

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
ФАРМАКО

ISSN 2307-3586 (Print)
ISSN 3033-6236 (Online)

ТЕРАПИЯ

№

23

ТОМ 22
2026



НЕВРОЛОГИЯ
И ПСИХИАТРИЯ № 3

Тема номера
«Детская неврология»



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

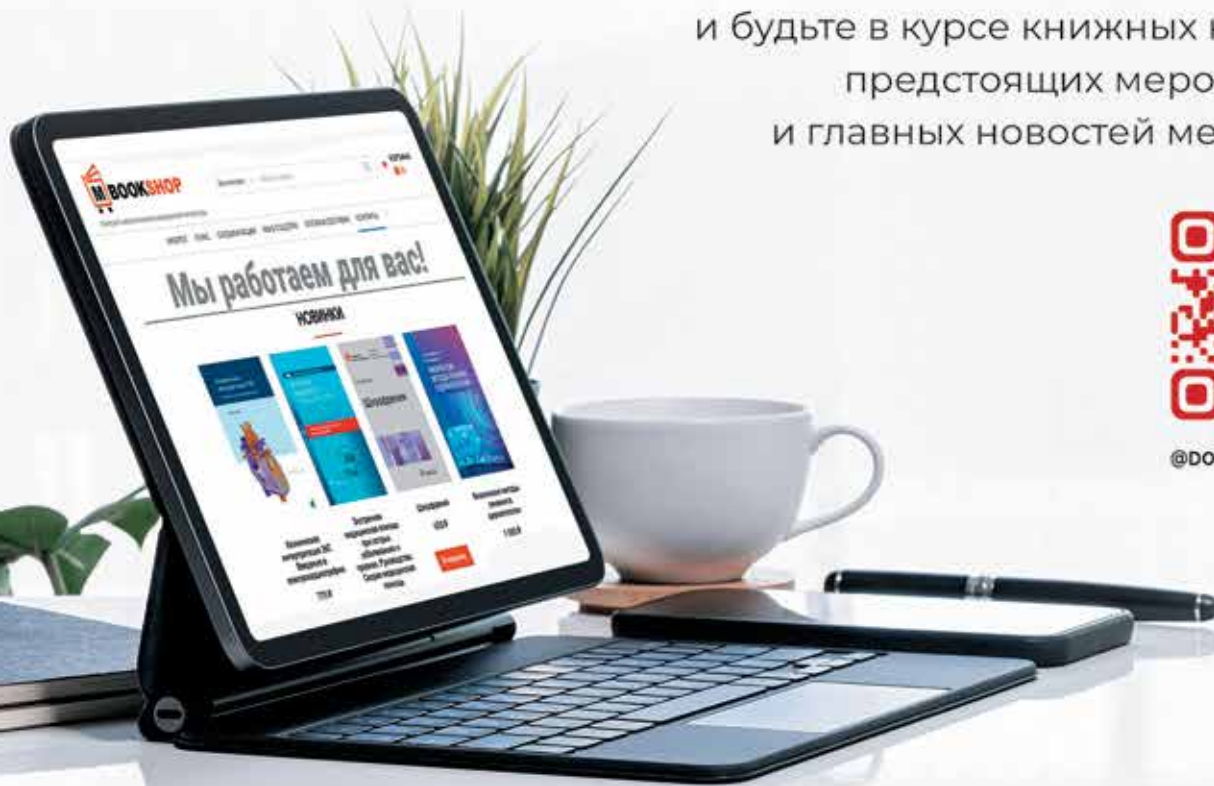


Весь ассортимент
профессиональной литературы
для врачей



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ НА НАШ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ

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



@DOCTOR_NAVIGATOR

Эффективная фармакотерапия. 2026.
Том 22. № 23.
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)

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, профессор, д.м.н. (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, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2026.
Volume 22. Issue 23.
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)

Editorial Board

Yuriy G. ALYAEV (Editor-in-Chief),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (Executive Editor), MD, PhD (Moscow)
Fai 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. KNYAZEY, 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, MD, 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. СМЕРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.С. ТАТАУРШИКОВА, 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. БЕЛМЕР, 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. ЛИЩУК,
О.М. МАСЛЕННИКОВА, Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ,
О.Д. ОСТРОУМОВА, А.Ш. РЕВИШВИЛИ, А.С. РЯЗАНОВ,
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)
Vasilii 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. OGGLY ALEKPEROV,
B.G. ALEKYAN, Yu.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, S.V. VILLEVALDE,
M.I. VOEVOVA, Ya.L. GABINSKIY, E.N.E. GALAL, M.G. GLEZER,
Yu.I. GRINSHTSTEIN, 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, A.S. RYAZANOV,
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. NEZNANOV,
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, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Ж.Б. ПОНЕЖЕВА,
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

Ophtalmology

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. ANTSEFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, E.L. NASONOV, A.A. NELAIEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, E.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, Zh.B. PONEZHEVA,
N.V. SKRIPCHENKO, A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHERMERIS

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 Л.Г. ХАЧАТРЯН: «Относитесь к пациентам хотя бы как к дальним родственникам, не будьте равнодушными» 6

Тема номера «Детская неврология»

- И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ
Расстройства нейроразвития: подходы к диагностике и терапии 8
- Л.Г. ХАЧАТРЯН, Т.Е. АРЕЯН, Т.С. КАМИНСКАЯ, К.А. КАЗАКОВА, Е.Н. ТЮРИНА, Д.Е. ВАДИЯН
Уровень витамина D и лактата у детей с расстройствами аутистического спектра: клиничко-метаболические ассоциации и динамика на фоне коррекции 18
- Е.В. КАСАНАВЕ, Л.Г. ХАЧАТРЯН, Н.И. ВАСИЛЬЧЕНКО
Современные представления о состоянии желудочно-кишечного тракта у детей с расстройствами аутистического спектра 24
- И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, В.С. ПЕРШИН, Е.С. ЧЕРНЫШЕВА, Н.А. МАСЛОВА, Д.А. КАЗЕМБЕКОВА
Синдром истощения митохондриальной ДНК, тип 6 (MPV17-ассоциированный): атипичный нейродегенеративный фенотип с подростковым дебютом и отсутствием печеночной недостаточности 32
- Е.В. ЛЕВИТИНА, Д.М. ХАЙРЕТДИНОВА, А.В. МОКИНА, В.А. ЗМАНОВСКАЯ
Дефицит тиамина у детей: непростые диагностические решения 40
- Л.Г. ХАЧАТРЯН, Т.С. КАМИНСКАЯ, К.А. КАЗАКОВА, Е.В. КАСАНАВЕ, Т.Е. АРЕЯН, Ю.Н. ГУРИНОВИЧ, В.С. ПЕРШИН, Е.В. ГРАБЧАК
Оценка эффективности ацетиламиноянтарной кислоты у детей с задержкой психоречевого развития 46
- Т.С. КАМИНСКАЯ, Л.Г. ХАЧАТРЯН, Г.С. ГОЛОСНАЯ, Е.В. ГРАБЧАК, Е.Н. ТЮРИНА
Дифференцированный подход к аппаратной коррекции детей с задержкой психоречевого развития 56
- Г.С. ГОЛОСНАЯ, Д.А. ХОЛИЧЕВ, О.Н. КРАСНОРУЦКАЯ, К.А. КАЗАКОВА, Т.Е. АРЕЯН
Содержание некоторых провоспалительных цитокинов у доношенных новорожденных, перенесших острую асфиксию в родах 62
- И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, Н.А. МАСЛОВА, К.А. СУЛЕВА
Ботулинотерапия мигрени у детей и подростков 66
- Л.Г. ГЕЙБАТОВА, З.Р. УМАХАНОВА, К.А. МАГОМЕДОВА, П.Н. ВЛАСОВ
Болезнь Хартнупа: вариант клинического течения 72
- Л.Г. ГЕЙБАТОВА, З.Р. УМАХАНОВА
Структура эпилептических синдромов у детей в Республике Дагестан 80

Клинические исследования

- Н.А. ХРИПУШИН, Г.С. ГОЛОСНАЯ, Н.А. ЕРМОЛЕНКО, О.Н. КРАСНОРУЦКАЯ
Влияние микробиоты кишечника на продолжительность госпитализации пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения 88

Клиническая эффективность

- О.А. ШАВЛОВСКАЯ
Возможность коррекции препаратом Нейпилепт когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа 94

Медицинский форум

- Сломанный навигатор после бури: от патофизиологии к клиническим исходам черепно-мозговой травмы 100
- Инсульт после инсульта: от естественного течения к управляемому восстановлению – роль нейропротекции в формировании реабилитационного потенциала 110

Contents

People. Events. Dates

Professor L.G. KHACHATRYAN: 'Treat Patients at Least as If They Were Distant Relatives – Do Not Be Indifferent'

Subject of Issue 'Pediatric Neurology'

- I.S. PREOBRAZHENS KAYA
Neurodevelopmental Disorders: Approaches to Diagnosis and Therapy
L.G. KHACHATRYAN, T.E. AREYAN, T.S. KAMINSKAYA, K.A. KAZAKOVA, E.N. TYURINA, D.E. VADIYAN
Vitamin D and Lactate Levels in Children with Autism Spectrum Disorders: Clinical and Metabolic Associations and Changes During Correction
- E.V. KASANA VE, L.G. KHACHATRYAN, N.I. VASILCHENKO
Current Concepts of Gastrointestinal Status in Children with Autism Spectrum Disorders
- I.S. PREOBRAZHENS KAYA, V.S. PERSHIN, E.S. CHERNYSHEVA, N.A. MASLOVA, D.A. KAZEMBEKOVA
Mitochondrial DNA Depletion Syndrome, Type 6 (MPV17-Associated): an Atypical Neurodegenerative Phenotype with Adolescent Onset and Absence of Hepatic Failure
- E.V. LEVITINA, D.M. KHAIRETDINOVA, A.V. MOKINA, V.A. ZMANOVSKAYA
Thiamine Deficiency in Children: Challenging Diagnostic Decisions
- L.G. KHACHATRYAN, T.S. KAMINSKAYA, K.A. KAZAKOVA, E.V. KASANA VE, T.E. AREYAN, Yu.N. GURINOVICH, V.S. PERSHIN, E.V. GRABCHAK
Evaluation of Acetylaminosuccinic Acid Effectiveness in Children with Developmental Speech and Language Delay
- T.S. KAMINSKAYA, L.G. KHACHATRYAN, G.S. GOLOS NAYA, E.V. GRABCHAK, E.N. TYURINA
Differentiated Approach to Device-Based Correction in Children with Delayed Speech and Language Development
- G.S. GOLOS NAYA, D.A. KHOLICHEV, O.N. KRASNORUTSKAYA, K.A. KAZAKOVA, T.E. AREYAN
Levels of Certain Pro-Inflammatory Cytokines in Term Neonates Who Suffered Acute Birth Asphyxia
- I.S. PREOBRAZHENS KAYA, N.A. MASLOVA, K.A. SULEVA
Botulinum Toxin Therapy for Migraine in Children and Adolescents
- L.G. GEYBATOVA, Z.R. UMAKHANOVA, K.A. MAGOMEDOVA, P.N. VLASOV
Hartnup's Disease: a Variant of the Clinical Course
- L.G. GEYBATOVA, Z.R. UMAKHANOVA
The Structure of Epileptic Syndromes in Children in the Republic of Dagestan

Clinical Studies

- N.A. KHRIPUSHIN, G.S. GOLOS NAYA, N.A. ERMOLENKO, O.N. KRASNORUTSKAYA
The Influence of Gut Microbiota on the Length of Hospitalization in Patients with Acute Cerebrovascular Accident

Clinical Efficacy

- O.A. SHAVLOVSKAYA
The Possibility Using Neipilept of Correcting Cognitive Disorders in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Medical Forum

- A Broken Navigator after a Storm: from Pathophysiology to Clinical Outcomes of Traumatic Brain Injury
- Stroke after Stroke: from Natural Progression to Controlled Recovery – the Role of Neuroprotection in Shaping Rehabilitation Potential

нимесулид **Нимесил**[®] таблетки шипучие



➤ **Первый на российском
рынке нимесулид
в форме шипучих таблеток^{1,2}**

➤ **Выраженное
противовоспалительное
и обезболивающее действие³**

➤ **По 100 мг нимесулида
2 раза в сутки после еды⁴**

➤ **Максимальная продолжительность
курса лечения препаратом
Нимесил 15 дней⁴**

1. <https://rsls.rosmindzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=b5TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1,2,3,4,5,6,7,8&pageSize=10&order=R>
eRegistered&orderType=desc&pageNum=1&token=27b9aeb1-b476-461a-8a66-c80c8f8d926e (дата последнего обращения 08.09.2025) 2. По данным AlphaRM. MAT/07/2025 (данные
актуальны на 08.09.2025). 3. Rainsford, K.D. "Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide." Inflammopharmacology vol. 14,3-4
(2006): 120-37. doi:10.1007/s10787-006-1505-9. 4. Общая характеристика лекарственного препарата Нимесил® таблетки шипучие.

Базовая информация по медицинскому применению лекарственного препарата Нимесил®, таблетки шипучие от 16.05.2025

Показания к применению: препарат Нимесил® показан к применению у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет. Терапия острой боли: посттравматической и послеоперационной, сопровождающейся воспалением; при воспалительных и дегенеративных заболеваниях костно-мышечной системы, таких как дорсопатии, сопровождающихся болевым синдромом различной локализации (шейный, грудной, поясничный, крестцовый отделы позвоночника); при болевом синдроме в нижней части спины и/или области поясницы; при болевом синдроме, связанном с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в том числе тендинитами, бурситами; при ушибах, растяжениях связок и вывихах суставов; при боли во время менструаций; при зубной боли. Симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом (препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; на прогрессирование заболевания не влияет). Нимесулид рекомендуется для терапии в качестве препарата второй линии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду и/или к любому из вспомогательных веществ; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе в анамнезе; гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью (например, с другими НПВП); хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; период после аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; подозрение на острую хирургическую патологию; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, в том числе связанные с предшествующей терапией НПВП; цереброваскулярные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения или заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин); прогрессирующее заболевание почек; подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность, активное заболевание печени; алкоголизм; наркотическая зависимость; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 12 лет. **Способ применения и дозы.** Способ применения: внутрь. Таблетку растворить в стакане воды комнатной температуры (образуется суспензия белого или бледно-желтого цвета), полученную суспензию необходимо употребить сразу после приготовления. Приготовленный раствор хранения не подлежит. Режим дозирования: взрослым назначают по 100 мг нимесулида 2 раза в сутки после еды. Пациенты пожилого возраста: снижать суточную дозу нет необходимости. Применение препарата Нимесил® у детей в возрасте от 0 до 12 лет противопоказано. Режим дозирования у подростков от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 200 мг. Следует назначать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом лечения. Максимальная продолжительность курса лечения препаратом – 15 дней. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес: AE-BC-RU@berlin-chemie.com, RU_NIM-01-2025 v1-print Одобрено 09.09.2025.



Реклама

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, г. Москва,
Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: +7 (495) 785-01-00, факс: +7 (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru

Ознакомьтесь с полной информацией
о лекарственном препарате,
используя QR-код



Профессор Л.Г. ХАЧАТРЯН: «Относитесь к пациентам хотя бы как к дальним родственникам, не будьте равнодушными»

Что важнее в детской неврологии – протоколы или клинический опыт? Какие маски заболеваний чаще всего вводят врачей в заблуждение? Как эпигенетические факторы меняют траекторию созревания мозга и можно ли на них повлиять? На эти и другие вопросы отвечает Лусине Грачиговна ХАЧАТРЯН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской неврологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.



– Что в детской неврологии важнее при постановке диагноза – строгие протоколы или клинический опыт и интуиция?

– Одно другому не противоречит: диагноз начинается с четкого алгоритма, но далее включаются опыт и интуиция.

– С какими масками заболеваний (когда неврологическая патология имитирует другие болезни) вы чаще всего сталкиваетесь?

– Как правило, в клинической практике мы видим смешение не только неврологической и соматической патологии, но и психиатрической. В настоящее время неврологические заболевания стали существенно тяжелее, и практически в половине клинических случаев требуется мультидисциплинарный подход. При этом чаще всего мы наблюдаем именно соматические маски неврологических расстройств.

– Как за годы вашей работы изменился родитель и как бороться с феноменом, когда диагноз ставится по интернету?

– Крайне актуальный вопрос. Проблема действительно существует. В детской неврологии, равно как и в педиатрии в целом, мы постоянно получаем доступ к пациенту через родителей. Умение общаться с родителями – искусство; если врач не сможет вызвать у них доверие и уважение, эффективность лечебного процесса сложно прогнозировать. Что касается диагнозов по интернету, это проблема всех врачей, и ее решение требует от нас высокого интеллекта и компетентности. Именно эти качества позволяют убедить родителей в необходимости следовать врачебным рекомендациям.

– Какую долю в структуре жалоб на приеме детского невролога сегодня занимают психосоматические расстройства?

– В последние годы отмечается неуклонный рост психосоматической патологии в неврологии, особенно в детской. В среднем ее частота достигает 25–30%. Конечно, у детей мы не видим проявлений классической «чикагской семерки». Обычно фиксируем функциональные нарушения: термоневроз, психогенный кашель, цефалгию напряжения, особенно у детей старшего школьного возраста.

– Сегодня много говорят о росте числа расстройств нейроразвития (расстройство аутистического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивности). Влияние каких эпигенетических факторов и триггеров окружающей среды на нарушение траектории раннего созревания мозга научно доказано?

– В последние годы появляется все больше гипотез об эпигенетических механизмах, влияющих на растущий мозг ребенка. В условиях активного внедрения в нашу жизнь экстракорпорального оплодотворения и выхаживания детей с низкой и экстремально низкой массой тела одним из ведущих факторов является гипоксия. Она влияет на гены – танатины (гены



Актуальное интервью

апоптоза) – и способствует формированию психоневрологической инвалидности.

Условия среды – инфекции, травмы, токсины, дефицит нутриентов и витаминов – приводят к нарушению метилирования ДНК, изменению гистонов и регуляции РНК, что влияет на экспрессию генов и меняет морфофункциональную структуру детского мозга. Например, мы видим наличие мутации *de novo* у ребенка с задержкой развития и у одного из его нейротипичных родителей; в этом случае экспрессия гена зависит именно от влияния эпигенетических факторов. Или, например, повышенное ацетилирование гистонов в промоторных областях провоспалительных генов (интерлейкин-17, интерферон-гамма) способствует их гиперэкспрессии при рассеянном склерозе.

Одним из экспериментальных препаратов является Vafidemstat (ORY-2001) – проникающий в мозг двойной ингибитор лизин-специфической гистондеметилазы (LSD1) и MAO-B, который планируется применять для лечения болезни Альцгеймера и аутизма.

Кроме того, в последние годы исследователи из Японии выяснили, как мутации генов, связанных с транскрипцией и регуляцией хроматина, вызывают аутизм. Они разработали модель животных с мутацией гена KMT2C, участвующего в модификации гистонов, и обнаружили, что эта мутация приводит к развитию аутизма и других нарушений нейроразвития. Все эти исследования открывают новую эру в неврологии.

– Где проходит тонкая грань между компетенциями детского невролога и детского психиатра при лечении нарушений поведения и развития?

– По сути, эту грань сложно обозначить, если подходить с позиции правового поля, ведь все нарушения поведения, в том числе синдром гиперактивности, должен лечить психиатр. Тем не менее, с учетом условий стационара и данных зарубежных коллег, эта область

остается в компетенции невролога. Если же нарушение поведения становится слишком девиантным, сопровождается ауто- и гетероагрессией, пациента, безусловно, необходимо направлять к детскому психиатру.

– Какие новые данные о пластичности детского мозга сегодня вселяют наибольший оптимизм в плане восстановления функций центральной нервной системы?

– Данные о пластичности детского мозга – это наш ежедневный клинический опыт, который подтверждает возможности репарации и спраутинга растущего мозга. Одним из важнейших предикторов пластичности является определение фактора роста нерва в лаборатории нейронаук Научного центра психического здоровья, созданной профессором Т.П. Ключник, с которой мы долго и плодотворно работали.

– Появления каких лекарственных групп или терапевтических подходов в детской неврологии вы больше всего ждете в ближайшие годы?

– Одними из наиболее ожидаемых являются лекарственные средства, влияющие на метилирование ДНК. Их можно будет использовать в детской неврологии.

– Как научить молодых врачей правильно сообщать родителям тяжелые диагнозы, связанные с инвалидизацией ребенка?

– В любой ситуации врач должен быть честным. Я учу молодых докторов быть крайне деликатными и не давать ложных обещаний и некорректных прогнозов. Нам хорошо известно, что даже одно и то же тяжелое заболевание у разных детей протекает по-разному – и это обусловлено множеством факторов. Мы должны информировать родителей о тяжести состояния, методах лечения и возможных прогнозах, но при этом допускать разные сценарии, не лишая надежды и помогать на всех этапах.

– Какие ошибки молодых коллег во время клинических разборов вы отмечаете чаще всего?

– Самое основное и, к сожалению, самое частое – неумение общаться с родителями и поверхностный сбор анамнеза. Над этим мы, безусловно, работаем в первую очередь.

– Кто был вашим главным учителем в медицине и какой его совет вы до сих пор транслируете своим ученикам?

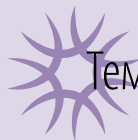
– Огромную роль в моем становлении как специалиста сыграла профессор Ольга Ивановна Маслова – невролог, мой учитель. Она была ярким представителем школы Левона Оганесовича Бадаляна. Ольга Ивановна – прекрасный специалист и харизматичный человек. Она учила нас премудростям профессии и психологии отношений «врач – родитель – ребенок». Самый главный постулат, который я передаю своим ученикам: «Относитесь к пациентам хотя бы как к дальним родственникам, не будьте равнодушными».

– Профессия детского врача сопряжена с огромной эмоциональной нагрузкой. Как вам удается избегать профессионального выгорания?

– Любовь к своему делу, особенно когда видишь положительный результат работы, исключает выгорание. Безусловно, периодически возникают эмоциональные спады от усталости и огромной нагрузки, но, стоит посмотреть на наших маленьких пациентов – как они борются с недугами, – все проходит.

– Если бы вы могли вернуться в начало своей карьеры, выбрали бы это направление снова?

– Однозначно. Вообще я должна была стать нейрохирургом, но судьба распорядилась иначе и привела меня в неврологию. И сейчас я понимаю, что это неслучайно. В сложные моменты жизни я всегда вспоминаю слова Александра Одоевского, которые часто цитировала мне моя мама: «Наш скорбный труд не пропадет, из искры возгорится пламя».



Расстройства нейроразвития: подходы к диагностике и терапии

И.С. Преображенская, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Преображенская И.С. Расстройства нейроразвития: подходы к диагностике и терапии. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (23): 8–16

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-23-8-16

В статье подробно описаны этапы развития детского мозга начиная с эмбрионального периода. Рассмотрены механизмы нейрональной миграции, дифференцировки и синаптогенеза. Проанализировано влияние молекул клеточной адгезии, нейротрофических факторов, эфринов, сигнальных белков, тромбоспондинов и гликанов на нейрогенез. Описаны принципы межнейронного взаимодействия, а также феномены нейропластичности, прунинга и апоптоза. Особое внимание уделено балансу возбуждения и торможения в детском мозге, влиянию нейромедиаторов и внешних факторов на процессы нейрогенеза. Изложены варианты задержки психоречевого развития (ЗПРР), алгоритмы диагностики и дифференциальной диагностики расстройств аутистического спектра (РАС). В работе представлены современные российские и международные клинические рекомендации по лечению ЗПРР. Обозначены подходы к медикаментозной и нелекарственной терапии РАС, включая данные последних исследований нейросвязности, которые позволяют выделить фенотипы этого синдрома с различным патогенезом и специфическими изменениями паттернов связности мозга.

Ключевые слова: нейрогенез, синаптогенез, нейропластичность, нейросвязность, миграция нейронов, детское развитие, задержка психоречевого развития, расстройства аутистического спектра, лекарственная терапия, нелекарственная терапия, холина альфосцерат, Церетон

Нейроразвитие человека проходит последовательные этапы: от нейруляции и дифференцировки мозговых пузырей до клеточного нейрогенеза, миграции клеток и формирования серого вещества больших полушарий. За ними следуют дифференцировка нейронов, синаптогенез и созревание нейрональных сетей. Эти структуры обеспечивают восприятие, обработку, хранение и передачу мультимодальной информации, а также программирование новых действий и регуляцию уже заученных. Часть этих этапов приходится на пренатальный период. Так, нейруляция обычно происходит на 3–7-й неделях гестации, а дифференцировка мозговых пузырей – на 5–8-й неделях. Некоторые процессы, зарождаясь внутриутробно, продолжают в течение всей жизни: нейрогенез и клеточная миграция начинаются на 8-й неделе беременности и продолжают в младенческом, детском, подростковом и юношеском возрасте. Во взрослом состоянии их скорость снижается, однако мозг сохраняет способность к локальному нейрогенезу, миграции клеток, синапто- и ангиогенезу. Это определяет нейропластичность мозга и потенциал к восстановлению

утраченных функций даже при значительных органических поражениях.

Для правильного и последовательного развития мозга важна активность глии и нейротрофических факторов, которые обеспечивают нейрогенез. Так, нейрон сам по себе не способен образовать синаптическую связь. Для успешного синаптогенеза необходимо участие комплекса факторов и сигнальных молекул, в частности молекул клеточной адгезии (МКА). Они обеспечивают физическое взаимодействие между клетками («слипание» нервных окончаний между собой) и запускают внутриклеточные сигнальные каскады, которые регулируют «сборку» нервной системы. В частности, в функцию МКА входит регуляция пролиферации и дифференцировки нейрональных стволовых клеток. МКА помогают клеткам перемещаться в соответствующие слои развивающегося мозга вдоль волокон радиальной глии, способствуют наведению аксонов на клетки-мишени, обеспечивают точное распознавание и дифференцировку пре- и постсинаптических мембран [1]. В формировании синаптических связей участвуют и другие соединения. Наиболее изученные из них – мозговой нейротрофический фактор (BDNF)



и фактор роста нервов (NGF) – совместно с МКА обеспечивают ветвление дендритов, образование шипиков и синтез синаптических белков. В отличие от МКА, которые фактически создают каркас будущей нервной системы, BDNF дает клеткам химические команды расти, дифференцироваться и менять силу связей. Он защищает нейроны от апоптоза, способствует их созреванию и дифференцировке, вызывает интенсивное ветвление дендритного дерева, формируя сложную архитектуру мозга, управляет сборкой синапсов и контролирует баланс между возбуждающими и тормозными сигналами. Снижение экспрессии BDNF приводит к выраженным нарушениям нейро- и синаптогенеза; данный феномен описан, в частности, у пациентов с синдромом Ретта. Предполагается, что нарушение синаптического прунинга вследствие недостаточной активности BDNF (например, в результате распространенного полиморфизма Val66Met) служит одним из факторов развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), шизофрении, умственной отсталости и расстройств аутистического спектра (РАС) [2].

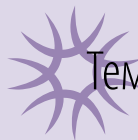
Эфрины и сигнальные белки (например, трансформирующий фактор роста опухоли) определяют точное место формирования синапса и локализацию сигнальных зон. Эфрины и их рецепторы представляют собой крупнейшее семейство молекул наведения (аксонального хоуминга) и позиционирования в нервной системе. Уникальность эфринов заключается в том, что они фиксированы на клеточных мембранах и обеспечивают двунаправленный сигналинг. При межклеточном контакте сигнал передается одновременно в обоих направлениях – как в клетку, несущую рецептор, так и в клетку-лиганд. Эфрин формирует запрет на рост для аксона. Так, растущий аксон в условиях высокой концентрации эфринов разворачивается и меняет направление роста [3]. В развивающейся зрительной коре эфрины расположены строго по градиенту концентрации – от низкой к высокой. Аксоны, растущие от сетчатки глаза, останавливаются ровно в той точке градиента, которая соответствует их координате [4]. Эфрины также предотвращают смешивание разных пулов клеток при формировании отделов мозга. Описаны потенциальные взаимосвязи изменения уровня и качества функционирования эфринов при некоторых вариантах нарушения нейроразвития. В частности, при РАС таргетная терапия, нацеленная на метаболизм эфринов, считается одной из возможных фармакологических мишеней [5].

Тромбоспондины – соединения, которые секретируются астроцитами и завершают ультраструктурную сборку анатомически полноценных синапсов. Такие синапсы называются немыми, поскольку они активны пресинаптически (выделяют глутамат), но постсинаптически не могут передать электрический ток – в них есть NMDA-рецепторы, но нет AMPA-рецепторов. Для функциональной активации синапса требуются другие глиальные факторы, в частности гликаны. Снижение активности тромбоспондинов может приводить к незавершенному или аномальному синаптогенезу.

Согласно результатам последних исследований, мутации в генах, кодирующих тромбоспондины, ассоциированы с рядом болезней нейроразвития. Например, мутация гена THBS1, кодирующего тромбоспондин 1, связана с развитием РАС [6]. Аномально низкое количество церебральных тромбоспондинов отмечается у детей с синдромом Дауна, что может лежать в основе незавершенного синаптогенеза и, как следствие, умственной отсталости.

Как уже отмечалось, запуск синаптической функции и собственно межнейронального взаимодействия осуществляется с помощью гликанов – сложных углеводных цепей, ковалентно связанных с белками или липидами. Протеогликаны (белково-углеводные цепи) в основном влияют на рост аксонов, стимулируя его или, наоборот, ограничивая. Полисиаловая кислота облегчает нейронам продвижение во время миграции. Ганглиозиды (углеводные цепи, прикрепленные к липидам мембраны) формируют липидные рафты – площадки, на которых группируются рецепторы. И наконец, важнейшей способностью гликанов, определяющей синаптогенез, является их возможность связывать пресинаптическую и постсинаптическую мембрану напрямую, создавая так называемый молекулярный мост [7]. Для генетически терминированных гликанопатий характерно развитие лиссэнцефалии, микроцефалии, тяжелой умственной отсталости. Предположительно мутации, изменяющие строение гликанов, связаны со сбоями синаптического сигналинга у пациентов с РАС [8].

Говоря о влиянии активности нейронов на нейрогенез и синаптическую пластичность, нельзя не упомянуть несколько правил и закономерностей, прежде всего закон синаптической пластичности Хебба: нейроны, которые возбуждаются вместе, связываются вместе (*neurons that fire together, wire together*) [9]. Уже на ранних этапах развития мозга у плода отмечается спонтанная активность: еще до получения сигналов от органов чувств нейроны генерируют спонтанные периодические импульсы. Это необходимо для базовой разметки синаптических карт. После рождения приток информации из внешнего мира (зрительной, слуховой, тактильной) резко ускоряет синаптогенез в соответствующих зонах коры. Более того, депривация сенсорных стимулов (например, зрительных или тактильных) в этот критический период приводит не только к снижению синаптической плотности в соответствующих отделах коры, но и к дегенерации уже сформированных синапсов. На развитие синаптогенеза негативно влияет стресс матери или ребенка. Согласно последним исследованиям, хронически повышенный уровень кортизола матери угнетает синаптогенез мозга плода, вызывая атрофию дендритных шипиков в префронтальной коре [10, 11]. Для построения мембран необходимы полиненасыщенные жирные кислоты (особенно докозагексаеновая), железо, цинк, йод и витамины группы В. Их дефицит во время беременности и в первые годы жизни ребенка необратимо снижает плотность синапсов. Алкоголь, никотин и тяжелые металлы (свинец, ртуть) нарушают



полимеризацию цитоскелета конуса роста и работу NMDA-рецепторов, блокируя нормальный синаптогенез. Таким образом, для гармоничного развития детского мозга необходимы не только эндогенные биохимические факторы, определяющие правильное формирование архитектуры церебральных связей, но и благоприятная внешняя среда: эмоциональный комфорт, адекватный нутритивный статус и минимизация воздействия патогенных триггеров.

В процессе онтогенеза ребенок должен получать достаточный объем зрительной, тактильной, слуховой, вкусовой и обонятельной стимуляции. Ограничение сенсорного притока и дефицит информации об окружающем мире приводят к задержке речевого и психомоторного развития. С этими процессами связан термин «квазиаутизм» – клинический фенотип, который внешне неотличим от истинного аутизма, однако развивается вследствие тяжелой ранней депривации (социальной изоляции, институционализации или крайнего дефицита общения в первые месяцы жизни). Часто квазиаутизм развивается у детей, которые провели более шести месяцев в условиях экстремальной средовой депривации (например, в закрытых детских учреждениях с дефицитом персонала). Из-за отсутствия предсказуемого эмоционального отклика от значимого взрослого и сенсорного голода в мозге младенца грубо нарушаются процессы синаптогенеза, прунинга и миграции нейронов. При условии сохранения социальной депривации в течение более длительного периода времени нарушение формирования нейрональных связей может стать необратимым. Согласно результатам лонгитудинальных исследований, при длительной и глубокой социальной депривации ребенка, особенно при сохранении симптомов в возрасте старше шести лет, во взрослом состоянии сохраняются расстройства речи, склонность к стереотипному поведению и низкий IQ [12].

Отдельно следует рассмотреть такой феномен, как прунинг. Прунинг – это генетически и эпигенетически детерминированный процесс удаления избыточных, слабых или неиспользуемых синапсов и дендритных ветвей. Если на ранних этапах нейроразвития мозг создает колоссальный избыток связей (про запас), то прунинг превращает эту хаотичную массу в эффективную, высокоскоростную и специализированную нейронную сеть. До рождения прунинг в основном захватывает первичные сенсорные и моторные зоны коры. У детей в возрасте 2–5 лет прунинг протекает наиболее интенсивно: элиминируются избыточные синапсы, не получившие функционального закрепления в рамках формирующегося индивидуально-опыта ребенка и активности нейрональных сетей. В возрасте 12–15 лет процессы прунинга локализуются преимущественно в лобной коре и ее проекциях, что способствует снижению импульсивности, повышению концентрации внимания и развитию способности к удержанию сформированных программ деятельности. Прунинг осуществляется в строгом соответствии с постулатом Хебба, а также регулируется активностью микроглии и системы белков

комплемента. Белки комплемента накапливаются в структурах неактивного синапса, а микроглия уничтожает его путем фагоцитоза. Благодаря прунингу оптимизируется энергопотребление мозга и повышается скорость обработки информации. Однако на фоне избыточного или, напротив, недостаточного прунинга возможно сокращение числа необходимых для полноценного функционирования нейрональных сетей либо сохранение избыточных неактивных связей, создающих функциональный шум. В частности, дефицит прунинга рассматривается как одна из причин сенсорной перегрузки у пациентов с РАС: избыточная связность приводит к гиперчувствительности к сенсорным стимулам, перегрузке восприятия и последующим трудностям с обобщением. В этом случае мозг перегружается деталями, утрачивая способность к обобщению картины и выделению ее главного признака. В подростковом возрасте из-за генетических мутаций, например гиперактивации гена комплемента C4, микроглия начинает массово уничтожать здоровые работающие синапсы в префронтальной коре. Клинически данный феномен проявляется в виде психотических расстройств, когнитивного дефицита и эмоционального уплощения, а также рассматривается как значимый патогенетический фактор дебюта шизофрении [13].

Если прунинг помогает удалить из мозга лишние, нефункциональные синапсы, то апоптоз или программная клеточная смерть позволяет инактивировать ненужные клетки. Уничтожению подвергается более половины нейронов и клеток глии: изначально мозг закладывает в себе больший объем, чем это необходимо для функционирования. В первую очередь апоптозу подвергаются клетки, которые претерпели соматические мутации во время деления, неправильно мигрировали или не смогли установить синаптические контакты с клетками-мишенями [14]. Скорость апоптоза определяется генами-индукторами и генами – ингибиторами апоптоза. При изменении в этих генах может отмечаться усиление апоптоза, что, например, лежит в основе таких церебральных дегенераций, как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия. Недостаточное апоптозирование – ведущий механизм патогенеза опухолей. В процессе антенатального и постнатального развития мозга недостаточное апоптозирование приводит к увеличению в мозге количества неактивных, нефункциональных нейронов. Это нарушает архитектуру коры и лежит в основе тяжелой умственной отсталости и эпилепсии. Гиперактивация апоптозного каскада (например, из-за внутриутробной гипоксии, алкогольного синдрома плода, пре- или перинатального стресса) вызывает массовую гибель здоровых нейронов. Как следствие – врожденную микроцефалию, церебральный паралич и тяжелые когнитивные дефициты [15].

Развитие детского мозга протекает в условиях динамического взаимодействия двух противоположных процессов – возбуждения и торможения. Главным возбуждающим нейромедиатором в центральной



нервной системе выступает глутамат, тогда как процессы торможения реализуются преимущественно за счет гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Глутамат непосредственно участвует в развитии мозга и синаптогенезе, регуляции памяти, поведения и двигательной активности, а также напрямую регулирует апоптотический каскад. Точкой приложения глутамата являются NMDA-рецепторы, состоящие из двух субъединиц: первая связывает глутамат, вторая – глицин. В результате активации NMDA-рецепторов положительно заряженные ионы кальция проникают внутрь нейрона, формируются заряд и последующая импульсация с помощью AMPA-рецепторов. Активация NMDA-рецепторов стимулирует системы ацетилхолина, серотонина, дофамина и тем самым непосредственно формирует нейрональную связность, когнитивные, двигательные, эмоциональные и другие функции мозга, обеспечивая создание и дифференцировку нейрональных сетей между различными отделами коры и подкорковыми структурами.

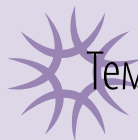
Тип и плотность NMDA-рецепторов в детском и взрослом мозге неодинаковы. Известно восемь подтипов NMDA-рецепторов, различающихся присутствием одной из двух вариаций глициновой субъединицы и одной из четырех глутаматных субъединиц. Проведенные исследования показали, что субъединица GluN1 экспрессируется в областях мозга, связанных с когнитивными функциями, – коре, гиппокампе и таламусе. Через три недели после рождения уровень GluN1 достигает максимума, а затем снижается. Субъединицы GluN2 экспрессируются на разных уровнях на определенных стадиях неонатального развития. По мере созревания мозга экспрессия белка субъединицы GluN2A постепенно возрастает. В незрелых синапсах преобладающим компонентом NMDA-рецепторов является субъединица GluN2B. В пренатальном периоде она активно экспрессируется в коре головного мозга, таламусе и спинном мозге, причем ее концентрация увеличивается к моменту рождения. Меньшие уровни экспрессии GluN2B обнаруживаются в четверохолмии, гиппокампе и гипоталамусе. После рождения уровень GluN2B достигает пика экспрессии в коре головного мозга и гипоталамусе – двух важных структурах мозга, участвующих в когнитивных процессах. Субъединица GluN3A участвует в развитии дендритных шипиков и синаптогенезе. Эта субъединица начинает экспрессироваться в продолговатом мозге, мосте и гипоталамусе на 15-й день эмбрионального развития; ее уровень достигает пика на 8-й день после рождения, а затем снижается на 20-й день. Таким образом, по плотности и типу NMDA-рецепторов теоретически можно определить, какая из зон коркового и подкоркового серого вещества наиболее активна в отношении нейро- и синаптогенеза в каждый момент развития мозга [16].

Как уже отмечалось, важным аспектом развития мозга является поддержание баланса «возбуждение – торможение» между глутаматом и ГАМК. Во взрослом мозге ГАМК оказывает преимущественно тормозящее действие. Однако на начальном этапе развития

ГАМКергические нейроны формируют возбуждающие синапсы, которые становятся тормозными позже, в процессе созревания. Таким образом, в мозге ребенка баланс «возбуждение – торможение» существенно смещен в сторону возбуждения, что, в частности, лежит в основе высокой судорожной готовности и склонности к пароксизмам и/или их электрофизиологическим эквивалентам в детстве (доброкачественные эпилептические паттерны детства). В процессе развития мозга ГАМК обеспечивает контроль деления клеток, в синергии с BDNF определяет направление клеточной миграции, стимулирует синаптогенез. BDNF в свою очередь координирует своевременное созревание ГАМК-системы и ее перевод из возбуждающего режима в тормозной [17].

Медиаторы, в частности ацетилхолин, также влияют на нейрогенез. Ацетилхолин в головном мозге работает как мощный несинаптический трофический фактор и сигнальный морфоген. Он начинает синтезироваться задолго до формирования первых холинергических синапсов и воздействует на темпы деления, миграции и созревания клеток. В частности, ацетилхолин контролирует баланс между покоем и размножением нейрональных стволовых клеток: под воздействием ацетилхолина зрелая клетка прекращает деление и начинает формировать аксон и дендриты. Градиент концентрации внеклеточного ацетилхолина задает вектор движения нейронам, помогая им правильно распределяться по слоям развивающейся коры головного мозга. Ацетилхолин защищает активные нейрональные сети, в частности круги памяти и структуры ретикулярной формации, от прунинга, в том числе в зрелом возрасте. Интересно, что мускариновые и никотиновые рецепторы включаются в нейрогенез неодинаково. Активация альфа-7-никотиновых рецепторов глии усиливает размножение стволовых клеток, временно сдерживая их превращение в зрелые нейроны, чтобы мозг успел накопить достаточное количество нейронов [18]. Активация мускариновых рецепторов вызывает высвобождение положительно заряженного кальция из внутриклеточных депо, что служит стоп-сигналом для деления и запускает программу созревания нейрона [19]. В частности, именно с гиперактивацией никотиновых рецепторов связывают вред курения во время беременности: согласно результатам последних исследований, несмотря на защитную функцию плаценты, молекулы никотина связываются с альфа-7-никотиновыми рецепторами, вызывая их избыточную стимуляцию. Это нарушает процессы нейрогенеза: радиальная глиа продолжает делиться, а процессы созревания нейронов блокируются. Как следствие – истончение коры головного мозга плода, уменьшение объема серого вещества, что в перспективе может стать одним из факторов развития СДВГ или другого когнитивного снижения у ребенка [18].

Согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам, 5-е издание (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition), выделяют следующие варианты расстройств нейроразвития:



1. Интеллектуальная недостаточность.
2. Расстройство коммуникации.
 - 2.1. Расстройство речи.
 - 2.2. Расстройство речевой артикуляции (трудности со звукопроизношением, затрудняющие устное общение).
 - 2.3. Заикание (расстройство владения речью, начинающееся в детском возрасте).
 - 2.4. Социальное (прагматичное) расстройство коммуникации.
3. Расстройства спектра аутизма.
4. Расстройство внимания и гиперкинетическое расстройство.
5. Специфические расстройства обучения.
6. Двигательные нарушения.
 - 6.1. Расстройство развития координации движений.
 - 6.2. Стереотипное двигательное расстройство.
 - 6.3. Тикозное расстройство.

В российских классификациях нет подраздела «расстройства нейроразвития» и часто используются такие термины, как задержка психоречевого развития (ЗППР).

Говоря о задержке речевого развития, следует понимать, что речь – наиболее сложно организованная когнитивная функция. Начало формирования речи связано с распознаванием эмоционально окрашенных слов, обращенных к ребенку. Осознавая значимость обращенной речи взрослого, ребенок начинает реагировать на нее сначала улыбкой, а затем попыткой воспроизвести ответные звуки. Данный этап речевого онтогенеза называется гулением; в норме оно обязательно должно манифестировать в возрасте 4–6 месяцев. Понимание эмоционального компонента речи лежит в основе формирования эмоционального, а затем социального интеллекта (распознавание собственных эмоций, эмоций окружающих и выстраивание собственного поведения в зависимости от эмоций и поведения других людей). Таким образом, отсутствие гуления в декретированные сроки – важный признак ЗППР. В дальнейшем ребенок начинает дифференцировать отдельные слова в обращенной к нему речи и пытаться их воспроизводить, что знаменует переход к этапу лепета в возрасте 8–12 месяцев. Семантическое восприятие слов тесно связано с созреванием височной, затылочной и теменной областей коры, а также с латерализацией функций головного мозга и определением доминантного полушария, в котором формируются сенсорная и моторная речевые зоны (Вернике и Брока соответственно). Взаимодействие с затылочной корой имеет принципиальное значение, поскольку именно здесь берут начало вентральный (что?) и дорзальный (где? как?) речевые пути. При фиксации взгляда на объекте (например, погремушке) ребенок идентифицирует его, связывая зрительный образ со слуховым (вербальным) эквивалентом, что обеспечивает интеграцию затылочной и височной коры в рамках вентрального проводящего пути. Далее ребенок начинает понимать, что одно и то же слово может обозначать несколько внешне различных предметов, что возможно вследствие включения

в процесс вторичных ассоциативных зон и развития обобщения. Формирование связи между затылочной и теменной корой позволяет понять, что погремушка лежит на столе (дорзальный зрительный путь или путь «где?»), а также определить качественные характеристики предмета (красная, большая, яркая, разноцветная; больше, чем другая погремушка). На этом этапе развития речи формируется доминантное полушарие, что проявляется в определении ведущей руки. Практически всегда у детей вместе с задержкой определения ведущей руки (декретированные сроки 1,5–2,5 года) отмечается задержка речевого развития. Сходные трудности наблюдаются и при переходе доминирования от правого полушария к левому. Согласно последним исследованиям, до трети леворуких детей, подражая праворуким взрослым, переходят на использование правой руки. В подобных случаях может диагностироваться так называемая темповая задержка речевого развития, при которой речь формируется правильно, но с отставанием от нормативных онтогенетических сроков [20]. Критически важными симптомами, указывающими на то, что речь ребенка развивается правильно, помимо гуления и лепетания являются выделение предметов с использованием указательного жеста (формирование вентрального пути речи, связь звука и предмета, а также понимание, что можно использовать символический жест, чтобы вызвать звук, не беря предмет в руки) до одного года, понимание запрета (до возраста одного года ребенок должен выделять в речи слово «нет» и эмоционально на него реагировать: может не слушаться, делать наоборот, но при этом показывать, что понял запрет; формирование этой функции показывает зрелость связи обобщения и символического жеста, а также включение социальной коммуникации), достаточный объем узнаваемых слов (до 300) в возрасте двух лет. Принципиально важно обращать внимание не на активный, а на пассивный словарь, то есть на понимание обращенной к ребенку речи. Морфологически всегда первично созревает затылочная, затем височная кора и только потом зона моторной речи. Теменная кора включается в речевую продукцию достаточно рано через дорзальный речевой путь, но созревает позже, чем другие речевые зоны, поэтому уже говорящий предложениями ребенок до четырех-пяти лет может неверно соподчинять слова в предложении, использовать неологизмы, неверно применять падеж, род, единственное и множественное число. Ребенок в возрасте двух лет должен понимать сложное предложение или инструкцию («пойди в другую комнату, возьми там очки и отдай их бабушке»), поскольку объем сложных бытовых инструкций соответствует необходимому объему слов в пассивном словарном запасе. Ребенок может воспроизводить отдельные слова или строить двухсловные фразы, в том числе с искажением слоговой структуры. Однако при дефиците понимания ребенком обращенной к нему речи, включая сложные бытовые инструкции, необходимо провести ретроспективную оценку ранних этапов речевого онтогенеза. В подобных случаях показано



незамедлительное комплексное обследование с дальнейшей разработкой индивидуальной программы терапии и реабилитации. В таких случаях показано проведение средне- и длинноталентных слуховых вызванных потенциалов (СВП). В отличие от короткоталентных СВП, отражающих проведение сигнала до уровня ствола мозга, средне- и длинноталентные потенциалы регистрируют восприятие стимула слуховой корой, что позволяет оценить способность к распознаванию звука как клинически значимого стимула. Дополнительно назначается электроэнцефалография для исключения эпилептиформной активности, а также проводится скрининг на наличие РАС. С этой целью проводят комплексное обследование с помощью валидизированных шкал (ADOS, CARS, ASDAS), а также оценивают выраженность признаков, которые могут указывать на наличие РАС.

Согласно международным критериям, РАС проявляется прежде всего стойким дефицитом социальной коммуникации и социальных взаимодействий. К симптомам, указывающим на недостаточное развитие социального и эмоционального интеллекта у двухлетнего ребенка, относят отсутствие использования указательного жеста и других символических жестов, непонимание запретов и обращенной речи (часто непонимание, что речь – инструмент коммуникации, затрудняет выделение речевого сигнала из общего пула звуковых сигналов). Дополнительными симптомами, ассоциированными с РАС, являются несоответствие мимики ситуации, гиперчувствительность или, напротив, игнорирование чувствительных стимулов (избегание зрительного контакта, непереносимость расчесывания или прикосновения, успокоение в воде и длительный прием ванны, игнорирование боли, гиперчувствительность к звуковым стимулам, пищевая избирательность или склонность к жеванию, облизыванию и поеданию непищевых предметов), трудности переключения (ребенок настаивает на своей стратегии, нуждается в ритуалах или рутине, для успокоения использует самостимуляцию, стереотипии, персеверации или персевераторные ответы, фиксируется на вращающихся предметах или сам крутит игрушки, предметы или их части), трудности обобщения (интерес к частям игрушек, сосредоточение на необычных объектах, отсутствие способности к имитации и использованию символических жестов).

В случае исключения РАС у ребенка с ЗППР можно рассмотреть терапию донаторами холина. Холина альфосцерат (L-альфа-глицерилфосфорилхолин) – высокоэффективный донор холина центрального действия. Попадая в организм, он преодолевает гематоэнцефалический барьер и расщепляется на два важнейших компонента – холин и глицерофосфат. Влияние холина альфосцерата на психоречевое развитие ребенка реализуется посредством нескольких механизмов. Проведенные исследования показали, что холина альфосцерат влияет на нейрогенез в субгранулярной зоне гиппокампа, непосредственно вовлеченной в процессы памяти и обучения [21]. Препарат повышает локальный уровень BDNF, который

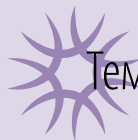
дает молодым нейронам сигнал выживать и интегрироваться в нейрональные связи [22], оказывая тем самым прямой положительный эффект на нейроразвитие. Необходимо также отметить, что насыщение мозга холином способно частично компенсировать и минимизировать дефекты синаптогенеза и апоптоз нейронов, вызванные различным внутриутробным воздействием (алкоголь, никотин, стресс, хронически высокий уровень кортизола у матери во время беременности и т.д.) [23].

Второй компонент холина альфосцерата – глицерофосфат – является важнейшим пластическим материалом, необходимым для развития мозга. Он участвует в синтезе фосфатидилхолина – главного строительного блока мембран всех нейронов. В период активного роста мозга ребенка достаточное количество глицерофосфата критически необходимо для роста дендритов и образования новых синапсов. Глицерофосфат также является одним из элементов, с помощью которых олигодендроциты создают церебральный миелин. Таким образом, предположительно холина альфосцерат положительно воздействует на миелинизацию проводящих путей.

Как универсальный предшественник ацетилхолина, холина альфосцерат быстро насыщает синапсы ацетилхолином, улучшая когнитивные процессы, связанные с этим медиатором, – прежде всего уровень внимания, способность к сосредоточению на конкретной задаче, запоминание и припоминание информации. Ацетилхолинергическая медиация осуществляется по восходящим путям от ретикулярной формации к базальному ядру Мейнерта, структурам гиппокампального круга и далее к височной, теменной и затылочной коре. Рост уровня церебрального ацетилхолина стимулирует формирование вентрального и дорзального речевого пути, улучшая функциональную связность корково-подкорковых структур. Как следствие – значительная активизация и улучшение качества речевой продукции ребенка [24].

Важным свойством холина альфосцерата является его пролонгированное действие: терапевтический эффект после трехмесячного курса лечения сохраняется на протяжении полугода. Наличие долговременного эффекта доказано в ряде клинических исследований, в частности в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ASCOMALVA [25]. Период полувыведения холина альфосцерата короткий, свободный холин утилизируется организмом в течение нескольких часов после приема. Пролонгированный эффект в первую очередь является следствием влияния терапии на нейро- и синаптогенез, включая стабилизацию мембран нейронов, увеличение количества дендритов и функциональной активности ацетилхолинергических синапсов.

