto M, Kon K et al. Acetyl-L-carnitine improves aged brain function. *Geriatr Gerontol Int.* 2010;10 Suppl 1:599-106. doi: 10.1111/j.1447-0594.2010.00595.x. 2. Malaguarnera G, Catania VE, Bertino G et al. Acetyl-L-carnitine Slows the Progression from Prefrailty to Frailty in Older Subjects: A Randomized Interventional Clinical Trial. *Current Pharmaceutical Design.* 2022;28(38):3158-3166. DOI: 10.2174/1381612828666220830092815. 3. Talenezhad N, Mohammadi M, Ramezani-Jolfaie N et al. Effects of L-carnitine supplementation on weight loss and body composition: A systematic review and meta-analysis of 37 randomized controlled clinical trials with dose-response analysis. *Clin Nutr ESPEN.* 2020;37:9-23. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.03.008. 4. Malaguarnera G, Catania VE, Bertino G, et al. Acetyl-L-carnitine Slows the Progression from Prefrailty to Frailty in Older Subjects: A Randomized Interventional Clinical Trial. *Curr Pharm Des.* 2022;28(38):3158-3166. doi:10.2174/138161282866622083 0092815. 5. Yang Y, Choi H, Lee CN et al. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial for Efficacy of Acetyl-L-carnitine in Patients with Dementia Associated with Cerebrovascular Disease. *Dement Neurocogn Disord.* 2018;17(1):1-10. doi: 10.12779/dnd.2018.17.1.1. 6. Sergi G, Pizzato S, Piovesan F et al. Effects of acetyl-L-carnitine in diabetic neuropathy and other geriatric disorders. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30(2):133-138. doi:10.1007/s40520-017-0770-3. Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Хроническая боль: нейронные коды и терапевтические пути

Лечение хронической боли – одна из самых сложных задач в клинической практике. Особые трудности связаны с ведением пациентов с нейропатической болью. На симпозиуме «Хроническая боль: нейронные коды и терапевтические пути», состоявшемся в рамках XXII Междисциплинарного конгресса с международным участием «Вейновские чтения» при поддержке компании «Канонфарма продакшн» (Москва, 10 февраля 2026 г.), ведущие эксперты в области неврологии и лечения боли представили современный взгляд на патогенез и терапию сложных болевых синдромов.

Габапентиноиды: таргетная модуляция нейропатической боли

Приветствуя участников симпозиума, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины Андрей Борисович ДАНИЛОВ обратил внимание на сложность феномена хронической боли, который требует от врача глубокого понимания патофизиологических механизмов. В настоящее время в зависимости от механизма возникновения выделяют три типа боли: ноцицептивный, нейропатический и ноципластический.

Ноцицептивная боль появляется на фоне воспаления или повреждения тканей (например, при остеоартрите или травме) и связана с активацией периферических болевых рецепторов (ноцицепторов). Сигнал от ноцицепторов поступает в мозг, обрабатывается, и формируется болевое ощущение.

Нейропатическая боль связана с поражением или заболеванием соматосенсорной нервной системы на любом уровне – начиная с периферических нервов и заканчивая корой головного мозга. К характерным состояниям, сопровождающимся нейропатической

болью, обусловленной повреждением периферических нервов, относят постгерпетическую невралгию после опоясывающего лишая и диабетическую полинейропатию (ДПН). Постинсультная центральная боль – прямое следствие поражения или заболевания центральных отделов соматосенсорной системы.

Наиболее сложной для диагностики и лечения считается ноципластическая боль. Она обусловлена нейродинамическими нарушениями в центральной нервной системе и дефицитом нисходящего антиноцицептивного контроля. Примерами ноципластической боли служат фибромиалгия, головная боль напряжения, психогенная боль, хроническая тазовая боль.

Понимание патофизиологических механизмов при разных типах боли критически важно при выборе терапии. При нейропатической боли ведущими механизмами становятся центральная сенситизация (повышенная возбудимость нейронов) и дисбаланс нисходящего контроля. При таком типе боли препаратами выбора считаются габапентиноиды (габапентин, прегабалин) и трициклические антидепрессанты.

Габапентин и прегабалин уменьшают сенситизацию центральных

ноцицепторов, тогда как трициклические антидепрессанты обладают двойным механизмом обратного захвата серотонина и норадреналина, способствуют повышению активности центральных антиноцицептивных структур – активации нисходящего контроля.

Диагностика нейропатической боли требует комплексного подхода. Трудности могут быть связаны с разноплановой клинической картиной и отсутствием четких диагностических критериев. Особое значение для постановки диагноза имеют тщательный сбор анамнеза, клинический осмотр и опрос пациента о локализации и характере болевых симптомов (онемение, покалывание, жжение, сниженная или повышенная чувствительность кожи). Следует учитывать, что болевые нарушения и расстройства чувствительности соответствуют нейроанатомии поражения нервной системы. Центральная сенсibilизация играет решающую роль в развитии и сохранении хронической нейропатической боли¹. В исследованиях показано, что при нейропатической боли клетки микроглии участвуют в механизмах возникновения и поддержания боли и воспаления².

Препараты группы габапентиноидов влияют на многие патофизиологические механизмы нейропатической боли. В действующих

¹ Jayathilake N.J., Phan T.T., Kim J., et al. Modulating neuroplasticity for chronic pain relief: noninvasive neuromodulation as a promising approach. *Exp. Mol. Med.* 2025; 57 (3): 501–514.

² Karavis M.Y., Sifaka I., Vadalouca A., Georgoudis G. Role of microglia in neuropathic pain. *Cureus.* 2023; 15 (8): e43555.

XXII Междисциплинарный конгресс с международным участием
«Вейновские чтения»

рекомендациях габапентиноиды (габапентин и прегабалин) рассматриваются как препараты первой линии терапии при нейропатической боли³.

Действие габапентина и прегабалина направлено на центральную нервную систему (ЦНС) и основано на блокаде альфа-2-дельта-субъединицы кальциевых каналов. Без поступления кальция внутрь нейрона не происходит выделения глутамата – главного нейротрансмиттера болевого сигнала. В результате снижения высвобождения нейротрансмиттеров замедляется передача импульса, что приводит к уменьшению активности центральных сенсорных нейронов и, как следствие, к редукции болевого синдрома. Примечательно, что при нейропатической боли наблюдается значительное повышение экспрессии альфа-2-дельта-субъединиц на пресинаптической мембране, что делает их идеальной мишенью для таргетного прерывания болевого сигнала с помощью габапентиноидов.

По словам профессора А.Б. Данилова, габапентиноиды обладают уникальными свойствами. Их главный побочный эффект и одновременно дополнительное терапевтическое преимущество – сонливость. Воздействуя на зоны мозга, ответственные за сон и тревогу, они оказывают противотревожный эффект. Габапентин и прегабалин официально рекомендованы для лечения генерализованного тревожного расстройства. У пациента с нейропатической болью не просто имеет место хроническая боль, у него нарушается сон, возникает постоянная тревога. Он нуждается в назначении нескольких препаратов: анальгетиков, анксиолитиков,

снотворных и успокоительных. Габапентиноиды решают проблему полипрагмазии, что критически важно для пациентов с нейропатической болью, которым предстоит длительное лечение⁴.

Исследования механизмов обезболивающего действия габапентиноидов показали, что помимо блокировки кальциевых каналов габапентин ингибирует микроглию (выработку провоспалительных цитокинов), способствует уменьшению аллодинии, стимулирует выработку противовоспалительных цитокинов, а также усиливает нисходящее норадренергическое торможение в голубом пятне. Микроглия – клетки ЦНС, которые играют важную роль в развитии нейровоспаления, а нейровоспаление – один из ключевых механизмов хронизации боли. Кроме того, габапентин способствует нейрорегенерации моторных путей при травме спинного мозга⁵.

Современные исследования подтверждают, что прегабалин подавляет активацию микроглии и снижает повреждение нейронов, что делает его важным инструментом в борьбе с центральной сенситизацией⁶.

Габапентин и прегабалин относятся к одному классу препаратов, но отличаются фармакокинетическими характеристиками, что влияет на особенности их назначения и применения. Габапентин отличается нелинейной биодоступностью, поэтому его необходимо титровать. Как правило, прием габапентина начинают с 300 мг/сут, затем дозу увеличивают до 600 мг (один прием днем и один прием вечером). Затем дозу повышают до 300 мг три раза в сутки (900 мг/сут). Далее в зависимости

от динамики выраженности болевого синдрома и в отсутствие эффекта дозу габапентина увеличивают по 300 мг/сут до 1800–2400 мг/сут в три приема.

Сегодня на отечественном фармацевтическом рынке представлен препарат Габапентин Канон (ЗАО «Канонфарма продакшн»). Он выпускается в форме капсул 300 мг в упаковках по 30, 50, 60, 90 и 100 штук. Препарат применяют для лечения нейропатической боли у пациентов старше 18 лет, в качестве монотерапии парциальных судорог со вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей старше 12 лет, а также в качестве дополнительного средства при лечении парциальных судорог со вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте трех лет и старше. Габапентин Канон принимают независимо от приема пищи, проглатывая целиком, запивая водой. Дозу подбирают индивидуально в зависимости от показаний, возраста и состояния пациента. Отмена или замена альтернативным лекарственным средством проводится постепенно. Лечение можно начинать сразу с дозы 900 мг/сут (по 300 мг три раза в сутки) или увеличивать ее постепенно до 900 мг/сут в течение первых трех дней. Терапевтическая доза препарата составляет 1800–2400 мг/сут. При необходимости (в зависимости от эффекта) дозу постепенно, в соответствии с правилами титрования, увеличивают до максимальной – 3600 мг/сут.

В исследовании, проведенном на базе ФГУН «Институт токсикологии ФМБА России» в 2008 г., установлено, что Габапентин Канон биоэквивалентен оригинальному препарату.

³ Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. 2018.

⁴ Stahl S.M., Porreca F., Taylor C.P., et al. The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? *Trends Pharmacol. Sci.* 2013; 34 (6): 332–339.

⁵ Russo M., Graham B., Santarelli D.M. Gabapentin – friend or foe? *Pain Pract.* 2023; 23 (1): 63–69.