Холина альфосцерат российского производства – препарат Церетон – выпускается в трех лекарственных формах: раствор для инъекций 250 мг/мл, капсулы 400 мг и специально разработанная для детей лекарственная форма – раствор для приема внутрь 120 мг/мл во флаконах по 30 и 100 мл, что позволяет выбирать



удобный объем в зависимости от возраста и веса ребенка. Церетон является единственным холинергическим препаратом на российском рынке, доказавшим свою безопасность и официально разрешенным для использования в педиатрической практике в целях коррекции когнитивных нарушений (в жидкой форме с шести лет, в капсулах с 11 лет). Детские неврологи, опираясь на клинические рекомендации, в более раннем возрасте назначают его off-label (вне официальной инструкции).

Включение Церетона в стандарты лечения детей основано на результатах проведенных клинических исследований. Так, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эффективности, безопасности и переносимости препарата Церетон для лечения когнитивных нарушений у детей участвовало 222 пациента. Они были стратифицированы по возрасту (6–10, 11–15 и 16–17 лет) по 74 пациента в группе. Внутри каждой возрастной группы осуществлялась рандомизация в соотношении 1:1 в группы исследуемого препарата Церетон и плацебо (по 37 пациентов в группе). Пациенты в возрасте 6–10 лет принимали препарат в виде раствора по 200 мг один раз в сутки до приема пищи, запивая водой, пациенты 11–15 лет – по одной капсуле (400 мг) утром и днем после еды в течение 60 дней, а пациенты в возрасте 16–17 лет – по две капсулы (800 мг) утром и одной капсуле (400 мг) днем после еды. Исследование продемонстрировало достоверно более высокую эффективность Церетона по сравнению с плацебо в улучшении когнитивных функций (памяти и интеллекта), а также клинического состояния в целом у детей с последствиями черепно-мозговой травмы и геморрагического инсульта. При этом в группе пациентов, получавших Церетон, не отмечалось нежелательных явлений, что свидетельствует о высокой безопасности препарата [26].

При выявлении у ребенка РАС приоритетное значение придается немедикаментозным методам коррекции. В структуру комплексной реабилитации входят прикладной анализ поведения, включая Денверскую модель раннего вмешательства (ESDM), когнитивно-поведенческая терапия, тренинги совместного внимания, диетотерапия, а также коррекционные занятия с логопедом, нейропсихологом и дефектологом. Ключевым аспектом логопедической коррекции является установление коммуникации на доступном для ребенка уровне с помощью альтернативных систем (выбор реальных предметов, использование карточек, жестовая коммуникация). Развитие речевой функции должно основываться на актуальном онтогенетическом статусе пациента с последовательным переходом к более сложным формам вербализации.

Методология коррекционного процесса предполагает строго определенную очередность:

- идентификация реальных объектов по запросу (например, «покажи кошку») – направлена на консолидацию вентрального проводящего пути;

- распознавание символических, недорисованных или заштрихованных изображений – стимулирует процессы зрительного гнозиса, абстрагирования и обобщения;
- дифференциация категорий единственного и множественного числа («кошка – кошки»);
- введение дополнительных предикативных и пространственных признаков (кошка сидит, кошка большая, кошка черная, кошка под столом) – активизирует дорзальный речевой путь и теменную кору;
- категоризация и выделение частей целого (кошка – домашнее животное; у кошки лапы, усы и хвост);
- построение фраз с прогрессирующим расширением синтаксической структуры (от двух-трех слов к развернутому предложению: кошка бежит по дорожке);
- интеграция эмоционального и символического контекста (грация кошки, «я люблю кошек») – вовлекает в работу мультимодальную зону обобщения – теменно-височно-затылочную кору.

Лекарственная терапия используется при высокой тревожности, склонности к самоповреждающим формам поведения, стереотипиям (в такой ситуации обычно используют сертралин) или при выраженной исполнительной дисфункции, формирующей у ребенка полевое поведение и мешающей реабилитации (в этом случае препаратами выбора считаются арипипразол и рисперидон). Иногда при сочетании симптомов РАС и дефицита внимания показано применение психостимуляторов (атомоксетин).

В рамках обсуждения особенностей нейроразвития необходимо упомянуть исследования связности отдельных отделов мозга у детей с РАС. Фундаментальное исследование, проведенное на обширной, хорошо изученной и прошедшей всестороннюю валидацию выборке данных нейровизуализации (ABIDE I и ABIDE II), включало 432 пациента с РАС (с известными показателями вербального IQ и калиброванными оценками тяжести по шкале ADOS-2 – CSS) и 1106 нейротипичных участников из 36 исследовательских центров. Используя прошедший всестороннюю валидацию атлас функциональной сегментации, исследователи построили карты функциональной связности в состоянии покоя (RSFC) для всего мозга каждого участника. Все последующие анализы проводились на выборке из 299 участников с РАС и 907 нейротипичных участников [27]. Данные исследования продемонстрировали, что корреляция между характеристиками мозга и поведенческими проявлениями позволяет разделить пациентов с РАС на четыре подгруппы. Для первой подгруппы были характерны вербальный IQ выше среднего значения и высокие показатели связности в измерении, ассоциированном с речевым интеллектом (включая кортикоталамические тракты, связи внутри зрительной сети и проекции к стриатуму). При этом по сравнению с пациентами нейротипичной контрольной группы у этих пациентов отмечалось аномальное снижение функциональной



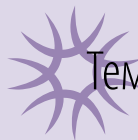
связности покоя (RSFC) в зонах обработки речи, ассоциированных с уровнем IQ. Во второй подгруппе наблюдались вербальный IQ ниже среднего, низкие показатели связности в измерении, касающемся вербального IQ, и аномально повышенная связность в покое в тех же зонах обработки речи, а также в ряде других связей, предсказывающих индивидуальные различия в вербальном IQ. Показатель, касающийся социальной эмоциональности, коррелировал со связностью между областями мозга, важными для социально-эмоциональной обработки, включая связи между сетью выявления значимых стимулов (salience network), зрительной сетью и областями стриатума. Для третьей подгруппы были свойственны выраженные симптомы, связанные с социальной аффективной сферой, слабой выраженностью повторяющихся и стереотипных форм поведения (RRB) и в отличие от нейротипичной контрольной группы аномально повышенной связностью, ассоциированной с социальной аффективной сферой, включая связи с участием передней поясной коры и вентролатеральной префронтальной коры и других областей, в том числе мозжечка. Напротив, четвертая подгруппа характеризовалась слабой выраженностью симптомов социальной аффективной сферы, высокой выраженностью стереотипных форм поведения RRB и атипичной связностью в тех же зонах, но противоположного характера: аномальным снижением функциональной связности в сетях, ассоциированных с социальным взаимодействием, включая тракты с участием передней поясной и вентролатеральной префрон-

тальной коры, а также других областей. Особый интерес вызвали дальнейшие результаты исследования, когда выделенные подгруппы оценили в отношении потенциальных патогенетических механизмов. В первой подгруппе зафиксирована корреляция между атипичной связностью и наборами генов, участвующих в процессе трансляции белков. Во второй подгруппе корреляции с генами, отвечающими за трансляцию белков, не наблюдалось, отмечалась высокая корреляция с недоношенностью, а также с изменением строения рецепторов, сопряженных с G-белками (семейство внутриклеточных белков-посредников, которые работают как молекулярные переключатели для передачи сигналов от рецепторов на клеточной мембране внутрь клетки), и активностью фактора роста опухолей бета. В третьей подгруппе установлена взаимосвязь атипичного усиления связности между зрительной сетью и сетью выявления значимых стимулов и вовлеченностью групп генов, ассоциированных с иммунной системой, синаптической функцией и передачей сигналов. В четвертой подгруппе отмечалась взаимосвязь симптомов и ключевых генов серотонинергической системы.

Таким образом, проведенное исследование показало, что паттерн нарушения связности достаточно четко указывает, какой именно этап нейроразвития нарушен у конкретного пациента, что чрезвычайно обнадеживает в аспекте формирования дифференцированного подхода к ведению пациентов с РАС как в отношении диагностики, так и в отношении выделения целей для создания таргетных методов лечения. *

Литература

1. Segú Cristina A., Letort G., Perthame E., et al. Adhesion-controlled mechanics of the glial niche regulate neural stem cell proliferative potential. *Dev. Cell.* 2026; 61 (6): 1254–1272.e11.
2. Panvino F., Paparella R., Tarani F., et al. Neurotrophins in neurodevelopmental disorders: a narrative review of the literature. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26 (17): 8335.
3. Yang J.S., Wei H.X., Chen P.P., Wu G. Roles of Eph/ephrin bidirectional signaling in central nervous system injury and recovery. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15 (3): 2219–2227.
4. Kania A., Klein R. Mechanisms of ephrin-Eph signalling in development, physiology and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2016; 17 (4): 240–256.
5. Bordignon A., Manduca J., Perreault M. The Eph-ephrin system in neuropsychiatric and neurodevelopmental disorders. *J. Psychiatry Neurosci.* 2026; 51: 1–12.
6. Lawal O.O., Severino F.P.U., Wang S., et al. Astrocytic thrombospondins 1 and 2 are required for cortical synapse development controlling instrumental performance. *bioRxiv.* 2024.
7. Lu H., Bao L., Zhang P. The diverse roles of complex glycans in synapse development and function. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2025; 93: 103038.
8. Osterne V.J.S., Oliveira M.V., Pinto-Junior V.R., et al. Does altered membrane glycosylation contribute to neurodevelopmental dysfunction in autism spectrum disorder? *Membranes (Basel).* 2026; 16 (1): 18.
9. Cooper S.J., Donald O. Hebb's synapse and learning rule: a history and commentary. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005; 28 (8): 851–874.
10. Londono Tobon A., Diaz Stransky A., Ross D.A., Stevens H.E. Effects of maternal prenatal stress: mechanisms, implications, and novel therapeutic interventions. *Biol. Psychiatry.* 2016; 80 (11): e85–e87.
11. Tadanki D., Kaza P.S., Meisinger E., et al. Comprehensive review of the impact of maternal stress on fetal development. *Pediatr. Discov.* 2025; 3 (3): e70004.
12. Rodriguez-Perez M., Chandler S., Kennedy M., et al. What is distinctive about autism arising following severe institutional deprivation? A direct comparison with a community sample of early diagnosed autistic people. *Autism Res.* 2025; 18 (5): 1062–1076.



13. Phadke R.A., Brack A., Fournier L.A., et al. The schizophrenia risk gene C4 induces pathological synaptic loss by impairing AMPAR trafficking. *Mol. Psychiatry*. 2025; 30 (2): 796–809.
14. Shi J., Liu W., Song A., et al. Extrinsic apoptosis and necroptosis in telencephalic development: a single-cell mass cytometry study. *Cell Death Differ*. 2026; 33 (3): 656–671.
15. Ramos-Triguero A., Astals-Vizcaino M., Navarro-Tapia E., et al. Cognitive and transcriptomic effects of Epigallocatechin gallate in fetal alcohol spectrum disorders. *Sci. Rep*. 2026; 16: 4461.
16. Montanari M., Martella G., Bonsi P., Meringolo M. Autism spectrum disorder: focus on glutamatergic neurotransmission. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23: 3861.
17. Pontes A., Zhang Y., Hu W. Novel functions of GABA signaling in adult neurogenesis. *Front. Biol. (Beijing)*. 2013; 8 (5): 10.1007/s11515-013-1270-2.
18. Mukhtar T., Siebert C.V., Wang Y., et al. $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors regulate radial glia fate in the developing human cortex. *Nat. Commun*. 2025; 16 (1): 5925.
19. Naffaa M.M. Cholinergic pathways in neural stem cell regulation and glioblastoma progression: shared origins and mechanisms. *Neural Regen. Res*. 2025; 21 (7): 2936–2937.
20. Kushner H.I. Retraining left-handers and the aetiology of stuttering: the rise and fall of an intriguing theory. *Laterality*. 2012; 17 (6): 673–693.
21. Granata N., Vercesi M., Bonfanti A., et al. Choline alfoscerate: a therapeutic option for the management of subthreshold depression in the older population. *Geriatrics*. 2025; 10: 32.
22. Yu H.J., Kim M.J., Park J.M., et al. The effect of choline alfoscerate on non spatial memory and neurogenesis in a rat model of dual stress. *bioRxiv*. 2020.
23. Paules E.M., Petry H.G., Sprinkles J.K., Trujillo-Gonzalez I. Future directions in choline: from neurodevelopment to cardiometabolic health. *Nutrients*. 2025; 17: 3618.
24. Lee S.H., Choi B.Y., Kim J.H., et al. Late treatment with choline alfoscerate (l-alpha glycerylphosphorylcholine, α -GPC) increases hippocampal neurogenesis and provides protection against seizure-induced neuronal death and cognitive impairment. *Brain Res*. 2017; 1654 (Pt. A): 66–76.
25. Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro A.M., et al. The ASCOMALVA trial: association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alfoscerate in Alzheimer's disease with cerebrovascular injury: interim results. *J. Neurol. Sci*. 2012; 322 (1–2): 96–101.
26. Гайнетдинова Д.Д., Агранович О.В., Немкова С.А. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности, безопасности и переносимости препарата Церетон при лечении когнитивных нарушений у детей в восстановительном периоде черепно-мозговой травмы и геморрагического инсульта. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (14): 6–14.
27. Buch A.M., Vértés P.E., Seidlitz J., et al. Molecular and network-level mechanisms explaining individual differences in autism spectrum disorder. *Nat. Neurosci*. 2023; 26 (4): 650–663.

Neurodevelopmental Disorders: Approaches to Diagnosis and Therapy

I.S. Preobrazhenskaya, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

The article provides a detailed description of the stages of child brain development, starting from the embryonic period. It examines the mechanisms of neuronal migration, differentiation, and synaptogenesis. The authors analyze the impact of cell adhesion molecules, neurotrophic factors, ephrins, signaling proteins, thrombospondins, and glycans on neurogenesis. The principles of interneuronal interaction are described, along with the phenomena of neuroplasticity, pruning, and apoptosis. Special attention is paid to the balance of excitation and inhibition in the child brain, as well as the influence of neurotransmitters and environmental factors on neurogenetic processes.

The paper outlines variants of mental and speech development delay (MSDD), along with algorithms for the diagnosis and differential diagnosis of autism spectrum disorders (ASD). Modern Russian and international clinical guidelines for the treatment of MSDD are presented. Finally, the article highlights approaches to pharmacological and non-pharmacological therapy for ASD, incorporating data from recent connectivity research that enables the identification of specific syndrome phenotypes with distinct pathogenesis and brain connectivity pattern alterations.

Keywords: neurogenesis, synaptogenesis, neuroplasticity, neural connectivity, neuronal migration, child development, speech and mental development delay, mental and speech development delay, autism spectrum disorders, pharmacological therapy, non-pharmacological therapy, choline alfoscerate, Cereton

Церетон®

холина альфосцерат

КОГНИТИВ включает **ON**

ЕДИНСТВЕННЫЙ ХОЛИНОМИМЕТИК,
РАЗРЕШЁННЫЙ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ
КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ
РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ^{1, 4}



ЕДИНСТВЕННЫЙ

с **6** лет²



РЕКОМЕНДОВАННЫЙ
КУРС

до **60** дней^{2,3}

СПОСОБСТВУЕТ:

- увеличению нейротрансмиссии^{2,3}
- усилению нейропластичности^{2,3}
- улучшению функции нейрорецепторов^{2,3}



Исходная графика разработана FREEPIK.

**Раствор для приёма внутрь
в уникальной дозировке 120 мг/мл**

Облегчение подбора дозы
в зависимости от возраста²

НОВАЯ ФОРМА

6+



11+



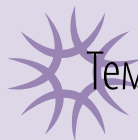
НОВАЯ ФОРМА

1. Междисциплинарный консенсус по применению препарата Церетон® в терапии заболеваний центральной нервной системы с когнитивными нарушениями врождённого и приобретённого генеза у детей. Резолюция междисциплинарного совета экспертов. СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ: Н.Н. ЗАВАДЕНКО, Д.М.Н., ПРОФ.; В.П. ЗЫКОВ, Д.М.Н., ПРОФ.; Д.Д. ГАЙНЕТДИНОВА, Д.М.Н., ПРОФ.; О.В. АГРАНОВИЧ, Д.М.Н., ПРОФ.; Л.С. ЧУТКО, Д.М.Н., ПРОФ.; Г.И. КОВАЛЕВ, Д.М.Н., ПРОФ.; С.А. НЕМКОВА, Д.М.Н., ПРОФ.; С.О. РОГАТКИН, Д.М.Н., ПРОФ.; С.А. ЧЕКАЛОВА, Д.М.Н., ПРОФ.; Л.Д. ПАНОВА, Д.М.Н., ПРОФ.; И.В. САРВИЛИНА, Д.М.Н.; Ю.Е. НЕСТЕРОВСКИЙ, К.М.Н., ДОЦЕНТ; Н.В. ГАНИНА, К.М.Н.; О.В. ЮРЛОВА, К.М.Н., ДОЦЕНТ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024, т. 124, № 7, с. 1–9. <https://doi.org/10.17116/jnevro20241240711>. 2. Инструкция по медицинскому применению Церетон® раствор для приёма внутрь 120 мг/мл, РУ ЛП-№(004491)-(РГ-RU) от 02.02.2024. Применяется у детей при когнитивных нарушениях лёгкой и средней степени тяжести, в том числе в восстановительном периоде черепно-мозговой травмы и/или геморрагического инсульта у детей с 6 лет и старше. 3. ОХЛП Церетон® капсулы 400 мг, РУ ЛП-№(002526)-(РГ-RU) от 13.06.23. Применяется у детей при когнитивных нарушениях лёгкой и средней степени тяжести, обусловленными черепно-мозговой травмой и/или геморрагическим инсультом (включая восстановительный период и отдаленные последствия вышеуказанных состояний) у детей с 11 лет и старше. 4. По данным ГРЛС на дату обращения 09.01.25 г. только Церетон® из препаратов холина альфосцерата разрешён к применению в детском возрасте: Церетон® капсулы 400 мг с 11 лет, Церетон® раствор для приёма внутрь 120 мг/мл с 6 лет. <https://grls.rosminzdrav.ru/>.

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



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Уровень витамина D и лактата у детей с расстройствами аутистического спектра: клинико-метаболические ассоциации и динамика на фоне коррекции

Л.Г. Хачатрян, д.м.н., проф., Т.Е. Ареян, Т.С. Каминская, к.м.н.,
К.А. Казакова, к.м.н., Е.Н. Тюрина, Д.Е. Вадиян

Адрес для переписки: Татьяна Святославовна Каминская, kaminskayats@bk.ru

Для цитирования: Хачатрян Л.Г., Ареян Т.Е., Каминская Т.С. и др. Уровень витамина D и лактата у детей с расстройствами аутистического спектра: клинико-метаболические ассоциации и динамика на фоне коррекции. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (23): 18–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-23-18-23

Актуальность. У детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) все чаще обсуждаются нарушения нутритивного статуса и энергетического обмена. Особый интерес представляют витамин D и лактат, однако совместная оценка этих показателей в указанной когорте проводится крайне редко.

Цель – оценить уровни витамина D и лактата у детей с РАС, проанализировать взаимосвязь между этими показателями и их динамику на фоне коррекции дефицита витамина D.

Материал и методы. В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование было включено 52 ребенка от 1,5 до 6,5 года (средний возраст – $3,9 \pm 1,2$ года) с РАС. Проведена клиническая, шкальная, лабораторная и инструментальная оценка состояния. Повторное обследование выполнено через два месяца на фоне базисной терапии и приема витамина D в дозе 2000 МЕ/сут.

Результаты. На старте исследования дефицит витамина D выявлен у 8 (15,4%) детей, недостаточность – у 31 (59,6%), нормальный уровень – у 13 (25,0%). На фоне терапии средний уровень витамина D увеличился с $25,35 \pm 6,3$ до $31,35 \pm 6,8$ нг/мл ($p < 0,002$). Средний уровень лактата снизился с $2,22 \pm 0,8$ до $1,86 \pm 0,7$ ($p < 0,003$). Доля детей с повышенным уровнем лактата уменьшилась с 40,4 до 17,3%. Выявлена умеренная обратная корреляция между уровнями витамина D и лактата (коэффициент Спирмена (r_s) $-0,65$; $p = 0,003$). Клиническая динамика была менее выраженной по сравнению с лабораторной.

Заключение. У детей с РАС часто наблюдается сочетание сниженного уровня витамина D и метаболических сдвигов в виде повышения уровня лактата. Коррекция дефицита витамина D сопровождалась улучшением лабораторных показателей и умеренными положительными клиническими изменениями.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, витамин D, лактат, дети, метаболические нарушения, коррекция дефицита

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) относятся к числу наиболее значимых и клинически неоднородных нарушений нейроразвития. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США, распространенность РАС среди детей увеличивается. В 2022 г. этот показатель составил 32,2 на 1000 восьмилетних детей, что соответствует примерно одному случаю на 31 ребенка [1]. Согласно результатам российского популяционного исследования, опубликованного в 2026 г., расчетная распространенность

РАС достигает 22,2 на 1000 детей [2]. Как показал обновленный систематический обзор, глобальная распространенность аутизма в среднем приближается к 1% детской популяции, при этом межстрановые различия частично объясняются особенностями диагностики, маршрутизации пациентов и регистрационных подходов [3].

Современное представление о РАС выходит за рамки исключительно поведенческой и психиатрической модели. У значительной части детей наряду с нарушениями социальной коммуникации



и стереотипными формами поведения выявляются соматические и метаболические особенности, включая избирательность питания, ограниченный пищевой репертуар, гастроинтестинальные расстройства и нутритивную недостаточность [4–6]. Эти факторы способны не только сопутствовать основному расстройству, но и влиять на общее состояние ребенка, его адаптационные возможности и переносимость реабилитационных вмешательств. В связи с этим особый интерес представляет поиск доступных лабораторных показателей, дополняющих клиническую оценку и отражающих отдельные аспекты метаболического статуса у детей с РАС [7].

В последние годы активно обсуждается такой маркер, как витамин D. Его рассматривают не только как регулятор кальций-фосфорного обмена, но и как фактор, участвующий в иммунной регуляции, нейротрофических процессах и функционировании развивающейся нервной системы [8–10]. Ряд обзоров и экспериментально-клинических работ свидетельствуют, что низкий уровень витамина D чаще встречается у детей с РАС и, вероятно, ассоциируется с выраженностью отдельных симптомов [11–13]. Вместе с тем имеющиеся данные не позволяют сделать однозначный вывод о причинно-следственной роли гиповитаминоза D в патогенезе аутизма. Метаанализы исследований по коррекции дефицита витамина D указывают на возможность улучшения отдельных клинических проявлений, однако результаты неоднородны, а выраженность эффекта вариabельна [14, 15]. Следовательно, оценка витамина D у детей с РАС представляет интерес в аспекте не только дефицитного состояния как такового, но и как возможного компонента более широкого клинико-метаболического профиля.

Другим потенциально значимым показателем является лактат – маркер метаболических нарушений и один из косвенных индикаторов митохондриальной дисфункции. В последние годы роль нарушений энергетического обмена при РАС обсуждается все активнее: систематические обзоры и метаанализы указывают на наличие у ряда пациентов биохимических признаков митохондриальной недостаточности и метаболической неоднородности [16]. Сообщается как о повышении церебрального лактата у пациентов с РАС, так и о потенциальной диагностической ценности его определения в биологических средах для выделения подгрупп детей с более выраженными метаболическими нарушениями [17, 18]. Однако сам по себе лактат не является специфическим биомаркером РАС, поэтому его интерпретация требует обязательного учета клинического контекста и сопутствующих соматических факторов [7, 16].

Особый интерес представляет совместная оценка витамина D и лактата. Теоретически снижение обеспеченности витамином D может быть связано с менее благоприятным метаболическим профилем через механизмы, затрагивающие воспалительный ответ, окислительный стресс и клеточный энергетический

обмен [8, 11, 12]. Однако в доступной литературе такая комбинация показателей у детей с РАС изучена недостаточно, а данных о том, как изменяются уровни витамина D и лактата на фоне коррекции дефицита витамина D, мало. Кроме того, не до конца ясно, сопровождаются ли лабораторные изменения сопоставимой клинической динамикой, или биохимический ответ опережает изменения поведения и коммуникации [14, 15].

Таким образом, актуальность работы определяется высокой распространенностью РАС, частотой нарушений пищевого статуса у детей с РАС, обсуждаемой ролью гиповитаминоза D и недостаточной изученностью связи между уровнем витамина D и показателями энергетического обмена [3–5, 8, 11, 12, 16]. Совместная оценка уровней витамина D и лактата у детей с РАС, а также анализ их динамики на фоне коррекции дефицита витамина D могут иметь как научное, так и практическое значение для расширения клинико-метаболической характеристики данной группы пациентов.

Цель – оценить уровень витамина D и лактата у детей с РАС, проанализировать взаимосвязь между этими показателями и их динамику на фоне коррекции дефицита витамина D.

Материал и методы

Исследование носило проспективный наблюдательный односторонний характер. Под наблюдением находились 52 ребенка в возрасте 1,5–6,5 года (средний возраст – $3,9 \pm 1,2$ года). Среди обследованных было 35 (67,3%) мальчиков и 17 (32,7%) девочек.

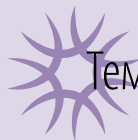
Критерии включения:

- клинически верифицированная задержка психического развития аутистического спектра;
- согласие родителей на обследование и динамическое наблюдение.

Дизайн исследования предусматривал две контрольные точки – исходное обследование и повторную оценку через два месяца. Все дети получали базисную терапию по поводу основного заболевания. При выявлении недостаточности или дефицита витамина D проводили коррекцию холекальциферолом в возрастной лечебной дозе 2000 МЕ/сут.

Клинический этап включал сбор анамнеза, оценку соматического и неврологического статуса, анализ особенностей пищевого поведения, сна, моторного развития и коммуникативных нарушений. Для оценки степени аутистических проявлений у ребенка использовали Childhood Autism Rating Scale (CARS), а также интегральные шкалы динамического наблюдения, применяемые в клинической практике центра.

Лабораторное обследование включало общий анализ крови, общий анализ мочи, определение уровней витамина D и лактата в сыворотке крови. Инструментальный блок предусматривал ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и сердца, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга и электроэнцефалографию.



Статистический анализ выполняли с использованием программ PAST и IBM SPSS Statistics 27. Для оценки связи между параметрами применяли ранговый коэффициент Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,01$.

Результаты

Общая клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. У 6 (11,5%) детей отмечалась задержка физического развития, во всех случаях сочетавшаяся с генетическим или хромосомным заболеванием. В трех случаях зарегистрирована конституционально-экзогенная форма ожирения 1–2-й степени. Избирательность и стереотипность питания выявлены почти у половины наблюдавшихся детей (46,2%). У 35 пациентов в возрасте старше трех с половиной лет отмечались трудности пережевывания пищи. Нарушения сна и засыпания зафиксированы у 34 детей, негрубые двигательные нарушения – у 21 ребенка. По данным МРТ головного мозга, у 9 (17,3%) пациентов выявлены резидуальная вентрикуломегалия и признаки задержки миелинизации, у одного

ребенка – крупная арахноидальная киста. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости изменения паренхимы поджелудочной железы отмечались у 8 (15,4%) детей.

На старте наблюдения уровень витамина D у большинства детей был снижен. Среднее значение составило $25,35 \pm 6,3$ нг/мл. После двух месяцев коррекции средний уровень витамина D увеличился до $31,35 \pm 6,8$ нг/мл ($p < 0,002$), а доля пациентов с нормальным уровнем – с 25,0 до 55,8% (табл. 2 и 3).

Исходные значения лактата варьировали от 1,1 до 4,8 ммоль/л, средний показатель – $2,22 \pm 0,8$ ммоль/л. После курса наблюдения и коррекции содержания витамина D средний уровень лактата снизился до $1,86 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,003$). Доля детей с повышенным уровнем лактата уменьшилась с 40,4 до 17,3% (табл. 2 и 3, рис. 1 и 2).

Корреляционный анализ продемонстрировал умеренную обратную связь между концентрацией витамина D и уровнем лактата: чем ниже был уровень витамина D, тем чаще регистрировались более высокие значения лактата ($r_s = -0,65$).

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных детей ($n = 52$), абс. (%)

Показатель	Значение
Возраст, лет	$3,9 \pm 1,2$
Мальчики/девочки	35 (67,3)/17 (32,7)
Задержка физического развития	6 (11,5)
Ожирение 1–2-й степени	3 (5,8)
Избирательность/стереотипность питания	24 (46,2)
Трудности пережевывания пищи	35 (67,3)
Нарушения сна	34 (65,4)
Нарушения координации и тонкой моторики	21 (40,4)
Изменения по данным МРТ	10 (19,2)
Изменения паренхимы поджелудочной железы по данным ультразвукового исследования	8 (15,4)

Таблица 2. Динамика уровня витамина D и лактата

Показатель	До терапии	Через 2 месяца	p
Витамин D, среднее $\pm$ СО, нг/мл	$25,35 \pm 6,3$	$31,35 \pm 6,8$	$< 0,002$
Витамин D, диапазон, нг/мл	14–40	21–54	–
Лактат, среднее $\pm$ СО, ммоль/л	$2,22 \pm 0,8$	$1,86 \pm 0,7$	$< 0,003$
Лактат, диапазон, ммоль/л	1,1–4,8	1,1–3,8	–

Примечание. СО – среднее отклонение.

Таблица 3. Категориальная структура показателей витамина D и лактата, абс. (%)

Показатель	Категория	До терапии	Через 2 месяца
Витамин D	Дефицит	8 (15,4)	0
	Недостаточность	31 (59,6)	23 (44,2)
	Адекватный уровень	13 (25,0)	29 (55,8)
Лактат	Ниже нормы	6 (11,5)	15 (28,8)
	Норма	25 (48,1)	28 (53,8)
	Выше нормы	21 (40,4)	9 (17,3)

■ Адекватный уровень
■ Дефицит
■ Недостаточность

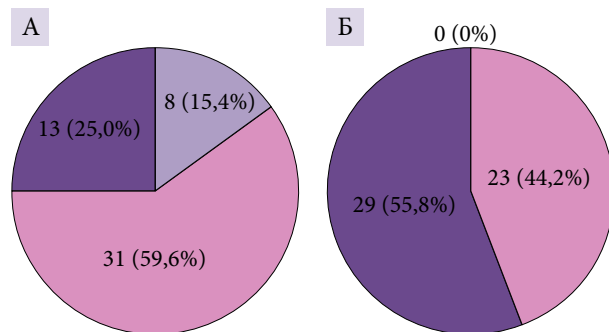


Рис. 1. Уровень витамина D у детей с РАС до терапии (А) и через 2 месяца наблюдения (Б)

■ Выше нормы
■ Ниже нормы
■ Норма

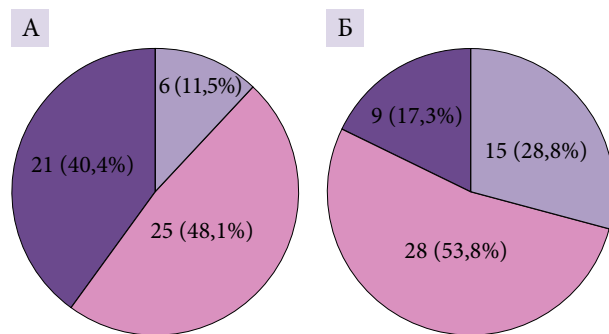


Рис. 2. Уровень лактата у детей с РАС до терапии (А) и через 2 месяца наблюдения (Б)



По CARS в исходной точке тяжелая степень нарушений отмечалась у 30 (57,7%) детей, умеренная – у 13 (25,0%), легкая – у 9 (17,3%). При повторной оценке число детей с тяжелыми проявлениями уменьшилось, а доля пациентов с более легкими нарушениями возросла. При этом статистически значимая положительная динамика фиксировалась не по всем доменам, хотя выраженность пищевых ритуалов у части детей уменьшилась (табл. 4). Оценка терапии родителями оказалась неоднозначной: 35 (67,3%) семей расценили изменения как удовлетворительные, 17 (32,7%) – как нейтральные. По шкале врачебной оценки у 4 (7,7%) детей явной динамики не зафиксировано, у 31 (59,6%) зарегистрированы небольшие положительные сдвиги в поведении и лексическом запасае, у 17 (32,7%) – более заметные улучшения в сфере восприятия, понимания речи и познавательной активности. Дополнительный анализ показал, что исходно тяжелая степень нарушений преобладала не только по CARS, но и по данным динамического наблюдения: у 28 (53,8%) детей зафиксированы тяжелые отклонения, у 21 (40,4%) – умеренные, лишь у 3 (5,8%) – легкие. Через два месяца количество детей с тяжелыми проявлениями уменьшилось до 17, а доля пациентов с более легкими нарушениями возросла (рис. 3).

При детальном клиническом анализе особенно заметны были сдвиги в пищевом поведении. Полного регресса стереотипий не наблюдалось, однако у части детей уменьшилась выраженность ритуалов при кормлении, появилась большая готовность к введению новых продуктов и снизилась конфликтность в бытовых ситуациях.

Обсуждение

В нашем исследовании снижение уровня витамина D выявлено у большинства детей с РАС: дефицит или недостаточность зарегистрированы у 39 (75,0%) из 52 пациентов, средний уровень витамина D на старте составил $25,35 \pm 6,3$ нг/мл. Данные о более низком уровне витамина D у детей с РАС по сравнению с ожидаемыми показателями в детской популяции обсуждаются в ряде современных работ [11, 12, 19]. При этом для нашей выборки было характерно преобладание недостаточности витамина D над выраженным дефицитом, что делает более уместной клиническую интерпретацию выявленных изменений как умеренного, но распространенного нарушения нутритивного статуса, а не как редкого тяжелого дефицитного состояния. На фоне двухмесячной коррекции дефицита витамина D средний уровень $25(\text{OH})\text{D}$ увеличился с $25,35 \pm 6,3$ до $31,35 \pm 6,8$ нг/мл, а доля детей с адекватным уровнем – с 25,0 до 55,8%. Эти данные показывают, что ответ на коррекцию в дозе 2000 МЕ в исследовании был отчетливым. Такой результат согласуется с данными метаанализов, в которых биохимический эффект витамина D описывается более последовательно [14, 15]. В то же время клинический эффект в этих работах оценивается как менее однородный и менее стабильный [14, 15]. Поэтому в настоящей работе уместно рассматривать рост уровня витамина D прежде всего как подтверждение эффективности коррекции дефицитного состояния, а не как самостоятельное доказательство влияния на основные проявления РАС.

Таблица 4. Клиническая динамика на фоне наблюдения и коррекции дефицита витамина D, абс. (%)

Показатель	Значение
Нарушения по шкале CARS на старте:	
■ тяжелые	30 (57,7)
■ умеренные	13 (25,0)
■ легкие	9 (17,3)
Нарушения по шкале динамического контроля до терапии:	
■ тяжелые	28 (53,8)
■ умеренные	21 (40,4)
■ легкие	3 (5,8)
Нарушения по шкале динамического контроля через 2 месяца:	
■ тяжелые	17 (32,7)
■ легкие	7 (13,5)
Уменьшение стереотипности пищевого поведения	7 (13,5)

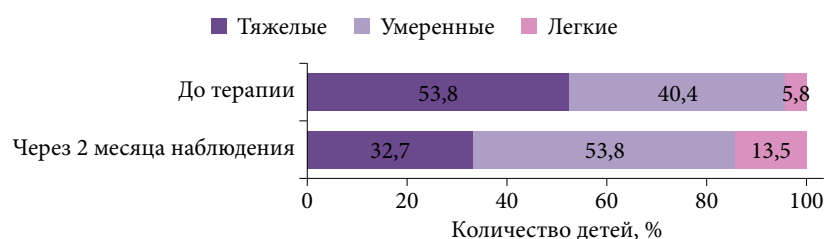
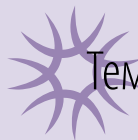


Рис. 3. Динамика степени нарушений по шкале динамического контроля у детей с РАС

Не менее важным результатом стало выявление повышенного уровня лактата у значительной части обследованных детей. До начала наблюдения повышенный уровень лактата определялся у 21 (40,4%) из 52 пациентов, его средний уровень составлял $2,22 \pm 0,8$ ммоль/л. Через два месяца средний показатель снизился до $1,86 \pm 0,7$ ммоль/л, а доля детей с повышенным уровнем лактата – до 17,3%. Лактат не является специфическим биомаркером РАС [16]. Вместе с тем он рассматривается как показатель метаболического сдвига и обсуждается в контексте нарушений энергетического обмена и митохондриальной дисфункции у ряда пациентов с РАС [16, 17]. С этой точки зрения полученные нами данные указывают на то, что у обследованной группы наряду с особенностями нутритивного статуса могли присутствовать и клинически значимые метаболические нарушения.

Для нашей выборки представляла интерес и выявленная обратная связь между уровнями витамина D и лактата: более низким значениям витамина D соответствовали более высокие значения лактата. Мы рассматриваем этот результат как клинко-метаболическую ассоциацию, а не как доказательство причинно-следственной связи. Такой подход представляется более корректным, поскольку нарушения нутритивного статуса, особенности энергетического обмена и признаки метаболической неоднородности при РАС, по данным литературы, могут сочетаться, но не сводятся к единому механизму [7, 16, 17, 20–22]. Практически это означает, что сочетание низкого уровня витамина D и повышенного уровня лактата у ребенка с РАС целесообразно интерпретировать только в контексте общей клинической картины.



Клиническая динамика в нашем исследовании была менее выраженной, чем лабораторная. По шкале динамического контроля доля детей с тяжелыми нарушениями уменьшилась с 53,8 до 32,7%, а доля детей с легкими нарушениями увеличилась с 5,8 до 13,5% через два месяца наблюдения. Согласно врачебной оценке, у 31 (59,6%) ребенка отмечались небольшие положительные сдвиги, у 17 (32,7%) – более заметные улучшения в восприятии, понимании речи и познавательной активности. При этом значимой динамики не наблюдалось у 4 (7,7%) детей. Такое соотношение между лабораторными и клиническими изменениями не противоречит данным литературы: в метаанализах, касающихся уровня витамина D у детей с РАС, возможное улучшение описано для отдельных симптоматических доменов, но не как стабильный и универсальный эффект в отношении всей симптоматики РАС [14, 15].

При интерпретации результатов важно учитывать и особенности самой обследованной группы. Избирательность и стереотипность питания выявлена у 46,2% детей, трудности пережевывания пищи – у 67,3%, нарушения сна – у 65,4%, нарушения координации и тонкой моторики – у 40,4%. Пищевые ограничения и гастроинтестинальные особенности у детей с РАС описаны в литературе достаточно подробно [4–6]. Именно поэтому выявленные изменения содержания витамина D в нашей работе трудно рассматривать изолированно от пищевого поведения и соматического статуса. В клиническом плане это означает, что лабораторные показатели у таких детей следует оценивать не отдельно, а в связи с пищевой избирательностью, переносимостью пищи и сопутствующими соматическими нарушениями.

Полученные результаты не позволяют трактовать коррекцию витамина D как самостоятельный метод воздействия на основные проявления аутизма. Наше исследование было одноцентровым и наблюдательным, имело ограниченный срок наблюдения. Кроме того, все дети продолжали получать базисную терапию, поэтому отделить вклад коррекции витамина D от влияния других лечебно-реабилитационных

мероприятий невозможно. По этой причине наиболее точной представляется следующая интерпретация: коррекция дефицита витамина D сопровождалась улучшением лабораторных показателей и отдельными положительными клиническими сдвигами, но сама по себе не доказывает прямого терапевтического эффекта в отношении основных симптомов РАС [14, 15].

Практическое значение нашей работы состоит в том, что у детей с РАС, особенно при выраженной пищевой избирательности и соматической коморбидности, оценка уровня витамина D может быть клинически оправданной [9, 23, 24]. При наличии признаков дефицита дополнительное определение уровня лактата также может быть полезным как элемент расширенного клиничко-метаболического профиля [16, 17]. Дальнейшие исследования в этом направлении должны включать контрольные группы, более длительное наблюдение и более строгую стратификацию пациентов по исходному уровню витамина D и выраженности метаболических нарушений.

Заключение

1. У большинства детей с РАС в исследуемой выборке выявлено снижение уровня витамина D: дефицит или недостаточность зарегистрированы у 75,0% пациентов.
2. Повышенный уровень лактата до начала коррекции выявлен у 40,4% детей, а между концентрацией витамина D и уровнем лактата установлена умеренная обратная корреляция.
3. Коррекция дефицита витамина D в составе комплексной терапии сопровождалась достоверным повышением сывороточного уровня витамина D и снижением среднего уровня лактата.
4. Оценка витамина D и лактата может быть полезным элементом расширенного клиничко-метаболического обследования детей с РАС. *

Финансирование. Исследование выполнено без внешней финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Shaw K.A., Williams S., Patrick M.E., et al. Prevalence and early identification of autism spectrum disorder among children aged 4 and 8 years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 16 Sites, United States, 2022. *MMWR Surveill. Summ.* 2025; 74 (2): 1–22.
2. Talantseva O.I., Romanova R.S., Kuznetsova J.E., et al. A prevalence study of autism spectrum disorder in Russia. *Front. Psychiatry.* 2026; 17: 1790306.
3. Zeidan J., Fombonne E., Scora J., et al. Global prevalence of autism: a systematic review update. *Autism Res.* 2022; 15 (5): 778–790.
4. Ткачук Е.А., Мартынович Н.Н., Глобенко Н.Э. Особенности пищевого статуса и питания детей с расстройствами аутистического спектра. *Вопросы питания.* 2021; 90 (5): 67–76.
5. Сулейманова З.Я., Устинова Н.В., Турти Т.В. Особенности гастроинтестинальных нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология.* 2022; 19 (2): 99–104.
6. Белоусова М.В., Морозова Е.А., Гомзина Е.Г. Нутрициологические подходы, применяемые в комплексной терапии детей с расстройством аутистического спектра. *Практическая медицина.* 2023; 21 (2): 8–14.
7. Brister D., Rose S., Delhey L., et al. Metabolomic signatures of autism spectrum disorder. *J. Pers. Med.* 2022; 12 (10): 1727.
8. Demay M.B., Pittas A.G., Bikle D.D., et al. Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2024; 109 (8): 1907–1947.



9. Таранушенко Т.Е., Захарова И.Н. Гиповитаминоз D: клинические дискуссии и новые рекомендации Международного эндокринологического сообщества (предложения Endocrine Society). Медицинский совет. 2024; 18 (19): 22–28.
10. Калашникова Т.П., Поповская А.В., Минасанова А.В. Влияние витамина D на развитие мозга в процессе онтогенеза: обзор литературы. Пермский медицинский журнал. 2022; 39 (5): 69–79.
11. Wang J., Huang H., Liu C., et al. Research progress on the role of vitamin D in autism spectrum disorder. Front. Behav. Neurosci. 2022; 16: 859151.
12. Gao T., Dang W., Jiang Z., Jiang Y. Exploring the missing link between vitamin D and autism spectrum disorder: scientific evidence and new perspectives. Heliyon. 2024; 10 (17): e36572.
13. Lee B.K., Eyles D.W., Magnusson C., et al. Developmental vitamin D and autism spectrum disorders: findings from the Stockholm Youth Cohort. Mol. Psychiatry. 2021; 26 (5): 1578–1588.
14. Li B., Xu Y., Zhang X., et al. The effect of vitamin D supplementation in treatment of children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr. Neurosci. 2022; 25 (4): 835–845.
15. Zhang M., Wu Y., Lu Z., et al. Effects of vitamin D supplementation on children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2023; 21 (2): 240–251.
16. Frye R.E., Rincon N., McCarty P.J., et al. Biomarkers of mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. Neurobiol. Dis. 2024; 197: 106520.
17. Maier S., Nickel K., Lange T., et al. Increased cerebral lactate levels in adults with autism spectrum disorders compared to non-autistic controls: a magnetic resonance spectroscopy study. Mol. Autism. 2023; 14 (1): 44.
18. Boterberg S., Vantroys E., De Paep B., et al. Urine lactate concentration as a non-invasive screener for metabolic abnormalities: findings in children with autism spectrum disorder and regression. PLoS One. 2022; 17 (9): e0274310.
19. Guiducci L., Vassalle C., Prosperi M., et al. Vitamin D status in children with autism spectrum disorders: determinants and effects of the response to probiotic supplementation. Metabolites. 2022; 12 (7): 611.
20. Jia L., Hongfei D., Deyun Z. Relationship between 25(OH)D₂, 25(OH)D₃ and core symptoms in autism spectrum disorder. Front. Pediatr. 2025; 13: 1622439.
21. Tian P., Zhu X., Liu Z., et al. Effects of vitamin D on brain function in preschool children with autism spectrum disorder: a resting-state functional MRI study. BMC Psychiatry. 2025; 25 (1): 198.
22. Avram O.E., Bratu E.A., Curis C., et al. Modifiable nutritional biomarkers in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of vitamin D, B₁₂, and homocysteine exposure spanning prenatal development through late adolescence. Int. J. Mol. Sci. 2025; 26 (9): 4410.
23. Мальцев С.В. Современные аспекты применения витамина D в клинической практике. РМЖ. Мать и дитя. 2022; 5 (3): 244–252.
24. Дефицит витамина D. Клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов. М., 2021.

Vitamin D and Lactate Levels in Children with Autism Spectrum Disorders: Clinical and Metabolic Associations and Changes During Correction

L.G. Khachatryan, PhD, Prof., T.E. Areyan, T.S. Kaminskaya, PhD, K.A. Kazakova, PhD, E.N. Tyurina, D.E. Vadiyan
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Tatiana S. Kaminskaya, kaminskayats@bk.ru

Relevance. Nutritional status and energy metabolism disturbances are increasingly discussed in children with autism spectrum disorder (ASD). Vitamin D and lactate are of particular interest; however, combined assessment of these parameters in this cohort is performed extremely rarely.

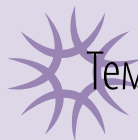
Objective – to evaluate vitamin D and lactate levels in children with ASD, to analyze the relationship between these parameters, and to assess their dynamics following vitamin D deficiency correction.

Material and methods. This single-center prospective observational study included 52 children with ASD aged 1.5 to 6.5 years (mean age 3.9 ± 1.2 years). Clinical, scale-based, laboratory, and instrumental assessments were performed. Follow-up examination was conducted after two months of background therapy supplemented with vitamin D at a dose of 2000 IU/day.

Results. At baseline, vitamin D deficiency was found in 8 (15.4%) children, insufficiency in 31 (59.6%), and normal levels in 13 (25.0%). After therapy, the mean vitamin D level increased from 25.35 ± 6.3 to 31.35 ± 6.8 ng/mL ($p < 0.002$). The mean lactate level decreased from 2.22 ± 0.8 to 1.86 ± 0.7 ($p < 0.003$). The proportion of children with elevated lactate dropped from 40.4 to 17.3%. A moderate inverse correlation was found between vitamin D and lactate levels ($r_s = -0.65$; $p = 0.003$). Clinical improvements were less pronounced than laboratory changes.

Conclusion. Children with ASD frequently present with a combination of low vitamin D levels and metabolic shifts manifested by elevated lactate. Correction of vitamin D deficiency was associated with improved laboratory parameters and modest positive clinical changes.

Keywords: autism spectrum disorder, vitamin D, lactate, children, metabolic disturbances, deficiency correction



Современные представления о состоянии желудочно-кишечного тракта у детей с расстройствами аутистического спектра

Е.В. Касанаве, к.м.н., Л.Г. Хачатрян, д.м.н., проф., Н.И. Васильченко, к.м.н.

Адрес для переписки: Елена Викторовна Касанаве, kasanave_e_v@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Касанаве Е.В., Хачатрян Л.Г., Васильченко Н.И. Современные представления о состоянии желудочно-кишечного тракта у детей с расстройствами аутистического спектра. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (23): 24–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-23-24-30

Цель – оценить состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) с использованием методов исследования.

Материал и методы. В наблюдательном исследовании участвовало 105 детей (71 мальчик и 34 девочки) в возрасте от 1 года 6 месяцев до 6 лет 7 месяцев с установленным диагнозом РАС. В рамках физикального осмотра изучены некоторые гастроинтестинальные нарушения. Проведена комплексная диагностика, включавшая определение:

- ✓ суммарных иммуноглобулинов (Ig) классов A, M, G, E;
- ✓ антител к тканевой трансглутаминазе класса A (anti-tTG IgA);
- ✓ антител к глиадину класса G (AGA-IgG);
- ✓ антител к эндомизию класса A;
- ✓ антител к казеину IgG;
- ✓ концентрации зонулина и кальпротектина в кале методом иммуноферментного анализа.

Кроме того, оценивали микробиом путем анализа микробных маркеров методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии с использованием венозной крови, а также выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

Результаты. Нарушения пищевого поведения выявлены у 48,6% детей, нарушения жевания – у 54%, расстройства дефекации – у 75,2%. Средние показатели IgG к казеину составили $6,6 \pm 1,4$ мг/л (референсные значения – до 10 мг/л), AGA-IgG – $6,8 \pm 2,4$ Ед/мл (до 10 Ед/мл). У 5 (4,8%) детей зафиксировано повышение anti-tTG IgA до $8,4 \pm 1,7$ Ед/мл (референсные значения до 7 Ед/л), у семи пациентов – повышение anti-tTG IgG до $9,1 \pm 1,5$ Ед/л (до 7 Ед/л). При исследовании микробиоты у 23 (44,2%) детей обнаружены *Clostridium perfringens* в титре 10^7 – 10^9 (референс – менее 10^5), *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* в титре 10^5 – 10^8 (референс – менее 10^4), а также снижение уровня *Lactobacillus* spp. и *Escherichia coli*. По данным УЗИ органов брюшной полости, у 18 (17%) пациентов выявлен мезаденит, у 21 (20%) – реактивные изменения поджелудочной железы и функциональные нарушения билиарного тракта.

Заключение. У подавляющего большинства детей с РАС выявлены нарушения пищевого поведения, жевательной функции и дефекации. У незначительной части пациентов обнаружены лабораторные признаки нецелиакийной чувствительности к глютену, что обосновывает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы и целесообразность проведения рестриктивной диетологической коррекции с динамическим клиничко-лабораторным контролем и оценкой эффекта в отношении как гастроэнтерологического, так и психоневрологического статуса. Установленный у детей с РАС микробиотический профиль характеризуется избыточным ростом клостридиальной и грибковой флоры на фоне дефицита нормобионтов.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, желудочно-кишечный тракт, антитела к тканевой трансглутаминазе, зонулин, кальпротектин, дети



Введение

Согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам (5-е издание), расстройства аутистического спектра (РАС) характеризуются стойкими трудностями в социальной коммуникации и взаимодействии, а также ограниченным, повторяющимся поведением, интересами или занятиями. К ним относятся нарушения социальной взаимности, невербальной коммуникации и навыков выстраивания отношений, а также повторяющиеся движения или речь, предпочтение однообразия и рутины, сильные или ограниченные интересы и необычные реакции на сенсорные стимулы [1, 2]. Гетерогенность клинических проявлений РАС усугубляется широкой вариативностью интеллектуального и речевого развития, внутрииндивидуальными когнитивными расхождениями и частым сочетанием с другими нарушениями развития и психическими расстройствами [3, 4]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, аутизм диагностируется примерно у одного из 100 детей, причем диагноз обычно устанавливается в первые пять лет жизни [2]. Данные Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) свидетельствуют о росте распространенности аутизма. В 2000 г. показатель составлял один случай на 150 детей. Затем наблюдалось его последовательное снижение до 1:125 в 2004 г., 1:110 в 2006 г., 1:88 в 2008 г., 1:68 в 2010 и 2012 гг., 1:59 в 2014 и 2018 гг. В 2023 г. он достиг 1:36 [5, 6]. Однако данные CDC за 2025 г. указывают на некоторое изменение тенденции: по оценкам, распространенность в США составляет один случай на 31 ребенка, что отражает небольшое снижение частоты диагностики [7]. В первом популяционном исследовании распространенности РАС среди младших школьников в России был получен показатель 22,2 случая на 1000 детей. Эмпирически наблюдаемое соотношение мальчиков и девочек составило 3,2:1 [3].

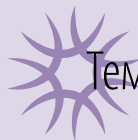
Все больше данных свидетельствует о том, что различные факторы окружающей среды, влияющие на раннее развитие нервной системы, вносят вклад в этиологическую гетерогенность РАС. Среди них – компоненты рациона, изменения микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и аутоиммунные механизмы, которые могут участвовать в патогенезе РАС [7].