⁶ Hong S.-W., Piao L., Cho E.-H., et al. The effect of pregabalin on microglia differentiation in rat with neuropathic pain: a preliminary study. *Int. J. Med. Sci.* 2024; 21 (7): 1265–1273.



Габапентин Канон является препаратом выбора у пациентов с нейропатической болью различной этиологии и интенсивности. На фоне применения препарата наблюдается стабильное повышение показателей качества жизни. Препарат отличаются доступная стоимость и минимальный риск развития побочных эффектов^{7,8}.

Прегабалин характеризуется линейной фармакокинетикой, что позволяет более гибко управлять дозой. Однако следует избегать ее быстрого титрования. При стартовой дозе 300–600 мг/сут побочные эффекты (головокружение, сонливость) могут возникнуть быстрее, чем анальгетический эффект. Для достижения терапевтического эффекта при минимальном риске развития нежелательных явлений и сохранения комплаентности стартовая доза не должна превышать 150 мг/сут. Применение прегабалина можно начать с дозы 75 мг/сут на ночь. Если у пациента улучшился сон, но боль сохраняется, дозу увеличивают до 150 мг/сут, а спустя неделю – до 300 мг/сут в два приема утром и вечером. Доза препарата титруется постепенно в течение недели. При необходимости прегабалин принимают в дозе 600 мг/сут.

Прегабалин Канон (ЗАО «Канон-фарма продакшн») – отечественный препарат на основе прегабалина, который выпускается

в капсулах по 75, 150 и 300 мг. Предназначен для лечения центральной и периферической нейропатической боли, фибромиалгии, генерализованного тревожного расстройства у взрослых. Применяется в качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными приступами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией. Прегабалин Канон принимают внутрь независимо от приема пищи в суточной дозе от 150 до 600 мг в два-три приема. Прегабалин Канон полностью биоэквивалентен оригинальному препарату⁹.

Отечественные препараты группы габапентиноидов (Габапентин Канон и Прегабалин Канон) эффективно и безопасно купируют болевой синдром у пациентов с нейропатической болью и способствуют улучшению качества их жизни.

В заключение эксперт поделился практическим опытом применения габапентиноидов у пациентов с нейропатической болью. Он отметил, что эффективность габапентиноидов целесообразно оценивать не ранее чем через месяц после старта терапии. При уменьшении интенсивности боли на 50% или до 1–3 баллов по визуальной аналоговой шкале монотерапию прегабалином продолжают. Если монотерапия габапентиноидом

недостаточно эффективна, можно добавить препарат второй линии, например дулоксетин. Это не полипрагмазия, а воздействие на разные механизмы боли. В отсутствие терапевтического эффекта в течение месяца препарат нужно плавно отменить и подобрать альтернативный.

Если прегабалин неэффективен, можно сразу перейти на габапентин (и наоборот). Механизм этого феномена до конца не ясен, но клинический опыт позволяет смело менять один габапентиноид на другой без периода «вымывания» (washout). В отличие от других классов препаратов отсутствие ответа на один габапентиноид не гарантирует неэффективность другого.

По словам профессора А.Б. Данилова, при лечении пациентов с болевым синдромом нужно ставить реалистичные цели. Даже при соблюдении адекватной тактики лечения полное купирование нейропатической боли (на 100%) – труднодостижимая задача. Хорошим результатом считается снижение интенсивности боли на 30–50%. При оценке эффективности терапии важно анализировать не только динамику интенсивности боли, но также продолжительность и качество сна, общее физическое и эмоциональное состояние, расширение функциональных возможностей и качество жизни пациента.

Болевая диабетическая полинейропатия: современный взгляд на проблему

Доклад профессора, д.м.н., президента Национальной ассоциации экспертов по коморбидной неврологии Андрея Петровича РАЧИНА был посвящен болевой форме ДПН. Свое выступление он начал с литера-

турной иллюстрации, обратившись к роману испанского писателя К.Х. Селы «Семья Паскуаля Дуарте», который точно описал симптомы у персонажа романа Эрнана Кастро (47 лет): аллодинию, синдром горящих стоп, ночные

боли и ланцинирующие (стреляющие) боли в нижних конечностях. Профессор подчеркнул, что именно на такие ощущения – жжение, усиливающееся в покое и ночью, – чаще всего жалуются пациенты с диабетической нейропатией. Ощущение жара при физически холодной коже – типичный неврологический парадокс. Использование при описании болевых

⁷ Строчков И.А., Фокина А.С. Современная терапия невропатической боли. Эффективная фармакотерапия. 2012; 3: 26–32.

⁸ Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации Минздрава России. 2022.

⁹ Сардарян И.С. Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Прегабалин Канон, капсулы, 300 мг (ЗАО «Канонфарма Продакшн», Россия), и Лирика®, капсулы 300 мг («Пфайзер ГмБХ», Германия). URL: <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/286-30.04.2013.html> (дата обращения: 26.03.2026).



XXII Междисциплинарный конгресс с международным участием «Вейновские чтения»

ощущений метафор типа укуса, удара током, выстрела характерно для пароксизмальной нейропатической боли. С медицинской точки зрения Эрнан Кастро страдал сахарным диабетом (СД) 2-го типа, осложненным болевой формой ДПН.

ДПН – описательный термин, введенный еще в 1988 г. и обозначающий какое-либо нарушение со стороны нервной системы, проявляющееся клинически или субклинически, вызванное СД в отсутствие других причин развития периферической нейропатии. Нейропатическое нарушение включает симптомы со стороны соматических и/или вегетативных отделов периферической нервной системы. С учетом особенностей клинической картины диабетической нейропатии сегодня более точным признано понятие «периферическая форма диабетической нейропатии», поскольку существуют также центральная (диабетическая энцефалопатия) и автономная (вегетативная) формы.

Эксперт привел актуальные данные о распространенности ДПН в России. Согласно эпидемиологическим исследованиям, ДПН встречается у 35–55% пациентов с диагностированным СД 2-го типа и у 10–13% лиц с нарушениями толерантности к глюкозе. Среди пациентов с предиабетом в общемировой популяции 25% имеют признаки нейропатии. Доказано, что предиабет уже в дебюте вызывает сосудистые и трофические нарушения в периферических нервах¹⁰.

В зависимости от диагностических критериев распространенность болевой формы ДПН в мире варьируется в пределах 8–26%¹¹.

Ключевым фактором развития ДПН является гипергликемия, запускающая каскад патологических реакций, в частности окислительный стресс, метаболические и функциональные изменения, которые в итоге приводят к структурным повреждениям нервов – атрофии/дегенерации аксонов, демиелинизации и дегенерации нервных волокон, нейрональному апоптозу¹².

К основным факторам риска развития болевой формы ДПН относят определенный генотип (например, мутация в гене, кодирующем потенциал-зависимые натриевые каналы), гликемическую нагрузку, ожирение, женский пол, увеличение содержания метилглиоксала, дефицит витамина D и снижение кровотока в нерве¹¹.

В настоящий момент обсуждается роль нарушений нейроваскулярной единицы в патогенезе болевой формы ДПН. Так, снижение сосудистой ауторегуляции, микрососудистые повреждения (утолщение базальной мембраны капилляров, уменьшение объема перicyтов, эндотелиальная гиперплазия) создают условия для ишемии нерва и возникновения боли¹¹.

Таким образом, существует несколько механизмов развития болевой формы ДПН, среди которых наравне с периферическими поражениями нервной системы значимы изменения, ремоделирование коры головного мозга и наличие других коморбидных состояний, включая артериальную гипертензию и гиперлипидемию.

Профессор А.П. Рачин акцентировал внимание на диагностике болевой формы ДПН, подчеркнув, что она базируется на жалобах пациента и оценке анамнеза¹³.

При болевой форме ДПН жалобы пациента могут носить как позитивный, так и негативный характер. К позитивным жалобам относят моторные (тремор, нейромиотония, крампи, фасцикуляции), сенсорные (парестезии, боль, гиперестезии), сенсомоторные (синдром беспокойных ног) и вегетативные (артериальная гипертензия, тахикардия, гипергидроз) симптомы. Позитивный характер жалоб свидетельствует о начальных признаках формирования ДПН. Негативные симптомы, такие как мышечная слабость, гипотония, гипестезия, сенситивная или ортостатическая атаксия, указывают на выраженное поражение периферических нервов при ДПН.

В зависимости от локализации клинических симптомов выделяют пять форм ДПН: ДПН больших волокон, ДПН малых волокон, проксимальную моторную нейропатию, острую мононейропатию, туннельные нейропатии¹⁴.

По словам эксперта, среди основных клинических вариантов болевой формы ДПН выделяют полинейропатию, мононейропатию, плексопатию и вегетативные, автономные нейропатии. Эти термины обозначают разные формы поражения периферической нервной системы при СД. Но существует и другая классификация, распределяющая варианты болевой формы ДПН по степени тяжести на легкий, умеренный и тяжелый¹¹. Далее профессор представил наиболее информативные и доступные для применения в рутинной клинической практике методы скрининг-диагностики ДПН. При тестировании тактильной чувствительности часто применяют пробу Семмеса – Вайнштейна, для

¹⁰ Papanas N., Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr. Diab. Rep.* 2012; 12 (4): 376–383.

¹¹ Zuidema X., de Galan B., Brouwer B., et al. Painful diabetic polyneuropathy. *Pain Pract.* 2024; 24 (2): 308–320.

¹² Sima A.A.F. Diabetic neuropathy: pathogenetic background, current and future therapies. *Exp. Rev. Neurother.* 2001; 1 (2): 225–238.

¹³ Jensen T.S., Karlsson P., Gylfadottir S.S., et al. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. *Brain.* 2021; 144 (6): 1632–1645.

¹⁴ Vinik A.I., Nevoret M.-L., Casellini C. The new age of sudomotor function testing: a sensitive and specific biomarker for diagnosis, estimation of severity, monitoring progression, and regression in response to intervention. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2015; 6: 94.



оценки температурной чувствительности – тест Тип-Терм (малодоступен в России). При определении болевой чувствительности у пациентов с СД особое внимание уделяется технике безопасности. При тестировании болевой чувствительности игла должна быть затуплена, чтобы не травмировать кожу. Вибрационную чувствительность рекомендуется проверять градуированным камертоном KaWe. Пациентам также выполняют тест на аллодинию с помощью обычной ватки, выявляя боль при неболевом стимуле, а также тест шести пальцев (Ipswich Touch).

Среди опросников удобным и простым инструментом для скрининга ДПН считается шкала симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS)¹⁵. Для диагностики вида боли, в частности для выявления нейропатической боли у пациентов с СД 2-го типа, используют опросник DN4 из десяти вопросов. Если пациент отвечает положительно на четыре вопроса и более, это может свидетельствовать о нейропатическом характере боли.

Практический опыт показывает, что применение объективных методов диагностики ДПН, в частности электронейромиографии (ЭНМГ), в большинстве случаев необходимо для дифференциальной диагностики, когда нужно исключить другие причины нейропатии (атипичные, смешанные формы, алкогольная, токсическая и др.). По результатам ЭНМГ при ДПН, как правило, выявляется поражение чувствительных и двигательных волокон по типу аксонопатии со значительным снижением амплитуды моторных ответов. Современные методы, постепенно внедряемые в клиническую практику, такие как конфокальная микроскопия роговицы, открывают перспективы для

выявления самых ранних осложнений у пациентов с СД 2-го типа. Сегодня терапия болевой формы ДПН основана на современных представлениях о патофизиологических механизмах ее развития. Алгоритм лечения болевой формы ДПН на первом этапе предусматривает назначение препаратов альфа-липоевой кислоты в дозе 600 мг/сут перорально. Второй этап предполагает применение системной фармакотерапии: антидепрессанта дулоксетина (60–120 мг/сут), антиконвульсантов прегабалина (300–600 мг/сут) и габапентина (до 1800–3600 мг/сут). В специфических случаях за рубежом используют окскарбазепин, клонидин, лакосамид. При сохранении болевого синдрома рекомендованы пластырь с 8%-ным капсаицином или внутривенное введение лидокаина 5–7,5 мг/кг. Опиоиды коротким курсом и нейростимуляция показаны пациентам с рефрактерным течением болевой формы ДПН¹¹.

В арсенале российских врачей имеется отечественный препарат Дулоксетин Канон (ЗАО «Канонфарма продакшн») – современный антидепрессант, выпускаемый в форме кишечнорастворимых капсул в дозах 30 и 60 мг. Дулоксетин Канон показан при болевой форме периферической диабетической нейропатии, а также депрессии, генерализованном тревожном расстройстве, хроническом болевом синдроме скелетно-мышечной системы (в том числе обусловленном фибромиалгией, хроническим болевым синдромом в нижних отделах спины и остеоартрозом коленного сустава). Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 60 мг. Дулоксетин Канон принимают независимо от приема пищи¹⁶. В исследовании, проведенном на базе Мариинской больницы

(Санкт-Петербург), показано, что Дулоксетин Канон полностью биоэквивалентен оригинальному препарату.

Профессор А.П. Рачин подчеркнул, что дулоксетин (Дулоксетин Канон) характеризуется центральным механизмом подавления болевого синдрома. Он ингибирует обратный захват биогенных аминов – серотонина и норадреналина – в ЦНС, усиливает функциональную активность антиноцицептивной системы подавления боли, а также снижает интенсивность и частоту ее возникновения¹⁷.

Далее эксперт поделился опытом применения прегабалина (Прегабалин Канон) при болевой форме ДПН. Он отметил, что старт терапии прегабалином целесообразно начинать с дозы 75 мг/сут в течение первой недели для снижения риска развития седативного эффекта. Затем дозу следует титровать до 300 мг/сут. Критерием эффективности лечения служит снижение интенсивности боли на 40–60%.

Особое внимание эксперт уделил вопросам применения ипидакрина для улучшения функционального состояния нервов и нервной проводимости. Ингибитор холинэстеразы центрального и периферического действия ипидакрин – препарат с доказанной эффективностью в лечении заболеваний периферической нервной системы и ЦНС. Он имеет солидную доказательную базу. Отечественный препарат Ипидакрин Канон применяют при моно- и полинейропатиях, бульбарном параличе и органических поражениях ЦНС, а также в целях лечения и профилактики атонии кишечника. В исследованиях показано, что Ипидакрин Канон (ЗАО «Канонфарма продакшн») восстанавливает нервную ткань за счет увеличения выброса ацетилхолина, повышает скорость прохождения

¹⁵ Рачин А.П., Рачин С.А., Шаров М.Н. и др. Диагностика и ведение диабетической полинейропатии: обновленный алгоритмический подход. Обзор. Коморбидная неврология. 2025; 2 (3): 66–77.

¹⁶ Инструкция к медицинскому применению препарата Дулоксетин Канон капсулы ЛП-002148 от 17 июля 2013 г.

¹⁷ Данилов А.Б. Современные рекомендации и результаты клинических исследований как основа новых возможностей терапии хронической боли с применением дулоксетина. Manage Pain. 2019; 1: 7–14.



XXII Междисциплинарный конгресс с международным участием «Вейновские чтения»

нервного импульса по чувствительным и двигательным нервным волокнам, стимулирует активность процессов ремиелинизации¹⁸. Согласно резолюции Совета экспертов (2025), ипидакрин включен в обновленный алгоритм диагностики и лечения ДПН. Эксперты подчеркнули патогенетическую

обоснованность назначения препаратов с нейропротективным и коанальгетическим действием, в частности ипидакрина, характеризующегося доказанной эффективностью и имеющего правовое основание для применения при ДПН¹⁹. Завершая выступление, профессор А.П. Рачин сравнил мозг

с дирижером, который управляет слаженной работой всего организма. При диабете эта регуляция нарушается и органы начинают «играть вразнобой», что наглядно демонстрирует сложность и системность проблемы болевой ДПН, требующей от врача понимания механизмов болезни.

Комплексный подход к лечению мигрени

О современных методах лечения мигрени рассказала д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, президент Российской общества по изучению головной боли Гюзьяль Рафкатовна ТАБЕЕВА. Она отметила, что современная стратегия лечения мигрени базируется на осознанной необходимости сочетания нескольких подходов. Ключевыми направлениями выступают купирование приступов и их профилактика. Эффективность лечения мигрени определяется комплексом факторов, начиная с верификации диагноза и анализа индивидуальных характеристик пациента (таких как наличие ауры или специфических триггеров) и заканчивая выбором средств для купирования приступов и профилактической терапии. Идеальных стратегий, гарантирующих стопроцентный успех, нет, однако адекватный выбор методов лечения мигрени и профилактики приступов имеет огромное значение для сохранения качества жизни пациентов в отдаленном периоде²⁰.

Основная цель купирования приступов мигрени – снизить уровень дезадаптации пациента. К ключевым параметрам эффективности терапии относят отсутствие головной боли через два часа после приема препарата, восстановление работоспособности, стабильный эффект в последовательных приступах мигрени, а также обучение пациента стратегии самопомощи²¹. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России 2024 г., для лечения мигрени используют препараты с неспецифическим (анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты) и специфическим механизмом действия (триптаны). Все они имеют высокий уровень доказательности, однако дозы этих средств для купирования мигрени часто выше, чем у стандартных обезболивающих²².

Селективные агонисты 5-НТВ/D-рецепторов (триптаны) – препараты с хорошо изученным механизмом действия для специфической терапии приступов мигрени. К настоящему моменту накоплен солидный опыт применения триптанов в лечении приступов мигрени. В мире

существует семь молекул класса триптанов в разных лекарственных формах, характеризующихся различными фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами.

По словам докладчика, при ведении пациентов с мигренью в ряде случаев возникают проблемы выбора способа обезболивания. В соответствии с современными рекомендациями Международного общества головной боли, эффективность триптана определяется способностью купировать полностью два из трех последовательных приступов. Вторая стратегия заключается в соблюдении правила переключения триптанов. Дело в том, что у конкретного пациента один и тот же триптан может быть неэффективен при одном приступе и эффективен при другом. Отсутствие ответа на один триптан не говорит о неэффективности всего класса триптанов. В отсутствие ответа на определенный триптан при трех последовательных приступах мигрени его можно заменить другим. Кроме того, пациент в течение одного приступа может получить преимущество при использовании второй дозы триптана или другого анальгетика²³.

¹⁸ Данилов А.Б., Амелин А.В. Периферические нейропатии с расстройством чувствительности. Нейробиологические аспекты нейродегенерации. *Manage Pain*. 2023; 3: 2–7.

¹⁹ Храмылин В.Н., Давыдов О.С., Яхно Н.Н. и др. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с диабетической полинейропатией. Резолюция Совета экспертов (1 марта 2025). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025; 125 (8): 102–113.

²⁰ Mangrum R., Gerstein M.T., Hall C.J., et al. Priority acute and preventive migraine treatment benefits: results of the Migraine Clinical Outcome Assessment System (MiCOAS) qualitative study of people living with migraine. *Headache*. 2023; 63 (7): 953–964.

²¹ Silberstein S.D. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000; 55 (6): 754–762.

²² Мигрень. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024.

²³ Puledda F., Sacco S., Diener H.-C., et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2024; 44 (8): 3331024241252666.



Клиническая эффективность препаратов класса триптанов в купировании симптомов мигрени продемонстрирована в многочисленных исследованиях. В исследовании с участием 1413 пациентов с мигренью, получавших триптаны, у 32,3% из них на фоне терапии полностью купировались четыре приступа из пяти, у 33,5% – пять из пяти. Показано, что качество жизни и производительность труда значительно ниже у пациентов с мигренью, которые недостаточно отвечают на триптаны. Анализ логистической регрессии выявил связь между недостаточной реакцией на триптаны и факторами, связанными со злоупотреблением лекарственными средствами, неадекватным использованием профилактических мер в отношении приступов мигрени²⁴.

Как показывает статистика, при правильном подборе триптаны демонстрируют блестящую эффективность. Выбор эффективного препарата не только облегчает течение приступов и жизнь пациента, но и снижает риск перехода заболевания в хроническую форму. По словам профессора Г.Р. Табеевой, среди всех триптанов особое место занимает суматриптан, который считается золотым стандартом лечения мигрени. Его эффективность при подкожном введении не удалось превзойти ни одному новому препарату. При появлении на фармацевтическом рынке нового средства для купирования приступов мигрени его эффективность традиционно сравнивают не только с плацебо, но и с суматриптаном, при этом успехом считается результат «не хуже».