Коморбидность при РАС встречается значительно чаще, чем в общей популяции [8]. Среди психоневрологических нарушений в большей степени с РАС ассоциированы синдром дефицита внимания с гиперактивностью, эпилепсия, тревожные и обсессивно-компульсивные расстройства, нарушения сна и настроения, энурез, энкопрез и дизавтономия [8]. Среди соматических коморбидных патологий наиболее диагностируемыми считаются расстройства ЖКТ, достигающие распространенности 69% среди детей с РАС [9, 10]. Показано, что у детей с РАС гастроинтестинальные нарушения встречаются чаще, чем у нейротипичных сверстников, что

связывают с генетическими факторами, дисбалансом кишечной микробиоты и дисфункцией иммунной системы [10–12]. Некоторые генные мутации, ассоциированные с аутизмом (например, в генах CHD8, NOS1, FOXP1 и TCF4), вызывают симптомы со стороны ЖКТ, включая нарушение моторики, запор и гастроэзофагеальный рефлюкс [13].

Кроме того, имеются данные о корреляции между тяжестью симптомов со стороны ЖКТ и более тяжелым течением РАС [10, 14]. К наиболее распространенным гастроинтестинальным проявлениям у детей с РАС относят хронический запор, хроническую диарею, гастроэзофагеальный рефлюкс и/или его осложнения, абдоминальный болевой синдром, метеоризм, пищевую непереносимость и/или пищевую аллергию, дисахаридазную недостаточность (лактазы, мальтазы, сахаразы, палатиназы и глюкоамилазы) [8, 11, 15]. У детей с РАС большее количество желудочно-кишечных симптомов ассоциировано с более частым самоповреждающим поведением, сокращением продолжительности сна и учащением парасомний [15, 16]. При этом гастроэнтерологическая патология у детей с РАС длительное время остается недиагностированной из-за атипичных проявлений симптомов, сложностей диагностических мероприятий, особенно у невербальных пациентов, невозможности охарактеризовать и локализовать собственные ощущения, в том числе болевые. Гастроинтестинальные нарушения иногда ошибочно принимают за неврологические симптомы, связанные с основным заболеванием. Дети с РАС демонстрируют дискомфорт через деструктивное поведение без видимых триггеров, самоповреждения, стереотипные движения, попытки надавить на живот, нарушения сна, необычные позы и указательные жесты [17]. Распространенными вокальными проявлениями, потенциально связанными с желудочно-кишечными расстройствами, считаются откашливание, гортанные звуки, отрыжка, привычный кашель и/или затрудненное глотание [15].

Нарушения пищевого поведения встречаются у 51–89% детей с РАС [18, 19] и могут дебютировать раньше основных симптомов РАС. Среди таких нарушений часто выделяют полифагию, гипорексию, пикацизм. Предполагается, что в большинстве случаев расстройства пищевого поведения при РАС связаны с генами, нарушающими нейропластичность головного мозга либо влияющими на восприятие вкусовых, температурных или других сенсорных стимулов. В настоящее время РАС чаще ассоциируются с генами, мутации в которых приводят к развитию специфических синдромов, затрагивающих нейропластичность: синдром Ретта (MECP2), синдром Ангельмана (UBE3A), KBG-синдром (ANKRD11), синдром Коффина – Сириса 1-го и 6-го типов (ARID1B, ARID2), синдром Мартина – Белла (FMR1) и др. Показано, что патогенные мутации в определенных генах коррелируют с конкретными изменениями пищевого поведения. Так, ген UBE3A (синдром Ангельмана) в 100% случаев связан с пикацизмом и непереносимостью



белка, тогда как ген ANKRD11 (KBG-синдром) ассоциирован с полифагией и избирательным аппетитом [19]. Для детей с РАС характерны также пищевые неophobia (нежелание пробовать новые продукты), выраженная избирательность в питании, гастрономические ритуалы (употребление строго определенного набора продуктов в четкой последовательности, фиксированная сервировка стола и столовых приборов, определенный способ кулинарной обработки пищи), руминация [8, 20]. Для детей с РАС типичны нарушения жевания, глотания, повышенная оральная сенсорика по сравнению с нейротипичными детьми [21]. Имеющиеся данные позволяют также предположить, что для лиц с РАС характерна нарушенная проницаемость кишечного барьера. Эта гипотеза основана на положительной корреляции между уровнем зонулина – важнейшего регулятора кишечной проницаемости – и тяжестью РАС [14, 22]. Зонулин – аналог холерного токсина (zonula occludens toxin, ZOT), синтезируется в печени и эпителиальных клетках кишечника, выделяется из мембранного комплекса белков claudin – occludin – ZO-1, -2, -3, образующего плотные контакты в апикальной части эндотелия кишечника. Это позволяет считать зонулин одним из основных факторов, реализующих механизм «ворот кишечника» и обратимо влияющих на плотность соединений. Определение зонулина в кале отражает скорость его выработки в энтероцитах, а в крови – транспорт этого белка из просвета кишечника в подслизистый слой через межклеточные пространства [23, 24]. Нарушение регуляции кишечного барьера может представлять серьезную системную угрозу и влиять как на кишечное, так и на системное воспаление. Ассоциированное с системным воспалением повреждение гематоэнцефалического барьера облегчает проникновение в мозг цитокинов, токсинов и антигенов, которые активируют микроглию – эффектор воспаления в мозге (нейровоспаления) [14]. Подобные механизмы могут приводить, в частности, к развитию компульсивного поведения [25]. Необходимо подчеркнуть, что дисфункция кишечного барьера часто связана с компульсивными проявлениями. При РАС наблюдается повышенная проницаемость слизистой оболочки кишечника, что может способствовать развитию воспаления по типу иммунного ответа 2-го типа (T2-воспаления) и, как следствие, усилению повторяющегося/компульсивного поведения. Например, в исследованиях тест на проницаемость кишечника с использованием лактулозы и маннитола выявил ее повышение у пациентов с РАС [26], а образцы тканей подвздошной кишки, взятые у детей с регрессивным аутизмом, продемонстрировали значительную лимфоцитарную инфильтрацию [27]. В этих эпителиальных клетках подвздошной кишки отсутствовал HLA-DR – рецептор на поверхности клеток, характерный для Т-клеток, что указывает на преобладание Т2-клеток в иммунном ответе [27]. Сказанное позволяет рассматривать дисфункцию кишечного барьера как причину повторяющегося поведения при РАС и эффективную терапевтическую мишень [28].

Активно изучается связь микробиоты кишечника с этиологией РАС из-за ее влияния на двунаправленную коммуникацию по оси «кишечник – мозг». Нейровоспаление при РАС может быть вызвано нарушением баланса кишечной микробиоты. Нейровоспалительные факторы приводят к развитию РАС, нарушая целостность кишечного барьера, активируя микроглию и изменяя регуляцию нейромедиаторов. Предполагается, что восстановление микробиоты снижает уровень воспаления в ЖКТ и корректирует нейровоспаление, а также модулирует нейромедиаторы, ослабляя проявления аутизма [29]. Некоторые нарушения микробиотического профиля стабильно определяются у пациентов с РАС, что указывает на возможную роль кишечной микробиоты как фактора, способствующего этиопатогенезу [30]. Микробиотический дисбаланс, по-видимому, играет важную роль в частом возникновении гастроинтестинальных симптомов. В нескольких исследованиях отмечалось уменьшение количества *Bifidobacterium* spp. и увеличение содержания *Bacteroides* spp. в образцах кала лиц с РАС, а также часто обнаруживалось повышение уровня *Prevotella* spp. (относящихся к тому же типу *Bacteroidetes*), различных кластеров клостридий, *Sutterella* и *Akkermansia* [31]. Для детей с РАС характерно и изменение структуры грибкового сообщества: *Candida albicans* встречается у них вдвое чаще, чем в нормотипичной популяции (до 57,5% в кале) [14].

У лиц с РАС помимо распространенных функциональных гастроинтестинальных нарушений нередко диагностируются воспалительные заболевания ЖКТ [32]. Для скрининга интестинального воспаления интерес представляют неинвазивные фекальные биомаркеры: кальпротектин и кальций-связывающий белок S100A12, которые высвобождаются нейтрофилами, моноцитами и инфильтрирующими макрофагами в ответ на воспаление в ЖКТ. Недавний систематический обзор и метаанализ представил предварительные данные о том, что повышенный уровень кальпротектина наблюдается у части детей с РАС, причем этот показатель прямо коррелирует с тяжестью как интестинального воспаления, так и аутистических черт [33]. Выявлена и взаимосвязь между уровнем фекального кальпротектина и тяжестью симптомов аутизма, оцененной по рейтинговой шкале диагностики аутизма у детей CARS (Childhood Autism Rating Scale) [13, 34].

Пищевые антигены могут поддерживать хроническое воспаление и повышенную кишечную проницаемость у детей с РАС, особенно в отношении белков злаковых (глютена) и коровьего молока (казеина). Предполагается также, что не полностью переваренные пептиды (глютено- и казеоморфины), достигая центральной нервной системы, действуют как агонисты опиоидов, снижают болевую чувствительность и определяют в том числе феномен аутоагрессии, свойственный РАС [35]. В ходе исследований установлена высокая частота непереносимости глютена у детей с РАС: при этом



у большинства пациентов выявлена генетическая предрасположенность к целиакии, а у меньшей части – нецелиакийная чувствительность к глютену (НЦЧГ) – неаутоиммунная, неаллергическая непереносимость глютена [36].

Цель – оценить состояние ЖКТ у детей с РАС с помощью неинвазивных методов исследования с учетом современных представлений о состоянии ЖКТ у данной когорты пациентов.

Материал и методы

В обсервационном исследовании участвовало 105 детей (34 девочки и 71 мальчик) в возрасте от 1,5 до 6 лет 7 месяцев (средний возраст – $3,9 \pm 1,4$ года) с диагнозами, соответствующими кодам F84.0 и F84.4 Международной классификации болезней 10-го пересмотра, что релевантно РАС. Критерии включения:

- установленный диагноз РАС;
- возраст 1,5–7 лет;
- согласие родителей на проведение диагностических мероприятий.

Дизайн исследования включал:

- 1) клиническую оценку – анализ анамнестических данных и данных объективного осмотра по шкале IMAS (Integrative Medicine Assessment Scale) для объективизации результатов;
- 2) лабораторную и инструментальную диагностику:
 - иммунологическое исследование крови с определением суммарных иммуноглобулинов (Ig) классов A, M, G, E, антител к тканевой транслугтаминазе класса A (anti-tTG IgA), антител к глиадину класса G (AGA-IgG), антител к эндомицину класса A (EMA-IgA);
 - копрологические исследования: определение концентрации зонулина и кальпротектина в кале методом иммуноферментного анализа;
 - ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

Для описательного анализа количественных признаков использовали программу PAST, в которой реализованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов и статистических сравнений на основе процедур бутстрэпа и Монте-Карло. Оценивали соответствие нормальному распределению, средние значения, медианы с 95%-ными доверительными интервалами.

Результаты и обсуждение

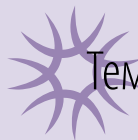
Мальчиков было в два раза больше, чем девочек. Практически у половины пациентов отмечались стереотипность приема пищи, выбор ограниченного количества продуктов, строгий порядок приема блюд и напитков, трудности при дегустации новых продуктов. У 51 (48,6%) пациента имели место сложности с пережевыванием пищи: несмотря на возраст (старше 3,5 года) и полную дентацию, они употребляли только гомогенизированную пищу. Одним из наиболее важных наблюдений стала комплексная

оценка по шкале IMAS, выявившая нарушения дефекации у 75,2% детей: из них у 12 (11,4%) зафиксирована диарея, у 63,8% – запор (оценка проведена в соответствии с Римскими критериями IV, 2016 г.). Кроме того, у многих детей опорожнение кишечника происходило исключительно в вертикальном положении и требовало стимуляции слабительными препаратами. У 26 (24,7%) пациентов наблюдалось отсутствие центрального контроля тазовых функций.

У всех детей для объективизации переносимости глютена и казеина, оценки кишечной проницаемости и интестинального воспаления исследованы уровни сывороточных антител к глиадину, тканевой транслугтаминазе, эндомицину, казеину, а также проведены анализы микробиоты, фекального зонулина и кальпротектина.

Средний уровень IgG к казеину составил $6,6 \pm 1,4$ мг/л (референс < 10 мг/л). Повышенный уровень этих антител зафиксирован лишь у девяти пациентов, что свидетельствует о незначительной распространенности непереносимости казеина в представленной группе. Следует учитывать, что увеличение показателя антител класса G к определенному антигену может указывать на соответствующую повышенную пищевую нагрузку.

Средний показатель AGA-IgG составил $6,8 \pm 2,4$ Ед/мл (референс < 10 Ед/мл). Повышение anti-tTG IgA до $8,4 \pm 1,7$ Ед/мл (референс < 7 Ед/л) зарегистрировано у 5 (4,8%) детей, anti-tTG IgG до $9,1 \pm 1,5$ Ед/л (референс < 7 Ед/л) – у 7 (6,7%). Антитела к ЕМА в среднем составили 3,95 Ед/л (референс < 5 Ед/л); ни у одного ребенка не выявлено повышения этого показателя. Уровень общего IgA находился в пределах референсных значений. Первым этапом лабораторной диагностики целиакии является исследование сыворотки крови на специфические маркеры: антитела к anti-tTG, ЕМА и деамидированным пептидам глиадина. В метаанализе ESPGHAN (Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов) показано, что тест на anti-tTG IgA характеризуется большей специфичностью, а тест на ЕМА IgA – большей чувствительностью (специфичность – 0,957 и 0,827, чувствительность – 0,936 и 0,987 соответственно). В связи с этим ESPGHAN рекомендует в первую очередь проводить исследование на anti-tTG IgA для исключения лиц без целиакии [37, 38]. Известно, что тканевая транслугтаминаза 2 (TG2) – фермент, играющий ключевую роль в активации глютен-специфичных CD4⁺ Т-клеточных реакций, опосредованных молекулами HLA-DQ2 или DQ8, в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника. В ходе дезаминирования энзим превращает определенные остатки глутамина в пептидах глютена в глутаминовую кислоту. Активированные глютен-специфичные CD4⁺ Т-клетки вырабатывают провоспалительные цитокины, среди которых преобладают интерферон гамма (преимущественно Th1-ответ) и интерлейкин 21, и индуцируют продукцию В-лимфоцитами специфических



антител к tTG2. Цитотоксические интраэпителиальные лимфоциты являются ключевыми эффекторными Т-клетками, вызывающими атрофию ворсинок при целиакии [39, 40]. При нормальной концентрации общего IgA и высоком уровне anti-tTG IgA рекомендуется определение ЕМА IgA; при положительном качественном тесте диагноз целиакии считается более вероятным (прогностичность положительного результата 99,75%) [37, 38]. Антитела к глиадину IgG не являются диагностически значимыми для целиакии, но обнаруживаются у 50% пациентов с НЦЧГ [40]. Таким образом, в исследуемой когорте детей не выявлено лабораторных предпосылок целиакии; у небольшой части пациентов можно предполагать НЦЧГ.

Анализ зонулина в кале выявил небольшой процент повышенных значений (не более 15% детей). Средний показатель зонулина составил $76,8 \pm 19,3$ нг/мл (норма $\leq 83,15$ нг/мл). Это свидетельствует о том, что лишь малая доля пациентов имела нарушенную кишечную проницаемость, поскольку зонулин является биомаркером барьерной дисфункции кишечника и парацеллюлярного транспорта [23].

Средние значения фекального кальпротектина составили $36,3 \pm 10,1$ мкг/г (норма < 80 мкг/г). Лишь у одного пациента отмечалось четырехкратное повышение уровня этого белка, что потребовало дополнительного обследования.

При исследовании микробиотического профиля получены следующие результаты: у 23 (44,2%) детей обнаружены *Clostridium perfringens* в титре 10^7 – 10^9 (референс $< 10^5$), *Staphylococcus aureus* и *C. albicans* в титре 10^5 – 10^8 (референс $< 10^4$) на фоне сниженного уровня *Lactobacillus* spp. и *Escherichia coli*. Выявленные изменения соотносятся с представленными в современной литературе данными об измененной бактериальной и микотической структуре микробного сообщества у детей с РАС. Обнаружено, что у детей с РАС и их сиблингов по сравнению со здоровыми детьми чаще встречаются микроорганизмы родов *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Desulfovibrio*, *Caloramator*, *Alistipes*, *Sarcina*, *Akkermansia*, семейств *Sutterellaceae* и *Enterobacteriaceae*. Установлено, что качественный состав фекальных образцов у детей с аутизмом характеризуется в десять раз большим

содержанием *Clostridium* spp. по сравнению со здоровыми детьми [41].

Всем пациентам проведено УЗИ органов брюшной полости: у 18 (17%) детей определен мезаденит, у 21 (20%) – реактивные изменения поджелудочной железы и функциональные нарушения билиарного тракта. Двум детям с выраженным болевым абдоминальным синдромом выполнена эзофагогастродуоденоскопия, верифицировавшая катаральный гастрит. Одному ребенку в связи с хроническим запором и высоким уровнем фекального кальпротектина проведена колоноскопия, исключившая органическое поражение кишечника.

Заключение

В репрезентативной выборке детей с РАС отмечались частые нарушения пищевого поведения в виде стереотипности и ритуальности при приеме пищи, а также пищевые неохоты. Выявлены расстройства жевания и дефекации (преимущественно констипация) у большей части наблюдаемых пациентов. Верифицированы лабораторные маркеры НЦЧГ у ряда детей, что требует дальнейшего изучения этой проблемы с возможным применением рестриктивной диетологической коррекции под контролем клинко-лабораторных данных и анализом эффективности в отношении как гастроэнтерологического, так и психоневрологического статуса. Получены данные о кишечном микробиотическом профиле детей с РАС: определено избыточное присутствие клостридиальной и грибковой флоры, а также дефицит нормобионтов. Установлено, что феномен повышенной кишечной проницаемости имеет лабораторные предпосылки лишь у небольшого количества наблюдаемых детей. Показано, что воспалительные заболевания кишечника в представленной выборке не имеют широкого распространения, а функциональные нарушения ЖКТ выявлены у пятой части обследованных. Результаты проведенного исследования диктуют необходимость продолжения научных поисков в изучении состояния ЖКТ у детей с РАС. *

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось.

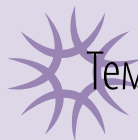
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Text Revision (DSM-5-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2022.
2. World Health Organization. International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11). Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2021.
3. Talantseva O.I., Romanova R.S., Kuznetsova J.E., et al. A prevalence study of Autism Spectrum Disorder in Russia. Front. Psychiatry. 2026; 17: 1790306.
4. Lai M.C., Kasseh C., Besney R., et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2019; 6 (10): 819–829.
5. Furnier S.M., Gangnon R., Durkin M.S. Trends over time in the prevalence of autism by adaptive and intellectual functioning levels. Autism Res. 2026; 19 (1): e70167.



6. Baio J., Wiggins L., Christensen D.L., et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years – autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. *MMWR Surveill. Summ.* 2018; 67 (6): 1–23.
7. Shaw K.A., Williams S., Patrick M.E., et al. Prevalence and early identification of autism spectrum disorder among children aged 4 and 8 years – autism and developmental disabilities monitoring network, 16 Sites, United States, 2022. *MMWR Surveill. Summ.* 2025; 74 (2): 1–22.
8. Öztürk E., Aslan Çin N.N., Cansu A., Akyol A. Opioid peptides in autism spectrum disorder and gluten-free casein-free diet as a therapeutic approach. *Metab. Brain Dis.* 2026; 41 (1): 24.
9. Micai M., Fatta L.M., Gila L., et al. Prevalence of co-occurring conditions in children and adults with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2023; 155: 105436.
10. Lasheras I., Real-López M., Santabárbara J. Prevalence of gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *An. Pediatr. (Engl. Ed.)*. 2023; 99 (2): 102–110.
11. Gan H., Su Y., Zhang L., et al. Questionnaire-based analysis of autism spectrum disorders and gastrointestinal symptoms in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Front. Pediatr.* 2023; 11: 1120728.
12. Zubiri C., Guzmán L. Gastrointestinal disorders in children with autism spectrum disorders. *Acta Gastroenterol. Latinoam.* 2024; 54 (3): 231–238.
13. Niesler B., Rappold G.A. Emerging evidence for gene mutations driving both brain and gut dysfunction in autism spectrum disorder. *Mol. Psychiatry*. 2021; 26 (5): 1442–1444.
14. Генералов В.О., Ключник Т.П., Ободзинская Т.Е. и др. Гастроинтестинальные расстройства, ассоциированные с расстройством аутистического спектра. *Доктор.Ру*. 2024; 23 (7): 86–91.
15. Restrepo B., Angkustsiri K., Taylor S.L., et al. Developmental-behavioral profiles in children with autism spectrum disorder and co-occurring gastrointestinal symptoms. *Autism Res.* 2020; 13 (10): 1778–1789.
16. Prosperi M., Santocchi E., Muratori F., et al. Vocal and motor behaviors as a possible expression of gastrointestinal problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder. *BMC Pediatr.* 2019; 19: 466.
17. Чернова Л.Н. Коморбидная патология у детей с расстройствами аутистического спектра. *Врач.* 2021; 32 (8): 50–53.
18. Nygren G., Linnsand P., Hermansson J., et al. Feeding problems including avoidant restrictive food intake disorder in young children with Autism Spectrum Disorder in a multiethnic population. *Front. Pediatr.* 2021; 9: 780680.
19. Гуменюк О.И., Лобанов М.Е., Черненко Ю.В. и др. Нарушения пищевого поведения у детей с расстройством аутистического спектра: генетические аспекты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2025; 1: 65–70.
20. Rodrigues J.V.S., Poli M.C.F., Petrilli P.H., et al. Food selectivity and neophobia in children with autism spectrum disorder and neurotypical development: a systematic review. *Nutr. Rev.* 2023; 81 (8): 1034–1050.
21. Вадиян Д.Е., Адмакин О.И., Хачатрян Л.Г. и др. Особенности жевания и пищевого поведения у детей с расстройствами аутистического спектра. *Эндодонтия Today*. 2025; 23 (4): 717–728.
22. Kara H., Burak Açikel S., Çetinkaya M., Çiğdem Tuncer S. Serum zonulin levels are higher among children with autism spectrum disorders and correlated with social impairment. *Alpha Psychiatry*. 2021; 22 (5): 250–256.
23. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66 (1): 31–38.
24. Łoniewska B., Węgrzyn D., Adamek K., et al. The influence of maternal-foetal parameters on concentrations of zonulin and calprotectin in the blood and stool of healthy newborns during the first seven days of life. An observational prospective cohort study. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (4): E47.
25. Assimakopoulos S.F., Triantos C., Maroulis I., Gogos C. The role of the gut barrier function in health and disease. *Gastroenterology Res.* 2018; 11 (4): 261–263.
26. De Magistris L., Familiari V., Pascotto A., et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51 (4): 418–424.
27. Furlano R.I., Anthony A., Day R., et al. Colonic CD8 and gamma delta T-cell infiltration with epithelial damage in children with autism. *J. Pediatr.* 2001; 138 (3): 366–372.
28. Fields C.T., Chassaing B., de Vries G.J. Gut barrier dysfunction and type 2 immunity: implications for compulsive behavior. *Med. Hypotheses*. 2022; 161: 110799.
29. Zarimeidani F., Rahmati R., Mostafavi M., et al. Gut microbiota and autism spectrum disorder: a neuroinflammatory mediated mechanism of pathogenesis? *Inflammation*. 2025; 48 (2): 501–519.
30. Coretti L., Paparo L., Riccio M.P., et al. Gut microbiota features in young children with autism spectrum disorders. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 3146.
31. Laghi L., Mastromarino P., Prosperi M., et al. Are fecal metabolome and microbiota profiles correlated with autism severity? A cross-sectional study on ASD preschoolers. *Metabolites*. 2021; 11: 654.
32. Kim J.Y., Choi M.J., Ha S., et al. Association between autism spectrum disorder and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Autism Res.* 2022; 15 (2): 340–352.
33. Mathew N.E., McCaffrey D., Walker A.K., et al. The search for gastrointestinal inflammation in autism: a systematic review and meta-analysis of non-invasive gastrointestinal markers. *Mol. Autism*. 2024; 15 (1): 4.



34. Babinská K., Tomova A., Celušáková H., et al. Fecal calprotectin levels correlate with main domains of the autism diagnostic interview-revised (ADI-R) in a sample of individuals with autism spectrum disorders from Slovakia. *Physiol. Res.* 2017; 66 (Suppl. 4): S517–S522.
35. Baspinar B., Yardimci H. Gluten-free casein-free diet for autism spectrum disorders: can it be effective in solving behavioural and gastrointestinal problems? *Eurasian J. Med.* 2020; 52 (3): 292–297.
36. Бавыкина И.А., Звягин А.А., Петрова И.В., Настаушева Т.Л. Маркеры непереносимости глютена у детей с расстройствами аутистического спектра и синдромом Дауна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018; 118 (5–2): 64–68.
37. Камалова А.А., Тимофеева Д.О., Шакирова А.Р. Современные аспекты диагностики целиакии у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2020; 19 (5): 371–378.
38. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I., et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020; 70 (1): 141–156.
39. Maglio M., Troncone R. Intestinal anti-tissue transglutaminase2 autoantibodies: pathogenic and clinical implications for celiac disease. *Front. Nutr.* 2020; 7: 73.
40. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Губанова А.В. Нецелиакийная неаллергическая чувствительность к глютену. *Педиатрия.* 2018; 97 (6): 147–151.
41. Благоднравова А.С., Жилиева Т.В., Квашнина Д.В. Нарушения кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра: новые горизонты в поиске патогенетических подходов к терапии. Часть 1. Особенности кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2021; 98 (1): 65–72.

Current Concepts of Gastrointestinal Status in Children with Autism Spectrum Disorders

E.V. Kasanave, PhD, L.G. Khachatryan, PhD, Prof., N.I. Vasilchenko, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Elena V. Kasanave, kasanave_e_v@staff.sechenov.ru

Objective. To assess the state of the gastrointestinal tract (GIT) in children with autism spectrum disorders (ASD) using research methods.

Material and methods. This observational study included 105 children (71 boys and 34 girls) aged 1 year 6 months to 6 years 7 months with an established diagnosis of ASD. During physical examination, some gastrointestinal disorders were assessed. Comprehensive diagnostics were performed, including determination of:

- ✓ total immunoglobulins (Ig) classes A, M, G, E;
- ✓ antibodies to tissue transglutaminase class A (anti-tTG IgA);
- ✓ anti-gliadin antibodies class G (AGA-IgG);
- ✓ anti-endomysial antibodies class A;
- ✓ anti-casein IgG antibodies;
- ✓ concentrations of zonulin and calprotectin in feces by enzyme-linked immunosorbent assay).

In addition, the microbiome was evaluated by analyzing microbial markers using gas chromatography – mass spectrometry of venous blood, and ultrasound examination of the abdominal organs was also performed.

Results. Eating behavior disorders were identified in 48.6% of children, chewing disturbances in 54%, and defecation disorders in 75.2% of children. Mean values of IgG to casein were 6.6 ± 1.4 mg/L (reference values – up to 10 mg/L), AGA-IgG – 6.8 ± 2.4 U/mL (reference – up to 10 U/mL). An elevation of anti-tTG IgA to 8.4 ± 1.7 U/mL (reference up to 7 U/L) was recorded in 5 (4.8%) children, and an elevation of anti-tTG IgG to 9.1 ± 1.5 U/L (reference up to 7 U/L) in 7 patients. Microbiota examination revealed *Clostridium perfringens* at titers of 10^7 – 10^9 (reference $< 10^5$), *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* at titers of 10^5 – 10^8 (reference $< 10^4$) in 23 (44.2%) children, as well as decreased levels of *Lactobacillus* spp. and *Escherichia coli*. According to abdominal ultrasound data, mesadenitis was detected in 18 (17%) patients, and reactive pancreatic changes with functional biliary tract disorders were found in 21 (20%) patients.

Conclusion. In the vast majority of children with ASD, eating behavior disorders, impaired chewing function, and defecation disorders were identified. Laboratory signs of non-celiac gluten sensitivity were found in a small proportion of patients, which justifies the need for further study of this issue and the feasibility of restrictive dietary intervention with dynamic clinical and laboratory monitoring, as well as assessment of its effect on both gastroenterological and psychoneurological status. The microbial profile established in children with ASD is characterized by excessive overgrowth of clostridial and fungal flora against a background of normobiont deficiency.

Keywords: autism spectrum disorders, gastrointestinal tract, antibodies to tissue transglutaminase, zonulin, calprotectin, children



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



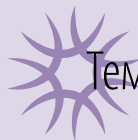
<https://vk.com/vk.medforum>



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



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



Синдром истощения митохондриальной ДНК, тип 6 (MPV17-ассоциированный): атипичный нейродегенеративный фенотип с подростковым дебютом и отсутствием печеночной недостаточности

И.С. Преображенская, д.м.н., проф., В.С. Першин, Е.С. Чернышева, Н.А. Маслова, Д.А. Казембекова

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

Для цитирования: Преображенская И.С., Першин В.С., Чернышева Е.С. и др. Синдром истощения митохондриальной ДНК, тип 6 (MPV17-ассоциированный): атипичный нейродегенеративный фенотип с подростковым дебютом и отсутствием печеночной недостаточности. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (23): 32–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-23-32-38

Представлен клинический случай атипичного варианта синдрома истощения митохондриальной ДНК 6-го типа (MTDPS6), ассоциированного с мутациями в гене MPV17, у 15-летнего подростка. Заболевание характеризовалось прогрессирующим мультисистемным поражением центральной и периферической нервной системы: выраженной аксонально-демиелинизирующей полинейропатией, лейкоэнцефалопатией, мозжечковой атаксией, гиперкинезами, когнитивным снижением, вегетативными проявлениями и лактат-ацидозом. При этом отсутствовали клинические признаки печеночной недостаточности, несмотря на ультразвуковые изменения паренхимы печени. При генетическом исследовании выявлена компаунд-гетерозиготная мутация в гене MPV17 – варианты p.Gly94Arg и p.Lys88_Met89delinsMetLeu. Представленный клинический случай демонстрирует расширение фенотипического спектра MPV17-ассоциированных заболеваний и подчеркивает необходимость дифференциальной диагностики митохондриальных заболеваний у подростков с сочетанным поражением центральной и периферической нервной системы.

Ключевые слова: митохондриальная ДНК, синдром истощения митохондриальной ДНК, MPV17, лейкоэнцефалопатия, периферическая нейропатия, митохондриальная цитопатия, нейродегенерация

Введение

Синдром истощения митохондриальной ДНК (СИмтДНК) представляет собой генетически и клинически гетерогенную группу аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся значительным снижением содержания митохондриальной ДНК (мтДНК), что приводит к нарушению клеточного энергообмена и повреждению высокоэнергозависимых тканей. Адекватное количество мтДНК необходимо для производства ключевых субъединиц комплексов митохондриальной дыхательной цепи и, следовательно, для производства энергии. Истощение мтДНК приводит к дисфункции органов, которая, вероятно, обусловлена недостаточным синтезом компонентов дыхательной цепи, необходимых для адекватного производства энергии [1, 2]. СИмтДНК фенотипически гетерогенен и может проявляться

поражением определенного органа, а также сочетанным полиорганным поражением, включая мышцы, печень, мозг и почки. Клинически СИмтДНК подразделяется на четыре формы:

- 1) миопатическая – мутации в гене TK2;
- 2) энцефаломиопатическая – мутации в генах SUCLA2, SUCLG1 или RRM2B;
- 3) гепатоцеребральная – мутации в генах DGUOK, MPV17, POLG или C10orf2;
- 4) нейрогастроинтестинальная – мутации в гене TYMP [3, 4].

Перечисленные ядерные гены участвуют либо в поддержании пула митохондриальных нуклеотидов, либо в репликации мтДНК. В отличие от ядерной ДНК мтДНК реплицируется непрерывно и независимо от деления клетки. Митохондриальные дезоксирибонуклеозидтрифосфаты (ДНТФ) синтезируются



de novo (регулируется клеточным циклом, действует только в S-фазе) либо путем реутилизации (с использованием уже существующих дезоксирибонуклеозидов для синтеза предшественников ДНК). Поскольку синтез мтДНК происходит непрерывно на протяжении всего клеточного цикла, путь реутилизации становится критическим для поддержания мтДНК. Гены TK2, DGUOK, SUCLA2, SUCLG1, RRM2B и TYMP кодируют белки, поддерживающие пул митохондриальных ДНТФ главным образом посредством путей реутилизации; следовательно, мутации в любом из этих генов приводят к истощению митохондрий от строительных блоков ДНК с последующим истощением мтДНК. POLG (ДНК-полимераза гамма) и C10orf2 (Twinkle) необходимы для репликации мтДНК; значит, мутации в этих генах приводят к недостаточному синтезу мтДНК для поддержания оборота мтДНК и ее сегрегации в дочерние клетки во время клеточного деления, что способствует снижению содержания мтДНК. Функция гена MPV17 окончательно не ясна. Рассмотрим этапы патогенеза СИмтДНК в зависимости от поражения определенного гена.

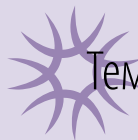
Ген TK2 кодирует фермент тимидинкиназу 2, дефицит которого нарушает синтез нуклеотидов, лишая митохондрии строительного материала для репликации собственной ДНК. Как следствие – снижение уровня мтДНК в клетках до 5–30% от нормы и тяжелый дефицит энергии, который вызывает в первую очередь структурные изменения в поперечно-полосатой мускулатуре [5, 6]. Характерно развитие миопатии с преимущественным поражением мышц конечностей и спины. При этом парез и амиотрофия, как правило, выражены в проксимальных отделах рук и ног. Различают раннюю и позднюю инфантильную, а также взрослую форму заболевания. При ранней инфантильной форме генетический дефект выражен в наибольшей степени, активность тимидинкиназы 2 практически отсутствует. Клинически такое течение болезни напоминает спинальную мышечную атрофию 1-го типа и в отсутствие терапии и раннего установления диагноза завершается смертью младенца от дыхательной недостаточности. Поздняя ювенильная форма развивается в возрасте около 12 лет и протекает более благоприятно, хотя также вместе с преимущественно проксимальным тетрапарезом может приводить пациента к дисфагии и дыхательной недостаточности. В случае взрослой формы этого варианта СИмтДНК остаточная активность тимидинкиназы 2 высока, поэтому болезнь проявляется локальными симптомами – офтальмоплегией, птозом, иногда в сочетании с миопатией [6].

Ген DGUOK кодирует фермент дезоксирибонуклеозидкиназу, расположенный в митохондриальном матриксе. Его дефицит нарушает баланс пула нуклеотидов, лишая органеллы возможности реплицировать собственную мтДНК. В результате возникает полиорганная недостаточность с акцентом на печень и головной мозг. Дефицит дезоксирибонуклеозидкиназы может клинически проявляться в рамках младенческой гепатоцеребральной формы СИмтДНК как

изолированное поражение печени и во взрослом возрасте в виде сочетания непереносимости физических нагрузок, миопатии и офтальмоплегии. Младенческая гепатоцеребральная форма проявляется сразу после рождения в виде тяжелого холестаза, печеночной недостаточности, гипогликемии и лактат-ацидоза в сочетании с задержкой развития, судорогами и смертью в первые месяцы жизни. Для печеночной формы СИмтДНК с дефицитом дезоксирибонуклеозидкиназы характерно развитие изолированного цирроза печени без поражения со стороны нервной системы [7].

Ген SUCLA2 кодирует бета-субъединицу фермента сукцинил-КоА-синтетазы (SCS-A), который работает непосредственно в митохондриальном матриксе и интегрирует цикл Кребса с системой поддержания стабильности митохондриального генома. Сукцинил-КоА-синтетаза (SCS) превращает сукцинил-КоА в сукцинат. В митохондриях этот фермент физически и функционально связан с нуклеотиддифосфаткиназой (NDPK) – ферментом «спасительного» пути синтеза нуклеотидов. Снижение уровня сукцинил-КоА-синтетазы приводит к системным полиорганным изменениям с акцентом на поражение поперечно-полосатых мышц и головного мозга. Клинически дефект гена SUCLA2 проявляется уже в младенческом и раннем детском возрасте. Типичны задержка развития, выраженная мышечная гипотония, гиперкинезы, сенсоневральная тугоухость вплоть до глухоты, атрофия зрительных нервов. На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) головного мозга часто визуализируются поражения базальных ганглиев (особенно хвостатых ядер и скорлупы) и лейкоэнцефалопатия. Патология гена SUCLA2 лежит в основе патогенеза метилмалоновой ацидурии [8]. Геном-партнером SUCLA2 является SUCLG1 – ген, кодирующий альфа-субъединицу сукцинил-КоА-синтетазы, поэтому клинические признаки СИмтДНК при генетических дефектах в этих генах схожи. Однако необходимо отметить, что поражение SUCLG1 обычно протекает тяжелее, поскольку альфа-субъединица сукцинил-КоА-синтетазы является универсальной и незаменимой деталью для обеих форм фермента (как АТФ-, так и ГТФ-формирующей). При патологии бета-субъединицы SCS возможны частичная компенсация и сохранение активности фермента, в то время как мутации в гене SUCLG1 полностью блокируют работу всего белкового комплекса. Последние исследования выявили дополнительный триггер: избыток накапливающегося сукцинил-КоА запускает неконтролируемое сукцинирование митохондриальной РНК-полимеразы (POLRMT). Это полностью подавляет митохондриальную транскрипцию и биогенез органелл. В таком случае возможно молниеносное развитие лактат-ацидоза в раннем младенческом возрасте с формированием полиорганной недостаточности и смертью ребенка.

Ген RRM2B кодирует малую субъединицу р53-индуцируемой рибонуклеотидредуктазы (p53R2). Этот



фермент критически необходим для синтеза нуклеотидов *de novo* в клетках, вышедших из цикла деления. Дефицит р53R2 лишает митохондрии базового строительного материала для копирования собственного генома, что вызывает тяжелое поражение мозга, мышц и почек [9]. В зависимости от типа мутация RRM2B может наследоваться как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно и проявляться самыми разнообразными клиническими синдромами. Для младенческого возраста типично развитие тяжелой младенческой аутосомно-рецессивной формы – выраженная диффузная мышечная гипотония, микроцефалия, лактат-ацидоз, быстро прогрессирующая глухота в сочетании с синдромом де Тони – Дебре – Фанкони, что в свою очередь приводит к развитию тяжелых метаболических расстройств. Во взрослом возрасте аутосомно-доминантная мутация RRM2B может привести к развитию прогрессирующей офтальмоплегии. Выделяют также форму заболевания, при которой офтальмоплегия сочетается с кахексией вследствие грубого нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Ген TUMP кодирует фермент тимидинфосфорилазу. Мутации в гене TUMP становятся причиной возникновения синдрома истощения митохондриальной ДНК 1-го типа, более известного как синдром MNGIE (митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия). В норме тимидинфосфорилаза расщепляет избыток нуклеозидов – тимидина (dThd) и дезоксиуридина (dUrd). При мутациях в гене TUMP активность фермента существенно снижается, в ряде случаев до нуля. Накапливающиеся в плазме и цитозоле тимидин и дезоксиуридин беспрепятственно проникают внутрь митохондрий, что вызывает дисбаланс пулов цитозольных ДНТФ. Низкая активность тимидинфосфорилазы приводит к накоплению тимидина и дезоксиуридина. Поскольку пул митохондриальных ДНТФ частично зависит от ДНТФ, импортируемых из цитозоля, дисбаланс цитозольного пула ДНТФ может привести к дисбалансу митохондриального пула ДНТФ и прекращению синтеза митохондриальной ДНК. При этом варианте СИМТДНК заболевание обычно развивается в подростковом или юношеском возрасте, хотя описаны и более поздние формы дебюта. Типично развитие тяжелых гастроинтестинальных расстройств: нарушение моторики ЖКТ (псевдообструкция), сильные боли в животе, диарея, тошнота и застревание пищи. Из-за невозможности нормально усваивать нутриенты у пациентов развивается кахексия. Изменения со стороны ЖКТ сочетаются с неврологическими расстройствами: развитием офтальмоплегии, птоза, сенсомоторной полинейропатии, лейкоэнцефалопатии [10].

Мутации в гене POLG – наиболее частая причина развития СИМТДНК. Этот ген кодирует каталитическую альфа-субъединицу фермента ДНК-полимеразы гамма, которая в свою очередь является единственной полимеразой, способной копировать и ремонтировать митохондриальный геном

в организме человека. Нарушение выработки ДНК-полимеразы гамма непосредственно блокирует репликацию митохондриальной ДНК, парализует синтез белков дыхательной цепи и приводит к гибели клеток с высоким энергопотреблением. Клинические проявления мутации гена POLG отличаются крайним полиморфизмом. Наиболее тяжело протекает синдром Альперса. В таком случае заболевание дебютирует в возрасте от нескольких месяцев до трех лет и проявляется тяжелой, рефрактерной к лечению эпилепсией, задержкой речевого и психического развития и печеночной недостаточностью. В раннем возрасте могут развиваться и заболевания спектра миоцеребропатий, проявляющиеся сочетанием лактат-ацидоза, мышечной гипотонии и печеночной недостаточности без эпилепсии. Для юношеского возраста типичны мозжечковая атаксия, сенсорная полинейропатия, птоз, офтальмоплегия, миопатия [11].

Мутации в гене TWINK (изначальное историческое название C10orf2) приводят к нарушению синтеза белка Твинкл (Twinkle), который выполняет функцию митохондриальной репликативной ДНК-геликазы. В случае поломки этого гена блокируется процесс расплетения цепей ДНК, парализуется репликация в митохондриях. Клинические признаки мутации в гене TWINK варьируют от инфантильного развития спиноцеребеллярной атаксии (к симптомам мозжечковой атаксии, развивающимся в возрасте одного-двух лет, быстро присоединяются прогрессирующая тугоухость, атрофия зрительного нерва, сенсорная полинейропатия и тяжелые, нередко рефрактерные к лечению эпилептические приступы) до проявлений, подобных синдрому Альперса. В возрасте 30–40 лет возможен дебют заболевания в виде изолированной офтальмоплегии при аутосомно-доминантном типе наследования [6].

Отдельного внимания заслуживает ген MPV17. Он кодирует белок MPV17 – небольшой гидрофобный белок внутренней мембраны митохондрий, состоящий из 176 аминокислот. Функция белка MPV17 долгое время оставалась неизученной, однако исследования последних лет помогли понять его роль. Так, белок MPV17 работает как неселективный канал и структурный компонент, контролирующий проницаемость внутренней мембраны, гомеостаз кальция и метаболизм фолатов. При отсутствии или выраженном снижении количества MPV17 в митохондриях накапливается кальций и увеличивается уровень активных форм кислорода, а также свободных радикалов. Под воздействием свободного радикального окисления происходит прямая окислительная дегградация, повреждаются нити митохондриальной ДНК [12]. В младенческом возрасте заболевание наиболее часто дебютирует с поражения печени с холестазом, гепатоспленомегалией, стеатозом и развитием печеночной недостаточности. Характерны лактат-ацидоз, гипогликемия, требующая постоянных инфузий глюкозы. Неврологическая патология проявляется микроцефалией, мышечной гипотонией



и задержкой психомоторного развития. В подростковом возрасте заболевание может проявляться сочетанием печеночной недостаточности, сенсорной полинейропатии, изъязвлением роговицы, разрушением концевых фаланг пальцев (acroosteolysis) и иммунодефицитом. Этот вариант СИМТДНК носит название «болезнь навахо» в связи с ее распространенностью у индейцев навахо на юго-западе США.

Наиболее частые клинические проявления фенотипов СИМТДНК представлены в таблице.

Накапливаются данные о фенотипической вариабельности MPV17-дефицита, включая ювенильные и подростковые формы, а также формы без значимого поражения печени. Тем не менее такие случаи остаются редкими, что затрудняет своевременную диагностику в неврологической практике.

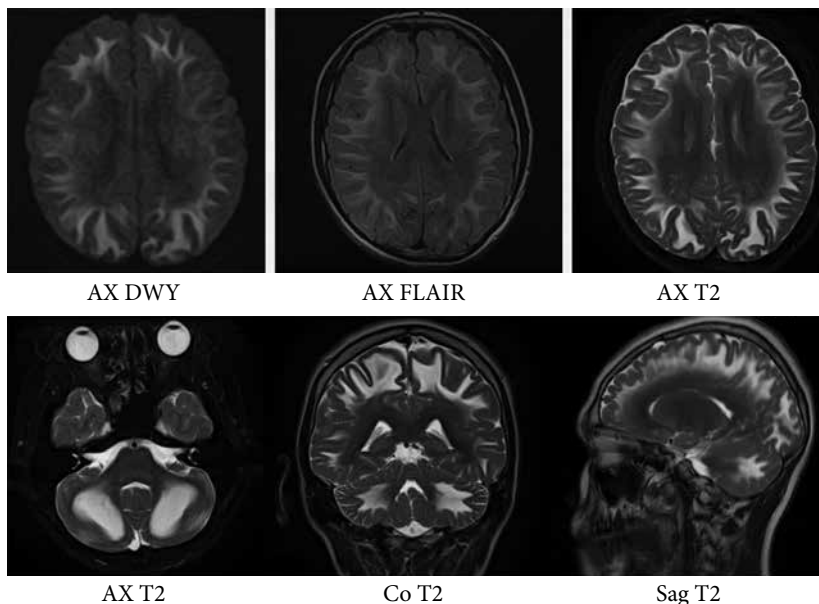
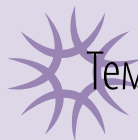
Представляем клинический случай атипично протекающего синдрома истощения мтДНК, связанного с мутацией гена MPV17. Пациент находился под наблюдением на базе детского психоневрологического отделения Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова».

Клинический случай

Пациент А. родился от первой беременности, протекавшей физиологически. Роды срочные, самостоятельные, на 40-й неделе. Вес при рождении – 3350 г, длина тела – 50 см. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Выписан домой на пятые сутки жизни в связи с признаками желтухи новорожденных. В течение первого года жизни и далее до

Наиболее частые клинические проявления СИМТДНК

Ген	Форма/возраст начала	Основные клинические проявления
TK2 (дефицит тимидинкиназы 2)	Ранняя инфантильная	Мышечная гипотония, слабость, парез мимических мышц, дизартрия, дисфагия, дисфония, дыхательная недостаточность, бульбарные нарушения
	Ювенильная	Проксимальный тетрапарез, дисфагия, возможна дыхательная недостаточность
	Взрослая	Офтальмоплегия, птоз, иногда миопатия
DGUOK (дефицит дезоксигуанозинкиназы)	Младенческая гепатоцеребральная	Холестаз, печеночная недостаточность, гипогликемия, лактат-ацидоз, задержка психомоторного развития, гипотония, ротационный нистагм с переходом в опсоклонус
	Изолированная печеночная	Цирроз печени без поражения центральной нервной системы
	Взрослая	Непереносимость нагрузок, миопатия, офтальмоплегия
SUCLA2/SUCLG1 (дефицит сукцинил-КоА-синтетазы)	Младенчество	Гипотония, психомоторная задержка, сколиоз/кифоз, гиперкинезы (дистония, атетоз, хорей), сенсоневральная тугоухость, эпилепсия, задержка роста, лактат-ацидоз, метилмалоновая ацидурия, атрофия коры и поражение базальных ганглиев на МРТ
RRM2B (дефицит p53R2)	Младенческая/ранняя детская (аутосомно-рецессивная)	Мышечная гипотония, микроцефалия, лактат-ацидоз, прогрессирующая глухота, синдром де Тони – Дебре – Фанкони, тяжелые метаболические нарушения
	Взрослая (аутосомно-доминантная)	Прогрессирующая офтальмоплегия
TYMP (недостаточность тимидинфосфорилазы)	Подростковый/юношеский	Нарушение моторики ЖКТ (псевдообструкция, боли, тошнота), кахексия, офтальмоплегия, птоз, сенсорная полинейропатия, лейкоэнцефалопатия на МРТ
POLG (дефицит ДНК-полимеразы гамма)	Раннее детство (синдром Альперса)	Рефрактерная эпилепсия, задержка речевого и психического развития, печеночная недостаточность
	Миоцереброгепатопатия (раннее детство)	Лактат-ацидоз, мышечная гипотония, печеночная недостаточность, хореоатетоз, задержка развития, прогрессирующее снижение слуха и зрения, миоклонус
	Юношеский	Мозжечковая атаксия, миопатия, сенсорная полинейропатия, нистагм, офтальмоплегия, птоз, инсультподобные эпизоды, генерализованная атрофия на МРТ
TWNK (белок Twinkle)	Неонатальный – младенческий	Спиноцеребеллярная атаксия, прогрессирующая тугоухость, атрофия зрительного нерва, сенсорная полинейропатия, рефрактерная эпилепсия, лактат-ацидоз, атрофия коры мозжечка на МРТ
	Младенческий/ранний детский (Альперс-подобный)	Рефрактерная эпилепсия, задержка развития, мышечная гипотония, печеночная недостаточность
	Взрослая	Изолированная офтальмоплегия
MPV17 (дефицит белка MPV17)	Детство	Нарушение функции печени, лактат-ацидоз, гипогликемия, микроцефалия, мышечная гипотония, задержка психомоторного развития
	Подростковый/юношеский (болезнь навахо)	Печеночная недостаточность, сенсорная полинейропатия, язвы роговицы, акроостеолиз, иммунодефицит



МРТ головного мозга пациента А., 15 лет: отмечаются грубые изменения белого вещества полушарий головного мозга в лобных, теменных, затылочных отделах и мозжечке; изменения соответствуют демиелинизации

развития настоящего заболевания у невролога не наблюдался. Раннее моторное, речевое, психическое развитие – в соответствии с возрастными нормами. Отмечалось нарушение звукопроизношения, занимался с логопедом. С семи лет наблюдается у уролога по месту жительства с диагнозом мочекаменной болезни. В настоящее время лечения по поводу мочекаменной болезни или другой патологии не получает. Наследственность по неврологической патологии не отягощена. Обучался в общеобразовательной школе по обычной программе, дополнительно занимался спортом (футбол).

В сентябре 2023 г., в возрасте 12 лет, появились боли в левом коленном суставе. По месту жительства выполнена рентгенография коленного сустава и стоп, патологии не выявлено. Назначенная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами дала кратковременный эффект. Со слов матери, в этот период возник страх при спуске по лестнице. В ноябре 2023 г. присоединилась хромота. МРТ коленного сустава показала дегенеративные изменения менисков 2-й степени и передней крестообразной связки.

В январе 2024 г. зафиксировано прогрессирование симптомов: выраженная слабость в ногах, невозможность самостоятельного передвижения. Неврологом зарегистрированы походка «степпаж» слева, ограничение тыльного сгибания стопы, снижение сухожильных рефлексов. Чувствительные нарушения отсутствовали. С диагнозом «острый вялый паралич» пациент направлен на госпитализацию для исключения полиомиелита. Компьютерная томография позвоночника выявила клиновидную деформацию тел позвонков Th12–L1.

Для уточнения диагноза пациент в январе 2024 г. был госпитализирован в областную детскую клиническую больницу, где предположили наличие сенсомоторной полинейропатии. Проведено обследование. МРТ грудного и поясничного отделов показала начальные дегенеративные изменения и протрузии дисков, стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) – грубое аксонально-демиелинизирующее поражение моторных волокон нижних конечностей (снижение амплитуды М-ответа до 95%, снижение скорости проведения импульса до 50%, увеличение резидуальной латентности). Начата терапия преднизолоном, на фоне которой наблюдалась частичная положительная динамика в виде уменьшения выраженности нарушений ходьбы.

В дальнейшем течение заболевания неуклонно прогрессировало. Пациент консультирован генетиком, рекомендовано проведение обследования (панель наследственных сенсомоторных полинейропатий). Поиск мутаций в генах, ответственных за развитие наследственной сенсомоторной полинейропатии 1-го типа (болезнь Шарко – Мари – Тута), не выявил патологии. В гене RMP22 крупных делеций и дупликаций не обнаружено. Для исключения органических наследственных ацидурий проведена тандемная масс-спектрометрия: концентрация органических кислот в моче пациента в пределах нормы. На МРТ головного мозга выявлено грубое поражение белого вещества лобных, теменных, затылочных долей и мозжечка с зонами лейкомаляции (рисунок). Проведен анализ гена GFAP для исключения болезни Александра. Сдана генетическая панель «Лейкодистрофии/лейкоэнцефалопатии» – патологии не выявлено. Рекомендовано полное геномное секвенирование трио.

Повторная ЭНМГ в апреле 2024 г. подтвердила грубую аксонально-демиелинизирующую полинейропатию. Летом 2024 г. у пациента отмечалось повышение уровня креатинфосфокиназы до 293 Ед/л. Ультразвуковое исследование брюшной полости продемонстрировало выраженные диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, аномалию формы и увеличение желчного пузыря. Гипербилирубинемии, повышения уровня трансаминаз, признаков печеночной или полиорганной недостаточности не обнаружено.

В результате полного геномного секвенирования выявлен вариант мутации rs267607257 в гетерозиготе (MPV17, p.Gly94Arg), а также вариант rs1679497709 (MPV17, p.Lys88_Met89delinsMetLeu). Для подтверждения результатов полного геномного секвенирования выполнено Сэнгер-секвенирование трио (пациент и оба родителя) по обеим выявленным мутациям в гене MPV17. Результаты показали, что пациент унаследовал вариант chr2:27312589C>G (p.Gly94Arg) от отца и вариант chr2:27312694_27312696delinsACA (p.Lys88_Met89delinsMetLeu) от матери. Оба варианта находятся в гетерозиготном состоянии. Таким образом, пациент – компаунд-гетерозигота, что окончательно подтверждает аутосомно-рецессивное



наследование MPV17-дефицита и генетическую основу СИМтДНК.

По состоянию на февраль 2025 г. у пациента в неврологическом статусе отмечался периферический тетрапарез со снижением силы в кистях до 2,5–3 баллов в сочетании с выраженной гипотрофией кистей («обезьянья лапа»), снижением силы в проксимальных отделах рук до 3,5–4 баллов, гипотрофией мышц плечевого пояса (крыловидные лопатки), снижением силы в стопах до 1–2 баллов, в проксимальных отделах ног – до 3 баллов. Ходьба возможна только с поддержкой. Фактически пациент передвигается только волоком, повиснув на матери. К перемещению в инвалидном кресле семья не готова психологически.

Периферический тетрапарез сочетается с разнообразными гиперкинезами: хореоатетодными движениями пальцев, дистонической установкой кистей, постуральным крупноразмашистым тремором кистей рук. Отмечается выраженная двусторонняя мозжечковая атаксия в сочетании с диффузной мышечной гипотонией, скандированной речью, горизонтальным и вертикальным нистагмом, интенционным тремором. Чувствительные расстройства представлены снижением всех видов чувствительности по полинейропатическому типу. Имеют место грубые затруднения распознавания прикосновения, тепла, холода, боли в кистях и стопах. Вибрационная чувствительность, чувство дискриминации, локализации практически отсутствуют до уровня колен и локтей. Суставно-мышечное чувство грубо снижено, пациент может определить движение конечности в крупных суставах. Наблюдаются выраженные вегетативные нарушения в виде гипергидроза, цианоза и гипотермии дистальных отделов. Эмоциональное состояние пациента хорошее, он не демонстрирует тревоги или депрессии. Сон обычной продолжительности.

Родители пациента отмечают, что в течение последнего года ему стало труднее учиться из-за двигательных нарушений и когнитивного снижения. В процессе интервью пациент благодушен, имеются признаки аспонтанности – беседу начинает с небольшой задержкой, склонен к общению простыми фразами, не может определить, какой вид деятельности ему нравится больше всего, испытывает трудности со счетом, чтением и письмом, хотя ранее (до начала 2024 г.) проблем с усвоением школьной программы не было. Критика к своему состоянию снижена. В целом выраженность когнитивного снижения соответствует степени умеренных когнитивных расстройств или переходного когнитивного синдрома.

Согласно результатам лабораторных и инструментальных исследований, у пациента отмечается лактат-ацидоз, а также поражение зрительных вызванных потенциалов, преимущественно со снижением поздних компонентов. Соматосенсорные вызванные потенциалы также грубо изменены и демонстрируют поражение как на периферическом, так и на центральном уровне.

Обсуждение

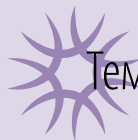
Особенностью данного клинического случая стало развитие заболевания в подростковом возрасте с доминированием в клинической картине неврологических симптомов без значимого поражения печени. Представленный клинический случай соответствует так называемому нейромиопатическому фенотипу мутации MPV17 – крайне редкому варианту СИМтДНК. Этот вариант характеризуется сохранной функцией печени (без грубого поражения и цирроза) на фоне доминирующей неврологической симптоматики: мозжечковой атаксии, лейкоэнцефалопатии и периферической нейропатии. Данный клинический вариант встречается примерно в 4% всех зафиксированных случаев дефекта гена MPV17. Сам по себе синдром истощения мтДНК, ассоциированный с MPV17, относится к категории ультраредких (орфанных) заболеваний. В мировой литературе на сегодняшний день подробно описано немногим более 100–120 пациентов с мутациями в этом гене, большинство из них (около 96%) страдает именно классической младенческой формой с печеночной недостаточностью. Согласно статистике, в мире насчитывается не более 4–6 пациентов, у которых клиническая симптоматика может развиваться так же, как у нашего пациента.

В проанализированных работах нам удалось найти упоминание о клиническом варианте мутации MPV17, подобном нашему [13]. Ряд исследователей связывает мутацию MPV17 с нейропатией и лейкоэнцефалопатией с началом во взрослом возрасте [14], что также отчасти соответствует предоставленному нами клиническому описанию: у пациента А. заболевание развилось относительно поздно, в подростковом возрасте.

Важным моментом дифференциальной диагностики стало исключение наследственной сенсомоторной полинейропатии I-го типа (НСМП1, болезнь Шарко – Мари – Тута), также ассоциированной с MPV17. В частности, в литературе встречаются варианты типичного течения НСМП1, когда у пациентов отмечается не только демиелинизирующая сенсомоторная полинейропатия, но и признаки лейкоэнцефалопатии согласно результатам МРТ [15, 16]. Однако отсутствие изолированности поражения периферической нервной системы, наличие лейкоэнцефалопатии, гиперкинезов, мозжечковой симптоматики и метаболических нарушений однозначно указывают на СИМтДНК. Вместе с тем генетическая общность и сходство клинической симптоматики при НСМП1 и СИМтДНК заставляют задуматься о возможной генетической общности этих состояний.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует вариабельность и перекрытие СИМтДНК-ассоциированных фенотипов, что необходимо учитывать в клинической практике. Важно включать митохондриальные заболевания в дифференциальный диагноз пациентов подросткового возраста с сочетанной лейкоэнцефалопатией, аксонально-демиелинизирующей полинейропатией и метаболическими нарушениями. *



Литература

1. Chrétien D., Zarhrate M., Corcos J., et al. Objective to determine the actual incidence of mitochondrial DNA (mtDNA) depletion syndrome in multiple respiratory chain deficiency. *J. Pediatr.* 2007; 150 (5): 531–534.
2. Spinazzola A., Invernizzi F., Carrara F., et al. Clinical and molecular features of mitochondrial DNA depletion syndromes. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2009; 32 (2): 143–158.
3. Suomalainen A., Isohanni P. Mitochondrial DNA depletion syndromes – many genes, common mechanisms. *Neuromuscul. Disord.* 2010; 20 (7): 429–437.
4. Spinazzola A. Mitochondrial DNA mutations and depletion in pediatric medicine. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2011; 16 (4): 190–196.
5. Johansson M., Karlsson A. Cloning of the cDNA and chromosome localization of the gene for human thymidine kinase 2. *J. Biol. Chem.* 1997; 272 (13): 8454–8458.
6. Li D., Shi Y., Sun H., et al. Novel biallelic TK2 mutations cause mitochondrial DNA depletion syndrome with infantile early-onset lipid storage myopathy. *Orphanet J. Rare Dis.* 2025; 20 (1): 130.
7. Manzoni E., Carli S., Gaignard P., et al. Deoxyguanosine kinase deficiency: natural history and liver transplant outcome. *Brain Commun.* 2024; 6 (3): fcae160.
8. Gut P., Matilainen S., Meyer J.G., et al. SUCLA2 mutations cause global protein succinylation contributing to the pathomechanism of a hereditary mitochondrial disease. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 5927.
9. Munro B., Hines D., Mueller J.S., Horvath R. Deoxynucleoside supplementation ameliorates the disease associated phenotypes in a zebrafish model of RRM2B mtDNA depletion syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2025; 34 (11): 967–977.
10. Tilio D., Pelosini C., Magno S., et al. Expansion of the phenotypic spectrum of MNGIE: lipodystrophy and metabolic alterations associated with a p.Arg393_Val400dup TYMP variant. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26 (19): 9751.
11. Corrà S., Zuppardo A., Valenzuela S., et al. Modelling POLG mutations in mice unravels a critical role of POLγB in regulating phenotypic severity. *Nat. Commun.* 2025; 16: 4782.
12. Meurant S., Amato I., Mauclet L., et al. In-depth study of MPV17: a molecular travel unveiling a mitochondrial calcium regulation function. *bioRxiv.* 2024.
13. Wong IJ. Mitochondrial syndromes with leukoencephalopathies. *Semin. Neurol.* 2012; 32 (1): 55–61.
14. Blakely E., Butterworth A., Hadden R., et al. P54 MPV17 mutation causes neuropathy and leukoencephalopathy with multiple mtDNA deletions in muscle. *Neuromuscul. Disord.* 2012; 22 (7): 587–591.
15. Choi Y.R., Hong Y.B., Jung S.C., et al. A novel homozygous MPV17 mutation in two families with axonal sensorimotor polyneuropathy. *BMC Neurol.* 2015; 15: 179.
16. O'Hagan S., Meldau S., Rose P., et al. Retrospective observational study of the magnetic resonance imaging features of MPV17-related mitochondrial DNA depletion syndrome. *Pediatr. Radiol.* 2025; 55 (10): 2102–2114.

Mitochondrial DNA Depletion Syndrome, Type 6 (MPV17-Associated): an Atypical Neurodegenerative Phenotype with Adolescent Onset and Absence of Hepatic Failure

I.S. Preobrazhenskaya, PhD, Prof., V.S. Pershin, E.S. Chernysheva, N.A. Maslova, D.A. Kazembekova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

This paper presents a clinical case of an atypical variant of mitochondrial DNA depletion syndrome type 6 (MTDPS6) associated with MPV17 gene mutations in a 15-year-old adolescent. The disease was characterized by progressive multisystem involvement of the central and peripheral nervous systems, manifesting as severe axonal-demyelinating polyneuropathy, leukoencephalopathy, cerebellar ataxia, hyperkinesia, cognitive decline, autonomic dysfunction, and lactic acidosis. Notably, clinical signs of liver failure were absent, despite ultrasound findings indicating changes in the hepatic parenchyma. Genetic analysis revealed compound heterozygosity for the MPV17 variants p.Gly94Arg and p.Lys88_Met89delinsMetLeu. This case report expands the phenotypic spectrum of MPV17-associated disorders and highlights the importance of considering mitochondrial diseases in the differential diagnosis of adolescents presenting with combined central and peripheral nervous system involvement.

Keywords: mitochondrial DNA, mitochondrial DNA depletion syndrome, MPV17, leukoencephalopathy, peripheral neuropathy, mitochondrial cytopathy

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents

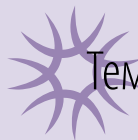


ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

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 Тюменский
государственный
медицинский
университет

² Областная
клиническая
больница № 2,
Тюмень

³ Детский
лечебно-реабилитационный
центр «Надежда»,
Тюмень

Дефицит тиамина у детей: непростые диагностические решения

Е.В. Левитина, д.м.н., проф.¹, Д.М. Хайретдинова², А.В. Мокина²,
В.А. Змановская, к.м.н.³

Адрес для переписки: Елена Владиславовна Левитина, 401261@mail.ru

Для цитирования: Левитина Е.В., Хайретдинова Д.М., Мокина А.В., Змановская В.А. Дефицит тиамина у детей: непростые диагностические решения. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (23): 40–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-23-40-44

Представлены два клинических наблюдения энцефалопатии Вернике у детей. Первый случай касается 12-летней пациентки с ограничительным пищевым поведением, клиническая картина которого имитировала синдром Миллера Фишера – редкую форму синдрома Гийена – Барре. Клинические проявления дебюта заболевания включали офтальмоплегию, атаксию, полинейропатию с последующим присоединением дисфонии, тахикардии и психических нарушений. Диагноз верифицирован на основании детализации анамнестических данных, электроэнцефалографии и лабораторного подтверждения дефицита тиамина. Во втором наблюдении пусковым фактором стала неукротимая рвота у 16-летней беременной, причем сопутствующая инфекция из-за специфических симптомов затрудняла своевременную диагностику. Патогенетическая терапия (парентеральное и пероральное введение тиамина) на протяжении двух месяцев вместе с реабилитацией обеспечила стойкий регресс симптомов в обоих случаях. Катамнез показал, что при адекватной терапии возможно значительное восстановление неврологических функций.

Ключевые слова: дефицит тиамина, энцефалопатия Вернике, дети, пищевые ограничения, рвота у юной беременной

Введение

Тиамин (витамин В₁) относится к незаменимым микронутриентам, выполняющим коферментные и некоферментные функции. Эндогенный синтез этого соединения отсутствует, поэтому потребность в нем полностью покрывается за счет экзогенного поступления [1, 2]. Участие тиамина в углеводном обмене, метаболизме разветвленных аминокислот, синтезе нейротрансмиттеров, миелина и нуклеиновых кислот обуславливает его критическое значение для функционирования нервной системы. Имеются данные о роли тиамина в регуляции воспалительных и иммунных реакций, а также экспрессии генов [3]. Инактивация тиаминпирофосфат-зависимых ферментов в условиях дефицита тиамина приводит к метаболическим изменениям в тканях мозга, угнетению тканевого дыхания и снижению энергетических ресурсов нейронов и глии [4]. Данный каскад нарушений повышает уязвимость нервной ткани к глутамат-индуцированному повреждению, что впоследствии может вызывать необратимые нейродегенеративные изменения: гибель нейронов, демиелинизацию, перивентрикулярный глиоз, цитотоксический и вазогенный отеки [5]. Одним из наиболее частых признаков тиаминовой недостаточности является энцефалопатия Вернике.

В классическом варианте она включает офтальмоплегию, нистагм, атаксию и помрачение сознания. Заболевание обычно развивается на фоне общего истощения и алиментарных нарушений, нередко сочетается с периферической полинейропатией, выраженной слабостью, тахикардией и корсаковским синдромом [6–8]. Если у взрослых энцефалопатия Вернике часто ассоциирована с алкоголизмом, то у детей – с неалкогольной этиологией [9]. К факторам риска относят состояния, сопровождающиеся снижением поступления или нарушением всасывания тиамина: неукротимую рвоту (включая токсикоз беременных), нервную анорексию, недостаточность нутритивной поддержки, бариатрические и другие операции на желудочно-кишечном тракте, длительную инфузию глюкозы, синдром мальабсорбции, гемодиализ, злокачественные новообразования, ВИЧ-инфекцию, гипертиреоз, полиорганную недостаточность [10–16]. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), у детей чаще поражаются базальные ганглии, сосцевидные тела, полосатое тело, реже – бледный шар и лобные доли [17, 18].

Диагностика затруднена вследствие маскировки специфических проявлений сопутствующими инфекционными процессами или сочетанным дефицитом



других нутриентов. Классическая тетрада симптомов выявляется лишь у 32% пациентов при алкогольном генезе заболевания и у 6% – при неалкогольной этиологии. В связи с этим энцефалопатия Вернике должна рассматриваться у любого пациента при наличии двух из следующих признаков: недостаточность питания, мозжечковые или глазодвигательные нарушения, изменение психического статуса или памяти. С учетом вариабельности клинической картины, особенно в детской популяции, любые необъяснимые тяжелые неврологические проявления требуют исключения дефицита тиамина [19]. Лечебная тактика предполагает своевременное парентеральное введение высоких доз тиамина с последующим переходом на пероральный прием [20, 21]. При полинейропатии дополнительно назначают альфа-липоевую кислоту. Продолжительность терапии составляет два-три месяца. Полное выздоровление после лечения тиамином прогнозируется лишь у 16% пациентов с энцефалопатией Вернике [22].

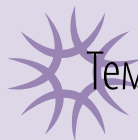
Клинический случай 1

Пациентка К., 12 лет, госпитализирована в неврологическое отделение спустя неделю после манифестации сходящегося косоглазия, диплопии, нистагма и неустойчивости при ходьбе. В дальнейшем присоединились осиплость голоса (без дисфагии), нарастание шаткости, утрата способности к самостоятельному передвижению. По данным общеклинических анализов, офтальмологического осмотра, компьютерной томографии (КТ) и МРТ головного мозга с контрастированием, КТ-ангиографии патологических изменений не выявлено. При электронейромиографии (ЭНМГ) зафиксированы признаки мотосенсорного аксонального поражения нижних конечностей: скорость распространения возбуждения (СРВ) по моторным волокнам в пределах референсных значений при значительном снижении амплитуд М-ответов; снижение СРВ по сенсорным волокнам. По срединному нерву справа СРВ (моторная и сенсорная) и амплитуды М-ответов соответствовали норме.

При первичном осмотре: сознание ясное, пациентка вялая. Кожные покровы бледные, сухие, шелушение в области живота. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 100–125 в минуту, артериальное давление (АД) – 120/80 мм рт. ст. Общемозговые и менингеальные симптомы отсутствуют. Выявлены парез отводящих нервов, двусторонняя слабость мимической мускулатуры, горизонтальный и вертикальный мелкоамплитудный нистагм, осиплость голоса (гипофония). Глотание не нарушено, язык по средней линии. Мышечная сила снижена до 3 баллов в верхних конечностях и проксимальных отделах нижних конечностей, до 2,5 балла – в дистальных отделах нижних конечностей. Тонус мышц диффузно снижен, в большей степени в ногах. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей сохранены, коленные и ахилловы рефлексы не вызываются. Тазовые функции контролирует. Поверхностная и глубокая чувствительность не нарушена.

Дифференциально-диагностический поиск включал воспалительные системные заболевания соединительной ткани, инфекционные и аутоиммунные процессы, онкологическую патологию. Выполнены МРТ спинного мозга с контрастированием, КТ органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эхокардиография, позитронно-эмиссионная томография, исследование гормонального профиля щитовидной железы, иммуноферментный анализ крови на ВИЧ и вирусные гепатиты, полимеразная цепная реакция крови и ликвора на герпесвирусы, *Borrelia burgdorferi*, вирус клещевого энцефалита, определение онкомаркеров, компонентов комплемента, антинуклеарных антител, ANCA, антител к ганглиозидам, тиреоглобулину, тиреоидной пероксидазе и натрийуретическому пептиду. Патологических изменений не зарегистрировано, за исключением повышенного уровня ферритина (577,0 мкг/л при норме 6,0–320,0), гипопроотеинемии, гипохолестеринемии и умеренного повышения белка в ликворе (0,54 г/л). На электрокардиограмме – синусовая тахикардия с частотой 143 в минуту, признаки усиления биоэлектрической активности миокарда левого желудочка.

Неврологическая симптоматика продолжала нарастать: прогрессировал тетрапарез, появились дистальная гипестезия конечностей, эпизоды непроизвольного мочеиспускания, болезненность при разгибании конечностей. Сохранялись двустороннее поражение лицевого и отводящего нервов, дисфония, снижение аппетита, нарастали слабость и потеря массы тела. С учетом клинической картины (сочетание острой атаксии, офтальмоплегии, арефлексии и изменений в ликворе) заподозрен синдром Миллера Фишера [23–25], в связи с чем начато проведение плазмафереза. После двухнедельного прогрессирования симптомов наступил период относительной стабилизации: купирована диплопия, восстановлены движения глазных яблок и мимической мускулатуры, пациентка стала поднимать руки, переворачиваться, садиться с поддержкой, уменьшились боли в ногах, улучшилась чувствительность в дистальных отделах конечностей. Однако с четвертой недели состояние вновь ухудшилось – появились жалобы на тошноту, интенсивные абдоминальные боли, пациентка полностью отказалась от приема пищи. Болевой синдром не купировался спазмолитиками, антисекреторными средствами, анальгетиками. Отмечалось ухудшение эмоционального фона: беспокойный сон с кошмарными сновидениями, тревожность, тахикардия. Из-за полного отказа от еды установлен назогастральный зонд. Пациентка отказывалась от лечебной физкультуры и физической реабилитации, настаивала на удалении зонда. Результаты рентгенографии, рентгеноскопии с контрастированием, УЗИ брюшной полости, фиброгастродуоденоскопии и лабораторных исследований соответствовали норме. По заключению хирурга, кардиолога и психиатра, абдоминальный болевой синдром и кардиогенные расстройства имели соматоформный вегетативный генез. Назначение анаприлина и эналаприла не привело к значимой динамике.



Попытки применения психотропных препаратов (Тералиджен, амитриптилин, карбамазепин, Сибазон) сопровождались побочными реакциями в виде плохой переносимости и пароксизмов внезапной сонливости. При детальном сборе анамнеза установлено, что за полгода до настоящей госпитализации после аппендэктомии пациентке было рекомендовано снизить массу тела (исходный вес – 63 кг). В течение шести месяцев девочка соблюдала ограничительную диету, в результате чего масса тела уменьшилась до 37 кг (потеря – 26 кг). Определение уровня витаминов выявило снижение концентрации витамина В₁ в крови – менее 47 нмоль/л (норма – 82–239 пг/мл). На основании этих данных диагноз пересмотрен в пользу энцефалопатии Вернике, обусловленной алиментарным дефицитом тиамин.

Назначена терапия: тиамин 600 мг/сут, Аминовен, тиаминовая кислота, Реамберин, сульпирид, габапентин, клоназепам на ночь, лечебные питательные смеси. Стационарное лечение продолжалось более двух месяцев. Установлен заключительный клинический диагноз: энцефалопатия Вернике; хроническая аксональная сенсорная и автономная полинейропатия у ребенка с тревожно-депрессивными реакциями, ограничительным нарушением пищевого поведения, вторичным алиментарным дефицитом тиамин; периферический тетрапарез с преимущественным дистальным поражением нижних конечностей; гипофония; двусторонняя невропатия лицевого нерва; миокардиодистрофия; автономная невропатия (гастроинтестинальная форма); белково-энергетическая недостаточность 3-й степени; соматоформное расстройство вегетативной нервной системы.

При выписке жалоб активно не предъявляла, настроение удовлетворительное, сон не нарушен, абдоминального болевого синдрома нет. Кожные покровы сухие, тургор снижен, ЧСС – 125 в минуту, АД – 110/70 мм рт. ст. Неврологический статус: мимика активирована, сохраняется мелкоразмашистый нистагм, речь шепотная, осиплость голоса. Мышечная сила: в верхних конечностях проксимально – 3–4 балла, дистально – 3 балла; в нижних конечностях проксимально – 3–4 балла, дистально – 2–3 балла. Тонус мышц диффузно снижен, в большей степени в ногах. Сухожильные рефлексы с нижних конечностей не вызываются. Тазовые функции контролирует. Болевой синдром купирован, парестезии регрессировали. Самостоятельно садится, не встает, не ходит. После выписки в течение двух месяцев пациентка находилась в реабилитационном центре, где получала витамины группы В, нутритивную поддержку и физическую терапию до трех месяцев. Спустя пять месяцев от начала заболевания начала вставать, через девять месяцев – самостоятельно передвигаться. Спустя 18 месяцев пациентка активно передвигается, сохраняется нистагм при взгляде вверх и вправо, умеренное диффузное снижение мышечного тонуса с рекурвацией в суставах, сила в конечностях – 5 баллов, сухожильные рефлексы вызываются, координационных, бульбарных и сенсорных нарушений нет.

Клинический случай 2

Из анамнеза 16-летней пациентки Б., переведенной в детское неврологическое отделение из перинатального центра, следует, что с началом беременности отмечались изнуряющая рвота, отсутствие аппетита, потеря веса свыше 30 кг. Была доставлена в стационар по месту жительства (Екатеринбург) в сопоре, с гипертермией, анизокорией на сроке беременности 18 недель. После осмотра реаниматологом начаты внутривенное введение жидкостей, антибактериальная и посиндромная терапия, гемотрансфузия. Состояние расценено как генерализованная вирусно-бактериальная инфекция с полиорганной недостаточностью. Проведенное лечение способствовало относительной стабилизации общего самочувствия, снижению уровней маркеров воспалительной реакции, нормализации анализов. Однако на этом фоне у пациентки появились галлюцинации, фобии, возбуждение, нарушение памяти, полиневритический синдром, атаксия. Эти настораживающие симптомы потребовали дообследования с целью возможного пересмотра диагноза. Анализ уровней витаминов показал снижение концентрации витамина В₁ в крови; результаты нейровизуализации (МРТ головного мозга без контрастирования) продемонстрировали усиление сигналов в области таламуса и силвиева водопровода. На основании обобщения клинических, лабораторных и инструментальных данных выставлен диагноз энцефалопатии Вернике, корсаковского синдрома. Беременность решено сохранить на фоне начала внутривенного введения тиамин в дозе 1500 мг/сут и восстановительной терапии на базе реабилитационного центра.

Патогенетическая терапия и комплекс реабилитационных мероприятий продолжались более двух месяцев, после чего пациентка была выписана с легкой когнитивной дисфункцией и полинейропатией для дальнейшего наблюдения и продолжения лечения по месту жительства. Через две недели в тяжелом состоянии с неукротимой рвотой, галлюцинозом, дисмнестическими расстройствами, тетрапарезом, умеренным бульбарным синдромом и трофическими нарушениями вновь поступила в отделение реанимации перинатального центра (Тюмень). Было принято решение досрочно прервать беременность в силу нейрорепсихиатрической симптоматики, полиорганной недостаточности и отсутствия приверженности пациентки назначенной патогенетической терапии. Юная беременная была родоразрешена путем кесарева сечения и переведена в детское неврологическое отделение. На фоне лечения, включавшего витаминотерапию (в том числе тиамин бромидом), нутритивную поддержку специализированными смесями, антибактериальную терапию, нейрометаболические препараты, в течение первых недель пребывания в стационаре состояние значительно улучшилось, появился аппетит, начала есть самостоятельно, передвигаться по палате. За полтора месяца пациентка прибавила в весе более 6 кг. При выписке нейрорепсихологический статус без существенных отклонений, атаксии нет, ходит самостоятельно



при сохраняющемся умеренно выраженном полиневритическом синдроме. Показаны дальнейшее наблюдение и восстановительная терапия на амбулаторном этапе.

Обсуждение

Представленные наблюдения иллюстрируют возможность развития энцефалопатии Вернике в детской популяции при различных этиологических факторах: ограниченном пищевом поведении и неукротимой рвоте беременных. В обоих случаях клиническая картина характеризовалась полиморфизмом проявлений, что существенно затрудняло своевременную диагностику.

В первом случае начальные симптомы (глазодвигательные нарушения, атаксия, арефлексия) имитировали синдром Миллера Фишера. Отсутствие ожидаемого эффекта от плазмафереза, прогрессирование симптоматики с развитием психотических нарушений, вегетативной дисфункции и гастроинтестинальных проявлений, а также данные анамнеза о значительной потере массы тела (26 кг за шесть месяцев) позволили заподозрить тиамин-дефицитное состояние. Диагноз верифицирован лабораторно. ЭНМГ показала признаки аксонального поражения нижних конечностей, что характерно для тиамин-дефицитной полинейропатии. К моменту катамнестического осмотра после терапии тиамин и активной реабилитации достигнуто восстановление неврологических функций, что подтверждает эффективность своевременно начатого лечения. Сохраняющаяся диффузная мышечная гипотония и нистагм указывают на необходимость продолжения реабилитационных мероприятий.

Второе наблюдение демонстрирует риск развития тяжелого дефицита тиамин и полиорганной недостаточностью и энцефалопатией при неукротимой рвоте беременных. Диагностика была затруднена вследствие маскировки специфических симптомов сопутствующим инфекционным процессом. Характерные изменения на МРТ (поражение таламуса) в сочетании с лабораторными данными позволили установить диагноз и начать терапию высокими дозами тиамин. Вместе с тем, несмотря на проведенное лечение, у пациентки сформировался корсаковский синдром, что свидетельствует о тяжести изменений при позднем начале специфической терапии.

В соответствии с современными рекомендациями, наличие любых необъяснимых неврологических симптомов у пациентов с факторами риска дефицита тиамин

(ограничительное питание, рвота, мальабсорбция, быстрая потеря массы тела) требует исключения данного состояния. Критическое значение имеет своевременность начала терапии. В представленных случаях применение высоких доз тиамин (600 и 1500 мг/сут) позволило купировать острые проявления заболевания, однако для восстановления функций потребовалась длительная реабилитация. Данные катамнеза демонстрируют возможность значительного восстановления неврологических функций при условии адекватной терапии.

Заключение

Представленные клинические случаи подтверждают сохраняющуюся актуальность проблемы тиамин-дефицитных состояний в педиатрической практике. Высокая клиническая настороженность в отношении энцефалопатии Вернике обусловлена значительными диагностическими трудностями на ранних этапах и одновременно возможностью эффективного вмешательства при своевременном выявлении заболевания. Дефицит тиамин должен рассматриваться в дифференциально-диагностическом ряду у пациентов с полинейропатией, атаксией, офтальмоплегией, ограничительным расстройством пищевого поведения или кардиомиопатией при наличии соответствующего клинического контекста. Диагностика основывается на совокупности клинических данных, анамнестических сведений и результатов лабораторных и инструментальных исследований. Наиболее специфичными методами являются определение концентрации тиаминпирофосфата и нейровизуализация. Своевременное назначение тиамин позволяет быстро купировать клинические проявления и минимизировать риск формирования стойкого неврологического дефицита. *

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

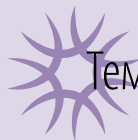
Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.

Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 135 от 03.02.2026). От родителей пациентов получено добровольное информированное согласие на проведение исследования и публикацию его результатов в анонимном виде.

Литература

1. Mrowicka M., Mrowicki J., Dragan G., Majsterek I. The importance of thiamine (vitamin B₁) in humans. Biosci. Rep. 2023; 43 (10): BSR20230374.
2. Wiley K.D., Gupta M. Vitamin B₁ (thiamine) deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
3. Smith T.J., Johnson C.R., Koshy R., et al. Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. Ann. NY Acad. Sci. 2021; 1498 (1): 9–28.
4. Hiffler L., Rakotoambinina B., Lafferty N., Martinez Garcia D. Thiamine deficiency in tropical pediatrics: new insights into a neglected but vital metabolic challenge. Front. Nutr. 2016; 3: 16.



5. Roilides I., Vasilaki K., Xinias I., et al. Thiamine deficiency in a child with short bowel syndrome and review. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2019; 22 (5): 493–499.
6. Сиволап Ю.П., Дамулин И.В. Синдром Вернике – Корсакова. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014; 4: 76–80.
7. Caruso P., Gazzin S., Moretti R. Wernicke Korsakoff encephalopathy. In: *Encephalopathy.* Avid Science; 2016: 3–46.
8. Емельянова Э.А., Асекритова А.С., Семенова Т.И., Николаева К.М. Энцефалопатия Вернике: наблюдения из практики. *Современные проблемы науки и образования.* 2019; 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29291> (дата обращения: 06.07.2026).
9. Lallas M., Desai J. Wernicke encephalopathy in children and adolescents. *World J. Pediatr.* 2014; 10 (4): 293–298.
10. Kareem O., Nisar S., Tanvir M., et al. Thiamine deficiency in pregnancy and lactation: implications and present perspectives. *Front. Nutr.* 2023; 10: 1080611.
11. Nwaobi S.O., Thomas D.N., Ugoh A.C. An unusual case of Wernicke's encephalopathy in a child. *Cureus.* 2022; 14 (7): e27260.
12. Safran J.T., Bodaghi M., Sherwin N.K., Wallace J.R. Wernicke's encephalopathy in adolescents with anorexia nervosa. *Psychiatry Res. Case Rep.* 2023; 2 (1): 100091.
13. Vasan S., Kumar A. Wernicke encephalopathy. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
14. Григорьева В.Н., Гузанова Е.В., Мухин В.В. Энцефалопатия Вернике, центральный pontинный миелинолиз и полиневропатия у больных с неукротимой рвотой беременных (hyperemesis gravidarum). *Неврологический журнал.* 2016; 21 (3): 131–141.
15. Смертина Л.П., Каспарова А.Э. Редкий клинический случай энцефалопатии Гайе – Вернике у беременной: вопросы диагностики и лечения. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2020; 2 (44): 92–97.
16. Cohen Vig L., Straussberg R., Ziv N., et al. Neurologic complications of thiamine (B₁) deficiency following bariatric surgery in adolescents. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2024; 50: 74–80.
17. Zuccoli G. The importance of knowing the typical and atypical imaging findings of Wernicke encephalopathy. *Acta Neurol. Belg.* 2021; 121 (5): 1399–1400.
18. Manzo G., De Gennaro A., Cozzolino A., et al. MR imaging findings in alcoholic and nonalcoholic acute Wernicke's encephalopathy: a review. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 503596.
19. Овчинникова Е.О., Котов А.С., Пантелева М.В., Мухина Е.В. Энцефалопатия Вернике в сочетании с острой полиневропатией под маской демиелинизирующего заболевания у подростка с расстройством пищевого поведения. *Русский журнал детской неврологии.* 2024; 19 (1): 54–60.
20. Basouny N., Spigos J., Dmitri K., et al. Wernicke's encephalopathy in a pediatric patient with restrictive avoidant eating disorder: a rare manifestation of thiamine deficiency. *Am. J. Case Rep.* 2023; 24: e940717.
21. Шавловская О.А., Бокова И.А. Эффективность витаминов группы В при разных нозологических формах. *Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19 (1): 40–47.
22. Dhir S., Tarasenko M., Napoli E., Giulivi C. Neurological, psychiatric and biochemical aspects of thiamine deficiency in children and adults. *Front. Psychiatry.* 2019; 10: 207.
23. Noioso C.M., Bevilacqua L., Acerra G.M., et al. Miller Fisher syndrome: an updated narrative review. *Front. Neurol.* 2023; 14: 1250774.
24. Morrissey H., Ali F., John C., et al. Beriberi neuropathy mimicking Guillain – Barré syndrome in a teenager with food restriction: a case report. *Cureus.* 2022; 14 (1): e21417.
25. Abu-Rumeileh S., Abdelhak A., Foschi M., et al. Guillain – Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J. Neurol.* 2020; 267 (11): 3161–3170.

Thiamine Deficiency in Children: Challenging Diagnostic Decisions

E.V. Levitina, PhD, Prof.¹, D.M. Khairtdinova², A.V. Mokina², V.A. Zmanovskaya, PhD³

¹ Tyumen State Medical University

² Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen

³ Children's Medical and Rehabilitation Center 'Nadezhda', Tyumen

Contact person: Elena V. Levitina, 401261@mail.ru

Two clinical cases of Wernicke's encephalopathy in children are presented. The first case concerns a 12-year-old female patient with restrictive eating behavior, whose clinical picture mimicked Miller Fisher syndrome, a rare variant of Guillain–Barré syndrome. The initial manifestations included ophthalmoplegia, ataxia, and polyneuropathy, with subsequent development of dysphonia, tachycardia, and mental disturbances. The diagnosis was verified based on detailed anamnestic data, electroneuromyography, and laboratory confirmation of thiamine deficiency. In the second observation, the triggering factor was persistent vomiting in a 16-year-old pregnant girl; concomitant infection complicated timely diagnosis by masking the specific neurological symptoms. Pathogenetic therapy (intravenous and oral thiamine administration) over two months, combined with rehabilitation, resulted in sustained regression of symptoms in both cases. Follow-up data demonstrated that significant recovery of neurological functions is achievable with adequate treatment.

Keywords: thiamine deficiency, Wernicke's encephalopathy, children, dietary restrictions, vomiting in a young pregnant woman

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



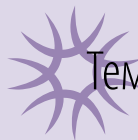
Изображения в 2 окнах (презентация, спикер)



700+ просмотров записи вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу





Оценка эффективности ацетиламиноянтарной кислоты у детей с задержкой психоречевого развития

Л.Г. Хачатрян, д.м.н., проф., Т.С. Каминская, к.м.н., К.А. Казакова, к.м.н.,
Е.В. Касанаве, к.м.н., Т.Е. Ареян, Ю.Н. Гуринович, В.С. Першин,
Е.В. Грабчак

Адрес для переписки: Татьяна Святославовна Каминская, kaminskayats@bk.ru

Для цитирования: Хачатрян Л.Г., Каминская Т.С., Казакова К.А. и др. Оценка эффективности ацетиламиноянтарной кислоты у детей с задержкой психоречевого развития. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (23): 46–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-23-46-54

Актуальность. Задержка психоречевого развития (ЗПРР) у детей дошкольного и младшего школьного возраста представляет собой клинически гетерогенное состояние, при котором речевой дефицит нередко сочетается с незрелостью внимания, праксиса, зрительно-пространственных функций и регуляции деятельности. В практике детского невролога и психиатра это требует не только качественной оценки речи, но и количественного мониторинга отдельных когнитивных компонентов.

Цель – оценить эффективность ацетиламиноянтарной кислоты (препарат Когитум) в составе комплексной терапии детей с ЗПРР по динамике показателей компьютерного психофизиологического тестирования.

Материал и методы. Проведено проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование. В анализ включены данные 130 детей в возрасте 5–8 лет, завершивших два визита. Пациенты основной группы ($n = 64$) получали ацетиламиноянтарную кислоту в течение 30 дней в сочетании со стандартной психолого-педагогической коррекцией, пациенты контрольной ($n = 66$) – только немедикаментозное лечение. Оценивали психомоторную активность, произвольное внимание, зрительно-пространственное восприятие, зрительно-пространственную память и простую сенсомоторную реакцию.

Результаты. Исходно пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу и большинству исследуемых когнитивных показателей. После курса терапии в основной группе зарегистрировано статистически значимое улучшение психомоторной функции ($p < 0,05$), а также положительная динамика произвольного внимания и зрительно-пространственного восприятия. В контрольной группе изменения были менее выраженными и по большинству параметров не достигли уровня статистической значимости.

Заключение. Полученные данные позволяют рассматривать ацетиламиноянтарную кислоту как возможный компонент комплексной помощи детям с ЗПРР, прежде всего при доминировании психомоторного дефицита.

Ключевые слова: ацетиламиноянтарная кислота, Когитум, задержка психоречевого развития, когнитивные функции, психомоторная функция, психофизиологическое тестирование

Введение

Задержка психоречевого развития (ЗПРР) остается одной из частых причин обращения семей к детскому неврологу, психиатру, педиатру, логопеду и нейропсихологу. Это клиническое обозначение охватывает не единую нозологию, а состояние, при котором ребенок отстает от возрастных ожиданий в формировании речи, понимания обращенной речи, познавательной активности и произвольной регуляции.

В российских клинических рекомендациях по специфическим расстройствам развития речи подчеркивается необходимость дифференцировать первичные речевые нарушения от последствий нарушенного слуха, эпилепсии, интеллектуального дефицита, расстройств аутистического спектра и других заболеваний центральной нервной системы [1]. В отечественной литературе особое внимание уделяется ранней диагностике речевых расстройств, по-



сколько дошкольный период остается наиболее чувствительным к коррекционному воздействию [2, 3]. Практические сложности диагностики и коррекции обусловлены тем, что у значительной части детей речевой дефицит не является изолированным, а сочетается с недостаточной сформированностью тонкой моторики, графомоторных навыков, слухомоторной координации, зрительно-пространственного анализа и удержания многоступенчатой инструкции. Вследствие этого ребенок может выглядеть невнимательным или немотивированным, хотя первичная трудность связана с незрелостью нескольких функциональных систем. В дальнейшем эти особенности повышают риск трудностей обучения, вторичных эмоциональных реакций и социальной дезадаптации [2, 3].

Ранняя коррекция имеет прогностическое значение. Современные данные указывают на то, что наилучший эффект достигается при сочетании развивающей речевой среды, логопедической помощи, нейропсихологической коррекции, участия родителей и медицинского наблюдения [4, 5]. Медикаментозная поддержка не должна заменять психолого-педагогическую работу. Цель медикаментозного лечения – создать условия для повышения функциональной готовности ребенка к занятиям, снизить выраженность астенизации и поддержать темп формирования отдельных когнитивных функций.

Одним из препаратов, применяемых при когнитивных и речевых нарушениях у детей, является Когитум (действующее вещество – ацетиламиноянтарная кислота). Интерес к нему связан с представлениями о роли N-ацетиласпартата и родственных метаболитов в функционировании нейронально-глиальных взаимодействий, миелинизации и энергетическом обмене мозга [6].

Обзор литературы

Клинические проявления ЗППР варьируют от преимущественных нарушений экспрессивной речи до сочетанных расстройств с трудностями понимания, моторной дискоординацией, невозможностью программирования деятельности и когнитивного контроля. У одних детей ведущими являются малый активный словарь и аграмматизмы, у других – ограниченное понимание инструкции, слабое слухоречевое внимание, сложности с удержанием последовательности действий. Поэтому краткая формулировка диагноза ЗППР не заменяет функционального описания когнитивного профиля ребенка.

Дифференциальная диагностика особенно значима для детей в возрасте 5–8 лет, когда повышаются требования к произвольной регуляции деятельности – способности удерживать инструкцию, планировать последовательность действий, переключаться между правилами, контролировать собственные импульсы и противостоять отвлекающим факторам, – а также к речевой продукции и общей учебной работоспособности. При незрелости этих механизмов речевая проблема быстро приобретает вид значимых интел-

лектуальных нарушений. В таких случаях оценка только словарного запаса или звукопроизношения дает неполную картину.

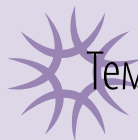
Отдельного внимания заслуживает коморбидность. В клинической практике ЗППР может сочетаться с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы, недоношенности, эпилептиформной активностью, эмоционально-поведенческой дисрегуляцией и нарушениями сна. Эти состояния не всегда являются причиной речевой задержки, но могут изменять эффективность коррекционных мероприятий и переносимость нагрузок [3, 7]. Поэтому при планировании терапии важно учитывать не только речевой статус, но также неврологический, соматический и семейный аспекты.

Когнитивные функции включают восприятие, внимание, память, речь, праксис, исполнительный контроль и способность использовать приобретенный опыт в новой ситуации. У детей с речевыми нарушениями эти компоненты часто развиваются неравномерно. Например, зрительно-пространственная память может оставаться относительно сохраненной, тогда как слухоречевая регуляция и графомоторная координация заметно отстают. Для врача это имеет практическое значение: коррекционная программа должна опираться на сохраненные звенья, а не только фиксировать дефицит.

Психомоторная функция занимает особое место в структуре когнитивного развития, поскольку объединяет зрительно-моторную, слухомоторную, кинестетическую и графомоторную координацию. В дошкольном возрасте эти навыки обеспечивают выполнение простых инструкций, копирование образца, ориентировку на листе, рисование и конструирование. В начале школьного обучения они становятся базой для письма, чтения, счета и темпа выполнения заданий. Если психомоторное звено слабое, ребенок быстро утомляется, теряет строку, совершает пропуски, не успевает за группой и начинает избегать письменной деятельности.

Современные систематические обзоры по развитию речи указывают на связь нарушений речи с исполнительными функциями, прежде всего с вербальной рабочей памятью, контролем внимания и когнитивной гибкостью [8]. Это согласуется с клиническим наблюдением: ребенок с ЗППР нередко понимает отдельные слова, но теряет смысл длинной инструкции, выполняет только первый шаг и не может самостоятельно вернуться к заданию после отвращения. Поэтому количественное психофизиологическое тестирование может быть полезным дополнением к логопедическому и нейропсихологическому обследованию.

Вместе с тем инструментальная оценка должна быть соразмерна возрасту и состоянию ребенка. Задания не должны превращаться в дополнительный стресс. Важно, чтобы методика позволяла получать числовые показатели, но оставалась понятной и выполнимой для детей с разным уровнем речевой сформированности. Обследование, проведенное с помощью



компьютерного психофизиологического комплекса «Психомат-99» до и после терапевтического курса, помогает уменьшить субъективность оценки и выявить изменения в ситуации, когда обычное клиническое впечатление может быть неоднозначным.

Основу помощи детям с ЗПРР составляют регулярные психолого-педагогические коррекционные занятия и организация развивающей среды. Доказательные клинические рекомендации по лечению задержки развития речи подчеркивают значение ранней, системной, ориентированной на ребенка и семью помощи [4]. Родительское участие, понятные домашние задания, достаточная частота занятий и согласованность специалистов повышают вероятность достижения желаемого эффекта.

Вопрос о фармакологической поддержке в этой области остается дискуссионным. Для ряда нейрометаболических препаратов опубликованы контролируемые исследования и клинические наблюдения, однако они различаются по дизайну, возрасту пациентов, длительности курса и критериям исхода [7, 9]. Именно поэтому корректнее рассматривать медикаментозную терапию как компонент индивидуальной программы, а не как самостоятельную альтернативу логопедической и нейропсихологической коррекции.

Ацетиламиноянтарная кислота обсуждается в контексте нейрометаболической поддержки, поскольку по биохимической роли действующее вещество связано с обменом N-ацетиласпартата, нейронально-глиальными процессами и созреванием белого вещества [6]. Эти механистические данные объясняют интерес к оценке препарата у детей с функциональной незрелостью речевых и психомоторных систем. В опубликованных работах по применению Когитума у детей с речевыми нарушениями отмечались положительные изменения речевой активности, внимания и переносимости занятий [7]. Однако для более убедительной оценки необходимы контролируемые исследования с прозрачной рандомизацией, стандартизированными исходами, описанием безопасности и наблюдением после завершения курса. В настоящем исследовании использованы рандомизация, контрольная группа и количественное тестирование. *Цель* – оценить эффективность препарата Когитум у детей с ЗПРР на основании динамики количественных когнитивных показателей, полученных в ходе компьютерного психофизиологического тестирования. Особое внимание уделено психомоторной функции, поскольку именно она часто выступает связующим звеном между речевым развитием, овладением графическими действиями, выполнением инструкций и готовностью ребенка к систематическому обучению.

Материал и методы

Проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование проведено на базе отделения детской психоневрологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицин-

ский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом и соответствует положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (редакция 2013 г.).

Первично в исследование было включено 138 детей в возрасте 5–8 лет с диагнозом ЗПРР, подтвержденным на основании клинико-неврологического обследования, консультации логопеда и нейропсихологической оценки. Завершили оба визита 130 детей. Их данные вошли в итоговый анализ. Причины исключения: неявка на повторное обследование, нарушение режима наблюдения либо неполный объем данных.

Рандомизация проводилась с использованием компьютерного генератора случайных чисел. После включения в исследование каждому участнику присваивался уникальный идентификационный номер, затем автоматически определялась его принадлежность к основной или контрольной группе.

Основную группу составили 64 ребенка, получавшие ацетиламиноянтарную кислоту (Когитум) по одной ампуле внутрь утром в течение 30 дней в сочетании со стандартной психолого-педагогической коррекцией. Контрольную группу представляли 66 детей, проходивших только психолого-педагогическую коррекцию в сопоставимом объеме.

Психолого-педагогическая программа включала занятия, направленные на развитие понимания речи, расширение активного словаря, совершенствование слухоречевого внимания, зрительно-моторной координации, произвольной регуляции деятельности и формирование предпосылок учебного поведения. Содержание занятий адаптировалось к возрасту и индивидуальным особенностям ребенка при сохранении единых методологических принципов в обеих группах.

Критерии включения:

- возраст 5–8 лет;
- ЗПРР, подтвержденная специалистами;
- возможность выполнения компьютерного психофизиологического тестирования;
- письменное информированное согласие родителей или законных представителей.

Критерии исключения:

- тяжелая интеллектуальная недостаточность, препятствующая выполнению тестовых заданий;
- декомпенсированные соматические заболевания;
- обострение неврологической патологии в период наблюдения;
- изменение сопутствующей медикаментозной терапии, способное повлиять на результаты тестирования;
- нарушение протокола исследования либо отказ от повторного обследования.

Эффективность терапии оценивали с помощью компьютерного психофизиологического комплекса «Психомат-99». Тестирование выполняли дважды – до начала лечения (визит 1) и через 30 дней наблюдения (визит 2).



В анализ включались количественные показатели, характеризующие различные аспекты психомоторной и когнитивной деятельности:

- простая сенсомоторная реакция – скорость реагирования на одиночный зрительный стимул;
- сложная сенсомоторная реакция – скорость выбора правильного ответа в условиях альтернативного реагирования;
- статическая координация – интегральная характеристика устойчивости зрительно-моторного контроля и координации движений;
- мнемотест – показатель зрительно-пространственной памяти, отражающий скорость воспроизведения и узнавания зрительных стимулов;
- средний темп выполнения заданий (корректурная проба) – показатель произвольного внимания, психической работоспособности и устойчивости деятельности;
- теппинг-тест – показатель темпа и устойчивости моторной активности.

Дополнительно анализировались категориальные показатели произвольного внимания, зрительно-пространственного восприятия и эмоционального состояния. Количественная оценка речевых функций и мышления протоколом исследования не предусматривалась, поэтому данные когнитивные домены не включались в число конечных точек.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакетов SPSS 22.0, JASP 0.19.1, Jamovi 2.6.13 и PAST 4.17. Для количественных показателей

рассчитывались средние значения, стандартные отклонения, медианы и 95%-ные доверительные интервалы (ДИ). Характер распределения оценивали на основании критериев Колмогорова – Смирнова и Андерсона – Дарлинга. Для внутригрупповых сравнений применяли критерий Уилкоксона или парный t-критерий Стьюдента, для межгрупповых – критерий Манна – Уитни или t-критерий для независимых выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Оба визита завершили 130 детей – 69 (53%) девочек и 61 (47%) мальчик. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту (табл. 1), полу, частоте осложненного перинатального анамнеза и нарушений сна. Статистически значимых различий между группами по указанным характеристикам не выявлено ($p > 0,05$).

Исходные когнитивные показатели

Когнитивный и психомоторный статус оценивали с использованием комплекса «Психомат-99» (табл. 2). Анализ включал показатели простой и сложной сенсомоторной реакции, статической координации, мнемотеста, корректурной пробы, среднего темпа выполнения заданий, теппинг-теста и теста Люшера. Указанные параметры характеризуют различные аспекты психомоторной функции, сенсомоторного реагирования, памяти,

Таблица 1. Возрастная характеристика детей в группах

Группа, количество пациентов	Возраст, лет (min–max)	Среднее с 95% ДИ	Стандартное отклонение	Медиана с 95% ДИ	Коэффициент вариации, %
Основная (Когитум), n = 64	4,9–6,8	5,6 (5,5–5,7)	0,5	5 (5–6)	9,7
Контрольная, n = 66	5,1–6,8	5,7 (5,5–5,9)	0,6	5 (5–6)	10,4

Таблица 2. Референсные значения показателей комплекса «Психомат-99» для детей дошкольного и младшего школьного возраста

Показатель	5 лет	6 лет	7 лет
Простая сенсомоторная реакция, среднее моторное время, мс	< 388,5	< 357,0	< 267,0
Статическая координация, интегральный показатель, усл. ед.	< 6,25	< 2,20	0,00
Средний темп выполнения заданий (корректурная проба), мс	< 11 885,5	< 7938,0	< 4742,0
Мнемотест, среднее время ответа на один стимул, мс	< 11 940,8	< 5269,0	< 4114,0
Теппинг-тест, средний интервал между реакциями, мс	< 313,8	< 214,0	< 192,0

Примечание. Для показателей, выраженных временем выполнения, меньшие значения соответствуют более высокому уровню функции.