Данные метаанализа рандомизированных клинических исследований продемонстрировали

высокую эффективность суматриптана в отношении ключевого параметра – полного регресса головной боли у пациентов, страдающих приступами мигрени²⁵.

В арсенале российских врачей имеется препарат Суматриптан Канон (ЗАО «Канонфарма продакшн»), выпускаемый в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозах 50 и 100 мг. Он входит в перечень лекарственных средств, утвержденных приказом Минздрава России от 24 декабря 2012 г. № 1550н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при мигрени (дифференциальная диагностика и купирование приступа)».

Суматриптан Канон предназначен для купирования приступов мигрени с аурой или без нее. Его отличает разумное сочетание высокого качества и доступной цены. В процессе производства препарата используются субстанции ведущих мировых производителей высокого качества. В исследовании, проведенном на базе ФГУН «Институт токсикологии ФМБА России», показано, что препарат Суматриптан Канон биоэквивалентен оригинальному препарату. Полное совпадение фармакокинетических показателей позволяет данные доказательной базы, накопленные для оригинального суматриптана, экстраполировать на отечественный препарат.

Далее профессор Г.Р. Табеева рассмотрела подходы к профилактической терапии мигрени. Она отметила, что профилактическое лечение является единственной стратегией модификации течения заболевания, позволяет уменьшить частоту приступов и их интенсивность, улучшить

качество жизни пациентов и снизить риск прогрессирования хронической мигрени. Накопленные данные свидетельствуют о том, что почти 40% пациентов только с эпизодической мигренью могли бы получить пользу от начала профилактического лечения, хотя в реальности получают его только 10%. Причины – низкая приверженность пациентов лечению и низкая информированность врачей о принципах использования современных стратегий профилактической терапии. Эти ограничения приводят к несвоевременной помощи пациентам с мигренью^{26, 27}.

При назначении профилактической терапии пациентам с мигренью следует соблюдать правила, касающиеся показаний и выбора препаратов. Ключевые вопросы: кому и когда назначать профилактику?

Перед назначением профилактической терапии необходимо определить уровень дезадаптации и частоту приступов головной боли. Профилактика считается оправданной при выраженной степени дезадаптации и частых мигренозных приступах, низкой эффективности обезболивающих препаратов, купирующих приступы. Выбор лекарственного средства для профилактики мигрени должен быть основан на показателях эффективности, переносимости, подтвержденных в клинических исследованиях. Кроме того, следует учитывать возможность коррекции коморбидных расстройств на фоне лечения. Профилактическая терапия считается эффективной, если частота приступов или количество дней с мигренью снизились по крайней мере на 50% в течение трех месяцев²⁸.

²⁴ Lombard L., Farrar M., Ye W., et al. A global real-world assessment of the impact on health-related quality of life and work productivity of migraine in patients with insufficient versus good response to triptan medication. *J. Headache Pain.* 2020; 21 (1): 41.

²⁵ Ornello R., Caponnetto V., Ahmed E., et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of migraine, summary version. *Cephalalgia.* 2025; 45 (4): 3331024251321500.

²⁶ Ha H., Gonzalez A. Migraine headache prophylaxis. *Am. Fam. Physician.* 2019; 99 (1): 17–24.

²⁷ Bentivegna E., Onan D., Martelletti P. Unmet needs in preventive treatment of migraine. *Neurol. Ther.* 2023; 12 (2): 337–342.

²⁸ Lipton R.B., Bigal M.E., Diamond M., et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology.* 2007; 68 (5): 343–349.

Препараты «Канонфарма продакшн» для терапии различных типов болевого синдрома

Управляйте болью

★ СОВРЕМЕННЫЕ
ГЕНЕРАЦИИ ★

Габапентин Канон

Габапентин



капсулы
◦ 300 мг №30, №50, №90, №100

Дулоксетин Канон

Дулоксетин



капсулы
◦ 30 мг №14 ◦ 60 мг №28

Ипидакрин Канон

Ипидакрин



таблетки
◦ 20 мг №50

Прегабалин Канон

Прегабалин



капсулы
◦ 50 мг №56 ◦ 75 мг №14, №56
◦ 150 мг №14, №56 ◦ 200 мг №56
◦ 300 мг №14, №56

Суматриптан Канон

Суматриптан



таблетки, покрытые пл.об.
◦ 50 мг №2, №10 ◦ 100 мг №2, №10

Топирамат Канон

Топирамат



таблетки, покрытые пл.об.
◦ 25 мг №28 ◦ 50 мг №30
◦ 100 мг №28

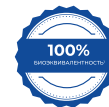
РЕКЛАМА

*Андрей Данилов, Алексей Данилов. Управление болью. Биосоциальный подход, М. 2016



ЗАО «Канонфарма продакшн»
141100, Московская область, г.о. Щёлково,
г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105
Тел.: +7 (495) 740-03-81 www.canonpharma.ru

ДЛЯ ПОДРОБНОЙ
ИНФОРМАЦИИ
ПЕРЕЙДИТЕ
ПО ССЫЛКЕ



NEVALLO3126

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



К препаратам первой линии для профилактики мигрени относят бета-блокаторы (метопролол, пропранолол), антиконвульсанты (топирамат, вальпроевая кислота), моноклональные антитела, а также ботулинический токсин типа А при хронической мигрени. Необходимо отметить, что для профилактического лечения хронической мигрени перечень опций ограничивается тремя средствами с доказанной эффективностью: топираматом, ботулиническим токсином и моноклональными антителами. Топирамат занимает в этом ряду прочные позиции и входит во все ключевые международные и национальные рекомендации по лечению и профилактике мигрени²⁹. В ряде исследований он продемонстрировал хорошее соотношение эффективности и переносимости в качестве профилактической терапии мигрени³⁰.

Докладчик отметила, что в нашей стране доступен отечественный препарат Топирамат Канон (ЗАО «Канонфарма продакшн»), предназначенный для лечения эпилепсии и профилактики приступов мигрени у взрослых. В исследовании, проведенном на базе Научного центра неврологии РАМН (2010), доказана биоэквивалентность препарата Топирамат Канон оригинальному препарату. Доказанная биоэквивалентность препарата Топирамат Канон позволяет полностью использовать схемы титрования, разработанные для оригинального препарата. Лечение рекомендуется начинать с низких доз с последующим увеличением дозы до эффективной. Для профилактики мигрени используется особая схема. На старте терапии применяется доза 25 мг/сут

в течение одной недели, затем дозу увеличивают с однедельным интервалом на 25 мг в сутки. При достижении дозы 50 мг/сут необходимо оценивать динамику частоты приступов головной боли и при неэффективности терапии постепенно наращивать дозу до 100–200 мг/сут. Важно помнить, что дозы препарата Топирамат Канон для профилактики мигрени существенно ниже доз, применяемых при эпилепсии.

Коморбидные заболевания существенно влияют на течение мигрени, способствуя хронизации, увеличению частоты и усилению тяжести приступов. Среди выявленных факторов риска мигрени сопутствующие психиатрические заболевания играют важную роль в ее возникновении и тяжести клинического течения³¹. Наличие коморбидности у пациента негативно влияет на эффективность терапии мигрени и требует комплексного подхода, направленного на устранение как мигрени, так и сопутствующих заболеваний, что в конечном итоге улучшает результаты лечения. Мигрень часто сопровождается расстройствами настроения, особенно депрессией. В свою очередь у пациента с депрессией риск манифестации мигрени существенно возрастает. Взаимосвязь мигрени и депрессии имеет двунаправленный характер и общую патогенетическую основу³².

При выборе метода лечения у пациентов с мигренью и депрессией предпочтение отдается препаратам, воздействующим на оба состояния, например дулоксетину – антидепрессанту с доказанным анальгетическим эффектом. Дулоксетин Канон (ЗАО «Канонфарма продакшн») – отечественный

препарат для лечения депрессии, болевой формы ДПН, генерализованного тревожного расстройства, хронического болевого синдрома скелетно-мышечной системы. Выпускается в двух дозах – 30 и 60 мг, что является важным преимуществом для пациентов с мигренью. Это обеспечивает более гибкий подбор терапии и повышение приверженности лечению за счет лучшей переносимости на начальных этапах. Рекомендуемая доза – 30 мг один раз в сутки независимо от приема пищи.

Подводя итог, профессор Г.Р. Табеева подчеркнула, что комплексный подход к лечению мигрени подразумевает не просто назначение нескольких лекарственных средств, а выверенную стратегию, учитывающую различные аспекты заболевания и индивидуальные особенности пациента.

Заключение

Завершая симпозиум, эксперты сделали вывод, что понимание нейронных кодов боли и индивидуальный подход к каждому пациенту являются ключом к эффективной терапии. В ходе выступлений докладчики неоднократно подчеркивали важность доказательной базы и биоэквивалентности препаратов для лечения боли. Они отметили, что отечественные препараты линейки Канон (Суматриптан Канон, Топирамат Канон, Дулоксетин Канон, Габапентин Канон, Прегабалин Канон) прошли исследования фармакокинетической биоэквивалентности. Это позволяет врачам опираться на международные данные и клинические рекомендации при назначении указанных лекарственных средств. *

²⁹ Özge A., Baykan B., Bıçakçı S., et al. Revolutionizing migraine management: advances and challenges in CGRP-targeted therapies and their clinical implications. *Front Neurol.* 2024; 15: 1402569.

³⁰ Lampl C., MaassenVanDenBrink A., Deligianni C.I., et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *J. Headache Pain.* 2023; 24 (1): 56.

³¹ Viudez-Martínez A., Torregrosa A.B., Navarrete F., García-Gutiérrez M.S. Understanding the biological relationship between migraine and depression. *Biomolecules.* 2024; 14 (2): 163.

³² Yum J., Chu M.K. Unraveling the connections between migraine and psychiatric comorbidities: a narrative review. *Brain Dev.* 2025; 47 (4): 104392.



Континуум когнитивного расстройства: стратегии нейропротекции и нейромодуляции на разных этапах синдрома когнитивных нарушений

Когнитивные расстройства и деменция являются значимыми медико-социальными проблемами в силу широкой распространенности и стойкой инвалидизации пациентов. Принципам адекватной реабилитации постинсультных пациентов, рациональному выбору фармакотерапии для профилактики и лечения постинсультных когнитивных нарушений и депрессии был посвящен симпозиум «Континуум когнитивного расстройства: стратегии нейропротекции и нейромодуляции на разных этапах синдрома когнитивных нарушений», организованный в рамках XXII Междисциплинарного конгресса с международным участием «Вейновские чтения» при поддержке компании «Канонфарма продакшн» (Москва, 9 февраля 2026 г.).

Постинсультные когнитивные расстройства: принципы и особенности проведения физической, нейропсихологической и медикаментозной реабилитации

По мнению председателя Общества реабилитологов Санкт-Петербурга, руководителя многопрофильного Центра медицинской реабилитации, заведующего отделением реабилитации пациентов с нарушением функций центральной нервной системы Городской больницы № 38 им. Н.А. Семашко, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Виталия Владимировича КОВАЛЬЧУКА, мультидисциплинарный принцип ведения пациентов с поражением головного мозга является одним из основных принципов адекватной и эффективной реабилитации данной категории больных. Типичная модель мультидисциплинарной бригады помимо пациента и его родственников включает врача ЛФК, методиста и инструктора ЛФК, медицинскую сестру, психолога, социального работника, врача физической и реабилитационной медицины, логопеда и эрготерапевта.

Участие эрготерапевта имеет большое значение в реабилитации больных, в том числе в успешном восстановлении когнитивных функций у постинсультных пациентов. Важно понимать, что эрготерапия не синоним трудотерапии. Эрготерапия – это не механический, бесцельный труд, а осмысленная деятельность бесполезна, если они не соответствуют задачам, которые ставит перед человеком реальная жизнь. В связи с этим важно развивать и поощрять именно ту деятельность, которая привычна для конкретного пациента, и учить его тому, что действительно ему пригодится в бытовом, социальном и профессиональном аспектах повседневной жизни.

Как известно, когнитивные расстройства (КР) входят в перечень шести основных факторов, препятствующих адекватному восстановлению пациентов. Сегодня инсульт рассматривается и как

фактор риска, и как патоморфологическая причина когнитивных расстройств. По оценкам, до 70% пациентов, перенесших мозговой инсульт, имеют когнитивные нарушения^{1,2}. Не следует недооценивать и роль лакунарных инфарктов в развитии КР. Причинами их возникновения могут быть длительная артериальная гипертензия, микроатероматоз, эмболия, изменения сосудистой стенки. Установлено, что у пациентов, перенесших лакунарный инфаркт, риск развития деменции в два раза выше. Серьезным препятствием на пути к восстановлению пациентов после инсульта является синдром игнорирования (неглект). Данное состояние характеризуется утратой способности воспринимать информацию и отвечать на стимуляцию со стороны, противоположной пораженному полушарию. Мозг пациента как бы блокирует подобные сигналы. Поэтому при одновременной двусторонней стимуляции (тактильной или зрительной) пациент воспринимает раздражение только со здоровой стороны. Однако при односторонней стимуляции реакция может возникать и с пораженной стороны.

¹ Гусев Е.И., Скворцова В.И., Крылов В.В. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации. Неврологический вестник. 2007; XXXIX (1): 128–133.

² Дамулин И.В. Постинсультные двигательные нарушения. Consilium Medicum. 2002; 5 (2): 64–70.



Синдром игнорирования классифицируют на репрезентативный, моторный и сенсорный. Для репрезентативного игнорирования характерны дефицит памяти и нарушение воспроизведения информации (поражение теменной доли), например игнорирование части пространства при описании его по памяти. Моторное игнорирование представляет собой дефицит инициации движения – снижение способности или полная неспособность иницировать движения руками, ногами, туловищем либо глазами в сторону, противоположную очагу поражения. Сенсорное игнорирование проявляется расстройством внимания – невозможностью воспринимать часть пространства, противоположную очагу поражения.

Для выявления синдрома неглекта в распоряжении невролога имеется ряд тестов: тест Альберта на выявление и количественную оценку пространственного игнорирования; тест разделения линии на две равные части (пациент делит пополам лишь правую половину линии, игнорируя левую); тест чтения абзаца из книги (пациент читает только расположенный на правой стороне текст); тест «полупустой» тарелки после приема пищи (пациент съедает расположенную на правой стороне половину порции).

Правила ведения пациента с синдромом неглекта прежде всего предусматривают обращение к пациенту во время общения с ним с пораженной стороны, расположение с пораженной стороны стимулирующих объектов (прикроватная тумбочка, телевизор) и кровати пациента таким образом, чтобы дверь в палату находилась с пораженной стороны.

В целом ведение пациентов с КР включает медикаментозную терапию и медицинскую когнитивную реабилитацию.

Медицинская когнитивная реабилитация пациентов после инсульта, особенно с выраженными КР, осуществляется поэтапно. Так, клиничко-психологическая реабилитация пациентов с нарушениями мышления должна начинаться с тренировки навыков обобщения, сравнения, категоризации, абстрагирования, формирования суждений (выделение общего признака, поиск сходств и различий, составление рассказа по сюжетным картинкам, объяснение основной идеи и др.). Второй этап предусматривает тренировку структурированной информации с развитием навыков анализа сообщений, произвольной регуляцией информационного потока. Чаще всего для тренировки навыка анализа сообщений используется солнечная диаграмма (по J. Haarbauer-Krupa). Клиничко-психологическая реабилитация пациентов с нарушениями памяти предполагает формирование нового алгоритма «поиска в памяти», организацию «подсказывающей, напоминающей» окружающей среды и новых стратегий поведения в этой среде, а также использование общих (неспецифических) принципов восстановительного обучения. При этом важно понимать, что тренировка памяти в корне отличается от тренировки мышц. Такие методы, как механическое запоминание, многократное повторение, зубрежка, использовать не стоит. Задания на озвучивание стихов, цифр имеет смысл применять лишь в том случае, когда пациенту демонстрируется эффективный путь решения когнитивной задачи.

Медикаментозная терапия пациентов с КР и деменцией основана на терапии ингибиторами холинэстеразы и глутаматергическими препаратами. Однако в основе многих неврологических и психиатрических проблем лежит нейродегенерация,

развитию которой традиционные препараты не могут препятствовать. Необходима терапевтическая стратегия, направленная на торможение нейродегенеративных процессов. С этой целью можно использовать нейроцитопротекторы, но далеко не все из них демонстрируют статистически значимый эффект у пациентов с КР.

Необходим нейроцитопротектор, отвечающий трем основным условиям: обеспечение правильной нейропластичности; влияние на кальциевый сигнальный путь; активация волокон locus coeruleus (голубое пятно). Почему так важна активация волокон голубого пятна? Потому что locus coeruleus образует связи со всеми структурами мозга, которые отвечают за когнитивные и психоэмоциональные реакции.

Выполнить эту задачу по силам препарату Винпотропил®, в состав которого входит комбинация винпоцетина и пирацетама. Эффективная комбинация винпоцетина и пирацетама активирует locus coeruleus, влияет на кальциевые сигнальные пути, регулируя фосфодиэстеразу 1, дофаминовый альфа-1-рецептор и CaV2 – потенциал-зависимый кальциевый канал N-типа, что крайне важно при КР. Препарат Винпотропил® достоверно улучшает память и внимание^{3,4}.

Синергический эффект комбинации винпоцетина и пирацетама обусловлен: блокировкой индукции апоптоза, предотвращением гипоксии головного мозга, улучшением кровоснабжения ишемизированных участков (кальциевый сигнальный путь), воздействием на кальциевый сигнальный путь и контролем когнитивных функций (регуляция дофаминергических рецепторов), регуляцией секреции метаболизма, гомеостаза кальция, клеточного цикла

³ Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Морозова Ю.А. Возможности комбинированной терапии пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. Поликлиника. 2017; 2: 73–78.

⁴ Громова О.А., Каклачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Тройственный синергизм этилметилгидроксипиридина сукцината, магния и витамина В6: молекулярные механизмы. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2017; 9 (1): 42–49.

XXII Междисциплинарный конгресс с международным участием
«Вейновские чтения»

и транскрипции генов (сигнальный путь циклического аденозинмонофосфата)⁵. Винпотропил®, в разработке которого принимал участие академик Н.Н. Яхно, по праву можно назвать усиленным ноотропом в удобной форме выпуска – в виде делимой таблетки, содержащей 10 мг винпоцетина и 800 мг пирацетама. Препарат также выпускается в форме капсул (5 мг винпоцетина + 400 мг пирацетама). Винпотропил® производится в соответствии со стандартом GMP из субстанций мировых лидеров, что обеспечивает ему высокое качество. Эффективность, хорошая переносимость и безопасность препарата Винпотропил® подтверждены клиническими исследованиями. Не секрет, что астения, тревожность и другие психоэмоциональные расстройства, развивающиеся у многих пациентов после инсульта, препятствуют адекватному восстановлению на разных этапах реабилитации. В случаях, когда необходимо сочетание стимулирующего и анксиолитического действия, рекомендуется делать выбор в пользу ноотропа с адаптогенным и анксиолитическим действием. Примером тому может служить препарат Мексигон® (этилметилгидроксипиридина сукцинат + пиридоксин), который по праву можно назвать препаратом выбора для терапии пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга и симптомами астении и тревожности. Уникальное сочетание компонентов в одном препарате и синергизм их действия позволяют активировать обменные процессы, особенно при гипоксии, потенцировать анксиолитический эффект,

улучшать метаболизм и кровоснабжение тканей головного мозга, снижать агрегацию тромбоцитов, улучшать микроциркуляцию. Компоненты препарата Мексигон® усиливают действие друг друга^{4,6}. В исследовании профессора А.Н. Боголеповой и соавт. оценивалась эффективность препарата Мексигон® при когнитивных нарушениях на фоне постковидного синдрома. Показано, что при использовании препарата Мексигон® статистически значимо снижаются выраженность и распространенность тревоги и депрессии у пациентов с постковидным синдромом⁷. Препарат Мексигон® выпускается в форме таблеток, содержащих 125 мг этилметилгидроксипиридина сукцината и 10 мг пиридоксина. Спектр показаний к применению препарата Мексигон® весьма обширен и включает дисциркуляторную энцефалопатию, синдром вегетативной дистонии, тревожные расстройства при невротических состояниях, абстинентный синдром, ишемическую болезнь сердца (ИБС), состояние после острой интоксикации антипсихотическими средствами, астенические состояния, воздействия экстремальных (стрессорных) факторов⁸. Препарат назначают по одной таблетке три раза в сутки. Начальная доза – по одной-две таблетки один-два раза в сутки с постепенным повышением дозы. Максимальная суточная доза – шесть таблеток. Курс лечения составляет 2–8 недель. При необходимости курс можно повторить. Мексигон® целесообразно назначать лицам старших возрастных групп для активного долголетия (защита клеток мозга от повреждения, снижение риска инсульта, предупреждение

приступов ИБС, улучшение когнитивных функций), лицам молодого возраста для повышения работоспособности в условиях многозадачности и стрессоустойчивости, пациентам после перенесенных инфекционных заболеваний, в том числе коронавирусной инфекции, а также спортсменам для повышения выносливости и результативности, снижения риска возникновения судорог.