Таблица 3. Исходные показатели компьютерного психофизиологического тестирования у детей исследуемых групп

Показатель	Основная группа (Когитум)	Контрольная группа
Статическая координация, среднее значение	7,7	8,4
Мнемотест, среднее время выполнения, мс	7137	6903
Простая сенсомоторная реакция, среднее моторное время, мс	334	298
Сложная сенсомоторная реакция, среднее моторное время, мс	348	301
Средний темп выполнения заданий, мс	11 100	11 991
Теппинг-тест, средний интервал между нажатиями, мс	266	292

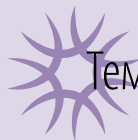


Таблица 4. Динамика количественных показателей комплекса «Психомат-99» через 30 дней наблюдения

Показатель	Основная группа (Когитум)		р	Контрольная группа		р
	визит 1	визит 2		визит 1	визит 2	
Простая сенсомоторная реакция, мс	334	263	$5,2 \times 10^{-7}$	298	276	0,048
Сложная сенсомоторная реакция, мс	348	283	$1,8 \times 10^{-9}$	301	273	0,012
Статическая координация	7,7	7,3	$5,8 \times 10^{-6}$	8,4	7,4	0,0001
Мнемотест, мс	7137	6192	$4,8 \times 10^{-5}$	6903	6456	$2,5 \times 10^{-7}$
Средний темп выполнения заданий, мс	11 100	9483	$6,5 \times 10^{-5}$	11 991	11 721	0,002
Теппинг-тест, мс	266	204	$5,5 \times 10^{-7}$	292	291	0,899

Таблица 5. Изменение количественных показателей комплекса «Психомат-99» за период наблюдения

Показатель	Основная группа (Когитум), Δ	Контрольная группа, Δ
Простая сенсомоторная реакция, мс	-71	-22
Сложная сенсомоторная реакция, мс	-64	-28
Статическая координация	-0,3	-1,0
Мнемотест, мс	-944	-447
Средний темп выполнения заданий, мс	-1617	-270
Теппинг-тест, мс	-62	-1

внимания и психофизиологической работоспособности. Количественная оценка мышления и речевых функций в рамках настоящего исследования не проводилась.

Для оценки исходной сопоставимости групп был проведен анализ всех количественных параметров комплекса «Психомат-99» (табл. 3).

На первом визите статистически значимых различий между группами по показателям статической координации и мнемотеста не выявлено, что свидетельствует об их сопоставимости по ряду базовых когнитивных характеристик. Группы были сопоставимы по основным демографическим и большинству исследуемых когнитивных показателей. В связи с этим основное внимание уделялось не только сравнению абсолютных значений, но и оценке изменений между первым и вторым визитами.

Анализ распределения показал, что часть параметров не соответствовала нормальному распределению. В силу особенностей клинической выборки исполь-

зовались как параметрические, так и непараметрические методы с расчетом ДИ.

Таким образом, исходный психофизиологический профиль обследованных детей характеризовался неоднородностью отдельных показателей психомоторной и когнитивной деятельности, что соответствует клиническим особенностям детей с ЗПРР.

Динамика когнитивных показателей

Повторное обследование проведено через 30 дней после начала терапии. В группе детей, получавших ацетиламиноянтарную кислоту в составе комплексной терапии, статистически значимые изменения выявлены по всем исследуемым количественным показателям. В контрольной группе достоверная динамика наблюдалась лишь по некоторым параметрам (табл. 4).

В основной группе (Когитум) статистически значимая положительная динамика наблюдалась по всем исследуемым количественным показателям. Наи-

■ До лечения ■ Границы норм, 100% ■ После лечения

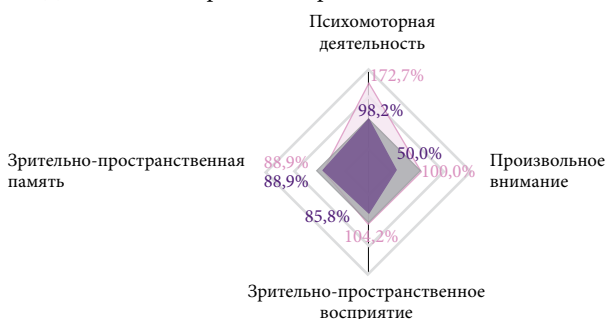


Рис. 1. Лепестковая диаграмма: динамика когнитивных функций в группе терапии препаратом Когитум на фоне психолого-педагогической коррекции (n = 64)

■ До лечения ■ Границы норм, 100% ■ После лечения

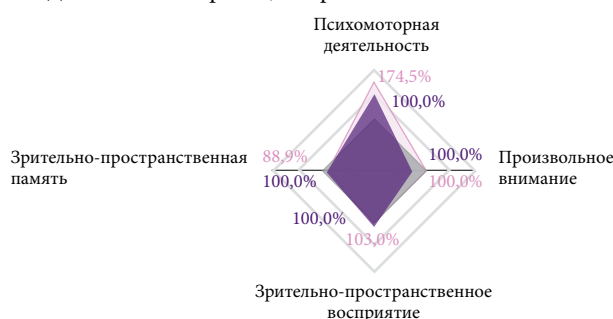


Рис. 2. Динамика показателей комплекса «Психомат-99» в контрольной группе на фоне психолого-педагогической коррекции. За 100% принято соответствие возрастной норме



более выраженные изменения зафиксированы для простой и сложной сенсомоторной реакции, мнемотеста, среднего темпа выполнения заданий и теппинг-теста.

В контрольной группе значимые изменения выявлены для статической координации, мнемотеста, среднего темпа и сложной сенсомоторной реакции; для простой сенсомоторной реакции и теппинг-теста значимых изменений не зарегистрировано.

Для оценки клинической значимости рассчитана величина изменений за период наблюдения (табл. 5, рис. 1 и 2).

Полученные результаты свидетельствуют о более выраженной положительной динамике психомоторных функций, памяти и психофизиологической работоспособности у детей, получавших ацетиламиноянтарную кислоту в составе комплексной терапии.

Дополнительный анализ показателей внимания и эмоционального состояния позволил выйти за рамки психомоторной оценки и охарактеризовать эффект терапии в отношении более широкого круга когнитивных функций. Совокупность результатов указывает на положительную динамику ряда когнитивных и психофизиологических показателей у детей основной группы.

Следует отметить, что главной целью исследования была оценка изменений психомоторных и когнитивных функций с использованием стандартизованного комплекса «Психомат-99». Количественная оценка речевых функций и мышления не включалась в число конечных точек, что определяет перспективы дальнейшего изучения влияния терапии на данные аспекты развития.

Межгрупповое сравнение

Проведен анализ относительных изменений количественных показателей в основной и контрольной группах за период наблюдения (рис. 3). Полученные результаты свидетельствуют о более выраженной положительной динамике большинства исследуемых показателей у детей, получавших ацетиламиноянтарную кислоту в сочетании с психолого-педагогической коррекцией. Наибольшие различия между группами наблюдались по показателям простой сенсомоторной реакции (20,0 против 4,6%), сложной сенсомоторной реакции (18,2 против 7,7%), среднего темпа выполнения заданий (12,4 против 1,6%), зрительно-пространственной памяти по данным мнемотеста (12,0 против 6,3%) и теппинг-теста (16,5 против отсутствия положительной динамики). Положительные изменения статической координации зарегистрированы в обеих группах, однако различия между ними были менее выраженными (9,9 и 4,1% соответственно).

Таким образом, межгрупповой анализ демонстрирует тенденцию к более выраженному улучшению психомоторных и отдельных когнитивных функций у детей основной группы по сравнению с пациентами контрольной (только психолого-педагогическая

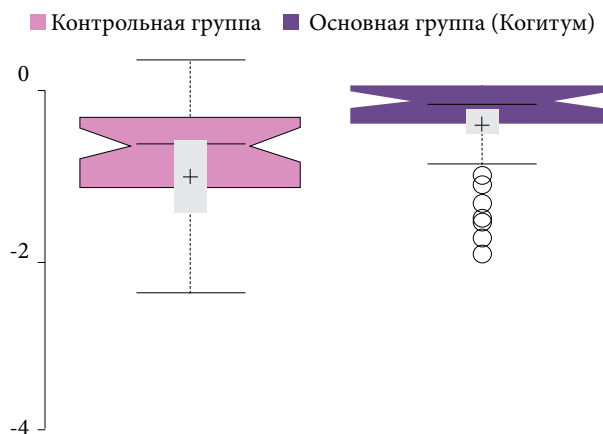


Рис. 3. Распределение абсолютных изменений показателя статической координации при втором визите по сравнению с первым

коррекция). Наиболее заметные различия зафиксированы в отношении сенсомоторного реагирования, психомоторной работоспособности и зрительно-пространственной памяти.

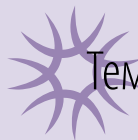
Обсуждение

Целью настоящего исследования была оценка эффективности Когитума у детей с ЗПРР на основании количественных данных компьютерного психофизиологического тестирования. Согласно полученным результатам, добавление ацетиламиноянтарной кислоты к психолого-педагогической коррекции сопровождалось более выраженным улучшением психомоторной функции, чем изолированная немедикаментозная программа за тот же период.

Выявленный эффект имеет практическое значение. Психомоторная функция редко воспринимается родителями как самостоятельная проблема; чаще они сообщают о плохой речи, невнимательности или трудностях обучения. Однако именно моторно-координационное звено определяет, насколько ребенок может включиться в занятие, выполнить графическое действие, повторить ритм, удержать зрительный образец и скоординировать с ним движение руки. Улучшение этого компонента способно повысить эффективность последующей логопедической и нейропсихологической работы.

Полученные результаты согласуются с представлением о ЗПРР как о состоянии, при котором речевые симптомы часто связаны с более широким профилем функциональной незрелости. Систематические обзоры по расстройствам развития речи демонстрируют связь языковых нарушений с дефицитом других функций, включая рабочую память и контроль внимания [8]. В нашем исследовании улучшение внимания и зрительно-пространственного восприятия не всегда достигало статистической значимости, но наблюдалась тенденция к улучшению при значимом изменении моторных функций.

Данные о роли N-ацетиласпартата в центральной нервной системе указывают на его участие в нейро-



нально-глиальных процессах, миелинизации и метаболической поддержке [6]. Исходя из результатов настоящего исследования, можно говорить о наличии связи терапии с улучшением психомоторных показателей. Положительная динамика в контрольной группе подтверждает значение психолого-педагогической коррекции в лечебно-коррекционных мероприятиях, что соответствует основным направлениям работы с детьми с ЗППР: медикаментозная терапия не должна рассматриваться как замена занятиям с логопедом, дефектологом, психологом и нейропсихологом. Более корректная модель – комбинированная помощь, где лекарственная терапия может повысить функциональную готовность ребенка к обучению, а коррекционная программа формирует конкретные навыки.

Короткий период наблюдения является одновременно преимуществом и ограничением. С одной стороны, за 30 дней удалось зафиксировать ранние изменения, что удобно для практического мониторинга. С другой стороны, вопросы, касающиеся устойчивости эффекта, его влияния на речь в естественной коммуникации, школьную готовность и поведение в группе, остаются открытыми. Для оценки указанных показателей требуются более длительные протоколы с повторными визитами через 3–6 месяцев. Для таких протоколов полезны подходы, применяемые в доказательных обзорах скрининга речевых задержек и ранних вмешательств: четкое описание исходов, фиксация интенсивности занятий и учет семейного участия [10]. Для речевых результатов особенно важны целевые задания на словарь и понимание речи, а не только общая стимуляция активности ребенка [11]. В практической диагностике целесообразно сочетать клиническую оценку с количественными когнитивными методами, что соответствует современным подходам к реабилитации детей с когнитивным дефицитом [12].

Еще одно ограничение связано с открытым дизайном. Родители и специалисты знали о принадлежности ребенка к конкретной группе, что могло повлиять на субъективное восприятие динамики. Использование компьютерного тестирования снижает этот риск, но не устраняет его полностью. В дальнейшем желательно проводить исследование с ослепленной оценкой исходов и заранее зарегистрированным протоколом статистического анализа.

Данное исследование показывает, что у детей с ЗППР целесообразно оценивать не только речевые показатели, но и психомоторный профиль. Именно этот компонент наиболее чувствителен к комбинированному терапевтическому вмешательству и может использоваться как один из критериев эффективности лечения в реальной клинической практике.

Выводы

1. У детей с ЗППР выявляются нарушения психомоторной функции, затрагивающие сенсомоторные ре-

акции, координацию движений и отдельные когнитивные процессы.

2. В основной группе (Когитум) зарегистрировано статистически значимое улучшение всех исследованных количественных показателей по сравнению с исходным уровнем.

3. Наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась по показателям простой и сложной сенсомоторной реакции, зрительно-пространственной памяти, психомоторной работоспособности и теплинг-теста.

4. Влияние терапии на речевые функции, мышление и эмоциональный статус требует дальнейшего изучения, поскольку данные показатели не являлись основными конечными точками настоящего исследования либо не продемонстрировали достаточного уровня доказательности.

5. Компьютерный психофизиологический комплекс «Психомат-99» может рассматриваться как перспективный инструмент объективного мониторинга динамики когнитивных и психомоторных функций у детей с ЗППР.

Практические рекомендации

1. При выявлении ЗППР у детей в возрасте 5–8 лет целесообразно проводить не только клиническое и логопедическое обследование, но и инструментальную оценку внимания, психомоторики и зрительно-пространственных функций.

2. При выраженном дефиците психомоторной функции препарат Когитум может рассматриваться как компонент комплексной программы, дополняющий регулярные занятия с логопедом, нейропсихологом, дефектологом и педагогом.

3. Эффективность вмешательства следует оценивать повторно, желательно в одинаковых условиях тестирования и с применением сопоставимых заданий. Это снижает риск субъективной переоценки результата.

4. Родителям необходимо заранее объяснять, что медикаментозная терапия не заменяет коррекционные занятия. Ее задача – поддержать функциональную готовность ребенка к обучению и закреплению навыков. *

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки. Подготовка и публикация рукописи осуществлены при финансовой поддержке компании «Сотекс». Спонсор не участвовал в разработке дизайна исследования, сборе данных, статистическом анализе, интерпретации результатов и принятии решения о публикации результатов.

Соответствие этическим нормам. Исследование проведено с соблюдением этических принципов медицинских исследований с участием человека. Родители или законные представители детей дали информированное согласие на участие в обследовании и обработку обезличенных данных.

КОГИТУМ

Ацетиламиноянтарная кислота

ЭНЕРГИЯ МЫСЛИ



- Для комплексной терапии астенического синдрома¹
- Способствует нормализации процессов нервной регуляции, обладает стимулирующим эффектом²
- Аналог естественного N-ацетиласпартата (NAA)²

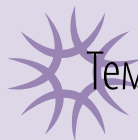
РУ ЛП-№(009548)-(РГ-RU)

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения П N011377/01 от 02.08.2011. 2. А.В. Горюнова, Ю.С. Шевченко, А.В. Горюнов. Когитум в детской неврологии и психиатрии (опыт практического применения). Журнал неврологии и психиатрии. 2019; 119(7):1-9. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Для конференций.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411, www.sanofi-aventis.ru

ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Юридический адрес: 141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11. Почтовый адрес: 115201, Москва, Каширское шоссе, д.22, корп. 4, стр.7. Тел.: +7 (495) 956-29-30. Электронная почта: info@sotex.ru. Претензии потребителей направлять на электронную почту: pharmacovigilance@sotex.ru





Литература

1. Клинические рекомендации «Специфические расстройства развития речи у детей». Российское общество психиатров, 2024.
2. Заваденко Н.Н. Расстройства развития речи у детей: ранняя диагностика и терапия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116 (12): 119–125.
3. Заваденко Н.Н. Нарушения развития речи при неврологических заболеваниях у детей. Педиатрия. Consilium Medicum. 2019; 1: 101–107.
4. Neumann K., Kauschke C., Fox-Boyer A., et al. Clinical practice guideline: interventions for developmental language delay and disorders. Dtsch. Arztebl. Int. 2024; 121 (5): 155–162.
5. Kumar S.V., Narayan S., Malo P.K., et al. A systematic review and meta-analysis of early childhood intervention programs for developmental difficulties in low-and-middle-income countries. Asian J. Psychiatr. 2022; 70: 103026.
6. Moffett J.R., Ross B., Arun P., et al. N-acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. Prog. Neurobiol. 2007; 81 (2): 89–131.
7. Бобылова М.Ю. Применение препарата «Когитум» у детей с речевыми нарушениями. Русский журнал детской неврологии. 2022; 17 (2): 30–36.
8. Niu T., Wang S., Ma J., et al. Executive functions in children with developmental language disorder: a systematic review and meta-analysis. Front. Neurosci. 2024; 18: 1390987.
9. Заваденко Н.Н., Гузева В.И., Гайнетдинова Д.Д. и др. Фармакотерапия задержки психомоторного развития у детей 6–12 мес., рожденных недоношенными и перенесших гипоксически-ишемическое поражение головного мозга (двойное слепое сравнительное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (10): 30–39.
10. Feltner C., Wallace I.F., Nowell S.W., et al. Screening for speech and language delay and disorders in children 5 years or younger: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. JAMA. 2024; 331 (4): 335–351.
11. Ansari R., Chiat S., Cartwright M., Herman R. Vocabulary interventions for children with developmental language disorder: a systematic review. Front. Psychol. 2025; 16: 1517311.
12. Немкова С.А., Болдырев В.Г. Когнитивные нарушения у детей: современные подходы к диагностике и коррекции. Нервные болезни. 2025; 1: 61–72.

Evaluation of Acetylaminosuccinic Acid Effectiveness in Children with Developmental Speech and Language Delay

L.G. Khachatryan, PhD, Prof., T.S. Kaminskaya, PhD, K.A. Kazakova, PhD, E.V. Kasanave, PhD, T.E. Areyan, Yu.N. Gurinovich, V.S. Pershin, E.V. Grabchak

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Tatyana S. Kaminskaya, kaminskayats@bk.ru

Relevance. Developmental speech and language delay (DSLD) in preschool and early school-age children is a clinically heterogeneous condition in which speech deficit is often combined with immaturity of attention, praxis, visuospatial functions, and activity regulation. In the practice of a pediatric neurologist and psychiatrist, this requires not only qualitative assessment of speech but also quantitative monitoring of individual cognitive components.

Objective – to evaluate the effectiveness of acetylaminosuccinic acid (Cogitum) as part of combination therapy in children with DSLD based on the dynamics of computerized psychophysiological testing parameters.

Material and methods. A prospective open-label randomized controlled trial was conducted. The analysis included data from 130 children aged 5–8 years who completed two visits. Patients in the main group ($n = 64$) received acetylaminosuccinic acid for 30 days in combination with standard psychological and educational correction; patients in the control group ($n = 66$) received non-pharmacological treatment only. Psychomotor activity, voluntary attention, visuospatial perception, visuospatial memory, and simple sensorimotor reaction were assessed.

Results. At baseline, patients in both groups were comparable in age, sex, and most of the studied cognitive parameters. After the therapy course, a statistically significant improvement in psychomotor function ($p < 0.05$) was registered in the main group, as well as positive changes in voluntary attention and visuospatial perception. In the control group, changes were less pronounced and did not reach statistical significance for most parameters.

Conclusion. The obtained data allow considering acetylaminosuccinic acid as a possible component of comprehensive care for children with DSLD, primarily when psychomotor deficit dominates.

Keywords: acetylaminosuccinic acid, Cogitum, developmental speech and language delay, cognitive functions, psychomotor function, psychophysiological testing

ГлавВрач ОНЛАЙН

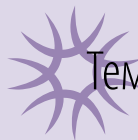
Полезная информация
для принятия управленческих
решений

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

Присоединяйтесь к сообществу профессионалов!

Реклама





Дифференцированный подход к аппаратной коррекции детей с задержкой психоречевого развития

Т.С. Каминская, к.м.н., Л.Г. Хачатрян, д.м.н., проф.,
Г.С. Голосная, д.м.н., проф., Е.В. Грабчак, Е.Н. Тюрина

Адрес для переписки: Татьяна Святославовна Каминская, kaminskayats@bk.ru

Для цитирования: Каминская Т.С., Хачатрян Л.Г., Голосная Г.С. и др. Дифференцированный подход к аппаратной коррекции детей с задержкой психоречевого развития. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (23): 56–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-23-56-60

Актуальность. Задержка психоречевого развития (ЗПРР) представляет собой неоднородную группу состояний, при которых отставание в речевом развитии нередко сочетается с нарушениями внимания, памяти, восприятия и эмоциональной регуляции. В клинической практике все шире применяются аппаратные методы коррекции, включая транскраниальную микрополяризацию (ТКМП) и биоакустическую коррекцию (БАК), однако до настоящего времени отсутствуют четкие критерии выбора наиболее подходящего метода для каждого пациента.

Цель – обосновать дифференцированный подход к выбору аппаратной коррекции у детей с ЗПРР с учетом структуры когнитивного дефицита и психоэмоционального статуса.

Материал и методы. Обследовано 132 ребенка в возрасте 5–11 лет с ЗПРР различного генеза. На интервенционном этапе 54 ребенка получили курс БАК, 37 – ТКМП, 41 ребенок составил контрольную группу. Для оценки когнитивных функций и психоэмоционального статуса использовали детский вариант теста Векслера, нейропсихологические пробы, комплекс функционально-психологических компьютерных методик «Психомат-99» и тест детской тревожности Дорки – Амен.

Результаты. По данным обследования, снижение слухоречевой памяти выявлено у 63,5% детей, нарушение мышления – у 53,8%, восприятия – у 53,0%, планирования – у 39,4%, внимания – у 63%, зрительно-пространственной памяти – у 67%. Высокий и средний уровни тревожности отмечены у 33,3 и 40,9% детей соответственно. Медиана прироста суммы сырых баллов по тесту Векслера составила 11 в группе ТКМП, 7,5 – в группе БАК и 2,5 – в контрольной группе. БАК достоверно улучшала показатели восприятия ($U = 81$; $p < 0,05$) и внимания ($U = 68$; $p < 0,05$), тогда как ТКМП преимущественно влияла на память ($U = 218$; $p < 0,05$) и речь ($U = 276$; $p < 0,05$).

Заключение. Выбор аппаратной коррекции при ЗПРР должен основываться на индивидуальном когнитивном профиле ребенка: ТКМП предпочтительна при выраженных речевых и мнестических нарушениях, БАК – при доминировании дефицита внимания и восприятия.

Ключевые слова: задержка психоречевого развития, когнитивные функции, психоэмоциональный статус, биоакустическая коррекция, транскраниальная микрополяризация, дети

Введение

Задержка психоречевого развития (ЗПРР) остается одним из самых частых и одновременно наиболее неоднородных синдромов в детской неврологии и смежных специальностях [1]. В клинической практике этим термином обозначают широкий круг состояний – от темповой задержки речи до сочетанных нарушений речи, поведения, когнитивного дефицита и эмоциональной регуляции. По данным исследований, уже на этапе пер-

вичного нейропсихологического обследования задержка речи выявляется у 97,7% детей, снижение слухоречевой памяти – у 63,5%, нарушения мышления – у 53,8%, а нарушения восприятия – у 53,0% [1]. Это означает, что за единым диагнозом часто скрываются различные по внутренней структуре варианты когнитивных нарушений.

Комплексная помощь детям с ЗПРР включает психолого-педагогическое сопровождение, логопедическую



коррекцию, медикаментозную терапию по показаниям, коррекцию сопутствующих соматических и поведенческих расстройств, а также различные варианты немедикаментозного воздействия. Среди последних в отечественной практике широко используются биоакустическая коррекция (БАК) и транскраниальная микрополяризация (ТКМП). Эти методы различаются механизмом действия, однако оба ориентированы на модуляцию функционального состояния центральной нервной системы и создание условий для нейропластической перестройки [2–7]. Проблема состоит в том, что в реальной практике аппаратная терапия нередко назначается по принципу доступности метода, а не на основании объективных характеристик когнитивного профиля пациента.

Практическое значение настоящего исследования связано с тем, что ЗППР рассматривалась не как единый феномен, а как состояние с различным генезом и внутренней структурой. Комплексная клиническая оценка, нейропсихологическое обследование, применение инструментальных методов и компьютерного психофизиологического тестирования позволили описать как общую выраженность нарушений, так и их количественные параметры. Проведен сравнительный анализ эффектов БАК и ТКМП у детей с разными вариантами когнитивного дефицита [1, 3, 8].

Материал и методы

Проведено клиническое нейропсихологическое и психофизиологическое исследование 132 детей (42% девочек, 58% мальчиков) с ЗППР различного генеза в возрасте от 5 до 11 лет. На интервенционном этапе 54 пациента получили курс БАК, 37 – курс ТКМП, 41 ребенок вошел в контрольную группу. Обследование проводилось в условиях неврологического отделения Университетской детской клинической больницы Сеченовского университета. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского университета (протокол № 01-21 от 22.01.2021).

Оценка когнитивного портрета строилась на сочетании нескольких взаимодополняющих подходов. Помимо стандартного неврологического осмотра и анализа анамнеза проводили нейропсихологическое тестирование, инструментальное обследование и компьютерное психофизиологическое исследование с использованием комплекса «Психомат-99» (КПФК). Для оценки интеллекта и отдельных когнитивных функций применяли детский вариант теста Векслера. Количественные показатели КПФК отражали выраженность нейродинамических и мнестических нарушений: среднее моторное время простой сенсомоторной реакции составило 536,72 мс, среднее латентное время – 739,75 мс, успешность ответов в корректурной пробе – 66,47%, среднее число правильных ответов в мнемотесте – 2,02 на один образ, среднее время ответа в мнемотесте – 9164,20 мс [1].

На интервенционном этапе сопоставляли два вида аппаратного воздействия – БАК и ТКМП – в структуре комплексной терапии [3, 8]. Важно, что речь шла не о противопоставлении аппаратных методов базовой кор-

рекционной работе, а об их использовании в качестве дополнительных инструментов общей реабилитационной программы (психолого-педагогическая коррекция).

БАК основана на преобразовании текущей биоэлектрической активности мозга в акустический сигнал, который пациент воспринимает в режиме, близком к реальному времени. Предполагается, что такая форма биологической обратной связи способствует нормализации функционального состояния мозга, снижению нейродинамической дезорганизации и улучшению когнитивных показателей [4–6]. Действие ТКМП обусловлено модуляцией корковой возбудимости и нейропластичности слабым постоянным током. В клинических работах этот метод связывают с положительным влиянием на речь, память, произвольную регуляцию и обучаемость [3, 7].

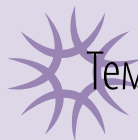
Эффективность аппаратных методов сопоставляли не только по общей динамике, но и по предполагаемой точке приложения (в отношении каких профилей когнитивного дефицита они выглядят наиболее обоснованными). Группы исходно были сопоставимы по неврологическому, соматическому статусу и основным когнитивным показателям: различий по восприятию, мышлению, планированию, слухоречевой памяти, зрительно-пространственной памяти и психомотормным параметрам не выявлено ($p = 0,09–0,726$) [1].

Результаты

Первое важное наблюдение состоит в том, что ЗППР действительно объединяет различные по механизму состояния [1, 8]. В структуре данной патологии выделяют последствия перинатального поражения мозга, генетические синдромы, функциональные нарушения, а также психиатрическую патологию.

Клиническая гетерогенность проявлялась не только в анамнезе, но и в когнитивном профиле. Так, мышление в выборке было нарушено в 53,8% случаев, причем при органическом поражении ЦНС этот показатель достигал 67,7%, при психиатрической патологии – 75,0%. В то же время при функциональных расстройствах нормальные показатели мышления сохранялись у 54,8% детей, а при генетической патологии – у 61,0% [1]. Эти различия подтверждают, что одинаковая формулировка диагноза может скрывать разную глубину и конфигурацию дефицита. Снижение слухоречевой памяти выявлено у 63,5%, нарушения мышления – у 53,8%, зрительного восприятия – у 53,0%, планирования – у 39,4%, диспраксия – у 30,4% [1].

Компьютерное психофизиологическое тестирование подтвердило ту же тенденцию, но позволило описать ее количественно. По данным КПФК «Психомат-99», наиболее выраженными были дефицит слухоречевой памяти (73%), произвольного внимания (63%), зрительно-пространственной памяти (67%), зрительно-пространственного восприятия (59%) и мышления (50%). Реже отмечались нарушения исполнительных функций (38%) и эмоционального интеллекта (14%) [1]. Таким образом, у большинства детей наблюдалось не монодефицитарное, а сочетанное нарушение нескольких когнитивных контуров.



Для практической работы особенно важно, что этиологические варианты по-разному акцентируют дефицит. У детей с генетически обусловленными состояниями чаще отмечалась относительная сохранность эмоционального интеллекта и слухоречевой памяти, в большей мере страдали внимание, зрительно-пространственная память, восприятие и мышление. При органическом поражении ЦНС клинически чаще регистрировались речевые нарушения, а в стандартизированных заданиях становились заметнее дефицит внимания и неустойчивость переработки зрительной информации [1].

Исходя из этих данных, ЗППР целесообразно описывать не только по нозологическому происхождению, но и по доминирующему когнитивному профилю. Условно можно выделить речевой мнестический профиль (при котором на первый план выходят экспрессивная речь и слухоречевая память), перцептивный профиль (характеризующийся дефицитом переработки зрительных стимулов и устойчивости внимания) и смешанный профиль (где заметную роль играют планирование, самоконтроль и эмоциональная устойчивость) (таблица).

Еще один результат, имеющий принципиальное значение, – высокая распространенность тревожности и незрелости эмоциональной сферы у детей с ЗППР [1, 8]. При использовании теста «Выбери нужное лицо» высокий уровень тревожности выявлен у 33,3% детей, средний – у 40,9%. Еще 13,6% пациентов не смогли выполнить задание из-за неспособности понимать эмоционально насыщенные сюжетно-ролевые картинки, что расценивалось как проявление несформированности эмоционального интеллекта [1].

Клинический смысл этих данных шире, чем простое указание на сопутствующую тревожность. Повышенное эмоциональное напряжение влияет на включенность ребенка в обследование и коррекционные занятия, а также способно исказить итоговый профиль работоспособности. Именно поэтому оценка психоэмоционального статуса должна рассматриваться не как факультативная часть обследования, а как обязательный элемент планирования аппаратной коррекции.

Полученные результаты показывают, что БАК и ТКМП имеют разные предпочтительные точки приложения [3, 8]. Общая эффективность аппаратного этапа подтверждена критерием Уилкоксона ($W = -4,319$; $p < 0,05$). При анализе дельты суммарного показателя по Векслеру наиболее выраженный эффект отмечался при использовании ТКМП: медиана улучшения составила 11 сырых баллов. При БАК медиана прироста составила 7,5 балла, в контрольной группе – 2,5 балла [1].

Статистический анализ отдельных когнитивных функций позволил уточнить, за счет каких доменов возникало это различие. Исходя из критерия Манна – Уитни, БАК в большей степени, чем ТКМП, улучшала показатели восприятия ($U = 81$; $p < 0,05$) и внимания ($U = 68$; $p < 0,05$). Напротив, ТКМП в большей мере улучшала слухоречевую память ($U = 218$; $p < 0,05$) и речевые функции ($U = 276$; $p < 0,05$) [1]. Именно эта избирательность делает аппаратную коррекцию клинически управляемой.

Внутригрупповой анализ также показал, что после аппаратного лечения достоверно улучшались отдельные объективные показатели: среднее время и частота касаний в тесте статической координации ($W = 2,020$; $p < 0,05$), среднее время воспроизведения светового образа в мнемотесте ($T = -2,321$; $p < 0,05$), а в детском тесте Векслера – субтесты «Сходство» ($T = 3,897$; $p < 0,05$), «Словарный» ($T = 3,441$; $p < 0,05$), «Недостающие детали» ($T = 3,686$; $p < 0,05$), «Кубики Кооса» ($T = 3,152$; $p < 0,05$) и «Лабиринты» ($T = -2,972$; $p < 0,05$) [1]. Иными словами, речь шла не только о субъективном впечатлении родителей, но и об измеряемой динамике памяти, восприятия, мышления и исполнительных функций.

Эмоциональный эффект лечения был более сдержанным, но клинически значимым. Через три месяца доля детей со снижением тревожности составила 33,33% в контрольной группе, 55,55% – в группе БАК и 64,28% – в группе ТКМП. При этом статистически значимых сдвигов в контрольной группе и группе БАК не получено, а в группе ТКМП отмечалась тенденция к улучшению [1]. Дополнительно у трех детей появились признаки сформированности эмоционального интеллекта – способность узнавать базовые эмоции и понимать сюжетно-ролевые картинки.

По данным родительского опросника, через три месяца после БАК достоверная положительная динамика отмечалась по шкалам эмоциональной лабильности (медиана – 1 балл; $\pm 0,583$), речевой активности (1; $\pm 0,843$), звукопроизношения (1; $\pm 4,032$), словарного запаса (1; $\pm 3,024$), эхолалии (1; $\pm 1,069$), понимания речи (1; $\pm 0,555$) и выполнения инструкций (1; $\pm 0,864$). После ТКМП достоверно уменьшились эмоциональная лабильность (1; $\pm 0,514$) и плаксивость (1; $\pm 0,579$), увеличились речевая активность (1; $\pm 0,961$), словарный запас (1; $\pm 2,825$), улучшились понимание речи (0; $\pm 0,650$), выполнение инструкций (1; $\pm 0,877$) и возрос интерес к сверстникам (1; $\pm 0,497$) [1].

Практический алгоритм персонализированной терапии ЗППР

Профиль	Ключевые признаки и числовые ориентиры	Предпочтительный метод
Речевой мнестический	Бедность экспрессивной речи, снижение слухоречевой памяти	Транскраниальная микрополяризация (ТКМП)
Перцептивный	Неустойчивость внимания, слабая переработка зрительных стимулов, истощаемость	Биоакустическая коррекция (БАК)
Смешанный	Сочетание нескольких дефицитов без явного доминирования	Выбор по ведущему ограничивающему фактору



Практический алгоритм дифференцированной коррекции

На основании полученных данных можно предложить следующий алгоритм выбора аппаратной коррекции.

1. Не ограничиваться формальным диагнозом ЗППР, а описать индивидуальный когнитивный профиль ребенка. Для этого необходимы как минимум три уровня информации: клиническое наблюдение, нейропсихологическая оценка и количественные показатели компьютерного тестирования. Задача врача – понять, что именно в структуре дефицита является ведущим: речевой компонент, память, внимание, восприятие, исполнительные функции или эмоциональная дезорганизация.
 2. Определить, имеет ли ребенок преимущественно речевой мнестический профиль или перцептивный. В первом случае доминируют бедность экспрессивной речи, снижение слухоречевой памяти и трудности словесного удержания инструкции. Во втором случае на первый план выходят неустойчивость внимания, слабая переработка зрительных стимулов и истощаемость.
 3. Оценить выраженность тревожности и качество поведенческой регуляции. Высокий или средний уровень тревожности наблюдался суммарно у 74,2% детей, поэтому аппаратную коррекцию следует встраивать особенно деликатно, сочетая ее с поддерживающей средой, разъяснением родителям ожидаемого эффекта и контролем нагрузки.
 4. Выбрать аппаратный метод как часть комплексной программы, а не как самостоятельное решение проблемы. При доминировании нарушений речи и памяти предпочтение целесообразно отдавать ТКМП, а при ведущих нарушениях восприятия и внимания – БАК [3, 8]. Если профиль смешанный, решение должно приниматься с учетом того дефицита, который больше всего ограничивает обучаемость ребенка в текущий момент.
 5. Проводить повторную оценку после курса коррекции. По шкале общего клинического впечатления состояние 69,2% детей к повторному визиту улучшилось, в 28,2% случаев изменений не зафиксировано, в 2,6% наблюдалось ухудшение [1]. Такая повторная оценка нужна не для формальной отчетности, а для решения следующего практического вопроса: продолжать тот же вид аппаратного воздействия, менять акцент или перестраивать программу помощи.
- Если детализировать шкалу общего клинического впечатления по общей выборке, очень сильное улучшение зарегистрировано у 5,1% детей, сильное – у 20,5%, минимальное – у 43,6%, отсутствие изменений – у 28,2%, минимальное ухудшение – у 2,6%. В группе ТКМП ухудшений не наблюдалось, тогда как в контрольной группе чаще всего отсутствовала какая-либо динамика [1].

Обсуждение

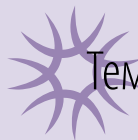
Основной смысл полученных данных состоит в том, что при ЗППР решающее значение имеет не столько сам факт наличия когнитивного дефицита, сколько его структура. В клинической практике этот принцип не всегда учитывается. Между тем уже исходный профиль обследованных детей показывает, что единая тактика была бы слишком грубой: задержка речи выявлена

почти у всех пациентов, но дефицит слухоречевой памяти зарегистрирован у 63,5%, внимания – у 63%, восприятия – у 53%, а исполнительных функций – у 38% [1]. В исследовании не получено данных, позволяющих считать какой-либо метод универсально лучшим. Напротив, показана разная направленность их действия. БАК в большей степени влияет на восприятие и внимание, ТКМП – на речь и слухоречевую память [1, 3, 8]. Таким образом, можно сделать клинический вывод: ТКМП при ЗППР следует проводить в том случае, если в центре проблемы находятся речь и память. В пользу этого говорят не только общая медиана прироста сырых баллов по Векслеру, равная 11, но и достоверные различия по речевым и мнестическим доменам. БАК, напротив, показана в ситуации, когда ребенок нуждается в упорядочивании внимания и снижении хаотичности переработки стимулов. Подобная логика хорошо сочетается с клиническим опытом: именно улучшение концентрации и восприятия на занятиях создает базу для последующего продвижения в речи. Еще один аспект, который нередко недооценивается, – эмоциональная цена лечения для самого ребенка. Высокая или средняя тревожность наблюдалась у 74,2% обследованных [1]. Это означает, что любой, даже потенциально полезный метод должен назначаться в контексте психологической переносимости. Неудачно организованный курс аппаратной коррекции способен усилить напряжение и сопротивление, особенно если родители воспринимают процедуру как быстрый способ заставить ребенка заговорить.

Из сказанного врач может извлечь несколько прикладных выводов. Во-первых, аппаратную коррекцию при ЗППР следует назначать после предварительного описания когнитивного профиля, а не только на основании жалоб на задержку развития речи. Во-вторых, необходимо целенаправленно оценивать тревожность и особенности эмоциональной регуляции. В-третьих, БАК и ТКМП стоит рассматривать как методы с разными клиническими эффектами, а не как взаимозаменяемые процедуры.

Заключение

ЗППР представляет собой спектр клинических вариантов, различающихся генезом, структурой когнитивного дефицита и выраженностью психоэмоциональных нарушений. Именно поэтому единый шаблон аппаратной коррекции для всех детей недостаточно продуктивен. Полученные результаты показывают, что объективизированная оценка когнитивного статуса позволяет выделять клинически значимые профили нарушений и использовать их для выбора терапевтической тактики. При доминировании нарушений речи и памяти наиболее обоснованным выглядит подключение к абилитации ТКМП: медиана прироста по Векслеру составила 11 баллов, а преимущество метода по памяти и речи подтверждено значениями критерия Манна – Уитни ($U = 218$ и $U = 276$ соответственно; $p < 0,05$). При преобладающем дефиците восприятия и внимания предпочтительной представляется БАК, для которой получены лучшие показатели по восприятию и вниманию ($U = 81$ и $U = 68$ соответственно; $p < 0,05$).



Таким образом, дифференцированный подход к аппаратной коррекции при ЗПРР позволяет приблизить лечение к реальным потребностям ребенка. Практическая ценность такого подхода состоит не только в повышении вероятности эффекта, но и в более рациональном использовании времени семьи, ресурсов

учреждения и возможностей междисциплинарной команды. *

Финансирование. Работа выполнена без внешней финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Каминская Т.С., Хачатрян Л.Г., Касанаве Е.В., Каминский И.В. Когнитивный «портрет» детей с задержкой психоречевого развития. Лечащий врач. 2022; 4: 19–26.
2. Каминская Т.С., Хачатрян Л.Г., Касанаве Е.В. и др. Задержки психоречевого развития у детей: современное представление проблемы и ее коррекция. Детская и подростковая реабилитация. 2021; 2 (45): 27–35.
3. Каминская Т.С. Дифференцированный подход к аппаратной коррекции когнитивного дефицита у детей с задержкой психоречевого развития. Клинические и теоретические аспекты современной медицины – 2021. Сборник тезисов VI Всероссийской научно-практической конференции. М., 2021. С. 103–104.
4. Колчева Ю.А., Константинов К.В., Беникова Е.В. Возможности использования метода «Биоакустическая коррекция» при задержках психического и речевого развития у детей. XIV Мнухинские чтения. СПб., 2016. С. 129.
5. Колчева Ю.А., Константинов К.В., Скоромец А.П., Беникова Е.В. Применение метода биоакустической коррекции в нейрорепедии. Методическое пособие. СПб, 2018.
6. Кириенко А.И., Гриндель О.М., Кочетков А.В. Транскраниальная микрополяризация в детской неврологии: современные возможности и ограничения. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (6): 432–438.
7. Касанаве Е.В., Хачатрян Л.Г., Каминская Т.С. и др. Соматические особенности и диетотерапия детей с задержками психоречевого развития аутистического спектра. Доктор.Ру. 2022; 21 (3): 58–65.
8. Каминская Т.С. Когнитивный и психоэмоциональный статус у детей с задержкой психоречевого развития различного генеза. Проблемы медицины и биологии – 2021. Сборник тезисов международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. Кемерово, 2021.

Differentiated Approach to Device-Based Correction in Children with Delayed Speech and Language Development

T.S. Kaminskaya, PhD, L.G. Khachatryan, PhD, Prof., G.S. Golosnaya, PhD, Prof., E.V. Grabchak, E.N. Tyurina
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Tatyana S. Kaminskaya, kaminskayats@bk.ru

Relevance. Delayed psychoverbal development (DPVD) represents a heterogeneous group of conditions in which speech delay is often combined with impairments in attention, memory, perception, and emotional regulation. In clinical practice, hardware-based correction methods, including transcranial micropolarization (TCMP) and bioacoustic correction (BAC), are being increasingly used; however, clear criteria for selecting the most appropriate method for each patient are still lacking.

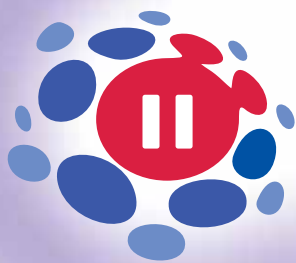
Aim – to substantiate a differentiated approach to the choice of hardware based correction in children with PVD, taking into account the structure of cognitive deficit and psychoemotional status.

Material and methods. A total of 132 children aged 5–11 years with DPVD of various etiologies were examined. At the intervention stage, 54 children received a course of BAC, 37 received TCMP, and 41 children formed the control group. To assess cognitive functions and psychoemotional status, we used the child version of the Wechsler test, neuropsychological tests, the functional-psychological computer-based complex 'Psychomat-99', and the Dorkey – Amen child anxiety test.

Results. According to the examination data, a decrease in auditory-verbal memory was found in 63.5% of children, impaired thinking in 53.8%, perception in 53.0%, planning in 39.4%, attention in 63%, and visuospatial memory in 67%. High and moderate levels of anxiety were observed in 33.3 and 40.9% of children, respectively. The median increase in the total raw score on the Wechsler test was 11 in the TCMP group, 7.5 in the BAC group, and 2.5 in the control group. BAC significantly improved perception ($U = 81$; $p < 0.05$) and attention ($U = 68$; $p < 0.05$), whereas TCMP predominantly affected memory ($U = 218$; $p < 0.05$) and speech ($U = 276$; $p < 0.05$).

Conclusion. The choice of hardware based correction for PVD should be based on the individual cognitive profile of the child: TCMP is preferable in cases of pronounced speech and mnestic disorders, while BAC is preferable when deficits in attention and perception dominate.

Keywords: delayed psychoverbal development, cognitive functions, psychoemotional status, bioacoustic correction, transcranial micropolarization, children



АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АМБУЛАТОРНОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

II Всероссийская
научно-образовательная конференция

12-13 сентября 2026

г. Москва

Присоединяйтесь к профессиональному сообществу для обмена опытом и ключевых вызовов в области амбулаторной анестезиологии в педиатрической практике!



МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Конгресс-центр Сеченовского Университета
Москва, ул. Трубецкая, д. 8



> 350 ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Детские врачи анестезиологи-реаниматологи, анестезисты, стоматологи, оториноларингологи, офтальмологи, руководители клиник, медицинские юристы и представители страховых компаний.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ СЕКЦИИ КОНФЕРЕНЦИИ 2026 ГОДА

- Амбулаторная анестезиология в стоматологии.
- Амбулаторная анестезиология в ЛОР-хирургии.
- Амбулаторная анестезиология в офтальмологической практике.
- Амбулаторная анестезия при выполнении диагностических процедур.
- Актуальные вопросы анестезиологии для руководителей и владельцев клиник.
- Анестезист и его роль в амбулаторной анестезиологии.
- Вопросы юридической ответственности и безопасности в профессиональной деятельности медицинского работника.

2 ДНЯ НАСЫЩЕННОЙ ПРОГРАММЫ



Пленарные и секционные доклады



Мастер-классы



Круглые столы



Кейс-игры



Выставка



Квиз

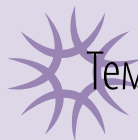
РЕГИСТРАЦИЯ



<https://kidsanesthesia.confreg.org/>

КОНФЕРЕНЦИЯ СОСТОИТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ:





¹ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Видновский
перинатальный
центр

³ Воронежский
государственный
медицинский
университет
им. Н.Н. Бурденко

Содержание некоторых провоспалительных цитокинов у доношенных новорожденных, перенесших острую асфиксию в родах

Г.С. Голосная, д.м.н., проф.¹, Д.А. Холичев², О.Н. Красноруцкая, д.м.н., доц.³,
К.А. Казакова, к.м.н.¹, Т.Е. Ареян¹

Адрес для переписки: Дмитрий Анатольевич Холичев, holdima1981@yandex.ru

Для цитирования: Голосная Г.С., Холичев Д.А., Красноруцкая О.Н. и др. Содержание некоторых провоспалительных цитокинов у доношенных новорожденных, перенесших острую асфиксию в родах. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (23): 62–65.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-23-62-65

Актуальность. Ранняя диагностика и прогнозирование тяжелых гипоксических поражений головного мозга у доношенных новорожденных остаются актуальной проблемой перинатальной неврологии. Симптомы деструкции могут проявляться отсроченно, а клиническая картина не всегда коррелирует с тяжестью повреждения. Особый интерес представляет роль инфекционного фактора и провоспалительных цитокинов в патогенезе постгипоксических изменений.

Цель – изучить концентрацию ряда провоспалительных цитокинов в сыворотке крови доношенных с тяжелой асфиксией при рождении с учетом внутриутробного инфицирования.

Материал и методы. Обследовано 60 новорожденных с тяжелой асфиксией (срок гестации – 38–41 неделя), разделенных на две подгруппы: без инфекции ($n = 32$) и с инфекцией ($n = 28$); в каждой выделены дети без деструкции (А) и с деструкцией вещества головного мозга (Б). Контрольную группу составили 60 здоровых доношенных. Содержание цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа на вторые, пятые и 12-е сутки жизни. Статистическая обработка данных выполнена с использованием непараметрических критериев.

Результаты. У всех новорожденных с асфиксией уровни изученных цитокинов были достоверно выше контрольных значений ($p < 0,05$). Наиболее высокие концентрации ALCAM и DR5 зафиксированы у детей с сочетанием деструкции и инфекции (подгруппа ИБ), при этом концентрация ALCAM в два раза превышала таковую в подгруппе без инфекции, а уровень маркера апоптоза DR5 был в 20 раз выше, чем в контрольной группе. Уровни интерлейкинов (ИЛ) 4 и 8, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, интерферонов (ИФН) альфа и гамма также были максимальными в подгруппе с инфекцией и деструкцией. При этом у детей без инфекции (подгруппа I) показатели ИЛ-4 и ИЛ-8 не зависели от наличия деструкции, тогда как ФНО-альфа, ИФН-альфа и ИФН-гамма значительно повышались при деструктивных изменениях в обеих подгруппах.

Выводы. Тяжелая асфиксия сопровождается выраженным повышением провоспалительных цитокинов, которое усугубляется при внутриутробном инфицировании. Наличие деструктивных изменений мозга ассоциируется с еще более высокими уровнями цитокинов, особенно ALCAM и DR5. Определение данных маркеров в раннем неонатальном периоде может служить дополнительным инструментом прогнозирования развития деструктивных поражений головного мозга у доношенных, перенесших острую асфиксию при рождении.

Ключевые слова: доношенные новорожденные, тяжелая асфиксия, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, провоспалительные цитокины, внутриутробное инфицирование, деструкция головного мозга, ALCAM, DR5, интерлейкины, фактор некроза опухоли альфа, интерфероны



Одними из ключевых проблем перинатальной неврологии остаются ранняя диагностика и прогнозирование состояния детей группы риска по развитию тяжелых гипоксических поражений центральной нервной системы (ЦНС). Симптомы выраженного деструктивного повреждения нервной ткани не всегда проявляются сразу – нередко клиническая картина разворачивается спустя несколько часов или даже дней после рождения. При этом она далеко не всегда коррелирует со степенью тяжести заболевания. В связи с этим прижизненная оценка изменений нервной системы приобретает особую актуальность.

Не до конца ясна роль инфекционного фактора в развитии повреждений мозга при острой гипоксии у доношенных [1]. Несмотря на совершенствование стандартов оказания помощи в родильном зале и отделении реанимации, а также на внедрение новых методов лечения и профилактики острых тяжелых поражений мозга [2], по-прежнему регистрируются случаи обширных деструктивных повреждений головного мозга – так называемой фульминантной деструкции. Как правило, сопутствующим диагнозом выступает инфекционная патология новорожденно-го (чаще внутриутробная пневмония), а у матери – инфекционные процессы (хориоамнионит, кольпит и др.). В связи с этим возникает закономерный вопрос о взаимосвязи острой тяжелой асфиксии при рождении и внутриутробного инфицирования, а также о том, как сочетание этих факторов влияет на формирование постгипоксической деструкции головного мозга в неонатальном периоде [3, 4]. Как известно, у доношенных этот процесс затрагивает как кору головного мозга, так и подкорковые структуры [5–7]. В остром периоде объем поражения не всегда можно оценить с помощью стандартного ультразвукового исследования [8].

Исходя из современных представлений, одними из ведущих звеньев патогенеза ишемического поражения головного мозга являются провоспалительные цитокины. Их роль в этом процессе активно изучается и сегодня.

Цель – изучить концентрацию ряда провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у доношенных с тяжелой асфиксией при рождении с учетом внутриутробного инфицирования.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр». Основную группу составили 60 доношенных (39 мальчиков и 21 девочка) с тяжелой асфиксией при рождении. Срок гестации – 38–41 неделя, средний вес при рождении – 2732 ± 350 г (от 2380 до 4630 г). Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни в среднем составила $2,2 \pm 0,7$ балла, на пятой минуте – $5,14 \pm 0,6$ балла (от 4 до 7 баллов).

В основной группе были выделены две подгруппы: первая (I) – без признаков инфекции ($n = 32$), вторая (II) – с признаками инфекционного заболевания

(внутриутробная пневмония, хориоамнионит у матери) ($n = 28$). В свою очередь в каждой подгруппе выделяли новорожденных без деструкции вещества головного мозга (подгруппа А) и с деструкцией (подгруппа Б). В первой подгруппе деструкция выявлена у 9 (31%) обследованных, во второй – у 14 (50%). Подгруппы были сопоставимы по состоянию при рождении, данным нейросонографии (НСГ), сопутствующей соматической патологии и неврологическому статусу.

Контрольная группа была представлена 60 здоровыми доношенными без поражения ЦНС.

Всем детям проводились НСГ и магнитно-резонансная томография головного мозга в динамике – с момента рождения до выписки из стационара (на 4–6-й неделе после рождения).

В пуповинной и периферической крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание следующих цитокинов: ALCAM, DR5, интерлейкина (ИЛ), ИЛ-4, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, интерферона (ИФН) альфа, ИФН-гамма. Для установления уровня молекулы клеточной адгезии ALCAM применяли реактивы фирмы R&D (Великобритания). Концентрацию цитокинов определяли через 48 часов после рождения, ALCAM – дополнительно на пятые и 12-е сутки жизни.

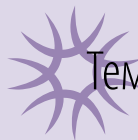
Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 10 (StatSoft, США). Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению на основании критерия Шапиро – Уилка. Данные в двух несвязанных группах сравнивали с помощью U-критерия Манна – Уитни, внутри группы – с помощью критерия Уилкоксона. Корреляционный анализ проведен с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).