Значимых клинических результатов при сосудистых заболеваниях головного мозга можно достичь с помощью комбинированной терапии препаратами Мексигон® и Винпотропил®. Под руководством профессора А.Н. Боголеповой было проведено исследование эффективности совместного применения препаратов Мексигон® и Винпотропил® 10/800 у пациентов с хронической ишемией головного мозга 1–2-й степени⁹. В первый месяц лечения пациенты получали терапию препаратом Мексигон® по одной таблетке три раза в день, во второй месяц – комбинированную терапию препаратом Мексигон® по одной таблетке три раза в день и препаратом Винпотропил® 10/800 по одной таблетке три раза в день. Результаты исследования продемонстрировали, что взаимодополняющие эффекты препаратов Мексигон® и Винпотропил® обеспечивают более эффективную терапию сосудистых заболеваний головного мозга. Комбинация рекомендована к назначению с ранних стадий развития патологического процесса. Завершая выступление, профессор В.В. Ковальчук перечислил топ-8 активностей, улучшающих когнитивный статус:

⁵ Котова О.В., Акарачкова Е.С. Сосудистые когнитивные нарушения. Роль оригинальной комбинации Винпотропил в их коррекции. Поликлиника. 2017; 3 (спецвыпуск): 17–20.

⁶ Старчина Ю.А., Захаров В.В. Недементные когнитивные нарушения: роль нейрометаболической терапии. Эффективная фармакотерапия. 2017; 31: 8–18.

⁷ Боголепова А.Н., Осинская Н.А., Коваленко Е.А., Махович Е.В. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 13 (4): 88–93.

⁸ Инструкция по медицинскому применению препарата Мексигон®, ЛСР-008177/10 от 10 августа 2010 г. Дата переоформления – 28 января 2022 г.

⁹ Боголепова А.Н., Бурд С.Г., Фрис Я.Е. Возможности использования комбинированной терапии у больных с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118 (8): 33–37.



- 1) изучение иностранных языков;
- 2) разгадывание головоломок;
- 3) использование стратегических игр;
- 4) приобщение к практикам осознанности (система упражнений, основанная на буддийской медитации);
- 5) освоение новых хобби;
- 6) смена паттернов движения;
- 7) занятия необычными видами спорта (скалолазание, серфинг и др.);
- 8) прогулки на велосипеде.

Нейропротективная терапия при ишемическом инсульте: опыт применения препарата Цересил® Канон (цитиколин)

Учитывая выраженность и высокий риск прогрессирования когнитивных нарушений после инсульта, целесообразно использовать препараты с нейропротективным действием. Неслучайно нейропротективная терапия включена в клинические рекомендации Минздрава России по лечению ишемического инсульта (ИИ), транзиторной ишемической атаки (ТИА), а также когнитивных расстройств. На это обратила внимание ассистент кафедры нервных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования к.м.н. Татьяна Максимовна ОСТРОУМОВА. Особый интерес представляет нейропротектор Цересил® Канон с активным веществом цитиколин. Цересил® Канон поддерживает целостность нейронов и препятствует их гибели с первых дней ИИ и черепно-мозговой травмы (ЧМТ)^{10, 11}. Препарат показан пациентам в остром и восстановительном периоде ИИ и ЧМТ, пациентам в восстановительном периоде после геморрагического инсульта, а также пациентам с когнитивными и поведенческими нарушениями.

Установлено, что цитиколин (Цересил® Канон) препятствует избыточному образованию свободных радикалов, способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, улучшает синаптическую передачу, предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. В экспериментальных исследованиях цитиколин снижал активность участвующих в апоптозе нейронов и провоспаление¹².

Одним из важных механизмов действия цитиколина является его влияние на нейровоспаление. Цитиколин модулирует активность микроглии, уменьшает избыточную выработку глутамата, ингибирует активность ядерного фактора каппа В, выработку интерлейкина (ИЛ) 6 и ИЛ-1-бета, благодаря чему имеет преимущество в терапии пациентов с ИИ и КР¹³.

Цересил® Канон (цитиколин) – надежный нейропротектор, который можно назначать с первого дня терапии инсульта или ЧМТ. Цитиколин включен в семь стандартов по лечению больных цереброваскулярными заболеваниями. В остром периоде инсульта Цересил® Канон уменьшает объем поражения ткани головного мозга, улучшает холинергическую передачу, снижает выраженность неврологических симптомов, способствуя сокращению продолжительности

восстановительного периода. Препарат Цересил® Канон имеет четыре формы выпуска (включая раствор 100 мг/мл фасовкой в стики № 10), что расширяет возможности лечения. Полученные в исследованиях *in vitro* и *in vivo* результаты применения цитиколина позволили сделать следующие выводы^{14, 15}:

- 1) цитиколин снижает проницаемость гематоэнцефалического барьера после ишемии и значительно уменьшает объем отека головного мозга;
- 2) препарат усиливает метаболическую активность в головном мозге во время ишемии;
- 3) более высокие дозы цитиколина, а также комбинированное применение цитиколина с альтеплазой заметно уменьшают объем инфаркта головного мозга;
- 4) цитиколин стимулирует ангиогенез, улучшая выживаемость эндотелиальных клеток как в крупных артериях, так и в сосудах микроциркуляторного русла;
- 5) в моделях внутримозгового кровоизлияния на фоне применения препарата заметно уменьшается объем окружающего ишемического повреждения.

Применение цитиколина у пациентов с ишемическим инсультом изучено в большом пуле рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и сравнительных исследований в параллельных группах. Сетевой метаанализ данных 35 исследований эффективности и безопасности

¹⁰ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Цересил® Канон, раствор для приема внутрь. РУ: ЛП-№(008256)-(РГ-РУ) от 24 декабря 2024 г. – бессрочно. Предыдущий РУ: ЛП-004527.

¹¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Цересил® Канон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения. РУ: ЛП-004473 от 26 сентября 2017 г.

¹² Парфенов В.А. Цитиколин в лечении цереброваскулярных заболеваний. URL: <https://velpharm.group/upload/iblock/742/Tsitikolin-v-lechenii-tserebrovaskulyarnykh-zabolevaniyakh.pdf> (дата обращения: 26.03.2026).

¹³ Cavalu S., Saber S., Ramadan A., et al. Unveiling citicoline's mechanisms and clinical relevance in the treatment of neuroinflammatory disorders. *FASEB J.* 2024; 38 (17): e70030.

¹⁴ Yanık T., Yanık B. Current neuroprotective agents in stroke. *Turk. J. Phys. Med. Rehabil.* 2024; 70 (2): 157–163.

¹⁵ Krupinski J., Abudawood M., Matou-Nasri S., et al. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1. *Vasc. Cell.* 2012; 4 (1): 20.



XXII Междисциплинарный конгресс с международным участием «Вейновские чтения»

использования нейропротективной терапии после ИИ продемонстрировал, что применение цитиколина у пациентов с ИИ ассоциировано с благоприятным прогнозом¹⁶.

Аналогичные результаты опубликовали авторы сетевого метаанализа данных 42 рандомизированных клинических исследований (РКИ) (n = 12 210) эффективности нейропротекторной терапии после ИИ. Согласно метаанализу, цитиколин значительно улучшает индекс Бартела через 90 дней применения у пациентов после ИИ по сравнению с плацебо¹⁷.

В исследованиях оценивали эффективность цитиколина в остром периоде ИИ. Проведен систематический обзор и метаанализ десяти двойных плацебо-контролируемых РКИ с участием 4420 пациентов, получавших терапию цитиколином в первые 8–14 часов после ИИ. Согласно метаанализу, применение цитиколина у пациентов с острым ИИ ассоциировано с более высоким уровнем независимости (балл по шкале mRS (Modified Rankin Scale) от 0 до 2)¹⁸.

В международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ICTUS сначала отмечался недостаточно значимый эффект цитиколина у пациентов с острым ИИ, что было обусловлено влиянием тромболитической терапии и значительной гетерогенностью пациентов. Результаты подгруппового анализа исследования ICTUS выявили группы пациентов с более благоприятным эффектом терапии цитиколином.

Речь идет о пациентах в возрасте старше 70 лет (p = 0,001) и пациентах с умеренной степенью тяжести инсульта (NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) < 14; p = 0,021) в отсутствие тромболизиса¹⁹.

В ряде исследований изучали эффективность различных доз цитиколина (500, 1000 и 2000 мг) у пациентов с ИИ. Сетевой метаанализ 13 исследований показал, что использование как 500 мг, так и 2000 мг цитиколина ассоциируется с более низкой смертностью и более высоким индексом Бартела по сравнению с контрольной группой. При этом наименьшая смертность отмечалась при использовании 2000 мг цитиколина²⁰.