Результаты и обсуждение

При первичном осмотре в родильном доме состояние всех детей расценивалось как тяжелое, обусловленное неврологической симптоматикой, выраженными расстройствами дыхания и гемодинамики на фоне интранатальной гипоксии, морфофункциональной незрелости и внутриутробной гипотрофии: 1–2-й степени – у 24 (40%) детей, 3-й степени – у 6 (10%).

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС 3-й степени диагностировано у 23 (38,3%) новорожденных, 2-й степени – у 37 (61,7%). В родильном доме синдром угнетения ЦНС зарегистрирован в 59 (98,3%) случаях. Коматозное состояние наблюдалось у 6 (10%) детей (кома II – у 3, кома III – у 3). Судорожный синдром выявлен в 21 (35%) случае. Признаки внутричерепной гипертензии отмечались у 34 (56,6%) пациентов, 2 (3,3%) из них в дальнейшем из-за развития острой окклюзии ликворных путей были выполнены шунтирующие операции.

Изменения на НСГ у 13 (21,6%) новорожденных характеризовались сочетанными поражениями (внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) + перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)); ВЖК

Концентрация цитокинов у доношенных новорожденных с тяжелой асфиксией ($M \pm SD$)

Показатель	Контрольная группа (n = 60)	Подгруппа IA (n = 23)	Подгруппа IB (n = 9)	Подгруппа IIA (n = 14)	Подгруппа IIB (n = 14)
ALCAM, мкг/л:					
■ 48 часов	0,036 $\pm$ 0,015	1,61 $\pm$ 0,68 ¹	2,56 $\pm$ 1,08 ^{1,2}	2,6 $\pm$ 1,8 ¹	5,8 $\pm$ 3,0 ^{1,2}
■ 5-е сутки	–	1,46 $\pm$ 0,42 ¹	1,68 $\pm$ 0,6 ^{1,2}	1,22 $\pm$ 0,58 ¹	2,53 $\pm$ 1,32 ^{1,2}
■ 12-е сутки	–	0,81 $\pm$ 0,32 ¹	0,84 $\pm$ 0,36 ^{1,2}	0,49 $\pm$ 0,38 ¹	1,45 $\pm$ 0,31 ^{1,2}
DR5	4,1 $\pm$ 0,9	20,31 $\pm$ 21,62 ¹	78,02 $\pm$ 52,19 ^{1,2}	34,37 $\pm$ 28,13 ¹	102,98 $\pm$ 32,75 ¹⁻³
ИЛ-4	0,86 $\pm$ 0,11	5,09 $\pm$ 0,6 ¹	5,46 $\pm$ 1,7 ¹	10,18 $\pm$ 3,2 ¹	8,94 $\pm$ 2,9 ^{1,3}
ИЛ-8	10,41 $\pm$ 2,96	12,13 $\pm$ 1,6 ¹	14,22 $\pm$ 1,8 ^{1,2}	18,1 $\pm$ 2,0 ¹	18,74 $\pm$ 2,1 ^{1,3}
ФНО-альфа	7,18 $\pm$ 1,97	9,9 $\pm$ 1,1	12,4 $\pm$ 0,9 ^{1,2}	18,9 $\pm$ 1,9 ¹	25,7 $\pm$ 1,7 ¹⁻³
ИФН-гамма	1,78 $\pm$ 0,37	22,5 $\pm$ 4,1 ¹	29,95 $\pm$ 4,81 ^{1,2}	39,15 $\pm$ 5,3 ¹	44,9 $\pm$ 6,7 ¹⁻³
ИФН-альфа	4,92 $\pm$ 3,24	10,92 $\pm$ 3,24 ¹	12,21 $\pm$ 4,4 ^{1,2}	19,9 $\pm$ 3,4 ¹	22,74 $\pm$ 5,24 ¹⁻³

¹ Достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$).² Достоверность различий с подгруппой А в той же группе ($p < 0,05$).³ Достоверность различий с подгруппой IB ($p < 0,05$).

3-й степени – у 3 (5%) детей, 2-й степени – у 4 (6,7%); ПВЛ диагностирована у 11 (18,3%) новорожденных. Изменения на НСГ отсутствовали у 14 (23,3%) детей. Результаты определения концентрации цитокинов представлены в таблице.

Все показатели достоверно отличались от контрольных (по критерию Манна – Уитни).

Максимальные концентрации ALCAM отмечались в первые 48 часов жизни у всех обследованных новорожденных с дальнейшим снижением к пятым суткам. Однако даже к 12-му дню уровень ALCAM оставался достаточно высоким во всех подгруппах, причем максимальные значения зафиксированы у новорожденных подгруппы IIB. Пик концентрации ALCAM приходится на ранние сроки после рождения, когда на клеточном уровне активно формируется цитотоксический отек, наблюдается максимальная активность микроглии и миграция полиморфно-ядерных лейкоцитов. Эти процессы происходят на фоне нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и изменения реологических свойств крови. Длительное сохранение воспалительных маркеров, влияющих на микроциркуляцию, у доношенных с острой тяжелой гипоксией при рождении, несомненно, воздействует на метаболизм мозговой паренхимы и является значимым фактором формирования необратимых структурных изменений.

В подгруппе IIB концентрация ALCAM была практически в два раза выше, чем в подгруппе IB, во всех точках наблюдения. У детей подгруппы IIB концентрация в первой пробе (5,8 $\pm$ 3,0 мкг/л) превышала таковую в подгруппе IIA (2,6 $\pm$ 1,8 мкг/л).

Уровень маркера апоптоза DR5 достоверно отличался от контрольных значений. Повышение этого антигена зафиксировано во всех подгруппах, причем наибольшие значения зарегистрированы у детей с деструктивными изменениями вещества головного мозга (подгруппы IB и IIB). В подгруппе IIB концентрация DR5 была максимальной и превышала

контрольные значения в 20 раз. Полученные данные подтверждают значимость процессов запрограммированной клеточной смерти в патогенезе постгипоксических изменений мозга.

Динамика уровней ИЛ-4 и ИЛ-8 в подгруппах была сходной. У новорожденных с тяжелой асфиксией концентрация этих цитокинов оказалась выше, чем в контрольной группе. При этом показатели подгруппы II превышали значения подгруппы I. Однако в отличие от подгруппы I (дети без признаков инфицирования) в подгруппе II изучаемые маркеры не зависели от наличия деструкции мозговой ткани.

Уровни ФНО-альфа, ИФН-гамма и ИФН-альфа изменялись однонаправленно в зависимости от наличия инфицирования и деструкции мозговой ткани. Во всех исследуемых подгруппах показатели превышали контрольные значения. При этом у детей с признаками инфицирования (подгруппы IIA и IIB) концентрации указанных цитокинов были выше, чем у пациентов соответствующих подгрупп без инфекции (IA и IB), в подгруппах с деструкцией (IB и IIB) – выше, чем в подгруппах без нее (IA и IIA).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у новорожденных с острой асфиксией отмечается повышение концентрации ряда провоспалительных цитокинов, более выраженное на фоне инфекционного процесса и/или деструктивных изменений головного мозга. Вероятно, определение этих субстанций у новорожденных, перенесших острую асфиксию в родах, в ранние сроки неонатального периода может оказаться информативным для прогнозирования развития деструктивных поражений головного мозга.

Выводы

1. У новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию в родах, по сравнению со здоровыми доношенными на вторые сутки после рождения регистрируются повышенные уровни провоспалительных цитокинов: ALCAM, DR5, ИЛ-8, ИЛ-4, ФНО-альфа, ИФН-альфа, ИФН-гамма.



2. У новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию в родах и имеющих признаки внутриутробного инфицирования, концентрация указанных цитокинов выше, чем у новорожденных без инфицирования. При наличии деструкции мозговой ткани уровень данных цитокинов также выше независимо от наличия внутриутробного инфицирования. *

Литература

1. Zhu C., Kang W., Xu F., et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2009; 124 (2): e218–e226.
2. Панова М.С., Панченко А.С. Роль цитокинов и их генетического полиморфизма в развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных детей. *Педиатр*. 2017; 8 (6): 99–104.
3. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. Изд. 2-е, доп. М.: Триада-Х, 2011.
4. Быкова Ю.К., Филиппова Е.А., Ватолин К.В. и др. Структурные изменения головного мозга при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы у новорожденных разного гестационного возраста. Сопоставление эхографической картины с данными морфологических исследований. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2016; 3: 28–38.
5. Mallard C., Tremblay M.E., Vexler Z.S. Microglia and neonatal brain injury. *Neuroscience*. 2019; 405: 68–76.
6. Голосная Г.С., Трепилец С.В., Трепилец В.М., Кукушкин Е.И. Гипоксически-геморрагические поражения мозга у новорожденных: значение определения нейробиохимических маркеров, маркеров воспаления и апоптоза в неонатальном периоде и результаты катamnестического наблюдения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2018; 97 (1): 31–37.
7. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале / под ред. Е.Н. Байбарина. Методическое письмо. 2020.
8. Анурьев А.М., Горбачев В.И. Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у недоношенных новорожденных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (8–2): 63–69.

Levels of Certain Pro-Inflammatory Cytokines in Term Neonates Who Suffered Acute Birth Asphyxia

G.S. Golosnaya, PhD, Prof.¹, D.A. Kholichev², O.N. Krasnorutskaya, PhD, Assoc. Prof.³, K.A. Kazakova, PhD¹, T.E. Areyan¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Vidnovsky Perinatal Center

³ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

Contact person: Dmitry A. Kholichev, holdima1981@yandex.ru

Relevance. Early diagnosis and prediction of severe hypoxic brain injury in term neonates remain a pressing issue in perinatal neurology. Symptoms of destruction may appear with a delay, and the clinical picture does not always correlate with the severity of damage. Of particular interest is the role of the infectious factor and pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of post-hypoxic changes.

Objective – to study the serum concentrations of a panel of pro-inflammatory cytokines in term neonates with severe birth asphyxia, depending on the presence of intrauterine infection.

Material and methods. A total of 60 neonates with severe asphyxia (gestational age 38–41 weeks) were examined and divided into two subgroups: without infection ($n = 32$) and with infection ($n = 28$); within each subgroup, infants without destruction (A) and with brain parenchyma destruction (B) were identified. The control group comprised 60 healthy term neonates. Cytokine levels were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) on days 2, 5, and 12 of life. Statistical analysis was performed using non-parametric tests.

Results. In all asphyxiated neonates, the levels of all studied cytokines were significantly higher than in the control group ($p < 0.05$). The highest concentrations of ALCAM and DR5 were recorded in children with combined exposure to destruction and infection (subgroup IIB); at the same time, the concentration of ALCAM was twice as high as in the subgroup without infection, and the level of the marker of apoptosis DR5 was 20 times higher than in the control group. The levels of IL-4 and IL-8, tumor TNF- α , IFN- α and IFN- γ were also maximal in the group with infection and destruction. In non-infected infants (subgroup I), IL-4 and IL-8 levels did not depend on the presence of destruction, whereas TNF- α , IFN- α and IFN- γ were significantly elevated in the presence of destructive changes in both subgroups.

Conclusions. Severe asphyxia is accompanied by a marked increase in pro-inflammatory cytokines, which is exacerbated by intrauterine infection. The presence of destructive brain changes is associated with even higher cytokine levels, especially ALCAM and DR5. Determination of these markers in the early neonatal period may serve as an additional tool for predicting the development of destructive brain lesions in term neonates who have suffered acute asphyxia.

Keywords: term neonates, severe asphyxia, hypoxic-ischemic central nervous system injury, pro-inflammatory cytokines, intrauterine infection, brain destruction, ALCAM, DR5, interleukins, tumour necrosis factor alpha, interferons



Ботулинотерапия мигрени у детей и подростков

И.С. Преображенская, д.м.н., проф., Н.А. Маслова, К.А. Сулева

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

Для цитирования: Преображенская И.С., Маслова Н.А., Сулева К.А. Ботулинотерапия мигрени у детей и подростков. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (23): 66–70.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-23-66-70

В статье обсуждаются аспекты ботулинотерапии мигрени у детей и подростков. Приведены данные о распространенности этой формы головной боли, ее влиянии на социальную нагрузку и качество жизни как самих пациентов, так и членов их семей. Проанализированы подходы к терапии головной боли у детей. Представлены результаты клинических исследований, подтверждающих эффективность ботулинотерапии у взрослых с мигренью, а также доказательства безопасности и потенциальной эффективности данного метода у детей и подростков.

Ключевые слова: ботулинический токсин типа А, БТ-А, мигрень, дети, подростки, эффективность, безопасность, качество жизни

Мигрень – наиболее частая форма первичной головной боли не только у взрослых, но также у детей и подростков. Согласно современным эпидемиологическим данным, распространенность мигрени среди детей и подростков в мире составляет 7,7–11% [1–5]. По мере взросления пациентов заболеваемость мигренью демонстрирует тенденцию к росту. Если у детей в возрасте до десяти лет частота встречаемости мигрени составляет 3–5% и не имеет выраженных гендерных различий, то в период пубертата и подросткового возраста наблюдается резкий скачок заболеваемости, особенно среди лиц женского пола, что коррелирует с гормональной перестройкой и изменением чувствительности тригемино-васкулярной системы [6].

Мигрень существенно влияет на развитие и социализацию в детском и подростковом возрасте. Согласно результатам исследования Q. Sun и соавт., мигрень является наиболее дезадаптирующим заболеванием среди детей и подростков (табл. 1) [7]. В 2021 г. было зарегистрировано свыше 205 млн случаев заболевания в указанной возрастной группе, что привело к потере более 7,5 млн лет жизни, скорректированных по потере трудоспособности и способности к обучению (оценка среди детей, подростков, а также родителей и ухаживающих лиц). Статистический анализ показал, что рост заболеваемости мигренью приходится на возраст 10–14 лет, в то время как максимальные показатели распространенности и инвалидизации регистрируются в возрасте 15–18 лет. Представленность хронической мигрени (ХМ) у детей составляет около 1% [7]. Исследования каче-

ства жизни пациентов с помощью валидизированных инструментов, в частности педиатрических опросников качества жизни PedsQL и PedMIDAS [8], продемонстрировали, что уровень дезадаптации детей при ХМ сопоставим с таковым при онкологических заболеваниях, сахарном диабете и болезнях соединительной ткани (табл. 2). Следует учитывать также психосоциальный аспект заболевания. Речь идет о повышении риска развития тревожных и депрессивных расстройств, увеличении числа соматических жалоб, снижении уровня внимания и последующих трудностях с обучением [8]. Важна и экономическая составляющая. Медицинские расходы семей, в которых дети страдают мигренью, на 70% выше аналогичных затрат семей, не сталкивающихся с данным заболеванием [9, 10]. Это связано не только с прямыми затратами на приобретение лекарственных средств и визиты к специалистам, но и с косвенными потерями, такими как пропуски работы родителями и снижение образовательного потенциала детей. В американском исследовании с участием 34 403 детей на фоне головной боли увеличивалась вероятность плохой посещаемости школы в 5,7 раза, а риск возникновения школьных проблем – в 1,6 раза [8].

Патофизиологические механизмы действия ботулотоксина типа А при мигрени

Обоснование применения ботулотоксина А (БТ-А) в качестве терапии мигрени базируется на его уникальной способности модулировать антиноцицептивные системы, что важно в отношении как эпизодической, так и хронической головной боли. Как



Таблица 1. Сравнительный анализ показателей бремени болезни в зависимости от возраста и региона (GBD 2021) [7]

Возрастная группа	Количество новых случаев (2021)	Превалирующие случаи	Годы нетрудоспособности	Основной тренд (1990–2021)
5–9 лет	Умеренный рост	~45 000 000	Рост	Стабильное увеличение
10–14 лет	Наивысший	~75 000 000	Высокий	Существенный рост у мальчиков
15–18 лет	Высокий	~85 000 000	Наивысший	Преобладание женского пола
Всего	36 794 858	205 729 235	7 515 775	Общий рост заболеваемости

Таблица 2. Влияние головной боли на образовательные показатели детей [8]

Показатель функционирования	Дети с головной болью	Контрольная группа	Скорректированное отношение шансов
Низкая посещаемость школы	17,3%	3,0%	2,7
Трудности в обучении (по данным школы)	22,8%	9,6%	1,6
Повторное прохождение класса	8,3%	5,0%	1,1 (незначимо)
Средний балл RedMIDAS (при высокой частоте)	16,8	0,0	–

показывают исследования, процесс хронизации мигрени связан с повторяющейся активацией тригеминальной системы, приводящей к центральной и периферической сенситизации [10–12].

БТ-А представляет собой белок, который при внутримышечном введении проникает в нервные окончания и расщепляет белок SNAP-25 (synaptosomal-associated protein 25kDa) [13, 14]. Этот белок является ключевым компонентом комплекса SNARE, ответственного за экзоцитоз везикул. В контексте мигрени действие токсина направлено:

- на блокаду высвобождения нейропептидов: БТ-А подавляет высвобождение кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), субстанции P и глутамата из периферических окончаний тройничного нерва. CGRP играет решающую роль в расширении сосудов твердой мозговой оболочки и поддержании нейрогенного воспаления;
- снижение экспрессии рецепторов: препарат уменьшает количество рецепторов TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) на мембранах ноцицепторов, что снижает их чувствительность к термическим и химическим стимулам;
- центральную модуляцию: доклинические данные предполагают наличие у БТ-А центрального антиноцицептивного действия, вероятно опосредованного через ретроградный аксональный транспорт или усиление опиоидергической и ГАМКергической передачи в стволе мозга.

Нейрофизиологические исследования подтверждают, что успешная терапия БТ-А приводит к нормализации обработки болевых сигналов. У пациентов с ХМ, злоупотребляющих анальгетиками, часто наблюдается фасилитация обработки боли в спинном мозге; после введения ботулотоксина эти показатели нормализуются в течение 60–180 дней, что коррелирует с клиническим улучшением [14]. Такой отсроченный эффект объясняет целесообразность проведения нескольких циклов терапии для достижения максимального результата.

Анализ эффективности ботулинотерапии у взрослых

Наиболее масштабные доказательства эффективности БТ-А при мигрени у взрослых получены благодаря реализации исследовательской программы PREEMPT (Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy), включившей два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования (PREEMPT 1 и PREEMPT 2) с участием в общей сложности 1384 пациентов [15–17]. Показано, что введение БТ-А достоверно снижает выраженность и частоту эпизодов головной боли при мигрени.

В исследовании PREEMPT 1 не выявлено статистически значимой разницы между группами по первичной конечной точке (частота эпизодов головной боли), однако зафиксировано значительное улучшение в виде уменьшения количества дней, в которые пациенты отмечали развитие и продолжение головной боли. В исследовании PREEMPT 2 первичная конечная точка была изменена на количество дней с головной болью; БТ-А продемонстрировал явное преимущество перед плацебо (–9,0 против –6,7; $p < 0,001$).

Объединенный статистический анализ данных подтвердил, что к 24-й неделе наблюдения (после двух курсов терапии БТ-А) сохраняются:

- снижение среднего количества дней с головной болью на 8,4 от исходного уровня (по сравнению с 6,6 дня в группе плацебо; $p < 0,001$);
- значительное уменьшение общего кумулятивного времени боли в часах;
- улучшение показателей качества жизни, общей жизнеспособности и физического функционирования пациентов.

К 12-му месяцу непрерывной терапии (пять циклов) 70% пациентов достигли снижения частоты головных болей на 50% и более (табл. 3) [14].

В ходе исследований была разработана и внедрена стандартизированная методика инъекций: фиксиро-

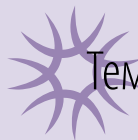


Таблица 3. Результаты эффективности БТ-А и плацебо (метаанализ 2015–2025) [14]

Показатель эффективности	Ботулотоксин А (группа ХМ)	Группа плацебо	Достоверность
Снижение количества дней с мигренью (в месяц)	-2,0 дополнительных дня	Базовое снижение	$p < 0,001$
Снижение баллов по шкале MIDAS	Значимое улучшение	Умеренное	Незначимо (в малых выборках)
Вероятность прекращения из-за нежелательных явлений	3,8%	1,2%	Низкий риск
Доля респондеров (снижение количества дней с головной болью на 50% и более)	~70% (к 56-й неделе)	~35%	$p < 0,001$

Таблица 4. Сравнительный профиль безопасности ботулинотерапии

Тип нежелательного явления	Частота у взрослых (ХМ)	Частота у детей (ХМ)	Частота у детей (ДЦП)
Боль в месте инъекции	6,7% (боль в шее)	2%	Часто (% не определен)
Мышечная слабость	5,5%	Редко	Распространено (локально)
Птоз (опущение века)	3,3%	0% (в пилотных сериях)	Неприменимо
Системные инфекции (респираторные)	Незначимо	Не отмечено	Высокий риск
Прекращение лечения из-за НЯ	3,5–3,8%	~0%	Редко

ванная доза 155 Ед распределялась по 31 точке в семи мышечных группах головы и шеи (лобная, височная, затылочная, трапецевидная, мышцы задней поверхности шеи и др.). При необходимости применялся протокол follow-the-pain, позволяющий увеличить дозу до 195 Ед и количество точек до 39.

Отечественные клинические исследования БТ-А также показали его хорошую эффективность в отношении мигрени. Так, через 12 недель после введения препарата среднее число дней с мигренью сократилось с 24,4 до 14,3 ($p < 0,001$). Клинический ответ в виде снижения количества дней с головной болью на 50% отмечался у 48% пациентов. У 25% пациентов наблюдалось снижение количества дней с головной болью на 75% (оптимальные респондеры). Эти данные свидетельствуют о высокой воспроизводимости результатов ботулинотерапии при мигрени независимо от страны и бренда БТ-А. Конечно, при условии, что соблюдается протокол PREEMPT.

На основании полученных данных ботулинотерапия у взрослых была включена в клинические рекомендации (уровень доказательности при ХМ – А, при эпизодической мигрени – В) [18, 19].

Доказательства безопасности метода

Анализ применения БТ-А у детей при других заболеваниях, в частности при спастических формах детского церебрального паралича (ДЦП), а также сиалорее у детей старше двух лет, позволяет предположить, что при головной боли и мигрени этот метод достаточно безопасен. Учитывая, что для лечения мигрени предполагаются существенно более низкие дозы на 1 кг массы тела, можно прогнозировать еще более благоприятный профиль безопасности.

Ботулинотерапия используется для коррекции гипертонуса мышц конечностей у детей более четверти века. Систематические обзоры и метаанализы рандомизированных клинических исследований (РКИ) показывают, что в целом препараты БТ-А обладают

хорошим профилем безопасности [13, 20, 21]. Большинство нежелательных явлений (НЯ) носят местный, легкий и кратковременный характер.

К распространенным локальным НЯ относятся:

- боль и гематома в месте инъекции;
- локальная мышечная слабость (иногда приводящая к временному нарушению походки или падениям при инъекциях в нижние конечности); гриппоподобный синдром и повышение температуры тела.

Крайне редко (менее 5% случаев) встречаются системные НЯ. Наиболее серьезные НЯ (аспирация, дисфагия, пневмония) характерны для детей с тяжелыми формами ДЦП (GMFCS IV–V) и исходными нарушениями глотания и изменениями в соматической сфере [21]. Для детей с мигренью, которые в подавляющем большинстве соматически сохранены, риск таких осложнений оценивается как крайне низкий.

Применение БТ-А по протоколу PREEMPT предполагает введение препарата в мелкие мышцы головы и шеи. Обзор 18 исследований, посвященных педиатрической мигрени, показал, что частота НЯ варьируется от 0 до 47%. Однако практически во всех случаях НЯ ограничиваются областью инъекций (табл. 4) [22]. В частности, ретроспективное исследование безопасности использования ботулинотерапии у 51 подростка 13–17 лет выявило всего лишь два случая НЯ (4% всей выборки): болезненность мышц шеи и кратковременное усиление головной боли непосредственно после процедуры [23]. Примечательно, что птоз века, который встречается у 3,3% взрослых, в данной группе не наблюдался. Это может объясняться физиологическими особенностями детского возраста, такими как более высокая плотность мышечных волокон и иная архитектура подкожной клетчатки, препятствующая диффузии препарата к мышце, поднимающей верхнее веко.



Предполагается, что использование БТ-А при головной боли у детей и подростков сопряжено с меньшим количеством системных НЯ по сравнению с ботулинотерапией спастичности, поскольку суммарные дозы БТ-А, применяемые при мигрени (обычно до 155 Ед), существенно ниже максимально допустимых педиатрических доз (до 400 Ед, или 10–20 Ед/кг).

В отличие от взрослой популяции, в которой эффективность ботулинотерапии при мигрени имеет уровень доказательности А, в педиатрии большинство соответствующих исследований представлено ретроспективными когортными работами и открытыми клиническими сериями. Тем не менее даже при таком уровне исследований получены убедительные аргументы в пользу проведения дополнительных РКИ. Так, ретроспективный анализ применения БТ-А у 51 подростка показал, что 69% участников достигли снижения частоты возникновения головной боли на 50% и более. Среднее количество дней с головной болью сократилось с 24,0 до 9,1 в месяц. У 78% пациентов с ежедневной головной болью наступила полная ремиссия ежедневного болевого синдрома [24]. Исследование с участием 19 подростков с медикаментозно-рефрактерной мигренью продемонстрировало снижение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале с 7,7 до 4,8 балла после двух циклов инъекций. Число дней с мигренью сократилось с 24,8 до 15. Наиболее выраженный эффект наблюдался у пациентов с самой тяжелой исходной симптоматикой [25].

Систематический обзор 18 исследований ботулинотерапии у детей и подростков показал, что в среднем количество дней с головной болью в месяц после ботулинотерапии снижается вдвое – с 21,2 до 10,7. Зафиксировано значительное улучшение показателей PedMIDAS, что напрямую коррелирует с возвращением подростков к нормальной школьной и социальной жизни [24].

Необходимость оценки безопасности и эффективности ботулинотерапии у подростков с мигренью обусловлена совокупностью научных, клинических и социальных факторов. Существующие методы лечения (амитриптилин, топирамат, бета-блокаторы) часто демонстрируют низкую эффективность у детей или сопровождаются серьезными

побочными эффектами (когнитивные нарушения, седация, депрессия), что приводит к низкой приверженности лечению. Отсутствие в исследовании CHAMP значимого преимущества топирамата и амитриптилина перед плацебо у детей [5] указывает на кризис текущих терапевтических подходов. В этом контексте ботулинотерапия, проводимая один раз в 12–16 недель, предполагает значительно более высокий комплаенс. Следует также отметить, что мигрень, особенно ХМ в детском возрасте, – это не только снижение качества жизни из-за частой головной боли, но и фактор риска развития стойкой инвалидизации во взрослом возрасте. Повторяющиеся приступы боли вызывают пластическую перестройку ноцицептивных путей. Дальнейшие исследования эффективности и безопасности применения БТ-А у подростков помогут определить, может ли ранняя ботулинотерапия прервать процесс центральной сенситизации и перезагрузить ноцицептивную систему ребенка, обеспечив долгосрочную ремиссию.

Существенным аргументом в пользу проведения исследований эффективности и безопасности ботулинотерапии у подростков с мигренью служит также достаточный профиль безопасности ботулинотерапии у детей. Обширный мировой клинический опыт применения БТ-А у детей с ДЦП (исчисляемый миллионами инъекций) показывает, что соблюдение рекомендуемых доз сводит риск системных токсических реакций практически к нулю. Это делает исследования у детей этически обоснованными, так как ожидаемая польза (избавление от ежедневной боли и возвращение к обучению) существенно перевешивает минимальные риски локальных побочных эффектов.

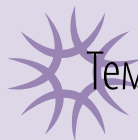
Эффективная профилактика позволит сэкономить средства государственного и семейного бюджета, поскольку снизится потребность в неотложной помощи, стационарном лечении и избыточных диагностических манипуляциях.

На основании имеющихся данных можно сделать вывод об актуальности и научной обоснованности исследований безопасности и эффективности ботулинотерапии у подростков с мигренью. *

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Жмылёва П.В., Табеева Г.Р. Мигрень и ее эквиваленты детского возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023; 15 (6): 10–17.
2. Клинические рекомендации. Мигрень у детей. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/169_2 (дата обращения: 29.06.2026).
3. Рачин А.П., Юдельсон Я.Б., Сергеев А.В. Эпидемиология хронической ежедневной головной боли у детей и подростков. Боль. 2004; 2 (3): 27–30.
4. Сергеев А.В. Мигрень и головная боль напряжения у детей: основные подходы к эффективной терапии. Часть 1. Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (5): 64–69.
5. Hershey A.D., Powers S.W., Coffey C.S., et al. Childhood and Adolescent Migraine Prevention (CHAMP) study: a double-blind, placebo-controlled, comparative effectiveness study of amitriptyline, topiramate, and placebo in the prevention of childhood and adolescent migraine. Headache. 2013; 53 (5): 799–816.



6. Kernick D., Reinhold D., Campbell J.L. Impact of headache on young people in a school population. Br. J. Gen. Pract. 2009; 59 (566): 678–681.
7. Sun Q., Xie H., Hao L., et al. Global epidemiology and burden of migraine in children and adolescents from 1990 to 2021: insights from the Global Burden of Disease Study 2021. J. Pain Res. 2025; 18: 5265–5281.
8. Turner S.B., Szperka C.L., Hershey A.D., et al. Association of headache with school functioning among children and adolescents in the United States. JAMA Pediatr. 2021; 175 (5): 522–524.
9. Скоробогатых К.В., Азимова Ю.Э. Сравнительная оценка эффективности комбинации суматриптана и декскетопрофена и монотерапии суматриптаном при лечении приступа мигрени. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 10 (3): 42–47.
10. Bama A.K., Alqarni L., Alrefaei M.I., et al. Quality of life among pediatric and adolescent patients with migraine: a cross-sectional study. J. Family Med. Prim. Care. 2025; 14 (6): 2452–2457.
11. Сергеев А.В. Мигрень и головная боль напряжения у детей: основные подходы к эффективной терапии. Часть 2. Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (6): 21–25.
12. Сергеев А.В., Екушева Е.В. Мигрень у детей. Особенности диагностики и современные возможности терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 2 (9): 26–32.
13. Albavera-Hernández C., Rodríguez J.M., Idrovo A.J. Safety of botulinum toxin type A among children with spasticity secondary to cerebral palsy: a systematic review of randomized clinical trials. Clin. Rehabil. 2009; 23 (5): 394–407.
14. Herd C.P., Tomlinson C.L., Rick C., et al. Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine. BMJ Open. 2019; 9 (7): e027953.
15. Aurora S.K., Dodick D.W., Turkel C.C., et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. Cephalalgia. 2010; 30 (7): 793–803.
16. Diener H.C., Dodick D.W., Aurora S.K., et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia. 2010; 30 (7): 804–814.
17. Dodick D.W., Turkel C.C., DeGryse R.E., et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache. 2010; 50 (6): 921–936.
18. Клинические рекомендации. Мигрень у взрослых. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/295_4 (дата обращения: 29.06.2026).
19. Efficacy of onabotulinumtoxin A in migraine. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04578782> (дата обращения: 29.06.2026).
20. Bonikowski M., Sławek J. Safety and efficacy of botulinum toxin type A preparations in cerebral palsy – an evidence-based review. Neurol. Neurochir. Pol. 2021; 55 (2): 158–164.
21. Multani I., Manji J., Hastings-Ison T., et al. Botulinum toxin in the management of children with cerebral palsy. Paediatr. Drugs. 2019; 21 (4): 261–281.
22. Papetti L., Martelletti P., Valeriani M. Onabotulinumtoxin-A for chronic migraine in children and adolescents: a narrative review of current evidence and clinical perspectives. Toxins. 2025; 17 (10): 476.
23. Horvat D.E., Shields J.M., Young W.W.C., Eye P.G. Botulinum toxin for pediatric migraine: a retrospective multisite cohort study. Pediatr. Neurol. 2023; 147: 68–71.
24. Mavridi A., Redmond A., Archontakis-Barakakis P., et al. Onabotulinumtoxin A in the prevention of migraine in pediatric population: a systematic review. Toxins. 2024; 16 (7): 295.
25. Effectiveness of onabotulinumtoxin A (Botox) in pediatric patients experiencing migraines: a study in the pediatric pain population study. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03055767> (дата обращения: 29.06.2026).

Botulinum Toxin Therapy for Migraine in Children and Adolescents

I.S. Preobrazhenskaya, PhD, Prof., N.A. Maslova, K.A. Suleva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

The article discusses aspects of botulinum toxin therapy for migraine in children and adolescents. Data are presented on the prevalence of this form of headache, its impact on social burden and quality of life of both the patients themselves and their family members. Approaches to the treatment of headache in children are analyzed. The results of clinical trials confirming the efficacy of botulinum toxin therapy in adults with migraine are presented, along with evidence of the safety and potential efficacy of this method in children and adolescents.

Keywords: botulinum toxin type A, migraine, children, adolescents, efficacy, safety, quality of life

Уважаемые друзья!

8–9 октября 2026 года в Санкт-Петербурге пройдет
Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием,
посвященная актуальным вопросам
травматологии и ортопедии детского возраста

«ТУРНЕРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»



Организатор: Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

При поддержке: Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга,
Ассоциации травматологов-ортопедов России,
Ассоциации детских ортопедов-травматологов Санкт-Петербурга,
Российской академии наук

Важные даты: предварительная регистрация участников на сайте до 2 октября 2026 года
регистрация на месте 8–9 октября 2026 года
научные заседания 8–9 октября 2026 года

Место проведения: Санкт-Петербург, отель «Московские ворота»
(Московский пр. 97А, станция метро «Московские Ворота»)

Сайт мероприятия: <http://turnerreadings.org>

Целевая аудитория: врачи травматологи-ортопеды, детские хирурги, нейрохирурги, неврологи, реабилитологи и другие специалисты, которые занимаются диагностикой, лечением и реабилитацией детей с заболеваниями и врожденными пороками развития опорно-двигательной системы, повреждениями костно-мышечной системы и их последствиями

ТЕМЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ:

- Организация помощи детям с повреждениями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата
- Реконструктивно-восстановительное хирургическое лечение и реабилитация детей с врожденными пороками развития позвоночника, верхних и нижних конечностей
- Хирургическое лечение детей с нейроортопедической патологией и двигательными нарушениями
- Организация ортопедической, ортезной и протезной помощи детям с ограниченными возможностями вследствие повреждений, заболеваний и врожденных пороков развития костно-мышечной системы
- Новые технологии в диагностике, лечении и реабилитации детей с повреждениями, заболеваниями и врожденными пороками развития костно-мышечной системы

В рамках конференции пройдут:

- конференция медицинских сестер
- круглый стол участников стран СНГ
- конференция молодых ученых

Контакты:

Организатор: ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера»
Минздрава России, научно-организационный отдел
Телефон: +7-812-465-56-84, e-mail: omoturner@mail.ru

Технический комитет конференции: ООО «Семинары, Конференции и Форумы»
Телефоны: +7-812-339-89-70, +7-812-943-36-62
E-mail: conference@scaf-spb.ru, www.scaf-spb.ru



¹ Дагестанский
государственный
медицинский
университет

² Российский
университет
медицины

Болезнь Хартнупа: вариант клинического течения

Л.Г. Гейбатова, к.м.н.¹, З.Р. Умаханова, к.м.н.¹, К.А. Магомедова, к.м.н.¹,
П.Н. Власов, д.м.н., проф.²

Адрес для переписки: Лаура Гейбатовна Гейбатова, lauragey@mail.ru

Для цитирования: Гейбатова Л.Г., Умаханова З.Р., Магомедова К.А., Власов П.Н. Болезнь Хартнупа: вариант клинического течения. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (23): 72–78.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-23-72-78

Болезнь Хартнупа является редким аутосомно-рецессивным метаболическим заболеванием, обусловленным мутацией гена *SLC6A19* (5p15) и приводящим к дисфункции транспортных белков в проксимальных канальцах почек и эпителии кишечника с последующей мальабсорбцией нейтральных аминокислот. Клиническая картина характеризуется полиморфизмом: нейтральной аминоацидурией, фотосенсибилизирующей пеллагроподобной сыпью, мозжечковой атаксией, аффективными расстройствами (тревога, депрессия) и когнитивными нарушениями. В статье описан случай десятилетней пациентки, в клинической картине которой доминировали фокальные и билатеральные тонико-клонические судороги. Дебют приступов в возрасте 2,5 года с обострением заболевания в шесть лет, наличие неэпилептиформных симптомов и обнаружение нейтральной гипераминоацидурии методом газовой хроматографии мочи позволили предположить метаболический генез энцефалопатии. Молекулярно-генетическое исследование выявило ранее не описанный гомозиготный вариант в гене *SLC6A19* (5p15), что верифицировало диагноз. Отсутствие дерматологических проявлений в развернутой стадии заболевания, сочетающееся с задержкой психоречевого развития, эписиндромом и прогрессирующей энцефалопатией, дает основание полагать, что болезнь Хартнупа в некоторых случаях может фенотипически реализовываться как метаболическая энцефалопатия развития и эпилептическая. Ввиду фенотипической гетерогенности и нередко атипичного течения эпилепсий, а также критической значимости своевременной этиологической диагностики проведение генетического анализа показано в максимально ранние сроки. Появление эпизодов некупируемой слабости, ухудшения соматического статуса или нарастания неврологического дефицита требует неотложного обследования на предмет метаболических нарушений и их коррекции.

Ключевые слова: болезнь Хартнупа, эпилептические приступы, нарушение развития, умственная отсталость, нейтральная гипераминоацидурия, метаболические кризы

Введение

Болезнь Хартнупа – редкое аутосомно-рецессивное метаболическое заболевание, характеризующееся нарушением всасывания нейтральных аминокислот в желудочно-кишечном тракте и почках, что приводит к почечной аминоацидурии [1]. Заболевание обусловлено мутациями гена *SLC6A19*, локализованного на 5-й хромосоме [2, 3]. Основная функция этого гена – кодирование белка-переносчика *BOAT1* (специфического транспортера нейтральных аминокислот), который экспрессируется на поверхности клеток тонкого кишечника и почек [4, 5]. Дефицит *BOAT1* вызывает массивную экскрецию аминокислот, включая триптофан, с мочой и калом [1, 5–7]. Многие исследователи связывают

основные клинические проявления болезни Хартнупа именно с дефицитом триптофана [6–10]. Триптофан служит предшественником ниацина (витамина В₃, РР), который в свою очередь участвует в синтезе никотинамидадениндинуклеотида (НАД) – кофермента, играющего ключевую роль в регулировании метаболических и воспалительных реакций организма [11]. Заболевание, впервые описанное английским врачом Д. Бароном в 1956 г., было названо по имени первого пациента, у которого наблюдались светочувствительная сыпь, атаксия, тремор рук и нарушения походки. В той же английской семье из четырех детей у каждого имелись симптомы различной степени тяжести [12].



Распространенность болезни Хартнупа оценивается как один случай на 15 тыс. новорожденных [4, 12]. По разным статистическим данным, частота варьирует от 1:18 000 до 1:54 000, наследование аутосомно-рецессивное, гендерных различий не выявлено [12]. Эпидемиологических данных по России нет.

Обычно болезнь манифестирует в раннем детском возрасте и имеет широкий спектр клинических проявлений. Речь идет о нейтральной аминокислотурии, индиканурии, светочувствительной пеллагроподобной сыпи, мозжечковой атаксии, треморе, тревожности, депрессии и легкой умственной отсталости [9, 12]. Первые симптомы чаще возникают в возрасте 3–9 лет, однако возможен дебют как в первые недели жизни, так и в юношеском возрасте. Течение обычно волнообразное, обострения провоцируются факторами окружающей среды, сезонностью, стрессом и недостаточным питанием [4, 12, 13]. У ряда пациентов клинические проявления отсутствуют, диагноз устанавливается при плановом скрининге. Значимыми симптомами болезни Хартнупа являются пеллагроподобный дерматит (связанный с дефицитом ниацина) и неврологические нарушения [6]. При этом спектр неврологических симптомов, включающий атаксию, дизартрию, спастичность, деменцию, поведенческие расстройства, эпилептические приступы, задержку интеллектуального развития, нистагм и даже кому, изучен недостаточно [6, 13, 14]. Хотя первоначально определение болезни Хартнупа базировалось на клинко-биохимических критериях, выраженная клиническая гетерогенность привела к тому, что в настоящее время заболевание часто рассматривают как расстройство с последовательной нейтральной гипераминокислотурией [2, 6].

Ранее считалось, что SLC6A19 не экспрессируется в головном мозге, а патологические эффекты обусловлены системным дисбалансом аминокислот [6]. Так, атаксию связывали с дефицитом триптофана и его влиянием на синтез ниацина и НАД [8], а также с нарушением продукции серотонина, поскольку концентрация серотонина в мозге коррелирует с уровнем триптофана в крови [6]. Некоторые авторы полагают, что избыток триптофана, не всосавшегося в кишечнике, подвергается бактериальной деградации в толстой кишке с образованием индольных соединений, которые оказывают токсическое воздействие на мозг [15, 16]. В исследовании Z. Kravetz и R. Schmidt-Kastner показано, что потеря функции SLC6A19 в самом мозге может нарушать доступность аминокислот для эпендимальных клеток и выступать одним из факторов развития неврологических симптомов [16]. В работе M.R. Del Bigio продемонстрировано, что B0AT1 может участвовать в транспорте нейтральных аминокислот из цереброспинальной жидкости в эпендимальные клетки; снижение поглощения аминокислот эпендимными клетками способно привести к их дисбалансу и изменению состава ликвора, что оказывает диффузное влияние на мозг [17]. В свою очередь дефицит ниацина вызывает острые патологические изменения в эпендимальных клетках, приводящие к поражению водопровода, стенозу и гидроцефалии [18–20]. Обна-

ружено, что метаболический дефицит в эпендимальных клетках может влиять на ликвородинамику [17]. Тем не менее ввиду малочисленности нейровизуализационных наблюдений требуется дальнейшее накопление материала [18–20]. Периодические обострения клинических симптомов связывают с изменениями в усвоении аминокислот из пищи [7].

Клинический полиморфизм и широкий спектр неврологических расстройств при болезни Хартнупа требуют детального описания новых случаев, накопления знаний о его развитии и течении симптомокомплексов, а также разработки тактики лечения и прогноза.

Представляем подробное описание клинического варианта течения нового случая болезни Хартнупа.

Клинический случай

Девочка, 10 лет, находилась под наблюдением неврологов с трехлетнего возраста с диагнозом «фокальная эпилепсия неуточненной этиологии» с частыми фокальными и билатеральными тонико-клоническими приступами сна и бодрствования. Дифференциальный диагноз проводился с генетическими формами эпилепсии и энцефалопатиями развития и эпилептическими.

При постановке диагноза учитывались данные анамнеза, неврологического осмотра, общеклинических анализов крови и мочи, исследования крови на наследственные болезни обмена методом tandemной масс-спектрометрии (ТМС) и анализа мочи методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией. Выполнялись электроэнцефалография (ЭЭГ) и пролонгированный видео-ЭЭГ-мониторинг. Для выявления пороков развития мозга анализировались результаты проведения специализированного протокола магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Генетический анализ осуществлен на основании секвенирования панели «Наследственные эпилепсии» (метод Next Generation Sequencing, NGS). Выявленный ранее не описанный гомозиготный вариант гена SLC6A19 верифицирован прямым секвенированием по Сэнгеру ДНК пациентки и всех членов семьи. Длительность наблюдения составила шесть лет.

Ребенок от второй беременности, протекавшей без осложнений. Родители здоровы, состоят в кровном родстве (двоюродные сибсы). Роды в срок, закричала сразу, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. В первые сутки после рождения отмечался слабый сосательный рефлекс. Голову удерживать начала в пять месяцев, сидеть – в десять месяцев, самостоятельно пошла – в 1 год 6 месяцев. Первые слова произнесла в два года, к трем годам говорила короткими фразами. Фебрильные приступы, черепно-мозговые травмы, нейроинфекции отрицаются.

Семейный анамнез отягощен по эпилепсии: у бабушки и родной тети по материнской линии наблюдались приступы, которые спонтанно купировались к пубертату и исходно интерпретировались как возрастзависимые эпилепсии.

Первый приступ, произошедший в возрасте 2,5 года во сне, носил характер фокального моторного с нарушением сознания, ороалиментарными автоматизмами и асимметричными подергиваниями

в руках. Повторный приступ возник через месяц, затем частота нарастала от трех раз в неделю до ежедневных ночных эпизодов. В три года присоединились приступы с потерей сознания, падением и атонией в бодрствовании.

При первичном обращении (3 года 11 месяцев) в неврологическом статусе: окружность головы – 49 см, психомоторное и речевое развитие мягко задержано, асимметричный птоз, дизартрия, диффузная гипотония мышц

конечностей, динамическая атаксия при выполнении координаторных проб без нарушения походки. По данным МРТ патологии не выявлено (рис. 1).

По данным ЭЭГ в интериктальном периоде выявлены общее замедление основного ритма, региональная билатерально-синхронная эпилептиформная активность в виде комплексов «острая – медленная волна» (OMB) в теменно-затылочной области с амплитудным акцентом слева (рис. 2).



Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки А., 4 года

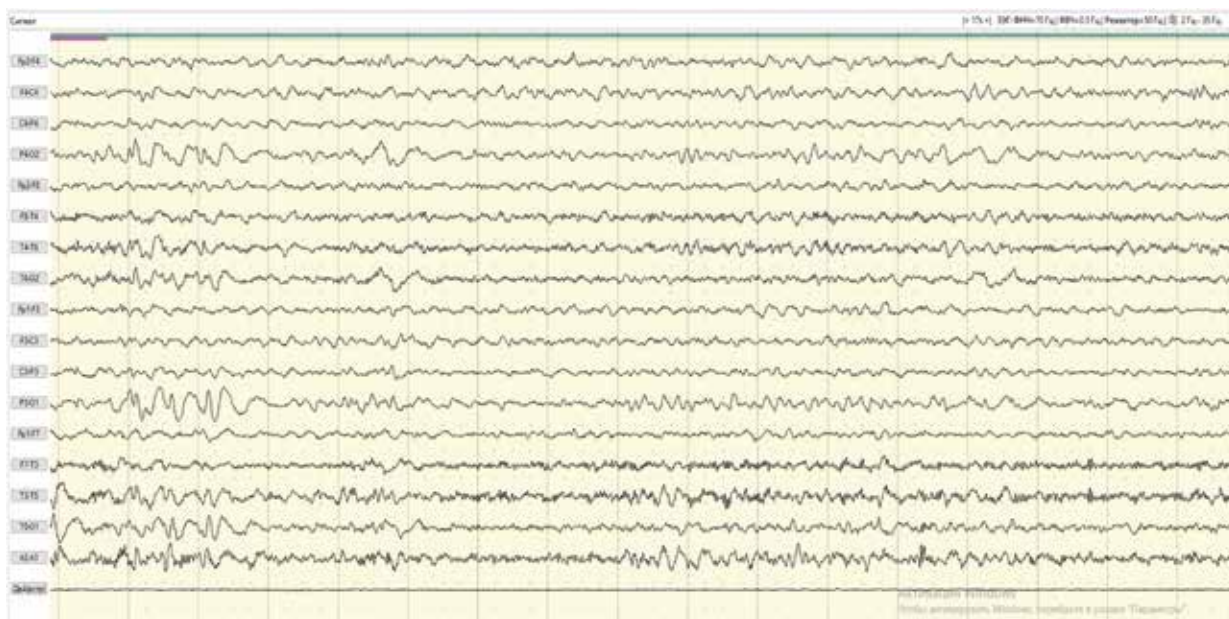


Рис. 2. ЭЭГ пациентки А., 4 года: на фоне диффузной дезорганизации ритмов регистрируется региональная билатерально-синхронная эпилептиформная активность в виде комплексов ОМВ в теменно-затылочной области с амплитудным акцентом слева



Рис. 3. Интериктальная ЭЭГ пациентки А., 6 лет: устойчивая продолженная билатерально-синхронная эпилептиформная активность в виде комплексов ОМВ в теменно-височно-затылочных отведениях

Общеклинические анализы крови и мочи – без патологических отклонений. Исследование крови на наследственные болезни обмена методом ТМС и анализ мочи методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией дали отрицательные результаты.

С учетом дебюта приступов с двух с половиной лет, их типа, задержки психоречевого и моторного развития,отягощенного семейного анамнеза, отсутствия структурных изменений на МРТ и фокальных эпилептиформных изменений на ЭЭГ был выставлен диагноз фокальной эпилепсии неуточненной этиологии.

На фоне терапии ламотриджином (ЛТД) с титрованием дозы до 50 мг/сут частота приступов снизилась до пяти-шести в месяц в течение трех месяцев. При медленном повышении дозы до 100 мг/сут на протяжении двух лет отмечалась ремиссия.

В шестилетнем возрасте приступы, преимущественно фокальные и билатеральные тонико-клонические, возобновились (во сне, один раз в три месяца). Сохранялись задержка психоречевого развития, дислалия и дизартрия, значительные трудности в обучении и освоении новых навыков, ограничение самообслуживания. Отмечались эпизоды ажитации с агрессивностью и неуправляемостью, сменявшиеся состояниями внезапной слабости, обмякания, тремора рук и усиления шаткости при ходьбе. Приступы диффузной слабости не сопровождалась потерей сознания и длились от нескольких часов до нескольких суток. В это время девочка либо спала, либо нуждалась в постороннем уходе.

В общеклинических анализах крови выявлено снижение общего белка до 60 г/л, в общем анализе мочи – протеинурия 0,15 г/л. Лекарственный мониторинг ЛТД (5,2–6,4 мкг/мл) соответствовал референсным значениям (4,0–10,0 мкг/мл).

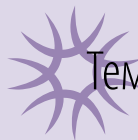
Поскольку новые симптомы не укладывались в картину эпилептического синдрома, было высказано предположение о метаболической природе расстройства. Исследование образцов мочи методом газовой хроматографии показало нейтральную гипераминоацидурию.

На ЭЭГ в возрасте шести лет в состоянии бодрствования и во сне определялась устойчивая продолженная билатерально-синхронная эпилептиформная активность в виде комплексов ОМВ в теменно-височно-затылочных отведениях, по морфологии схожая с роландическими комплексами (рис. 3).

Генетическое исследование (NGS-панель «Наследственные эпилепсии») выявило ранее не описанный гомозиготный вариант нуклеотидной последовательности в 2-м экзоне гена SLC6A19 (хромосома 5p15), приводящий к замене аминокислоты в 97-й позиции белка. Гомозиготные мутации в SLC6A19 описаны при болезни Хартнупа и предполагают аутосомно-рецессивное наследование. Секвенирование по Сэнгеру у родителей и старшего брата показало гетерозиготное носительство у обоих родителей; у сибса мутаций не обнаружено. Диагноз болезни Хартнупа подтвержден клиническим генетиком.

С учетом полученных данных терапия была пересмотрена. Пациентку перевели на диету с высоким содержанием белка и триптофана, назначили никотинамид до 100 мг/сут, дозу ЛТД увеличили до 150 мг/сут.

В течение последующих четырех лет наблюдения на фоне данной терапии эпизоды диффузной слабости прекратились, улучшилась речь, девочка освоила навыки самообслуживания, посещает коррекционную школу. В неврологическом статусе сохраняются



асимметричный птоз, мягкая динамическая атаксия, диффузная гипотония мышц конечностей, тремор рук. Кожных проявлений нет.

На фоне монотерапии ЛТД приступы не повторялись в течение полутора лет, затем возобновились фокальные приступы во сне с частотой до 2–5 в месяц. Добавление перампанела (титрование до 6 мг перед сном) снизило частоту приступов до одного-двух в год. Обычно приступы случались в летние месяцы из-за длительного пребывания на солнце.

Обсуждение

К наиболее распространенным клиническим проявлениям болезни Хартнупа относятся пеллагроподобная сыпь, мозжечковая атаксия, поведенческие расстройства и умственная отсталость различной степени [12]. Кожная сыпь встречается чаще всего. По данным Z. Orbak и соавт., в одном из обзоров, охватившем 43 случая болезни Хартнупа, у 28 пациентов заболевание дебютировало с кожных проявлений, причем в семи случаях сыпь появилась уже в возрасте одного года [21].

В раннем детском возрасте одним из характерных признаков считается симптом синих пеленок: избыток триптофана в кишечнике под действием микрофлоры превращается в индол, который всасывается в кровь и в печени метаболизируется до индикана, затем выводится с мочой и окисляется на воздухе до индиго и родственных соединений синего цвета [22]. Истинный классический синдром синих пеленок генетически описан при синдроме Драммонда, при котором нарушается всасывание триптофана только в кишечнике, а почечный транспорт сохраняется. Главное метаболическое отличие от болезни Хартнупа – сопутствующая семейная гиперкальциемия, раннее отложение кальция в почках и нарушения зрения [23].

В ранних публикациях отмечалось, что у детей с болезнью Хартнупа темпы развития обычно нормальные, однако могут наблюдаться снижение успеваемости и низкий рост [21–23]. С возрастом потребность в белке снижается, и клинические симптомы могут регрессировать [12]. При достаточном поступлении ниацина с пищей проявления болезни на протяжении жизни могут отсутствовать, а диета с высоким содержанием белка и добавки ниацина уменьшают частоту рецидивов. Прогноз в целом благоприятный [12, 22].

Между тем более поздние работы свидетельствуют о клиническом полиморфизме и возможном тяжелом неврологическом поражении. Согласно данным N. Junichi и соавт., а также N.R. Pillai и соавт., некоторые мутации в экзонах 1, 6 и 12 гена SLC6A19 могут существенно нарушать функцию транспортера B0AT1 и приводить к выраженным клиническим проявлениям [24, 25]. Ряд авторов указывают на трудности диагностики при развитии фармакорезистентных эпилептических приступов, задержки умственного и физического развития и отсутствии

кожной сыпи [26–28]. Так, J. Nozaki и соавт. сообщили о тяжелом течении болезни Хартнупа у двух сибсов из японской инбредной семьи [26].

Представленный случай генетически подтвержденной болезни Хартнупа имеет клинические особенности. Девочка родилась от родственного брака (двоюродные сибсы). Отягощенный семейный анамнез по эпилепсии позволяет предположить накопление патологического варианта SLC6A19 в этой семье, а благоприятный исход у бабушки и тети, вероятно, связан с возрастной компенсацией белкового обмена. Однако фенотипическое проявление у нашей пациентки отличается от классического описания. В анамнезе нет указаний на симптом синих пеленок, и до настоящего времени кожных проявлений не наблюдалось. Ведущими симптомами были эпилептические приступы, задержка психомоторного и речевого развития. В возрасте шести лет протеинурия в сочетании с гипоальбуминемией, вероятно, была обусловлена повышенной экскрецией нейтральных аминокислот с мочой. Мы предполагаем, что эксацербация в шесть лет связана с поздним появлением аминокислотурии, выявленной при повторном проведении ТМС. Эпизоды диффузной слабости, обморока, усиления шаткости и тремора в течение нескольких суток можно интерпретировать как метаболические кризы.

Наше наблюдение согласуется с наблюдениями других авторов. С.К. Cheon и соавт. описали восьмилетнего корейского мальчика с болезнью Хартнупа, у которого основными проявлениями были фокальные и билатеральные тонико-клонические приступы, нарушение поведения, умственная отсталость без пеллагры и атаксии; МРТ демонстрировала диффузную атрофию мозолистого тела и уменьшение объема мозга. Генетический анализ выявил не описанную ранее компаунд-гетерозиготную мутацию [27]. Авторы полагают, что патогенез приступов может быть связан с гипераминоацидурией и снижением уровня триптофана, что приводит к недостатку нейротрансмиттеров, таких как серотонин. В то же время у некоторых пациентов с болезнью Хартнупа структурные аномалии мозга становятся причиной приступов [27, 28]. В нашем случае структурных изменений не обнаружено.

Еще один клинический случай 16-летней девочки описан Y. Zhu и соавт. Заболевание дебютировало в пять лет с фокальных моторных приступов (один-два в год), к 15 годам частота возросла, приступы возникали только во сне, иногда серийно. Оценка неврологического статуса, интеллекта пациентки и МРТ головного мозга патологии не выявили. ЭЭГ зафиксировала региональную эпилептиформную активность в лобно-височных отведениях. Диагноз был установлен только с помощью генетического анализа [28].

В настоящее время таргетная терапия болезни Хартнупа отсутствует. В литературе предлагаются стратегии, направленные на компенсацию белкового



обмена и уменьшение выраженности симптомов [12]. Ниацинамид может быть полезен при кожных проблемах (в отличие от ниацина он не вызывает приливов, жара или покраснений). Триптофан может улучшить неврологические симптомы, а неомицин – предотвратить бактериальную деградацию триптофана в кишечнике [12].

Пациентам рекомендованы профилактические меры, направленные на минимизацию воздействия ультрафиолетового излучения: использование солнцезащитных средств, пребывание в тени и ношение защитной одежды, поскольку солнечное облучение может усугублять кожные проявления заболевания.

Следует избегать приема лекарственных средств, повышающих светочувствительность (сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные препараты, тетрациклины, оральные контрацептивы) [12].

Что касается купирования эпилептических приступов, эффективной схемы не разработано; большинство авторов считают приступы при болезни Хартнупа рефрактерными к противосудорожным препаратам [24, 27, 28]. В литературе упоминается применение ЛТД и левитирацетама, но их эффективность ставится под сомнение [28].

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность комплексного подхода с включением диеты с высоким содержанием белка и триптофана, никотинамида до 100 мг/сут. Комбинация ЛТД и перампанела позволила значительно сократить частоту приступов.

Выводы

Описан новый генетический вариант болезни Хартнупа с особенностями клинического течения, при котором ведущим клиническим симптомом стали эпилептические приступы – редкое проявление данного заболевания. Задержка психомоторного и речевого развития до дебюта приступов, собственно приступы и нарастание энцефалопатической симптоматики в развернутой картине метаболического расстройства при отсутствии характерных кожных проявлений позволяют предположить, что в некоторых случаях болезнь Хартнупа фенотипически может протекать как метаболическая энцефалопатия развития и эпилептическая, ассоциированная с вариантами гена SLC6A19.

Учитывая фенотипический полиморфизм и гетерогенность эпилепсий, частую неспецифичность симптомов, генетический анализ следует проводить как можно раньше. Эпизоды необъяснимой слабости, ухудшение общего состояния, углубление неврологического дефицита требуют исключения возможных метаболических нарушений и их соответствующей коррекции. *

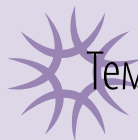
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Законные представители ребенка дали информированное согласие на публикацию.

Литература

- Bröer S. The role of the neutral amino acid transporter B0AT1 (SLC6A19) in Hartnup disorder and protein nutrition. IUBMB Life. 2009; 61 (6): 591–599.
- Kleta R., Romeo E., Ristic Z., et al. Mutations in SLC6A19, encoding B0AT1, cause Hartnup disorder. Nat. Genet. 2004; 36 (9): 999–1002.
- Seow H.F., Bröer S., Bröer A., et al. Hartnup disorder is caused by mutations in the gene encoding the neutral amino acid transporter SLC6A19. Nat. Genet. 2004; 36 (9): 1003–1007.
- Масленников Д.Н. Болезнь Хартнупа // Генокарта. Генетическая энциклопедия. 2021. URL: genokarta.ru (дата обращения: 07.07.2026).
- Bröer A., Klingel K., Kowalczyk S., et al. Molecular cloning of mouse amino acid transport system B0, a neutral amino acid transporter related to Hartnup disorder. J. Biol. Chem. 2004; 279 (23): 24467–24476.
- Bröer S., Cavanough J.A., Rasko J.E.J. Neutral amino acid transport in epithelial cells and its malfunction in Hartnup disorder. Biochem. Soc. Trans. 2005; 33 (Pt. 1): 233–236.
- Singer D., Camargo S.M. Collectrin and ACE2 in renal and intestinal amino acid transport. Channels. 2011; 5 (5): 410–423.
- Klaessens S., Stroobant V., De Plaen E., Van den Eynde B.J. Systemic tryptophan homeostasis. Front. Mol. Biosci. 2022; 9: 897929.
- Kraut J.A., Sachs G. Hartnup disorder: unraveling the mystery. Trends Pharm. Sci. 2005; 26 (2): 53–55.
- Scriver C.R., Mahon B., Levy H.L., et al. The Hartnup phenotype: Mendelian transport disorder, multifactorial disease. Am. J. Hum. Genet. 1987; 40 (5): 401–412.
- Zapata-Pérez R., Wanders R.J.A., van Karnebeek C.D.M., Houtkooper R.H. NAD⁺ homeostasis in human health and disease. EMBO Mol. Med. 2021; 13 (7): e13943.
- Hashmi M.S., Gupta V. Hartnup disease. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- Freundlich E., Statter M., Yatziv S. Familial pellagra-like skin rash with neurological manifestations. Arch. Dis. Child. 1981; 56 (2): 146–148.



14. Wang X., Li X.Y., Piao Y., et al. Hartnup disease presenting as hereditary spastic paraplegia and severe peripheral neuropathy. *Am. J. Med. Genet. A.* 2022; 188 (1): 237–242.
15. Belanger A.J., Gefteas E., Przybylska M., et al. Excretion of excess nitrogen and increased survival by loss of SLC6A19 in a mouse model of ornithine transcarbamylase deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2023; 46 (1): 55–65.
16. Kravetz Z., Schmidt-Kastner R. New aspects for the brain in Hartnup disease based on mining of high-resolution cellular mRNA expression data for SLC6A19. *IBRO Neurosci. Rep.* 2023; 14: 393–397.
17. Del Bigio M.R. Ependymal cells: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010; 119 (1): 55–73.
18. Aikawa H., Suzuki K. Aqueduct stenosis induced by a single injection of antivitamin. *Brain Res.* 1985; 354 (2): 284–287.
19. Aikawa H., Suzuki K. Lesions in the skin, intestine, and central nervous system induced by an antimetabolite of niacin. *Am. J. Pathol.* 1986; 122 (2): 335–342.
20. Aikawa H., Kobayashi S., Suzuki K. Aqueductal lesions in 6-aminonicotinamide-treated suckling mice. *Acta Neuropathol.* 1986; 71 (3–4): 243–250.
21. Orbak Z., Ertekin V., Selimoglu A., et al. Hartnup disease masked by kwashiorkor. *J. Health Popul. Nutr.* 2010; 28 (4): 413–415.
22. Milne M.D. The prognosis and management of renal tubular disorders. *Proc. R. Soc. Med.* 1967; 60 (11 Part 1): 1149–1152.
23. Wilcken B., Yu J.S., Brown D.A. Natural history of Hartnup disease. *Arch. Dis. Child.* 1977; 52 (1): 38–40.
24. Junichi N., Miwako D., Toshihiro O., et al. Homozygosity mapping to chromosome 5p15 of a gene responsible for Hartnup disorder. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 284 (2): 255–260.
25. Pillai N.R., Yubero D., Shayota B.J., et al. Loss of CLTRN function produces a neuropsychiatric disorder and a biochemical phenotype that mimics Hartnup disease. *Am. J. Med. Genet. A.* 2019; 179 (12): 2459–2468.
26. Nozaki J., Dakeishi M., Ohura T., et al. Homozygosity mapping to chromosome 5p15 of a gene responsible for Hartnup disorder. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 284 (2): 255–260.
27. Cheon C.K., Lee B.H., Ko J.M., et al. Novel mutation in SLC6A19 causing late-onset seizures in Hartnup disorder. *Pediatr. Neurol.* 2010; 42 (5): 369–371.
28. Zhu Y., Chen L., He J., et al. Study of seizure-manifested Hartnup disorder case induced by novel mutations in SLC6A19. *Open Life Sci.* 2018; 13: 22–27.

Hartnup's Disease: a Variant of the Clinical Course

L.G. Geybatova, PhD¹, Z.R. Umakhanova, PhD¹, K.A. Magomedova, PhD¹, P.N. Vlasov, PhD, Prof.²

¹ Dagestan State Medical University

² Russian University of Medicine

Contact person: Laura G. Geybatova, lauragey@mail.ru

Hartnup disease is a rare autosomal recessive metabolic disorder caused by a mutation in the SLC6A19 gene (5p15), leading to dysfunction of transport proteins in the proximal renal tubules and intestinal epithelium, with subsequent malabsorption of neutral amino acids. The clinical presentation is polymorphic and includes neutral aminoaciduria, photosensitizing pellagra-like rash, cerebellar ataxia, affective disorders (anxiety, depression), and cognitive impairment.

We describe the case of a ten-year-old female patient in whom focal and bilateral tonic-clonic seizures dominated the clinical picture. The onset of seizures at 2.5 years of age with subsequent exacerbation at six years, the presence of non-epileptiform symptoms, and the detection of neutral hyperaminoaciduria by gas chromatography of urine suggested a metabolic genesis of the encephalopathy. Molecular genetic testing revealed a previously undescribed homozygous variant in the SLC6A19 gene (5p15), which confirmed the diagnosis.

The absence of dermatological manifestations in the advanced stage of the disease, in combination with psychomotor and speech delay, epileptic syndrome, and progressive encephalopathy, suggests that Hartnup disease may in some cases phenotypically manifest as a developmental metabolic encephalopathy and epileptic.

Given the phenotypic heterogeneity and often atypical course of epilepsies, as well as the critical importance of timely aetiological diagnosis, genetic analysis should be performed as early as possible. The appearance of episodes of intractable weakness, deterioration of somatic status, or worsening neurological deficit requires urgent evaluation for metabolic disorders and their correction.

Keywords: Hartnup disease, epileptic seizures, developmental delay, intellectual disability, neutral hyperaminoaciduria, metabolic crises

19
20
НОЯБРЯ



Евразийский международный
медицинский форум

ЕММФ 2026

Технический организатор





Структура эпилептических синдромов у детей в Республике Дагестан

Л.Г. Гейбатова, к.м.н., З.Р. Умаханова, к.м.н.

Адрес для переписки: Лаура Гейбатовна Гейбатова, lauragey@mail.ru

Для цитирования: Гейбатова Л.Г., Умаханова З.Р. Структура эпилептических синдромов у детей в Республике Дагестан. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (23): 80–86.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-23-80-86

Актуальность. Эпилепсия остается одним из самых распространенных неврологических заболеваний.

Проведение эпидемиологических исследований, а также изучение особенностей течения и распространенности генетических форм эпилепсии у детей представляет актуальную медико-социальную задачу.

Цель – изучить распространенность, структуру, факторы риска и клинико-генетические особенности различных форм эпилепсии у детей в Республике Дагестан.

Материал и методы. В исследовании участвовало 408 детей с верифицированным диагнозом активной эпилепсии и длительностью наблюдения не менее двух лет.

Результаты. Распределение случаев выглядело следующим образом: генетические эпилепсии (ГЭ) диагностированы у 257 (63,0%) детей, структурные эпилепсии – у 90 (22,0%), эпилепсии неизвестной этиологии – у 61 (15,0%) ребенка. В группе ГЭ по сравнению со структурными формами достоверно чаще отмечались браки между родственниками, браки внутри одного изолята, а также наследственная отягощенность по эпилепсии. Основным фактором риска развития ГЭ стали фебрильные приступы. Анализ подтвержденных генетических синдромов у 144 детей выявил высокую долю (48,3%) унаследованных преимущественно рецессивных и X-сцепленных форм, что свидетельствует о значительном накоплении патологических вариантов генов в популяции региона.

Выводы. Статистически значимых различий в частоте встречаемости эпилепсии у представителей разных национальностей не установлено. Высокий удельный вес генетических эпилепсий в детской популяции Дагестана, вероятно, обусловлен высокой частотой инбредных браков, браков внутри изолятов и последующим накоплением патологических вариантов генов.

Ключевые слова: эпилепсия у детей, генетическая эпилепсия, структурная эпилепсия, эпилепсия неизвестной этиологии, эпидемиология, инбридинг, изолят, наследственность, генетические исследования

Введение

Эпилепсия остается одним из наиболее распространенных заболеваний, поражающих людей любого возраста и пола независимо от географического положения и национальности. Она представляет собой не только значимую медицинскую проблему, но также серьезное психосоциальное и экономическое бремя как для отдельных пациентов, так и для общества в целом [1–4]. Рассмотрение здоровья мозга в качестве важнейшей составляющей глобального здравоохранения, трудности диагностики и лечения эпилепсии, сложности перехода пациентов из детской во взрослую сеть, а также необходимость междисциплинарного взаимодействия признаются во всем мире [1, 2, 4, 5].

До 2010 г. эпидемиологические исследования эпилепсии в России проводились, как правило, разрозненно, не отражали общей структуры заболеваемости

в стране и не имели единых методологических подходов и четких критериев [6, 7]. В 2010 г. А.Б. Гехт и соавт. опубликовали результаты крупномасштабного исследования в 14 субъектах Российской Федерации 2000–2010 гг. [3, 8]. Серии локальных исследований выполнялись по единому протоколу, разработанному в соответствии с руководством по проведению эпидемиологических исследований эпилепсии (International League Against Epilepsy, ILAE, 1993) [9, 10]. Территории, охваченные исследованием, находились в европейской и сибирской частях РФ. Стандартизованный показатель распространенности эпилепсии составил 3,40 случая на 1000 населения [7, 11]. Вместе с тем анализ эпидемиологических данных указывает на вероятную существенную гиподиагностику эпилепсии в России – от 367 тыс. до 1100 тыс. человек [12, 13], а отсутствие достоверной



информации об эпидемиологии заболевания обуславливает недостатки организации медицинской помощи [12]. Кроме того, нет единого статистического подхода к анализу данных, недостаточно изучена этиология, существуют социальные причины, препятствующие обращению пациентов за медицинской помощью. Как следствие – искажение истинных показателей заболеваемости эпилепсией и ее распространенности [12].

Дагестан – крупнейшая республика Северного Кавказа и самый многонациональный регион РФ. Этнокультурное и лингвистическое многообразие республики обусловлено проживанием на относительно небольшой территории свыше 30 автохтонных народов. Согласно данным Всероссийской переписи населения 2010 г. [14], наиболее многочисленными коренными национальностями являются аварцы (29,4%), даргинцы (17,0%), кумыки (14,9%), лезгины (13,3%), лакцы (5,6%), азербайджанцы (4,5%), табасаранцы (4,1%), русские (3,6%), чеченцы (3,2%), ногайцы (1,4%), рутульцы (1,0%), агулы (1,0%), цахуры (0,3%). Общая численность населения республики составляет 3 259 890 человек [14]. Дагестан занимает третье место в РФ по числу многодетных семей и четвертое – по рождаемости (19,1 на 1000 населения). Из общего числа детей (678 000) около 313 тыс. составляют дети до шести лет, около 365 тыс. – школьники и подростки от семи до 17 лет [14].

По официальной статистике за 2018–2023 гг., заболеваемость эпилепсией в республике варьировала от 3,9 до 7,1 на 100 тыс. детского населения, распространенность составила 34,6 на 100 тыс. детей [15]. Известна высокая частота инбредных браков в регионе; по данным ряда авторов, в изолированных популяциях горных районов она превышает 16% [16, 17]. Это позволяет с высокой вероятностью предполагать существование большого числа генетических форм эпилепсии и наличие региональных особенностей течения заболевания.

Цель – изучить распространенность, заболеваемость, структуру, факторы риска и клинико-генетические особенности различных форм эпилепсии у детей в Республике Дагестан, а также проанализировать влияние региональных особенностей и традиций на течение заболевания и его терапию.

Материал и методы

В исследовании участвовало 408 детей с верифицированным диагнозом активной эпилепсии и длительностью наблюдения не менее двух лет. Изучались клинико-анамнестические данные, характер течения и форма эпилепсии, результаты дополнительных методов обследования детей, получавших противоэпилептические препараты (ПЭП). Оценивались возраст дебюта, тип приступов, факторы риска и наличие наследственной отягощенности.

Все дети обследованы согласно протоколу российских клинических рекомендаций «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» [18]. Были выполнены:

- пролонгированные видеоэлектроэнцефалографические исследования длительностью от двух до 24 часов при первичном обращении и в динамике;
- магнитно-резонансная томография головного мозга (не менее 1,5 Тл) по протоколу HARNES;
- терапевтический лекарственный мониторинг ПЭП и общеклинические анализы крови и мочи.

Дополнительно выполнялись:

- исследование крови и мочи на наследственные болезни обмена веществ методом tandemной масс-спектрометрии;
- генетическое исследование методом массового параллельного секвенирования (NGS).

Описание приступов и клинический диагноз эпилепсии устанавливались в соответствии с новой классификацией эпилептических приступов и эпилептических синдромов (ILAE, 2017, 2022, 2025) [4, 19–23].

Критерии исключения:

- установленный диагноз эпилепсии без динамического наблюдения;
- длительность наблюдения менее двух лет;
- отказ от приема ПЭП или снятие с диспансерного учета;
- отказ законных представителей от участия в исследовании.

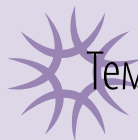
Данные пациентов вносились в стандартизованную электронную карту. Законные представители детей подписали информированное согласие на участие в исследовании. Статистический анализ выполнен в программе StatTech v. 4.12.7 (RRID:SCR_023071, ООО «Статтех», Россия).

Результаты

Под наблюдением на кафедре неврологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России находятся 673 ребенка. В 2025 г. эпилепсия впервые в жизни выявлена у 155 детей. Расчетная заболеваемость составила 22,9 на 100 тыс. детского населения, распространенность – 99,3 на 100 тыс. детей.

В настоящее исследование вошли 408 детей (220 (53,9%) мальчиков и 188 (46,1%) девочек) в возрасте от двух до 17 лет. Средний возраст – 12,0 ± 3,9 года. Средний возраст дебюта приступов – три года (от одного месяца до 15 лет). Длительность наблюдения – 5 ± 2,78 года (Q1–Q3: 3,0–8,0), максимально – до 15 лет. Гендерных различий по частоте встречаемости эпилепсии не установлено.

Из 408 детей 270 (66,2%) рождены от родителей – выходцев из одного изолята, из них 156 (38,2%) – от состоявших в родстве родителей. При сопоставлении частоты встречаемости эпилепсии среди основных национальностей республики статистически значимых различий не установлено. По национальному составу преобладали дети аварской (35,5%), даргинской (20,8%) и кумыкской (12,3%) национальностей, что соответствует их большей численности в популяции. Однако частота эпилепсии у детей, чьи родители были выходцами из одного изолята, оказалась



статистически значимо выше среди представителей аварской, даргинской, лакской и кумыкской национальностей ($p < 0,001$) (рис. 1).

Наследственная отягощенность по эпилепсии выявлена в 219 (53,8%) случаях. Эпилепсия в семейном анамнезе одного из родителей встречалась с одинаковой частотой по отцовской и материнской линиям – 33,5 и 35,1% соответственно, отягощенный анамнез по обеим линиям наблюдался у 31,4% семей. У 27 (12,3%) детей один из родителей имел диагноз эпилепсии (включая возраст-зависимые формы), у 2 (1%) детей – оба родителя. Сибсы с эпилепсией зарегистрированы у 51 (23,3%) ребенка.

Все участники исследования по этиологии эпилептического синдрома были разделены на три группы: генетические эпилепсии (ГЭ), структурные эпилепсии (СЭ) и эпилепсии неизвестной этиологии (НЭ). Преобладали ГЭ – 257 (63,0%). СЭ наблюдались у 90 (22,0%) детей, НЭ – у 61 (15,0%) ребенка (табл. 1). В структуре ГЭ наиболее часто встречались энцефалопатии развития с эпилепсией (ЭРЭ) – 68 (26,5%) случаев и возраст-зависимые формы – 52 (20,2%).

Идиопатические генерализованные эпилепсии и другие генетические генерализованные эпилепсии диагностированы в 41 случае каждая (по 16%). Генетические фокальные эпилепсии выявлены у 16 (6,2%) детей, эпилептические энцефалопатии – у 16 (6,2%), эпилепсии со специфической этиологией – у 15 (5,8%), метаболические эпилепсии – у 8 (3,1%) (рис. 2).

СЭ зарегистрированы у 90 (22,0%) детей, 27 (30,0%) из них протекали как ЭРЭ. В группе НЭ (61 (15,0%) ребенок) ЭРЭ наблюдались в 38 (62,3%) случаях. Статистически значимых гендерных различий между группами не установлено.

При анализе возраста дебюта приступов установлены значимые различия: медиана дебюта в группе СЭ составила 2 года 6 месяцев, тогда как ГЭ дебютировали в среднем в три года (без значимых различий с НЭ) ($p_{СЭ-ГЭ}$ и $p_{НЭ-СЭ}$ 0,026).

Частота родственных браков, браков внутри изолята и наследственная отягощенность статистически значимо преобладали в группе ГЭ по сравнению с СЭ, но не отличались от аналогичных показателей в группе НЭ (табл. 2, рис. 3).

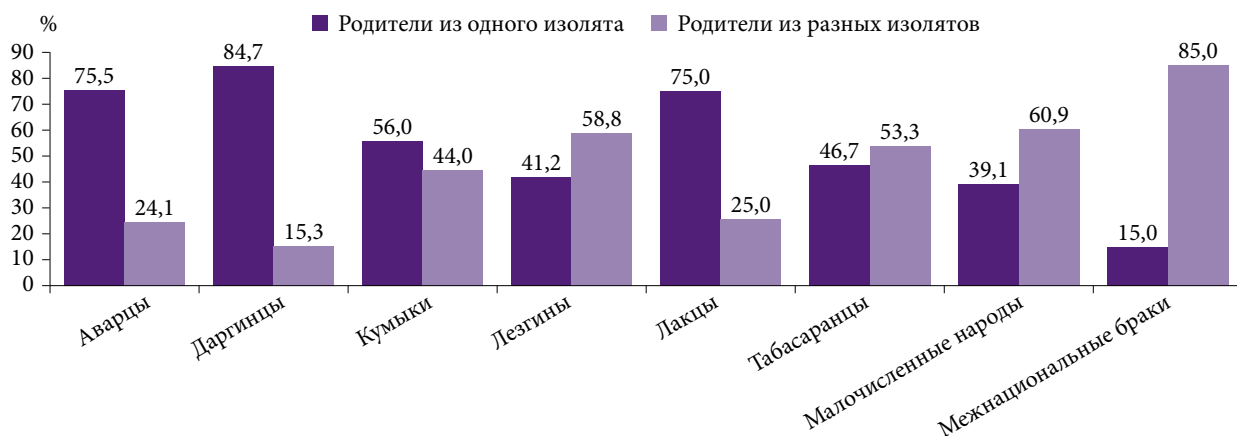


Рис. 1. Частота встречаемости эпилепсии у детей в зависимости от брака родителей из одного изолята, %

Таблица 1. Разделение на группы в зависимости от этиологии эпилепсии

Группа	Количество детей, абс. (%)	95%-ный доверительный интервал
ГЭ	257 (63,0)	58,1–67,7
СЭ	90 (22,0)	18,1–26,4
НЭ	61 (15,0)	11,6–18,8

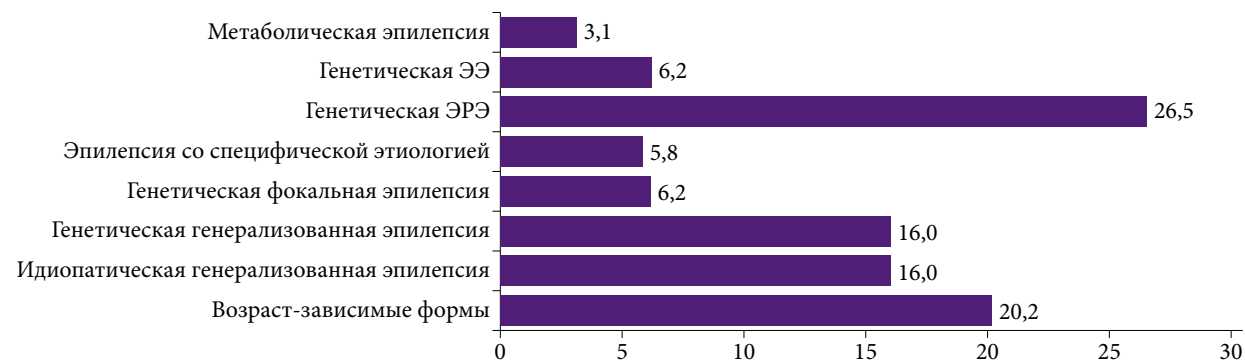


Рис. 2. Структура генетических форм эпилепсии, %



Таблица 2. Частота инбридинга и наследственной отягощенности в зависимости от формы эпилепсии

Показатель	Форма эпилепсии, абс. (%)			Р
	ГЭ	СЭ	НЭ	
Изолят	179 (69,6)	48 (53,3)	43 (70,5)	0,014 ¹
Разные изоляты	78 (30,4)	42 (46,7)	18 (29,5)	
Инбридинг	113 (44,0)	23 (25,6)	20 (32,8)	0,005 ²
Аутбридинг	144 (56,0)	67 (74,4)	41 (67,2)	
Отягощенная наследственность	152 (59,4)	29 (32,2)	38 (62,3)	< 0,001 ³
Неотягощенная наследственность	104 (40,6)	61 (67,8)	23 (37,2)	

¹ $p_{ГЭ-СЭ} = 0,015$.² $p_{ГЭ-СЭ} = 0,006$.³ $p_{ГЭ-СЭ} < 0,001$; $p_{СЭ-НЭ} < 0,001$.

Другие факторы риска (неонатальные и фебрильные приступы, отягощенный акушерский анамнез, недоношенность, пороки развития мозга, желтуха новорожденных, нейроинфекции) выявлены у 127 (31,1%) детей. При сравнении групп получены статистически значимые различия между ГЭ и СЭ ($p < 0,001$). Для ГЭ наиболее частыми факторами риска были фебрильные приступы (37,3%) и отягощенный акушерский анамнез (13,4%). Пороки развития мозга (14,3%), нейроинфекции (8,2%), перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) (12,2%) и недоношенность (24,5%) статистически значимо чаще встречались при СЭ. Неонатальные судороги (33,3%) чаще наблюдались в группе НЭ.

По типам приступов в группе ГЭ значимо преобладали генерализованные приступы – 113 (44,0%) случаев. Фокальные и фокальные билатеральные тонико-клонические приступы были характерны для групп СЭ и НЭ, а комбинация фокальных и генерализованных приступов значимо преобладала в группе НЭ ($p < 0,05$). Сочетание различных типов приступов зафиксировано у 205 (50,5%) детей и встречалось с одинаковой частотой при всех формах эпилепсии.

Изменения в неврологическом статусе отсутствовали в группах ГЭ и НЭ – 85,2 и 75,9% соответственно. Очаговая симптоматика (спастические тетра- и гемипарезы) достоверно чаще (46,7%) встречалась при СЭ. Гиперкинезы и вялые тетрапарезы чаще регистрировались в группе ГЭ, а смешанные тетрапарезы и атаксия – с одинаковой частотой при всех формах эпилепсии. При ГЭ и НЭ чаще отмечалось общее снижение мышечного тонуса, тогда как при СЭ спастическое повышение тонуса и гипотония наблюдались почти с одинаковой частотой ($p < 0,05$; $p_{ГЭ-СЭ} < 0,001$; $p_{СЭ-НЭ} < 0,001$).

При анализе электроэнцефалограммы региональная эпилептиформная активность (ЭА) и гипсаритмия достоверно чаще отмечались в группе СЭ ($p < 0,05$), генерализованная ЭА – преимущественно при ГЭ. Частота роландических комплексов при генетических возраст-зависимых формах была сопоставима с таковой при СЭ – 17,1 и 15,6% соответственно. В группе НЭ выявлена высокая частота региональной ЭА, паттерна вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) и спайк-волновой активации во сне (СВАС).

Генетическое обследование (секвенирование клинического экзона, панель «Наследственные эпилепсии», полноэкзомное секвенирование) проведено 175 (68,1%) детям с ГЭ из 257. Патогенные варианты выявлены

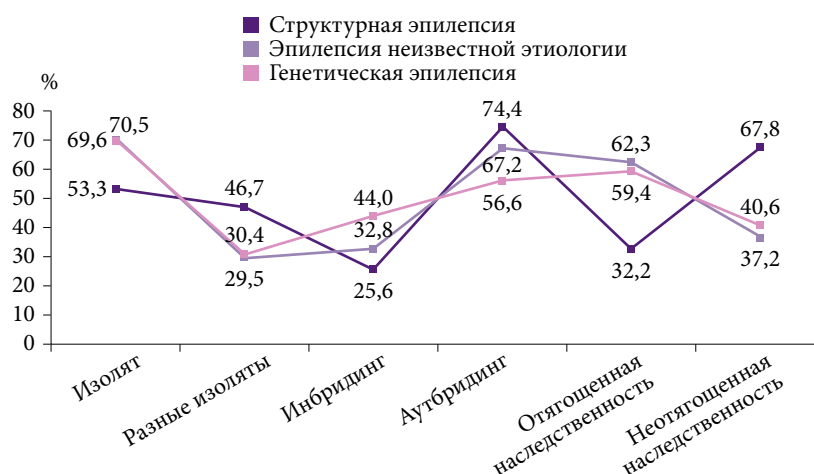


Рис. 3. Частота различных форм эпилепсии у детей, рожденных от родственников браков и родителей – выходцев из одного изолята, и наследственной отягощенности по эпилепсии, %

■ Аутосомно-доминантный тип наследования
■ Аутосомно-рецессивный тип
■ X-сцепленный доминантный тип
■ X-сцепленный рецессивный тип

■ Мутации *de novo*
■ Наследование по материнской линии
■ Наследование по обеим линиям
■ Наследование по отцовской линии

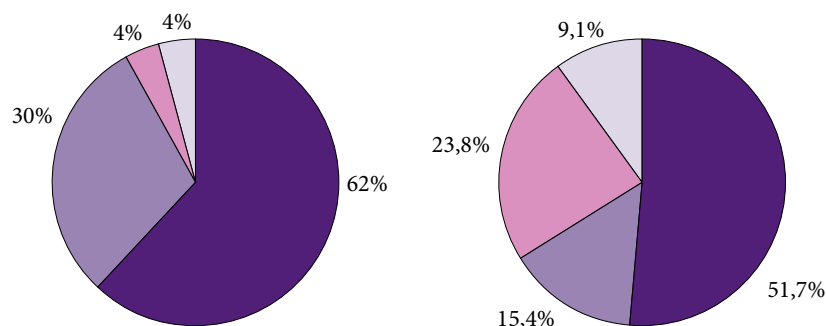
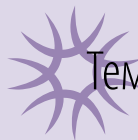


Рис. 4. Частота встречаемости различных типов наследования у детей с генетическими формами эпилепсии

у 144 (82,3%) детей и подтверждены секвенированием по Сэнгеру. Преобладали аутосомно-доминантный тип наследования (62% случаев) и мутации *de novo* (51,7%) (рис. 3). Аутосомно-рецессивные варианты составили 30%, X-сцепленные – 8%. Около 24% детей унаследовали патологические варианты от обоих родителей, 15,4% – от отца, 9,1% – от матери (рис. 4).



В структуре ГЭ выявлены патогенные варианты генов, ответственных за различные генетические синдромы, включая возраст-зависимые формы, идиопатические и генерализованные эпилепсии. Наиболее частые и тяжелые синдромы представлены в табл. 3. Чаще всего регистрировались мутации в генах SCN1A/SCN9A – 13 (9,0%) случаев, что подтвердило наличие синдрома Драве; нейрональный цероидный липофусциноз и туберозный склероз – по 5 (по 3,5%) случаев; прогрессирующая миоклонус-эпилепсия – 4 (2,8%) случая (табл. 3). Выявлено

Таблица 3. Наиболее частые и тяжелые генетические синдромы

Генетический синдром	Ген	Абс. (%)
Синдром Драве	SCN1A; SCN9A	13 (9,0)
Нейрональный цероидный липофусциноз	CLN5; TPP1	5 (3,5)
Туберозный склероз	TSC1; TSC2	5 (3,5)
Прогрессирующая миоклонус-эпилепсия	KCTD7; GOSR2; EPMA2A	4 (2,8)
Синдром Ангельмана	15-я хромосома, UBE3A	3 (2,1)
Недостаточность биотинидазы	BTBD	3 (2,1)
CDKL5-ЭРЭ	CDKL5	3 (2,1)
Синдром Ретта	MECP2	3 (2,1)
Синдром Кабуки	KMT2D	3 (2,1)
Синдром Вольфа – Хиршхорна	XMA – add(4)(p15)dn	2 (1,4)
Синдром Николаидес – Барайцева	SMARCA2	2 (1,4)
GLUT1-ЭРЭ	SLC2A1	2 (1,4)

Таблица 4. Выявленные генетические формы ЭЭ и ЭРЭ

Тип энцефалопатии	Ген	Абс. (%)
ЭРЭ, тип 3	SLC25A22	1 (0,7)
ЭРЭ, тип 5	CNTN2	1 (0,7)
ЭРЭ, тип 7	KCNQ2	2 (1,4)
ЭРЭ, тип 9	PCDH19	2 (1,4)
ЭРЭ, тип 14	GMPPB	1 (0,7)
ЭРЭ, тип 24	NARS2	1 (0,7)
ЭРЭ, тип 28	WWOX	2 (1,4)
ЭРЭ, тип 31	DNM1	1 (0,7)
ЭРЭ, тип 32	KCNA2	1 (0,7)
ЭРЭ, тип 34	SLC12A5	1 (0,7)
ЭРЭ, тип 36	ALG13	1 (0,7)
ЭРЭ, тип 42	CACNA1A	1 (0,7)
ЭРЭ, тип 52	ASH1L	1 (0,7)
ЭРЭ, тип 53	PIGG	1 (0,7)
ЭРЭ, тип 58	NTRK2	1 (0,7)
ЭРЭ, тип 64	RHOBTB2	1 (0,7)
ЭРЭ, тип 67	CUX2	4 (2,8)
ЭРЭ, тип 94	CHD2	1 (0,7)
ЭРЭ, тип 98	ATP1A2	1 (0,7)
ЭРЭ, тип 99	ATP1A3	2 (1,4)
ЭРЭ, тип 101	GRIN1	1 (0,7)
ЭЭ X-сцепленная, тип 1	IQSEC2	1 (0,7)
ЭЭ, тип 5	CNTN2	2 (1,4)
ЭЭ, тип 43	HIVEP2	1 (0,7)

32 случая моногенных эпилептических энцефалопатий (ЭЭ) и ЭРЭ, что в сумме составило 22,2% (табл. 4).

Обсуждение

Полученные нами показатели заболеваемости и распространенности эпилепсии в детской популяции Дагестана втрое превышают данные официальной статистики. Это согласуется с данными литературы о возможной гиподиагностике эпилепсии либо ее неполном учете при кодировании в рамках других нозологий [12, 13]. Вероятно, часть эпилептических синдромов у детей не диагностируется либо включается в диагноз детского церебрального паралича, последствий перинатального поражения ЦНС, расстройств аутистического спектра и др.

В исследовании не выявлено гендерных и национальных различий ни в группе ГЭ, ни в группах СЭ и НЭ. Преобладание ГЭ среди детей основных народностей Дагестана связано с сохранением традиции инбредных браков, браков между выходцами из одного изолята и высокой частотой наследственной отягощенности по эпилепсии. Национальные обычаи (адаты) Дагестана и частота инбредных браков хорошо описаны в работах по популяционной генетике [17, 24, 25]. Строгое следование этим традициям, сохраняющимся до настоящего времени, уходит корнями в исторический уклад жизни горцев в труднодоступных высокогорных селах и обусловлено стремлением сохранить языковую и национальную самобытность, передать ремесленные навыки и материальные ценности. Заключение браков внутри одного села, рода и даже семьи делает республику регионом высокой гомозиготности, что приводит к накоплению рецессивных патологических вариантов генов и значимому повышению риска рождения детей с генетическими синдромами, включая эпилепсию. Данный факт подтверждается результатами генетического анализа в нашей работе: выявлена высокая доля (48,3%) унаследованных преимущественно рецессивных (30%) и X-сцепленных (8%) форм.

Наиболее значимым фактором риска для ГЭ в нашем исследовании являются фебрильные приступы, что отражает общее мнение исследователей [1, 18, 26]. Перинатальные поражения ЦНС, недоношенность, пороки развития головного мозга и нейроинфекции как факторы риска чаще встречались при СЭ. Для НЭ основными факторами риска были фебрильные и неонатальные приступы [26].

При сравнении СЭ и НЭ выявлен высокий процент фокальных форм, протекающих как ЭРЭ. Если для СЭ это объясняется тяжелым органическим поражением головного мозга и пороками развития, то для НЭ такое объяснение неприменимо. Частота комбинированных фокальных и генерализованных приступов, паттернов ВБС и СВАС в группе НЭ, по-видимому, связана с большим удельным весом неизвестных ЭРЭ с фенотипом Леннокса – Гасто и спайк-волновой активацией во сне [5, 26, 27].

Оценка неврологического статуса показала отсутствие статистически значимых различий между группами ГЭ и НЭ; при этом общее снижение мышечного



тонуса, гиперкинезы и вялые тетрапарезы были характерны для группы ГЭ по сравнению с группой СЭ, что согласуется с данными литературы [1, 26–29]. Отсутствие значимых различий между группами ГЭ и НЭ по неврологическому статусу, наследственному анамнезу, возрасту дебюта, типам приступов и нейровизуализационным данным позволяет предположить высокую долю генетического вклада в развитие НЭ и требует дальнейшего изучения.

Важно отметить высокую частоту роландических комплексов, типичных для возраст-зависимых ГЭ, в группе СЭ. Это может быть связано с высокой частотой структурных фокальных эпилепсий, описанных К.Ю. Мухиным как фокальные эпилепсии детства со структурными изменениями мозга и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме [31, 32].

Выводы

Проведение эпидемиологических исследований заболеваемости и распространенности эпилепсии у детей в Республике Дагестан является актуальной медико-социальной задачей и требует создания единой системы учета и анализа данных.

Статистически значимых различий в частоте встречаемости эпилепсии у представителей различных национальностей не выявлено.

Высокий удельный вес генетических эпилепсий в детской популяции Дагестана, вероятно, обусловлен высокой частотой инбредных браков, браков внутри изолятов и накоплением патологических вариантов генов.

Отягощенный семейный анамнез, родство родителей или их происхождение из одного изолята, фебрильные судороги в дебюте или в анамнезе, снижение мышечного тонуса можно считать основными факторами риска развития генетических форм эпилепсии.

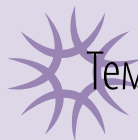
В настоящее время назрела необходимость проведения комплекса образовательных и профилактических мероприятий, направленных на повышение медицинской грамотности населения и уменьшение числа инбредных браков с целью профилактики генетических заболеваний в республике. *

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: БИНОМ, 2019.
2. Авакян Г.Н. Эпидемиология эпилепсии и оптимизация медикаментозной терапии фокальных эпилепсий. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (5): 3–5.
3. Guekht A., Hauser W.A., Milchakova L., et al. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res.* 2010; 92 (2–3): 209–218.
4. Блинов Д.В. Эпилептические синдромы: определение и классификация Международной Противоэпилептической Лиги 2022 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2022; 14 (2): 101–182.
5. Белоусова Е.Д., Бурд С.Г., Ермоленко Н.А., Мухин К.Ю. Диагностика и возрастная эволюция синдрома Леннокса – Гасто. Ведение пациентов в разных возрастных периодах. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2022; 14 (3): 276–293.
6. Бориневич В.В., Авербах Я.К., Ганшин В.А. и др. Некоторые предварительные данные о распространенности эпилепсии в различных группах населения. Актуальные проблемы эпилепсии. М., 1967. С. 389–396.
7. Архипенко И.В., Гуляев С.А., Могильницкая И.К. Эпидемиология эпилепсии. Тихоокеанский медицинский журнал. 2005; 1: 94–96.
8. Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю. и др. Эпидемиология эпилепсии в России. Журнал неврологии и психиатрии. Эпилепсия. 2006; 1: 3–7.
9. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1993; 34 (4): 592–596.
10. Hauser W.F. The descriptive epidemiology of epilepsy. *Epilepsy: translational, clinical and social aspects*. Moscow, 2013. 83–117.
11. Лебедева А.В., Шпак А.А., Гехт А.Б. и др. Эпидемиологическое исследование эпилепсии в Москве. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999; 10: 53–54.
12. Романов А.С., Шарахова Е.Ф. Медико-социальные аспекты эпилепсии (обзор литературы). Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023; 3: 80–103.
13. Карлов В.А., Бурд С.Г., Миронов М.Б. и др. Эпилептологическая служба в России сегодня. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021; 13 (1): 6–20.
14. Численность постоянного населения Республики Дагестан по городским округам и муниципальным районам по состоянию на 1 января 2025 года. Дагестанстат, 2026.
15. ГБУ РД РМИАЦ 2018, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России на 2023 г. Дагестанстат, 2025.
16. Хуснутдинова Э.К., Литвинов С.С., Кутуев И.А. и др. Генотип этнических групп Кавказа по данным комплексного исследования Y-хромосомы, митохондриальной ДНК и полногеномного анализа. Генетика. 2012; 48 (6): 750–761.
17. Булаева К.Б., Т.А. Павлова, Курбанов Р.М. и др. Генетико-эпидемиологические исследования в горных изолятах Дагестана. Генетика. 2003; 39 (3).



18. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2022.
19. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В. и др. Классификация эпилепсий Международной Противозепилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (1): 6–25.
20. Блинов Д.В., Петрухин А.С., Воронкова К.В. и др. Классификация эпилептических приступов Международной Противозепилептической Лиги: обновление 2025 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2025; 17 (2): 122–141.
21. Белоусова Е.Д., Заваденко Н.Н., Холин А.А., Шарков А.А. Новые международные классификации эпилепсий и эпилептических приступов Международной лиги по борьбе с эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117 (7): 99–106.
22. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512–521.
23. Engel J.Jr., Van Ness P.C., Rasmussen T.B., Ojemann L.M. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J.Jr., ed. *Surgical treatment of the epilepsies*, 2nd ed. New York: Raven Press, 1993; p. 609–621.
24. Раджабов М.О., Раджабов О.М., Амагаева З.Г. и др. Особенности генетического ландшафта коренных этносов Дагестана. Экологическая медицина. 2019; 2 (3): 88–99.
25. Колесников Н.А., Харьков В.Н., Раджабов М.О. и др. Различия по уровню инбридинга в популяциях Дагестана: анализ регионов высокой гомозиготности. Медицинская генетика. 2020; 19 (7): 21–22.
26. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 5-е изд. М., 2023.
27. Рахманина О.А., Волков И.В., Томенко Т.Р. и др. Динамика ведения моногенных эпилепсий и энцефалопатий развития и эпилептических в реальной клинической практике. Русский журнал детской неврологии. 2024; 19 (4): 10–19.
28. Jiao X., Xue J., Gong P., et al. Analyzing clinical and genetic characteristics of a cohort with multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome (MCAHS). *Orphanet. J. Rare Dis*. 2020; 15 (1): 78.
29. Johannesen K.M., Gardella E., Encinas A.C., et al. The spectrum of intermediate SCN8A-related epilepsy. *Epilepsia*. 2019; 60 (5): 830–844.
30. Охупкина Т.Г., Горчханова З.К., Шулякова И.В. и др. Современные представления о синдроме Веста. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (2): 74–90.
31. Мухин К.Ю. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства и ассоциированные с ними состояния. Русский журнал детской неврологии. 2018; 13 (3): 7–24.
32. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Маркин А.В. Эффективность и переносимость сульпиама в лечении эпилепсии: обзор литературы. Русский журнал детской неврологии. 2024; 19 (1): 25–40.

The Structure of Epileptic Syndromes in Children in the Republic of Dagestan

L.G. Geybatova, PhD, Z.R. Umakhanova, PhD

Dagestan State Medical University

Contact person: Laura G. Geybatova, lauragey@mail.ru

Relevance. *Epilepsy remains one of the most common neurological diseases. Epidemiological studies, as well as investigation of the clinical course and prevalence of genetic forms of epilepsy in children, represent a relevant medical and social challenge.*

Objective – *to study the prevalence, structure, risk factors, and clinical-genetic features of various forms of epilepsy in children in the Republic of Dagestan.*

Material and methods. *The study included 408 children with a verified diagnosis of active epilepsy and a follow-up period of at least two years.*

Results. *The distribution of cases was as follows: genetic epilepsies (GE) were diagnosed in 257 (63.0%) children, structural epilepsies in 90 (22.0%), and epilepsies of unknown etiology in 61 (15.0%). In the GE group, compared with structural forms, consanguineous marriages, marriages within a single isolate, and a family history of epilepsy were significantly more frequent. The main risk factor for GE was febrile seizures. Analysis of confirmed genetic syndromes in 144 children revealed a high proportion (48.3%) of predominantly recessive and X-linked inherited forms, indicating a significant accumulation of pathogenic gene variants in the regional population.*

Conclusions. *No statistically significant differences in the frequency of epilepsy among different nationalities were found. The high proportion of genetic epilepsies in the pediatric population of Dagestan is likely due to the high frequency of consanguineous marriages, marriages within isolates, and the consequent accumulation of pathogenic gene variants.*

Keywords: *epilepsy in children, genetic epilepsy, structural epilepsy, epilepsy of unknown etiology, epidemiology, inbreeding, isolate, heredity, genetic studies*



МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ РЕГИОНОВ

НАЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ РОССИИ 2025-2030

Подробнее
на сайте moir.pro



Реклама



¹ Воронежский
государственный
медицинский
университет
им. Н.Н. Бурденко

² Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Влияние микробиоты кишечника на продолжительность госпитализации пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения

Н.А. Хрипушин¹, Г.С. Голосная, д.м.н., проф.²,
Н.А. Ермоленко, д.м.н. проф.¹, О.Н. Красноруцкая, д.м.н., доц.¹

Адрес для переписки: Никита Александрович Хрипушин, hripushinn@mail.ru

Для цитирования: Хрипушин Н.А., Голосная Г.С., Ермоленко Н.А., Красноруцкая О.Н. Влияние микробиоты кишечника на продолжительность госпитализации пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (23): 88–93.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-23-88-93

Актуальность. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) остается ведущей причиной смерти и инвалидизации взрослого населения в мире. Наряду с традиционной коррекцией сосудистых нарушений возрастает интерес к системным метаболическим и регуляторным механизмам восстановления. В фокусе внимания – ось «кишечник – мозг»: кишечная микробиота модулирует нейровоспаление, проницаемость гематоэнцефалического барьера и нейропластичность. Изучение ее влияния на динамику неврологического дефицита и срок госпитализации при ОНМК открывает перспективы персонализированного подхода и прогнозирования исходов.

Цель – оценить взаимосвязь дисбиотических нарушений кишечника и продолжительности стационарного лечения пациентов с ОНМК, а также определить прогностическую значимость состава микробиоты для восстановления неврологического статуса.

Материал и методы. В исследовании участвовало 72 пациента с диагнозом ОНМК, находившиеся на стационарном лечении. В зависимости от степени тяжести инсульта пациентов разделили на три равные группы: с легким, среднетяжелым и тяжелым течением. У всех участников исследования проводили сбор анамнеза и анализ кала методом секвенирования 16S-рибосомальной РНК для определения таксономического состава микробиоты кишечника.

Результаты. Изменения в составе микробиоты кишечника выявлены у всех 72 (100%) пациентов с ОНМК. Продолжительность госпитализации значимо увеличивалась по мере нарастания дисбиотических нарушений и тяжести инсульта.

Выводы. Подтверждена клиническая значимость оси «кишечник – мозг» в восстановительном периоде после ОНМК. Дисбиотические изменения кишечной микробиоты служат фактором, достоверно удлиняющим срок госпитализации. Оценка микробиотного профиля позволяет прогнозировать длительность восстановления неврологических функций и своевременно корректировать выявленные нарушения для сокращения срока лечения.

Ключевые слова: кишечная микробиота, инсульт, неврологические нарушения, микроорганизмы, госпитализация, генетическое секвенирование



Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины: ОНМК занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности среди взрослого населения как в Российской Федерации, так и в мире [1]. Инсульт влечет за собой не только тяжелые неврологические последствия, но и значительные социально-экономические издержки, обусловленные длительным сроком госпитализации, необходимостью интенсивного ухода и многомесячной реабилитации. Несмотря на внедрение современных методов терапии, восстановление утраченных функций остается сложным процессом, что определяет приоритетность поиска новых патогенетических механизмов, влияющих на тяжесть течения постинсультного периода [2].