В исследовании М.Ю. Максимовой и соавт. оценивали выраженность неврологической симптоматики до и после терапии препаратом Цересил® Канон (цитиколин). В исследовании приняли участие 43 пациента (27 мужчин и 16 женщин; средний возраст – 62 года) с атеротромботическим инсультом после системного тромболизиса. В схему стандартного лечения добавили препарат Цересил® Канон в дозе 2000 мг/сут внутривенно капельно в течение десяти дней, затем в дозе 1000 мг/сут внутрь перорально в течение 45 дней.

По данным исследования, на 56-е сутки в группе терапии препаратом Цересил® Канон регресс по шкале NIHSS составил в среднем 7 баллов по сравнению с 3 баллами в контрольной группе. Согласно анализу неврологического статуса по mRS, к 56-му дню терапии цитиколином

(Цересил® Канон) показателя < 2 баллов достигли 70% пациентов по сравнению с 36,8% пациентов группы контроля. Таким образом, применение препарата Цересил® Канон в составе стандартной терапии способствует положительной динамике функционального статуса²¹.

Цересил® Канон улучшает общий функциональный статус пациентов после перенесенного инсульта и качество жизни, что подтверждено результатами исследований. В исследовании с участием 163 пациентов (средний возраст – 67,5 года), перенесших ИИ, период наблюдения составил два года. Результаты наблюдения показали, что у пациентов, получавших цитиколин после перенесенного ИИ, качество жизни было значительно лучше, чем у пациентов контрольной группы, независимо от возраста (p = 0,041). Отсутствие лечения цитиколином служило предиктором плохого или очень плохого качества жизни²².

Безусловно, качество жизни постинсультных пациентов зависит от наличия или отсутствия когнитивных нарушений. По данным исследования М.В. Путиловой, применение цитиколина (Цересил® Канон) в течение 24 часов от момента появления симптомов инсульта с последующим непрерывным приемом в течение шести месяцев является безопасным и демонстрирует эффективность профилактики развития сосудистых КР после инсульта по сравнению с плацебо при курсовом лечении²³.

¹⁶ Li M., Huo X., Chang Q., et al. Efficacy analysis of neuroprotective drugs in patients with acute ischemic stroke based on network meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2024; 15: 1475021.

¹⁷ Wang Y., Li M., Jiang Y., Ji Q. Comparative efficacy of neuroprotective agents for improving neurological function and prognosis in acute ischemic stroke: a network meta-analysis. *Front. Neurosci.* 2025; 18: 1530987.

¹⁸ Secades J.J., Alvarez-Sabín J., Castillo J., et al. Citicoline for acute ischemic stroke: a systematic review and formal meta-analysis of randomized, double-blind, and placebo-controlled trials. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2016; 25 (8): 1984–1996.

¹⁹ Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Castillo J., et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet.* 2012; 380 (9839): 349–357.

²⁰ Zhao X., Huo X., Meng Y., et al. The efficacy of different doses of citicoline in improving the prognosis of patients with acute ischemic stroke based on network meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2025; 16: 1529647.

²¹ Максимова М.Ю., Айрапетова А.С. Нейропротекционная терапия при атеротромботическом инсульте. *Медицинский совет.* 2025; 19 (12): 14–20.

²² Alvarez-Sabín J., Santamarina E., Maisterra O., et al. Long-term treatment with citicoline prevents cognitive decline and predicts a better quality of life after a first ischemic stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (3): 390.

²³ Путилова М.В. Цитиколин в коррекции сосудистых когнитивных нарушений и профилактике сосудистой деменции после инсульта. *Лечащий врач.* 2011; 11.



Установлено, что цитиколин улучшает качество жизни пациентов, перенесших ИИ, в том числе за счет положительного влияния на состояние когнитивных функций. В исследовании J. Alvarez-Sabín и соавт. у пациентов, получавших цитиколин, отмечалось значительное улучшение когнитивных функций на протяжении всего периода наблюдения ($p = 0,005$). В итоге у пациентов с когнитивными нарушениями качество жизни через два года после ИИ было ниже, чем у пациентов без таких нарушений²².

В отечественных клинических рекомендациях по ИИ и ТИА цитиколин занимает особое место. Взрослым пациентам с ИИ рекомендуется назначение цитиколина для улучшения функционального исхода. Уровень убедительности рекомендаций –

А (уровень достоверности доказательств – 1).

Препарат Цересил® Канон (цитиколин), демонстрирующий статистически значимое снижение выраженности КР, рекомендуется пациентам любых возрастных групп с целью улучшения функционального исхода^{24, 25}. Препарат эффективен при лечении когнитивных, чувствительных и двигательных нарушений как сосудистой, так и дегенеративной этиологии. Цересил® Канон улучшает память, эмоциональную лабильность, повышает способность к выполнению повседневных действий, самообслуживанию.

Резюмируя сказанное, Т.М. Остроумова констатировала, что Цересил® Канон – надежный нейропротектор с первого дня терапии ИИ и ЧМТ с подтвержденной эффективностью

и безопасностью у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. На фоне применения препарата отмечается статистически значимое восстановление когнитивного статуса и аффективной сферы. Эффективность полного курса терапии, согласно субъективной оценке пациентов, – 81,8%^{10, 11, 24}.

Препарат Цересил® Канон выпускается в ампулах и в виде раствора для приема внутрь, что делает возможным проведение ступенчатой терапии. Цересил® Канон назначают по одной ампуле (1000 мг) каждые 12 часов внутривенно капельно или внутримышечно с первых суток развития ИИ или ЧМТ; с пятого дня терапии возможен переход на препарат в форме раствора для приема внутрь по 500–2000 мг один-два раза в день. Курс лечения – не менее шести недель.

Ведение пациентов с деменцией: индивидуализированный подход к современной фармакотерапии

Президент Общероссийской общественной организации «Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии» д.м.н., профессор Андрей Петрович РАЧИН продемонстрировал модель пациента с неуточненной деменцией на примере героя трагедии У. Шекспира «Король Лир».

С клинической точки зрения у короля Лира можно выделить несколько характерных симптомов-комплексов.

- классические когнитивные нарушения: расстройства суждения и критики, снижение способности к рациональному анализу, эмоциональная лабильность, искажение социального восприятия;
- острое стрессовое расстройство: дезориентация, фрагментированное мышление, идеи преследования, речевые нарушения. Данное состояние можно трактовать как делирий, спровоцированный

стрессом, депривацией и возрастными изменениями;

- аффективная симптоматика: депрессия, чувство вины, риск суицидального поведения;
- катастрофическая социальная изоляция: утрата социальной роли, разрушение значимых отношений (модель старческой уязвимости);
- психопатология власти и нарциссической травмы: зависимость от внешнего подтверждения любви, дестабилизация психики после крушения грандиозного «Я».

В целом фразы и поступки главного героя пьесы свидетельствуют о наличии у него лобной дисфункции, легкой деменции или делирия, нарушений когнитивной целостности. Указанные симптомы вполне укладываются в рамки диагноза «деменция неуточненная». Вероятный неврологический диагноз у короля Лира по Международной

классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) может соответствовать не только коду болезни Альцгеймера (БА), поскольку наиболее близок к сенильной деменции смешанного типа.

По словам эксперта, специалисту важно понимать, какую деменцию он лечит: БА (деменция альцгеймеровского типа), сосудистую деменцию, смешанную деменцию, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви или сенильную деменцию, которая не укладывается в клинические критерии БА. Во всех случаях деменция остается ключевым понятием. Но при выборе терапевтических подходов следует определить, является ли данный вид деменции изолированным когнитивным расстройством или когнитивным расстройством с нейропсихиатрической коморбидностью в виде тревоги, депрессии и психоза.

В отечественных клинических рекомендациях по лечению КР у лиц пожилого и старческого возраста деменция рассматривается как нейропсихиатрический синдром,

²⁴ Боголепова А.Н., Бурд С.Г., Лебедева А.В., Коваленко Е.А. Опыт применения цитиколина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020; 12 (4): 43–48.

²⁵ Сосудистые когнитивные расстройства, включая постинсультные нарушения. Алгоритмы диагностики и лечения. Терапия. 2023; 9 (4S): 228–260.

XXII Междисциплинарный конгресс с международным участием
«Вейновские чтения»

в основе которого лежит приобретенное длительное (более шести месяцев), клинически значимое КР в виде тяжелых когнитивных нарушений, обуславливающее социально-бытовую и профессиональную дезадаптацию, утрату привычного функционирования различной степени тяжести.

По оценкам, в мире насчитывается около 50 млн больных деменцией; к 2030 г. их количество может возрасти до 82 млн, а к 2050 г. – до 152 млн. Среди причин деменции пальму первенства удерживает БА, на долю которой приходится 60%^{26,27}. «Именно поэтому все наши усилия направлены на ведение данной категории пациентов», – уточнил профессор А.П. Рачин.

Безусловно, заслуга немецкого психиатра А. Альцгеймера заключается в том, что он провел дифференциальную диагностику между мозгом пациента с дегенеративным заболеванием и мозгом пациента с сосудистыми заболеваниями. Основываясь на результатах собственных фундаментальных исследований, он описал принципиальные различия между слабоумием сосудистого и нейродегенеративного генеза.

До настоящего времени не ослабевает научный интерес к этой патологии. В научной базе данных PubMed БА посвящено свыше 247 тыс. публикаций. Ассоциация Альцгеймера рассматривает БА как разновидность деменции, которая влияет на память, мышление, поведение.

Клиника Мейо (Mayo Clinic) определяет БА как прогрессирующее неврологическое заболевание, причиной которого являются атрофия и гибель нейронов головного мозга. Многие ученые склонны считать БА генетически детерминированным

заболеванием, обусловленным отложением в веществе головного мозга амилоидного белка – токсичного соединения, состоящего из 42 аминокислот и вызывающего гибель нервных клеток и гиперфосфорилирование тау-белка. Это послужило основанием для разработки подходов к терапии таупатий.

В то же время БА рассматривается как вариант нейровоспаления, важнейшим звеном которого является образование инфламмосомы. Возможно, таргетные препараты, которые будут воздействовать на нейровоспаление, индуцированное инфламмосомой, смогут занять свою нишу в схеме лечения данного состояния.

В ряде научных публикаций описан общий патофизиологический механизм развития БА и сахарного диабета (СД) 2-го типа. Показано, что БА и СД 2-го типа связаны резистентностью к инсулину, нейровоспалением, окислительным стрессом, конечными продуктами гликозилирования, митохондриальной дисфункцией и метаболическим синдромом. Бета-амилоид и тау-белок могут накапливаться в мозге при СД 2-го типа и БА. Таким образом, был сделан вывод, что БА – нейрометаболическое заболевание, вызванное резистентностью к инсулину в головном мозге, что позволяет рассматривать БА как диабет 3-го типа²⁸. Результаты исследований послужили основанием для применения высоких доз метформина при БА.

Появляется все больше доказательств о роли кишечного микробиома в патогенезе БА, в том числе о его влиянии на синаптическую дисфункцию и нейровоспаление, которые приводят к нарушению когнитивных функций²⁹.

Установлено, что ряд биологически активных добавок, содержащих молочнокислые бактерии, влияют на уменьшение степени прогрессирования БА.

Анализируя классификационный подход, эксперт отметил, что в рамках МКБ-10 БА рассматривается без деменции. Согласно МКБ 11-го пересмотра, пациент с тяжелыми когнитивными расстройствами и деменцией должен наблюдаться у врача-психиатра.

Сегодня основные терапевтические подходы разработаны в основном для БА, в связи с чем во всех инструкциях по применению соответствующих препаратов указана БА.

Целью лечения БА на этапе деменции является уменьшение выраженности КР, нарушений повседневной активности и сопутствующей нейропсихиатрической коморбидности (депрессия, апатия, бред, галлюцинации, нарушение сна и др.). Лечение должно включать лекарственные и нелекарственные методы.

Прогрессирование когнитивных нарушений, а также возникновение эпизодов психоза, агрессивности или ажитации требуют индивидуализированного и мультимодального подхода к терапии пациентов с БА. Рекомендуются проведение тщательной оценки психического и неврологического статуса пациента, а также своевременное выявление и лечение сопутствующей соматической патологии.

В лечении БА основной акцент делается на применении препаратов, улучшающих обмен центрального ацетилхолина, ингибирующих NMDA-рецепторы и воздействующих на кальциевые каналы.

На этапе деменции лечение БА должно включать три компонента: базисную (для снижения выраженности

²⁶ Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2019; 15 (3): 321–387.

²⁷ Программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста. Методические рекомендации / под ред. О.Н. Качековой. М.: Прометей, 2019.

²⁸ Michailidis M., Moraitou D., Tata D.A., et al. Alzheimer's disease as type 3 diabetes: common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (5): 2687.

²⁹ Bairamian D., Sha S., Rolhion N., et al. Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: a focus on Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 2022; 17 (1): 19.



когнитивных нарушений и возможного замедления прогрессирования заболевания), адъювантную (для усиления положительных эффектов базисной) и симптоматическую терапию (для коррекции сопутствующей нейропсихиатрической симптоматики).

Основой фармакотерапии большинства нозологических форм когнитивных расстройств, достигающих степени деменции, являются базисные антидементные препараты. К ним относятся ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и мемантин (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 1). Главный механизм действия антихолинэстеразных средств (АХЭС) заключается в коррекции нейротрансмиттерного дисбаланса, увеличении интрасинаптического содержания ацетилхолина в головном мозге путем подавления активности ферментов, участвующих в его метаболизме.

Среди препаратов базисной терапии донепезил по праву считается препаратом номер один при БА. Его эффективность и безопасность подтверждены результатами 447 РКИ, ему посвящено свыше 3,5 тыс. публикаций в PubMed^{30,31}.

В распоряжении специалистов имеется отечественный дженерик Донепезил Канон (ЗАО «Канон-фарма продакшн»), который показан для лечения деменции альцгеймеровского типа легкой и средней

степени тяжести³². В открытом рандомизированном перекрестном двухэтапном исследовании Донепезил Канон продемонстрировал полную биоэквивалентность оригинальному препарату. Донепезил Канон назначают в начальной дозе 5 мг один раз в сутки в течение 4–6 недель, чтобы определить клинический эффект терапии. Через месяц дозу можно увеличить до 10 мг/сут.

Мемантин – единственный представитель препаратов для лечения деменции, в основе действия которого лежит селективное блокирование NMDA-рецепторов. Это первый препарат не из группы АХЭС, применение которого ассоциировано с регрессом и замедлением когнитивного и функционального снижения у пациентов с БА (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 1). Эффективность и безопасность мемантина подтверждены результатами 177 РКИ, ему посвящено порядка 2,3 тыс. публикаций в PubMed^{33,34}. Доказано, что мемантин влияет на коморбидную нейропсихиатрическую составляющую, способствует достоверному увеличению повседневной активности^{35,36}.

В исследовании отечественный дженерик Мемантин Канон продемонстрировал полную биоэквивалентность оригинальному препарату. Мемантин Канон выпускается в форме таблеток в разных дозах, что позволяет реализовать

персонализированный подход к терапии деменции альцгеймеровского типа умеренной и тяжелой степени³⁷. Препарат Мемантин Канон применяют один раз в сутки по следующей схеме: первая неделя – 5 мг/сут, вторая неделя – 10 мг/сут, третья – 15 мг/сут, с четвертой недели – 20 мг/сут. Поддерживающую терапию можно продолжать неопределенно долго при наличии положительного эффекта и хорошей переносимости препарата.

Профессор А.П. Рачин отметил, что в действующих клинических рекомендациях обоснована целесообразность применения ипидакрина – ингибитора холинэстеразы центрального и периферического действия. В небольшом РКИ у пациентов с легкой и умеренной деменцией альцгеймеровского типа на фоне ограниченной по продолжительности (70 суток) терапии ипидакрином были продемонстрированы положительные дозозависимые эффекты в отношении выраженности когнитивных нарушений. В PubMed ипидакрину посвящено 34 публикации.

Отечественный препарат Ипидакрин Канон биоэквивалентен оригинальному и показан к применению при моно- и полинейропатиях, бульбарном параличе, а также в восстановительном периоде органических поражений центральной нервной системы, сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями³⁸. *

³⁰ Birks J.S., Harvey R.J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 6 (6): CD001190.

³¹ Govind N. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Br. J. Community Nurs.* 2020; 25 (3): 148–149.

³² Инструкция по медицинскому применению препарата Донепезил Канон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг № 28 ЛП-№(002957)-(РГ-РУ)-070823 от 7 августа 2023 г.

³³ Reisberg B., Doody R., Stöfler A., et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (14): 1333–1341.

³⁴ Wilcock G., Möbius H.J., Stöfler A.; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002; 17 (6): 297–305.

³⁵ Gauthier S., Loft H., Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2008; 23 (5): 537–545.

³⁶ Winblad B., Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 1999; 14 (2): 135–146.

³⁷ Инструкция по медицинскому применению препарата Мемантин Канон, набор таблеток 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг № 28. ЛП-004067 от 10 января 2017 г. Дата переоформления – 26 апреля 2022 г.

³⁸ Инструкция по медицинскому применению препарата Ипидакрин Канон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ЛП-№(002723)-(РГ-РУ) от 10 июля 2023 г.

КАНОН В НЕВРОЛОГИИ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КОГНИТИВНЫХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ



Уникальная комбинация¹

▶ Винпотропил®

Винпоцетин + пирацетам

Синергия для улучшения кровотока и метаболизма при сосудистых когнитивных нарушениях*



▶ Цересил® Канон

Цитиколин

Надёжный нейропротектор с первых дней терапии ишемического инсульта и черепно-мозговых травм²



▶ Холитилин®

Холина альфосцерат

Патогенетическая терапия когнитивных нарушений при холинергическом дефиците^{3,4}



Новинка

▶ Ницерголин Канон

Ницерголин

α-1-адреноблокада и нейромедиаторная коррекция при сосудистых когнитивных нарушениях⁸



Синергия ЭМГПС** и витамина В6

▶ Мексив 6®

Этилметилгидроксипиридина суццинат+пиридоксин

Антиоксидантная защита и нейромедиаторный баланс при ДЭП***, вегетативной дисфункции и стрессе^{6,7}



▶ Фонтурацетам Канон

Фонтурацетам

Активация когнитивных и поведенческих функций при астеническом синдроме⁵

С полной инструкцией по препаратам можно ознакомиться на сайте canonpharma.ru в разделе "Продукты". 1. Инструкция по применению препарата Винпотропил, ЛП-№(006074)-(PF-RU) от 27.05.2025; ЛП-№(006036)-(PF-RU) от 09.06.2025. 2. Боголепова А.Н., Бурд С.Г. с соавт. Опыт применения цитиколина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2020; 12(4), 43-48. 3. Остроумова Т.М., Захаров В.В. Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста, страдающие артериальной гипертензией, Эффективная фармакотерапия, 23/2020. 4. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/617_5. 5. Инструкция по применению препарата Фонтурацетам Канон ЛП-№(006826)-(PF-RU) от 06.12.2024. 6. Громова О.А. с соавт. Тройственный синергизм этилметилгидроксипиридина суццината, магния и витамина В6: молекулярные механизмы, Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1): 42-49. 7. Камчатнов П.Р. и соавт. Больной с хронической цереброваскулярной патологией на амбулаторном приеме, Поликлиника 2/2018. 8. Инструкция по применению препарата Ницерголин Канон ЛП-№(012091)-(PF-RU) от 13.10.2025. *Включая ДЭП, постинсультные и посттравматические нарушения. **ЭМГПС - этилметилгидроксипиридина суццинат. ***ДЭП - дисциркуляторная энцефалопатия. Реклама



ЗАО «Канонфарма продакшн»
141100, Московская область, г.о. Щёлково,
г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105
Тел.: +7 (495) 740-03-81 www.canonpharma.ru



Для подробной информации перейдите по ссылке



NEVAL12226

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

МОСКВА

17 ИЮНЯ
2026



2-Я НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПОЛИМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ В ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГА, ДИАБЕТОЛОГА И ТЕРАПЕВТА

Баллы НМО. Диалог с ведущими спикерами.
Разбор клинических случаев. Клинические рекомендации.
Выставка, кофе-брейк

Ждем вас по адресу

Москва, ул. Кожевническая, д. 4, отель «Гленвер Гарден»

Участие для врачей бесплатное, регистрация обязательна

Подробнее: www.tvmedexpert.ru