Длительность и особенности госпитализации при ОНМК регламентируются клиническими рекомендациями и зависят от ряда факторов, ключевым из которых является тип инсульта. При ишемическом инсульте, возникающем вследствие блокады сосуда, в среднем продолжительность стационарного лечения составляет 7–14 дней. Нормативная база устанавливает ориентировочные сроки пребывания в стационаре: 21 день в отсутствие нарушений жизненно важных функций и до 30 дней при тяжелых нарушениях, требующих продленного лечения [3]. Однако реальный срок госпитализации может варьировать в зависимости от возраста пациента, обширности поражения мозга, скорости оказания первой помощи и развития вторичных осложнений, в частности пневмонии и тромбоза.

Классическими факторами риска развития cerebro-васкулярных катастроф являются артериальная гипертензия, дислипидемия и образ жизни. Однако в последние десятилетия внимание исследователей приковано к новому звену патогенеза – нарушению состава микробиома человека. Микробиота кишечника рассматривается не просто как пассивный участник пищеварения, а как активный модулятор системного воспаления и нейроиммунных взаимодействий. Установлено, что микробиота взаимодействует с мозгом через блуждающий нерв, иммунные сигналы и микробные метаболиты [4]. Следовательно, дисбиотические нарушения кишечника могут выступать в роли медиатора, усугубляющего первичное повреждение головного мозга и замедляющего нейрорепаративные процессы.

Принципиально важно, что в отличие от традиционных методов лечения инсульта терапия, направленная на коррекцию микробиоты, преодолевает ограничения терапевтического окна. Даже спустя несколько дней после инсульта восстановление состава микробиоты способно уменьшить нейровоспаление и улучшить функциональные исходы [5]. Экспериментальные работы демонстрируют, что трансплантация фекальной микробиоты от здоро-

вых доноров реципиентам с инсультом приводит к уменьшению объема инфаркта на 33% и улучшению выживаемости на 30% ($p = 0,012$) [6]. Метаанализы подтверждают, что на фоне применения пробиотиков, содержащих лакто- и бифидобактерии, достоверно сокращается срок госпитализации, уменьшается частота инфекционных осложнений, а также снижается выраженность постинсультной тревоги и депрессии [7].

Таким образом, микробиота кишечника представляет собой потенциально модифицируемый фактор, влияющий на течение, тяжесть и исход ОНМК через множественные патогенетические механизмы. Дальнейшие исследования должны быть направлены на идентификацию ключевых микробных маркеров, прогностически значимых для течения постинсультного периода, и разработку методов коррекции дисбиоза для улучшения результатов лечения и реабилитации пациентов с инсультом [8].

Материал и методы

Изначально в исследование было включено 100 человек в возрасте от 50 до 71 года (медиана – 62 года). Участники исследования были отобраны среди пациентов сосудистого отделения БУЗ ВО «ВОКБ № 1» и БУЗ ВО «ВГКБ № 20» в период с декабря 2023 г. по декабрь 2025 г. Из 100 человек 28 не состояли на диспансерном учете по поводу хронических заболеваний или пороков развития, не получали какой-либо медикаментозной поддержки, а также не принимали лекарственных препаратов, в частности местных антисептиков и антибактериальной терапии, в течение месяца перед стартом исследования. Данные участники не вошли в основную выборку. Оставшиеся 72 пациента, которые проходили лечение по поводу ОНМК, были разделены на три равные группы (по 24 человека в каждой) для сравнительного анализа клинических данных и результатов общеклинических лабораторных исследований. Первую группу составили пациенты с ОНМК легкой степени тяжести (1–4 балла по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – шкала инсульта Национальных институтов здоровья США)), вторую – пациенты с ОНМК средней степени тяжести (5–15 баллов по NIHSS), третью – с ОНМК тяжелой степени (16–21 балл по NIHSS).

Каждому участнику исследования проводили сбор анамнеза, неврологическое обследование, анкетирование, а также забор биоматериала (общий анализ крови и анализ кала). Для установления состава микробиоты кишечника использовали метод генетического секвенирования 16S-рибосомальной РНК.

Для оценки сроков выписки пациентов с ОНМК в аспекте суточных периодов была составлена таблица дожития.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методами параметрического и непара-



метрического анализа. Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию результатов выполняли в электронных таблицах Microsoft Excel (пакет Microsoft Office LTSC Professional Plus 2024). Для статистического анализа использовали программу IBM SPSS Statistics 25.0. Данные вносили в единую базу данных в виде абсолютных и относительных величин. Полученные данные в зависимости от принадлежности к группе пациентов объединяли в вариационные ряды. Сравнение групп по исследуемым показателям проводили с помощью точного критерия Фишера. Полногеномное секвенирование полученных библиотек выполняли на платформе Oxford Nanopore Technologies с минимальным выходом 5000 видов на образец. Зависимость доли пациентов с различной массой тела, готовых к выписке после перенесенного ОНМК, от длительности

терапии оценивали методом Каплана – Мейера. Зависимость вероятности выписки пациента от массы тела, оцененную с помощью логрангового критерия Мантела – Кокса, считали статистически значимой при $p < 0,001$.

Результаты

В результате исследования получены значимые отличия в количественном содержании микроорганизмов в кале пациентов. За целевое событие принят факт выписки пациента. Факторным признаком считали время, прошедшее до наступления события. В таблице 1 представлены общие данные по всем пациентам независимо от тяжести ОНМК, а также данные по каждой группе. Согласно полученным данным, вероятность остаться в стационаре к концу первых десяти дней терапии для всех пациентов составила 47,2%.

Таблица 1. Данные дожития для вероятности выписки пациента с ОНМК в разрезе посуточных периодов для всех пациентов

Срок наблюдения, сутки	Число пациентов, оставшихся под наблюдением к началу периода, абс.	Вероятность выписки, абс. (%)	Накопленная доля не выписанных к концу интервала пациентов, %
5	72	1 (1,4)	98,6
6	71	1 (1,4)	98,6
7	71	4 (5,6)	94,4
8	68	8 (11,1)	88,9
9	64	21 (29,2)	70,8
10	51	38 (52,8)	47,2
11	34	43 (59,7)	40,3
12	29	49 (68,1)	31,9
13	23	59 (81,9)	18,1
14	13	61 (84,7)	15,3
15	11	65 (90,3)	9,7
16	7	66 (91,7)	8,3
17	6	67 (93,1)	6,9
18	5	67 (93,1)	6,9
19	5	67 (93,1)	6,9
20	5	68 (94,4)	5,6
21	4	70 (97,2)	2,8
22	2	70 (97,2)	2,8
23	2	70 (97,2)	2,8
24	2	70 (97,2)	2,8
25	2	71 (98,6)	1,4
26	1	71 (98,6)	1,4
27	1	71 (98,6)	1,4
28	1	71 (98,6)	1,4
29	1	71 (98,6)	1,4
30	1	71 (98,6)	1,4
31	1	72 (100,0)	0,0



Таблица 2. Данные дожития для вероятности выписки пациента с ОНМК легкой степени в разрезе посуточных периодов

Срок наблюдения, сутки	Число пациентов, оставшихся под наблюдением к началу периода, абс.	Вероятность выписки, абс. (%)	Накопленная доля не выписанных к концу интервала пациентов, %
5	24	1 (4,0)	96,0
6	23	0 (4,0)	96,0
7	23	3 (12,0)	88,0
8	21	6 (25,0)	75,0
9	18	14 (58,0)	42,0
10	10	19 (79,0)	21,0
11	5	19 (79,0)	21,0
12	5	20 (83,0)	17,0
13	4	24 (100,0)	0,0

Таблица 3. Данные дожития для вероятности выписки пациента с ОНМК средней степени тяжести в разрезе посуточных периодов

Срок наблюдения, сутки	Число пациентов, оставшихся под наблюдением к началу периода, абс.	Вероятность выписки, абс. (%)	Накопленная доля не выписанных к концу интервала пациентов, %
7	24	0 (4,0)	96,0
8	23	1 (8,0)	92,0
9	22	2 (17,0)	83,0
10	20	4 (46,0)	54,0
11	13	9 (62,0)	38,0
12	9	15 (79,0)	21,0
13	5	19 (87,0)	13,0
14	3	21 (92,0)	8,0
15	2	22 (92,0)	8,0
16	2	22 (92,0)	8,0
17	2	23 (96,0)	4,0
18	1	23 (96,0)	4,0
19	1	23 (96,0)	4,0
20	1	24 (100,0)	0,0

Результаты анализа пациентов с ОНМК легкой степени тяжести (первая группа) приведены в табл. 2. Вероятность остаться в стационаре к концу первых десяти дней терапии у пациентов этой группы составила 21%. В таблице 3 продемонстрированы результаты анализа пациентов с ОНМК средней степени тяжести (вторая группа). Вероятность остаться в стационаре к концу первых десяти дней терапии составила 54%. Результаты анализа пациентов с ОНМК тяжелой степени (четвертая группа) сведены в табл. 4. Согласно полученным данным, вероятность остаться в стационаре к концу первых десяти дней терапии для этих пациентов составила 67%.

Фактор «доля бактерий типа *Actinobacteria* в микробиоме толстой кишки», вошедший в модель, харак-

теризовался прямым влиянием на вероятность выписки, тогда как факторы «оценка тяжести ОНМК по шкале NIHSS» и «оценка массы тела» – обратным. Изменения вероятности выписки пациентов в зависимости от изменения каждого из факторов представлены в табл. 5.

Результаты проведенного анализа указывают на статистически значимое увеличение вероятности выписки пациентов при увеличении доли бактерий типа *Actinobacteria* в микробиоте толстой кишки на 1% – в 1,208 раза (то есть на 20,8%) ($p = 0,002$). Зафиксировано статистически значимое снижение вероятности выписки пациентов при увеличении тяжести ОНМК на 1 балл по шкале NIHSS – в 0,945 раза (на 5,5%) ($p = 0,031$) и при изменении оценки



Таблица 4. Данные дожития для вероятности выписки пациента с ОНМК тяжелой степени тяжести в разрезе посуточных периодов

Срок наблюдения, сутки	Число пациентов, оставшихся под наблюдением к началу периода, абс.	Вероятность выписки, абс. (%)	Накопленная доля не выписанных к концу интервала пациентов, %
9	24	3 (12,0)	88,0
10	21	8 (33,0)	67,0
11	16	9 (37,0)	63,0
12	15	10 (42,0)	58,0
13	14	14 (58,0)	42,0
14	10	15 (62,0)	38,0
15	9	19 (79,0)	21,0
16	5	20 (83,0)	17,0
17	4	20 (83,0)	17,0
18	4	20 (83,0)	17,0
19	4	20 (83,0)	17,0
20	4	20 (83,0)	17,0
21	4	22 (92,0)	8,0
22	2	22 (92,0)	8,0
23	2	22 (92,0)	8,0
24	2	22 (92,0)	8,0
25	2	23 (96,0)	4,0
26	1	23 (96,0)	4,0
27	1	23 (96,0)	4,0
28	1	23 (96,0)	4,0
29	1	23 (96,0)	4,0
30	1	23 (96,0)	4,0
31	1	24 (100,0)	0,0

Таблица 5. Характеристики предикторов модели

Предиктор	ОР; 95% ДИ	p
Доля бактерий типа <i>Actinobacteria</i> в микробиоме толстой кишки, %	1,208; 1,070–1,365	0,002*
Оценка тяжести ОНМК по шкале NIHSS, балл	0,945; 0,897–0,995	0,031*
Оценка массы тела пациента (0 – нормальная, 1 – избыточная, 2 – ожирение 1-й степени, 3 – ожирение 2-й степени)	0,520; 0,340–0,795	0,003*

* Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$.

Примечание. ОР – отношение рисков. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

массы тела пациента на один уровень – в 0,520 раза (на 48%) ($p = 0,003$).

Заключение

Исследование показало прямую взаимосвязь состава кишечной микробиоты, клинической картины инсульта и срока госпитализации. Полученные данные свидетельствуют о значимой, но до конца не изученной роли микробиома в патогенезе ОНМК.

Наши результаты могут быть использованы для построения прогностической модели лечения и про-

филактики заболеваний системы кровообращения. Применение метода генетического секвенирования 16S-рибосомальной РНК позволит врачам-неврологам своевременно выявлять нарушения состава кишечной микробиоты и инициировать соответствующую коррекцию, что потенциально способно улучшить исходы у пациентов с инсультом. *

Финансирование. Исследование не финансировалось каким-либо источником.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Милосердов М.А., Тихонова Н.К., Маслова Н.Н. Результаты мониторинга первичной заболеваемости острыми нарушениями мозгового кровообращения в Смоленской области за 2010–2023 годы. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2025; 2: 396–406.
2. Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). Общая реаниматология. 2018; 5: 96–119.
3. Новикова А.П., Оконенко Т.И., Антропова Г.А. Ось «микробиота – кишечник – мозг»: обзор взаимосвязей. Современные вопросы биомедицины. 2024; 8 (4): 85–95.
4. Осиков М.В., Шеломенцев А.В., Шишкова Ю.С. Роль оси «микробиота – кишечник – головной мозг» в патогенезе ишемического инсульта. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2024; 68 (4): 52–58.
5. Xu K., Gao X., Xia G., et al. Rapid gut dysbiosis induced by stroke exacerbates brain infarction in turn. Gut. 2021: gutjnl-2020-323263.
6. Zhao Q.K., Ning Y.X., Xu T.C., et al. Electroacupuncture alleviates brain injury through vagus nerve activation and gut microbiota in a rat model of ischemic stroke. J. Am. Heart Assoc. 2026; 15 (1): e045929.
7. Мельницкая А.А., Мачехина Л.В., Ильющенко А.К., Стражеско И.Д. Кишечный микробиом как ключевой фактор в старении: механизмы и последствия для здоровья. Проблемы геронауки. 2024; 3 (7): 154–160.
8. Хрипушин Н.А., Ширяев О.Ю., Ермоленко Н.А., Красноруцкая О.Н. Взаимосвязь дисбиоза кишечника и острого нарушения мозгового кровообращения. Российский остеопатический журнал. 2025; 4: 84–98.

The Influence of Gut Microbiota on the Length of Hospitalization in Patients with Acute Cerebrovascular Accident

N.A. Khripushin¹, G.S. Golosnaya, PhD, Prof², N.A. Ermolenko, PhD, Prof.¹, O.N. Krasnorutskaya, PhD, Assoc. Prof.¹

¹ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Nikita A. Khripushin, hripushinn@mail.ru

Relevance. Acute cerebrovascular accident (ACVA) remains the leading cause of mortality and disability among the adult population worldwide. Along with traditional correction of vascular disorders, there is growing interest in systemic metabolic and regulatory mechanisms of recovery. The focus is on the gut–brain axis: gut microbiota modulates neuroinflammation, blood–brain barrier permeability, and neuroplasticity. Studying its influence on the dynamics of neurological deficit and the duration of hospitalization in ACVA opens up prospects for personalized approaches and outcome prediction.

Objective – to assess the relationship between intestinal dysbiotic disorders and the duration of inpatient treatment in patients with ACVA, as well as to determine the prognostic significance of microbiota composition for the recovery of neurological status.

Material and methods. The study involved 72 patients diagnosed with ACVA who were undergoing inpatient treatment. Depending on the severity of the stroke, patients were divided into three equal groups: with mild, moderate, and severe course. All study participants underwent history taking and stool analysis by 16S ribosomal RNA sequencing to determine the taxonomic composition of the gut microbiota.

Results. Changes in the gut microbiota composition were identified in all 72 (100%) patients with ACVA. The duration of hospitalization significantly increased with the aggravation of dysbiotic disorders and stroke severity.

Conclusions. The results confirm the clinical significance of the gut–brain axis in the recovery period after ACVA. Dysbiotic changes in the gut microbiota serve as a factor that significantly prolongs hospitalization. Assessment of the microbiota profile allows predicting the duration of neurological recovery and timely correcting the identified disorders to shorten the treatment period.

Keywords: gut microbiota, stroke, neurological disorders, microorganisms, hospitalization, genetic sequencing



Возможность коррекции препаратом Нейпилепт когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

О.А. Шавловская, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Александровна Шавловская, shavlovskaya@lmsmu.ru

Для цитирования: Шавловская О.А. Возможность коррекции препаратом Нейпилепт когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (23): 94–98.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-23-94-98

Одним из частых неврологических осложнений сахарного диабета 2-го типа (СД-2) является диабетическая энцефалопатия (ДЭ), сопровождающаяся когнитивными нарушениями (КН). Патогенетические механизмы ДЭ включают хроническую гипергликемию, повторные гипогликемические эпизоды, инсулинорезистентность, а также микро- и макроангиопатию. Анализ типичного портрета пациента с СД-2 показывает, что каждый фактор риска (женский пол – до 70% случаев, пожилой возраст старше 65 лет, наличие артериальной гипертензии (АГ), изменения сосудистой интимы, нарушения липидного профиля, гипергликемия и др.) вносит свой вклад в развитие КН и ДЭ. Высокая коморбидность СД-2 и АГ (до 90%) приводит к микро- и макроангиопатии, а частое и длительное сосуществование этих патологических процессов способствует прогрессированию КН. Основными причинами КН в пожилом возрасте являются цереброваскулярные заболевания, на фоне которых и развиваются КН. Пациентам с СД-2 и КН может быть рекомендована нейротропная терапия отечественным препаратом Нейпилепт (цитиколин) как с лечебной, так и с профилактической целью для улучшения когнитивных функций. Режим дозирования Нейпилепта зависит от степени выраженности КН и включает следующие схемы:

- раствор для приема внутрь по 500 мг в сутки курсом 30 дней;
- раствор для приема внутрь по 1000 мг (10 мл) в течение двух недель, затем по 500 мг (5 мл) в течение еще двух недель;
- таблетки по 500 мг два раза в сутки 30 дней;
- таблетки по 500–1000 мг в сутки три месяца;
- внутримышечно (в/м) или внутривенно (в/в) по 1000–2000 мг курсом 10–14 суток, последующие курсы проводят с шестимесячным интервалом;
- последовательное назначение: первые десять дней – в/в по 1000 мг два раза в сутки, затем еще десять дней – в/м по 1000 мг в сутки.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая энцефалопатия, когнитивные нарушения, цитиколин, Нейпилепт

Введение

Среди пациентов, посещающих поликлинику, преобладают лица пожилого возраста. Каждый пациент старше 50 лет имеет в среднем от 1,7 до 3,6 заболеваний (лица старше 70 лет – 5–7 заболеваний). Основные жалобы, с которыми пожилые пациенты обращаются к врачу, включают инсомнию, ухудшение настроения, утрату интересов, снижение ежедневных когнитивных способностей, обострения хронических соматических заболеваний, а также побочные эффекты от частого и неконтролируемого приема лекарственных препаратов.

Когнитивные нарушения (КН) у пожилых пациентов связаны с артериальной гипертензией (АГ). В основе развития первичной АГ лежит сложное взаимодействие между генетическими факторами, факторами внешней среды

и процессом старения. Повышение артериального давления нередко отмечается у лиц с избыточной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²), наследственной предрасположенностью (в семейном анамнезе – гипертоническая болезнь) и гиподинамией. Часто АГ наблюдается у пациентов с нарушением метаболизма глюкозы и липидов, сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) и повышенным уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) ≥ 48 ммоль/моль (6,5%) [1]. Сосудистые изменения в виде утолщения стенок мелких артерий (липогиалиноз, атероматоз) на фоне СД-2 приводят к развитию КН [2].

Одним из распространенных неврологических осложнений СД-2 является диабетическая энцефалопатия (ДЭ), сопровождающаяся КН [3]. Патогенетические механизмы ДЭ включают хроническую гипергликемию, повторные



гипогликемические эпизоды, инсулинорезистентность, микро- и макроангиопатию [4]. Среди факторов патогенеза ДЭ рассматривается нейровоспаление, сопровождающееся повышенной экспрессией воспалительных цитокинов [5], а также окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция с нарушением гематоэнцефалического барьера [6].

Диабетическая энцефалопатия

Частота ДЭ варьирует в широких пределах, что может быть обусловлено наличием у больных СД-2 иных факторов риска развития КН, прежде всего сердечно-сосудистых. На СД-2, ранее известный как инсулиннезависимый диабет или диабет с началом во взрослом возрасте (старше 35 лет), приходится 90–95% всех случаев диабета [7]. Согласно данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом, в России на 1 января 2023 г. на диспансерном учете состояло 4,96 млн человек (3,42% населения), из них 4,6 млн (92,3%) с СД-2 [8]. В соответствии с клиническими рекомендациями «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» (2022), сахарный диабет с неврологическими осложнениями кодируется по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) как E11.4 [9]. ДЭ – тяжелое неврологическое заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением когнитивных и двигательных функций и существенно ухудшающее качество жизни пациентов [5].

К неврологу пациенты с ДЭ обращаются уже на поздних стадиях. Основные жалобы касаются нарушения слухоречевой и зрительной памяти, замедления темпа мышления, снижения концентрации внимания, трудностей при запоминании новой информации. Перечисленные проблемы связаны с метаболическими нарушениями, возникающими вследствие длительной гипергликемии [4]. Основными признаками ДЭ считаются КН в сочетании с изменениями вещества головного мозга, выявляемыми по данным магнитно-резонансной томографии.

В одном из исследований с участием 90 пациентов (средний возраст – $61,9 \pm 5,9$ года) с СД-2 КН были зарегистрированы в 71% случаев: в 51% – умеренные, в 20% – легкие. В структуре КН преобладали нарушения управляющих функций (59,4%) [10]. СД-2 повышает риск развития болезни Альцгеймера у пожилых пациентов с метаболическими нарушениями. Именно это послужило основанием для введения понятия «сахарный диабет 3-го типа» [11].

Клинический портрет пациента с сахарным диабетом 2-го типа

Опираясь на данные ряда исследований, можно составить типичный образ пациента с СД-2, который наблюдается в районной поликлинике:

- пол: преимущественно женский (55–82,4%) [12–15];
- возраст: пожилой (63–76 лет) [12–17];
- длительность заболевания: свыше десяти лет (в среднем 12–14 лет) [13, 14, 16];
- избыточная масса тела: высокий ИМТ ($30\text{--}34 \text{ кг/м}^2$) [13, 14, 18], ожирение (до 59,1%) [13];
- нарушения липидного профиля: дислипидемия (83–91%) [13, 16], высокие уровни липопротеинов низкой плотности ($> 3,1 \text{ ммоль/л}$) [14, 16] и триглицеридов ($2,5 \text{ ммоль/л}$) [14], повышенный уровень HbA1c (8,33–9,1%) [13, 14];

- коморбидные заболевания: высокая частота АГ (до 91%) [13, 15], большая длительность АГ (12,5–18,5 года) [13], хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) с легкими и умеренными КН (17%) [16], выраженное снижение когнитивных функций (23–25 балла по Монреальской когнитивной шкале (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)) [12, 15, 17].

Нейропротективная терапия и коррекция когнитивных нарушений цитиколином в клинических рекомендациях Минздрава России

Развитие КН у пациентов старшего возраста, как правило, связано с различными нейродегенеративными и цереброваскулярными заболеваниями, а также дисметаболическими нарушениями (энцефалопатия).

Одним из нейропротекторов с мультимодальным действием является цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин). Цитиколин – природное эндогенное соединение, промежуточный метаболит в синтезе фосфатидилхолина (одного из основных структурных компонентов клеточной мембраны) с ноотропным действием [19]. Цитиколин, обладая выраженным нейрорепаративным эффектом, стимулирует процессы нейро- и ангиогенеза.

Согласно клиническим рекомендациям «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» (2024), при сосудистых КН может быть рекомендован цитиколин, характеризующийся вазоактивными, метаболическими, антиоксидантными и ноотропными эффектами [20, 21]. В качестве мер профилактики когнитивного снижения и уменьшения риска развития деменции у лиц с сохраненными познавательными функциями или додементными КН рекомендуется мультимодальный подход с коррекцией имеющихся факторов риска (уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2). Основные факторы риска когнитивного снижения и деменции в старшем возрасте включают АГ, ожирение в среднем возрасте, СД-2 у лиц старше 65 лет.

В клинических рекомендациях назначение цитиколина предусмотрено с целью:

- первичной профилактики развития КН у пациентов старшей возрастной группы, получающих лечение по поводу АГ (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 1);
- коррекции показателей при СД-2 (уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 1);
- контроля и коррекции дислипидемии (уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 2);
- контроля и коррекции ожирения (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 1) [20, 21].

Клинические рекомендации «Токсические и метаболические поражения нервной системы» (2025) с целью улучшения когнитивных функций предусматривают назначение пациентам с ДЭ цитиколина в дозе 1000 мг в сутки в течение восьми недель. Данная рекомендация имеет уровень убедительности В, уровень достоверности доказательств – 3 [22]. На российском фармацевтическом рынке представлен отечественный лекарственный препарат Нейпилепт (цитиколин), выпускаемый в трех формах:



- 1) таблетки (500 мг), покрытые пленочной оболочкой [23];
- 2) раствор (100 мг/мл) для приема внутрь [24];
- 3) раствор для внутривенного (в/в) и внутримышечного (в/м) введения (125 и 250 мг/мл) [25].

Исследования эффективности и безопасности Нейпилепта

В исследованиях эффективность Нейпилепта оценивали у 80 пациентов в возрасте 54–72 лет с ХИГМ стадии II и гипертонической болезнью [15, 26, 27]. У 58 из них на фоне АГ диагностированы умеренные КН. С профилактической целью был рекомендован курс Нейпилепта (питьевой раствор для приема внутрь) по схеме: две недели по 1000 мг (10 мл), затем еще две недели по 500 мг (5 мл). При наличии активных когнитивных жалоб целесообразным оказался трехмесячный курс пероральных форм препарата. Пациентам со стадией III (декомпенсированной) ХИГМ был предложен интенсивный курс: две недели Нейпилепт внутривенно (капельно или струйно) по 2000 мг, затем две недели – питьевой раствор по 1000 мг (10 мл) [15, 26–29].

В открытом рандомизированном сравнительном исследовании в параллельных группах с участием 50 пациентов с ХИГМ и КН добавление Нейпилепта к стандартной терапии способствовало улучшению когнитивных функций, показателей сенсомоторных реакций, умственной работоспособности, активного внимания и уменьшению выраженности тревожно-депрессивных нарушений [30]. Пациенты были разделены на две группы: 30 человек основной группы (средний возраст – 67,3 года) получали Нейпилепт внутрь по 500 мг два раза в сутки в течение 30 дней, 20 человек контрольной (средний возраст – 62,7 года) – только базовую терапию [30]. В основной группе применение Нейпилепта ассоциировалось со статистически значимыми изменениями ($p < 0,05$) следующих показателей:

- МоСА-тест – 21,1 балла до лечения и 25,9 балла после него;
- проба Шульце (оценка темпа сенсомоторных реакций, умственной работоспособности, объема активного внимания) – 54,4 и 39,6 балла соответственно;
- шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) – 21,3 и 13,3 балла соответственно; шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HRS-D) – 15,3 и 12,1 балла соответственно.

На основании полученных результатов был сделан вывод, что прием Нейпилепта в течение 30 дней улучшает память, концентрацию внимания и уменьшает рассеянность у пациентов с ХИГМ и КН [30].

В обзорной статье представлен алгоритм нейропротекторной терапии с назначением Нейпилепта пациентам с сосудистой деменцией [31]. Нейпилепт рекомендуется назначать по схемам:

- 1) 1000–2000 мг в/м или в/в 10–14 суток, последующие курсы проводят с шестимесячным интервалом;
- 2) 500–1000 мг в сутки в течение трех месяцев, лечение продолжают шесть месяцев и более.

В исследовании с участием 55 пациентов молодого возраста с длительной функциональной астенией (около шести месяцев) и КН назначали Нейпилепт [32, 33]. Пациенты были разделены на две группы. Основную составили 40 пациентов (средний возраст – 34,4 года), контрольную – 15 (средний возраст – 34,2 года). Пациенты обеих групп получали стандартную терапию. Кроме того, в основной группе назначали

препарат цитиколинового ряда (Нейпилепт) в виде раствора для приема внутрь по 500 мг в сутки в течение 30 дней. Динамику состояния оценивали по международным шкалам: для общей оценки когнитивных функций проводили батарею лобных тестов и МоСА-тест, степень выраженности астенических проявлений определяли по шкале астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory), уровень тревоги и депрессии оценивали по HRS и HRS-D. На фоне приема Нейпилепта отмечались статистически значимые изменения показателей когнитивных функций:

- МоСА-тест: 24,1 балла до лечения и 25,9 балла после него ($p < 0,000002$);
- батарея лобных тестов: 13,9 и 16,7 балла соответственно ($p < 0,000004$).

В основной группе также зафиксированы статистически значимые изменения уровня астении (MFI-20), тревоги (HRS) и депрессии (HRS-D).

Таким образом, на фоне приема Нейпилепта в течение 30 дней отмечались уменьшение выраженности когнитивной дисфункции и астенических проявлений, повышение субъективных оценок физического и умственного функционирования [32, 33].

Анализу эффективности и безопасности разных форм (инъекционной и пероральной) препарата Нейпилепт посвящено два исследования:

1) открытое сравнительное многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препаратов Нейпилепт и Цераксон у 152 пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе (2013–2014) [34]. Терапию проводили по схеме: первые десять дней – по 1000 мг в/в два раза в сутки, следующие десять дней – по 1000 мг в/м в сутки. В ходе исследования наблюдались стойкое редуцирование неврологической и общемозговой симптоматики по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), восстановление двигательных навыков в сфере самообслуживания, повышение мобильности в повседневной жизни по шкалам Бартел (оценка степени самостоятельности человека в повседневной жизни) и Рэнкина (оценка степени инвалидизации и функциональной независимости пациента после инсульта). Установлено, что Нейпилепт по показателям эффективности терапевтически эквивалентен оригинальному цитиколину (Цераксон). Различий в профиле безопасности препаратов не зафиксировано;

2) двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Нейпилепт (раствор для приема внутрь 100 мг/мл) у 128 пациентов с КН (посттравматическими, постинсультными или на фоне хронического нарушения мозгового кровообращения) (2015–2016) [35]. Применение Нейпилепта ассоциировалось со статистически значимым улучшением когнитивных функций по сравнению с плацебо.

Заключение

Проанализировав характерный портрет пациента с СД 2-го типа, можно утверждать, что каждый фактор (нарушение липидного профиля, частое сочетание с АГ, изменение сосудистой интимы и др.) вносит свой вклад



в развитие КН с формированием ДЭ. Высокая коморбидность СД-2 с АГ, микро- и макроангиопатии, развивающиеся вследствие сочетания этих факторов, а также длительное сосуществование патологических процессов приводят к прогрессированию КН.

Нейпилепт целесообразно рекомендовать пациентам с СД-2 и КН как с лечебной, так и с профилактической целью для улучшения когнитивных функций. Выбор схемы терапии зависит от степени выраженности КН (решение о дозе и длительности приема принимает лечащий врач):

- раствор для приема внутрь по 500 мг в сутки курсом 30 дней;
- раствор для приема внутрь по 1000 мг (10 мл) в течение двух недель, затем по 500 мг (5 мл) в течение еще двух недель;

- таблетки по 500 мг два раза в сутки 30 дней;
- таблетки по 500–1000 мг в сутки три месяца;
- в/м или в/в по 1000–2000 мг 10–14 суток, последующие курсы – с шестимесячным интервалом;
- последовательное назначение: первые десять дней в/в по 1000 мг два раза в сутки, затем еще десять дней в/м по 1000 мг в сутки.

Для пациентов социально активного возраста предпочтительна удобная твердая пероральная форма выпуска – таблетки Нейпилепт (500 мг), покрытые пленочной оболочкой. При назначении препарата Нейпилепт пациентам пожилого возраста коррекции дозы не требуется. Раствор для приема внутрь (флакон 300 мл) – оптимальная форма выпуска на месяц терапии, удобная для соблюдения комплаенса (один флакон на месяц терапии). *

Литература

1. Riddle M.C., Cefalu W.T., Evans P.H., et al. Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022; 107 (1): 1–9.
2. Areosa Sastre A., Vernooij R.W., González-Colaço Harmand M., Martínez G. Effect of the treatment of type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 6 (6): CD003804.
3. Rizzo M.R., Di Meo I., Polito R., et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: focus of SGLT2 inhibitors treatment. *Pharmacol. Res.* 2022; 176: 106062.
4. Захаров В.В., Гришина Д.А., Червякова Я.И. Лечение неврологических осложнений сахарного диабета. *Поведенческая неврология.* 2024; 2: 27–34.
5. Lionetti N., Di Lago M.G., Brescia T., et al. Diabetes and brain: omics approaches to study diabetic encephalopathy. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2025; 16: 1570585.
6. Ахмеджанова Л.Т., Мандра Е.В. Диабетическая энцефалопатия: патогенетические механизмы и клинические особенности когнитивной дисфункции при сахарном диабете первого и второго типа. *Поведенческая неврология.* 2025; 2: 10–16.
7. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023; 46 (Suppl. 1): S19–S40.
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023.
9. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых». М., 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/290_2 (дата обращения: 11.06.2026).
10. Сосина В.Б., Захаров В.В., Строков И.А., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при сахарном диабете. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017; 9 (1): 90–95.
11. Janoutová J., Machaczka O., Zatloukalová A., Janout V. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A review. *Cent. Eur. J. Public Health.* 2022; 30 (3): 139–143.
12. Онучина Ю.С., Рунихина Н.К., Дудинская Е.Н. и др. Гериатрическая реабилитация у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2025; 2 (22): 251–253.
13. Первышин Н.А., Булгакова С.В., Комарова М.В., Чертищева А.А. Влияние ожирения на темп прогрессирования хронической болезни почек у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2025; 3: 79–87.
14. Сазанова Н.М., Корнева К.Г., Починка М.Г., Стронгин Л.Г. Прогностическое значение скрининговых методов диагностики периферической нейропатии и атеросклероза у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский альманах.* 2025; 3 (84): 51–62.
15. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Чеканов А.В., Баранова О.А. Индивидуальные и комбинированные антиоксидантные эффекты цитиколина и этилметилгидроксипиридина сукцината. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016; 116 (11): 78–85.
16. Калинникова Л.А., Макарова Е.В., Пластинина С.С., Андреева Д.Д. Взаимосвязь между степенью выраженности диабетической полинейропатии и наличием саркопении у пациентов с сахарным диабетом 2 типа старшей возрастной группы. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2025; 2 (22): 156–158.
17. Есин Р.Г., Хайруллин И.Х., Есин О.Р. Диабетическая энцефалопатия: современные представления и потенциальные терапевтические стратегии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121 (7): 49–54.
18. Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Предсказательные модели высокого риска развития сердечной недостаточности, атеросклеротических заболеваний и ХБП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *FOCUS Эндокринология.* 2024; 1 (5): 6–13.
19. Secades J.J., Gareri P. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Rev. Neurol.* 2022; 75 (s05): S1–S89.



20. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста». М., 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5 (дата обращения: 11.06.2026).
21. 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.
22. Клинические рекомендации «Токсические и метаболические поражения нервной системы». М., 2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/998_1 (дата обращения: 11.06.2026).
23. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХ/ЛП) Нейпилепт, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ЛП-N=(001196)-(РГ-RU) от 15.12.2023. URL: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC (дата обращения: 11.06.2026).
24. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХ/ЛП) Нейпилепт, 100 мг/мл, раствор для приема внутрь. ЛП-N=(002405)-(РГ-RU) от 25.05.2023. URL: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC (дата обращения: 11.06.2026).
25. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХ/ЛП) Нейпилепт, 125 мг/мл и 250 мг/мл, раствор для внутривенного и внутримышечного введения. ЛП-N=(001613)-(РГ-RU) от 10.08.2023. URL: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC (дата обращения: 11.06.2026).
26. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Чеканов А.В. и др. Изучение мембранопротективного и антиоксидантного потенциалов цитиколина и этилметилгидроксипиридина при комбинированном применении. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019; 1 (75): 74–80.
27. Соловьева Э.Ю., Амелина И.П. Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению. Медицинский совет. 2020; 2: 16–24.
28. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Чеканов А.В. и др. Исследование мембранопротективного потенциала комбинации препаратов 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и цитиколина. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118 (1): 18–22.
29. Соловьева Э.Ю., Филатова И.П. Эффективное управление когнитивными нарушениями у пациента с хронической ишемией головного мозга. Нервные болезни. 2024; 2: 75–84.
30. Шутеева Т.В. Возможности лечения когнитивно-эмоциональных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019; 1 (75): 70–73.
31. Максимова М.Ю., Пирадов М.А. Когнитивные нарушения и деменция сосудистого генеза. РМЖ. 2017; 25 (14): 1000–1004.
32. Шутеева Т.В. Применение нейпилепта для коррекции проявлений астенического синдрома. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118 (2): 81–84.
33. Шутеева Т.В. Функциональная астения у пациентов молодого возраста: современные способы коррекции. РМЖ. 2018; 26 (4–2): 80–84.
34. URL: <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrail/5040> (дата обращения: 11.06.2026).
35. URL: <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrail/3748> (дата обращения: 11.06.2026).

The Possibility Using Neipilept of Correcting Cognitive Disorders in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

O.A. Shavlovskaya, PhD, Prof.

International University of Restorative Medicine, Moscow

Contact person: Olga A. Shavlovskaya, shavlovskaya@1msmu.ru

One of the frequent neurological complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is diabetic encephalopathy (DE), which is accompanied by cognitive impairment (CI). The pathogenetic mechanisms of DE include chronic hyperglycemia, recurrent hypoglycemic episodes, insulin resistance, as well as micro- and macroangiopathy. An analysis of the typical patient profile with T2DM shows that each of the risk factors (female sex – up to 70% of cases, elderly age over 65 years, presence of arterial hypertension (AH), changes in the vascular intima, lipid profile disorders, hyperglycemia, etc.) contributes to the development of CI and DE.

The high comorbidity of T2DM and AH (up to 90%) leads to micro- and macroangiopathy, and the frequent and long-term coexistence of these pathological processes contributes to the progression of CI. The main causes of CI in the elderly are cerebrovascular diseases, against the background of which CI develops.

Neuroprotective therapy with the domestic drug Neipilept (citicoline) may be recommended for patients with T2DM and CI for both therapeutic and prophylactic purposes to improve cognitive functions. The dosage regimen of Neipilept depends on the severity of CI and includes the following schedules:

- oral solution 500 mg per day for a course of 30 days;
- oral solution 1000 mg (10 ml) for two weeks, then 500 mg (5 ml) for another two weeks;
- tablets 500 mg twice daily for 30 days;
- tablets 500–1000 mg per day for three months;
- intramuscularly (IM) or intravenously (IV) 1000–2000 mg for a course of 10–14 days; subsequent courses are given at a six-month interval;
- sequential administration: first ten days – IV 1000 mg twice daily, then another ten days – IM 1000 mg per day.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic encephalopathy, cognitive impairment, citicoline, Neipilept

НЕЙПИЛЕПТ®

ЦИТИКОЛИН

**Нейропротектор широкого* действия
для терапии когнитивных, двигательных
и чувствительных расстройств,
связанных с ишемией
и дегенерацией головного мозга¹**

- Терапевтически эквивалентен оригинатору^{2, 3}
- Выпускается в трёх лекарственных формах⁴
- Удобен в подборе индивидуальной суточной дозы¹

НОВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

РУ ЛП-№(001196)-(PT-RU)



Таблетки
500 мг № 30

РУ ЛП-№(001613)-(PT-RU)



Раствор для в/в и в/м
инъекций
125 мг/мл 4 мл № 5,
250 мг/мл 4 мл № 5

РУ ЛП-№(002405)-(PT-RU)



Раствор для
приёма внутрь 100 мг/мл
флакон 100 мл
и 300 мл

**Биодоступность таблеток сопоставима
с в/в инъекциями – возможность
замены способа введения Нейпилепта®
без снижения эффективности¹**

*Обладает широким спектром действия – способствует восстановлению повреждённых мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствует избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. В остром периоде инсульта цитиколлин уменьшает объём поражения ткани головного мозга, улучшает холинергическую передачу¹.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Нейпилепт® таблетки 500 мг, раствор для приёма внутрь 100 мг/мл, раствор для в/в и в/м инъекций 125 мг/мл 4 мл, 250 мг/мл 4 мл. URL: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>. 2. Открытое сравнительное многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препаратов Нейпилепт® и Цераксон у больных в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе. URL: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrail/3748>. 3. Соловьёва Э.Ю. Лечение когнитивных расстройств у больных хронической ишемией мозга. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Неврология и ревматология): 7–12. 4. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%9D%D0%B5%D0%B9%D0%BF%D0%B8%D0%BB%D0%B5%D0%BF%D1%82&m=TradeName>.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.



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

Подробнее
о препарате Нейпилепт®

iClinic



Реклама



Сломанный навигатор после бури: от патофизиологии к клиническим исходам черепно-мозговой травмы

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается одной из ключевых медико-социальных проблем современности ввиду высокой распространенности, значительного уровня инвалидизации и смертности. На симпозиуме, организованном в рамках XVIII Международного конгресса «Нейрореабилитация-2026» (Москва, 8 июня 2026 г.), эксперты рассмотрели актуальные вопросы лечения и реабилитации пациентов с ЧМТ, сделав акцент на медикаментозной нейротекции.

Персонализированные подходы к ведению пациентов с черепно-мозговой травмой в остром периоде

Открывая симпозиум, Александр Эрнестович ТАЛЫПОВ, ведущий научный сотрудник, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», профессор кафедры фундаментальной нейрохирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., охарактеризовал черепно-мозговую травму (ЧМТ) как скрытую эпидемию XXI в., подчеркнув недостаточную изученность ее истинных масштабов. Так, в Европе ежегодно госпитализируется около 1,5 млн пациентов с ЧМТ, около 58 тыс. из них умирают. Расчетные показатели составляют 287 случаев госпитализации и 12 летальных исходов на 100 тыс. населения при общей встречаемости до 790 случаев¹.

В России распространенность ЧМТ варьируется от 1,6 до 7,2 на 1000 населения в год, что соответствует 20–60% общего числа госпитализированных в нейрохирургические стационары. Общая летальность достигает 1,5–3,5%, а при тяжелых формах – 25–30%. Ежегодно в стране выполняется свыше 22 тыс. хирургических вмешательств по поводу ЧМТ (в среднем 17 операций на 100 тыс. населения).

Исход лечения во многом зависит от степени угнетения сознания при госпитализации. По данным за 2023 г., более 48% оперированных пациентов были госпитализированы в состоянии сопора или комы и лишь 20% – в ясном сознании. Средний возраст оперированных составляет 49,3 года в стране и 50,5 года в Москве. Почти в половине случаев хирургическое лечение завершается летальным исходом: смертность среди пациентов, поступивших в стационар в состоянии сопора или комы, достигает 80%, среди

больных с сохраненным сознанием – 26,8%.

Анализ структуры ЧМТ, по данным Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (2005–2024), демонстрирует значительное сокращение доли легких травм с 60 до 10–15% за последние 20 лет. По мнению профессора А.Э. Талыпова, это связано с тем, что пациенты с легкой степенью тяжести все реже обращаются за специализированной помощью. К тому же, согласно клиническим рекомендациям «Сотрясение головного мозга» Минздрава России (2025), такие больные могут получать лечение амбулаторно. При этом в Москве в 2025 г. из 25 424 случаев с нейрохирургической патологией 5372 случая пришлось на ЧМТ (преимущественно тяжелой степени), тогда как расчетное число пострадавших в столице должно достигать 60 тыс., а в России – 750 тыс.

Исходя из современной концепции патогенеза, ЧМТ рассматривается как динамический процесс, в котором первичное механическое повреждение запускает каскад вторичных

¹ Maas A.I.R., Menon D.K., Manley G.T., et al. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2022; 21 (11): 1004–1060.



XVIII Международный конгресс «Нейрореабилитация-2026»

реакций, определяющих прогноз заболевания². Ключевыми звеньями являются:

- массивное высвобождение глутамата с развитием эксайтотоксичности;
- избыточное поступление кальция в клетки, митохондриальная дисфункция и энергетический кризис;
- активация апоптоза и нарушение функций нейронов;
- выраженная нейровоспалительная реакция с активацией микроглии и лейкоцитов;
- повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и формирование вазогенного отека.

Нарастание отека и объемных внутричерепных гематом ведет к повышению внутричерепного давления (ВЧД), снижению церебрального перфузионного давления и усугублению ишемического повреждения. На исход заболевания влияют пол, возраст, характер и объем повреждения, вид гематомы, генетические факторы, срок после травмы, нарушения регуляции кровотока, гипоксемия и артериальная гипотензия. Выделяют три временные фазы процесса:

- 1) раннюю (первые 24 часа): прямое повреждение, ишемический каскад, снижение церебрального кровотока, нарушение ауторегуляции, эксайтотоксичность, первичное повышение ВЧД;
- 2) промежуточную (несколько суток): нейровоспаление, отек мозга, вторичное повышение ВЧД;
- 3) позднюю (недели – месяцы): повышенная судорожная готовность, эпилептогенез, синаптическая реорганизация.

Высокая гетерогенность ЧМТ (вариабельность механизма травмы, индивидуальные биохимические

особенности) делает невозможным применение универсальной тактики (one-size-fits-all). Как следствие – неадекватная оценка рисков, неоптимальное использование ресурсов и ухудшение исходов. Лечение тяжелой формы ЧМТ должно быть индивидуальным, патогенетически обоснованным и дифференцированным в зависимости от фазы процесса. Первым этапом персонализированного подхода является углубленная диагностика, включающая как стандартные методы – компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), так и современные технологии: КТ-перфузию, диффузионную и диффузно-тензорную МРТ, протонную МР-спектроскопию. Значимым достижением стало внедрение мультимодального нейромониторинга, позволяющего в режиме реального времени оценивать церебральную ауторегуляцию, оксигенацию тканей и метаболические изменения, в том числе с помощью микродиализа. Дополнительно используются метод регистрации изменения параметров электроэнцефалограммы и онлайн-исследование мозгового кровотока для оценки ангиоспазма. В ближайшей перспективе ожидается внедрение биомаркеров.

На основании интеграции полученных данных формируется стратегия, включающая хирургическое вмешательство (наружную или внутреннюю декомпрессию мозга) и консервативную терапию.

Оперативное вмешательство осуществляет нейрохирург, консервативное лечение – нейрореаниматолог или невролог.

Первым этапом хирургического лечения травматических повреждений мозга считается декомпрессия мозга (наружная

и внутренняя). При наружной декомпрессии обычно используют метод декомпрессионной трепанации черепа. При внутренней декомпрессии применяют резекцию височной доли, люмбальный, вентрикулярный и цистернальный дренаж.

Необходимо отметить, что постконтузионный синдром, который не всегда имеет четкий анатомический субстрат, развивается почти у 80% пострадавших с легкой или среднетяжелой формами ЧМТ. Показано, что у 66% пациентов с легкой формой ЧМТ (15 баллов по шкале комы Глазго, без травматических повреждений на КТ) даже через шесть месяцев отмечается неполное восстановление³.

Таким образом, в ранней и промежуточной фазах ЧМТ критически важны профилактика и коррекция вторичных ишемических повреждений с использованием цитопротективных средств. Необходимо своевременное назначение лекарственного средства или рациональной комбинации препаратов с оптимальным выбором способа их введения и длительности использования. По мнению эксперта, при ЧМТ обосновано применение средств с широким спектром действия, прежде всего нейропротективных и нейротрофических, а также заместительной, в том числе холинергической, терапии.

«Церебролизин демонстрирует множество эффектов, воздействуя одновременно на несколько звеньев патологического каскада. Препарат оказывает антиапоптотическое, противовоспалительное, антиоксидантное, нейропластическое и нейрорегенеративное действие, а также способствует поддержанию целостности ГЭБ», – резюмировал профессор А.Э. Талыпов.

² Chesnut R.M., Marshall L.F., Klauber M.R., et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. J. Trauma. 1993; 34 (2): 216–222.

³ Madhok D.Y., Rodriguez R.M., Barber J., et al. Outcomes in patients with mild traumatic brain injury without acute intracranial traumatic injury. JAMA Netw. Open. 2022; 5 (8): e2223245.

**Возможности цитопротективной терапии при повреждении головного мозга в остром периоде**

Как отметила Дина Рустемовна ХАСАНОВА, главный внештатный невролог Минздрава России по Приволжскому федеральному округу, профессор кафедры неврологии Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., в современной неврологии наблюдается эволюция терминологии. Пример тому – трансформация термина «нейропротекция» в более широкое понятие «цитопротекция»⁴.

Острые повреждения головного мозга – ишемические, геморрагические или травматические – остаются ведущей причиной смерти и стойкой инвалидизации в мире. Ишемический инсульт (ИИ), ЧМТ и нетравматическое внутримозговое кровоизлияние имеют ряд общих механизмов вторичного повреждения: эксайтотоксичность, окислительный стресс, нейровоспаление и нарушение целостности ГЭБ. Именно эти механизмы долгое время находились в фокусе внимания при разработке нейропротективных стратегий.

Вместе с тем каждое из перечисленных состояний характеризуется уникальными патофизиологическими особенностями, временными профилями и молекулярными маркерами, что требует разработки специфических подходов к нейропротекции. В этом аспекте ключевыми направлениями являются:

- при ИИ – сочетание реперфузионной терапии (РТ) и цитопротекции;
- при ЧМТ – декомпрессия, контроль ВЧД и цитопротекция;

- при геморрагическом инсульте – контроль артериального давления и гемостатическая терапия.

В эру РТ при остром ишемическом инсульте (ОИИ) формируется обновленная концепция цитопротекции. Она базируется на понимании, что ишемический каскад имеет как пространственные, так и временные аспекты, а его отдельные звенья могут служить мишенями для цитопротективного вмешательства. В настоящее время цитопротективные подходы переживают ренессанс как потенциальные стратегии, способные усилить эффект реканализации⁵.

Парадигма РТ также претерпела изменения. Если ранее золотое терапевтическое окно для внутривенного тромболизиса (ВВ ТЛТ) ограничивалось четырьмя с половиной часами, а для эндоваскулярных вмешательств – шестью, то сегодня этот временной коридор расширен до 24 часов. Кроме того, пересмотрены критерии отбора пациентов по возрасту, тяжести состояния и размеру очага поражения. Подобное расширение показаний к РТ требует использования продвинутых методов нейровизуализации, включая перфузионные техники для визуализации ишемической полутени (пенумбры) и ядра инфаркта. Однако расширение критериев РТ сопряжено с повышением риска реперфузионного повреждения. Парадокс заключается в том, что восстановление кровотока, необходимое для спасения ткани, само по себе способно запускать каскад вторичных повреждений. В связи

с этим возникает необходимость оптимизации эффективности и безопасности РТ⁶.

Реперфузионные осложнения многообразны и включают:

- раннее неврологическое ухудшение с нарастанием отека мозга;
- геморрагическую трансформацию (ГТ);
- феномен no-reflow (нарушение перфузии на уровне микроциркуляторного русла);
- синдром церебральной гиперперфузии вследствие потери ауторегуляции;
- люксорную перфузию – избыточный кровоток в некротизированной ткани без функционального восстановления⁷.

Установлена четкая взаимосвязь времени реперфузии и риска ГТ. Наибольшую опасность представляют ранние ГТ, ассоциированные с активацией матриксных металлопротеиназ (ММП), прежде всего ММП-9 и ММП-2. Более поздняя, отсроченная ГТ связана с активацией мозговых протеаз, нейровоспалением и ремоделированием сосудов.

В клинической практике существует несколько шкал для прогнозирования ГТ, однако международную валидацию прошли лишь три: HAT (Hemorrhage After Thrombolysis), SEDAN (Sugar, Early infarct signs, Dense cerebral artery sign, Age, NIHSS) и HTI (Hemorrhagic Transformation Index). Эксперт акцентировала внимание именно на шкале HTI, которая включает оценку по ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score), NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), наличие гипертензивного симптома средней мозговой артерии (СМА) и фибрилляции предсердий на электрокардиограмме (диапазон 0–8 баллов). Данный

⁴ Siddiqi A.Z., Kashani N., Dmytriw A.A., et al. Cytoprotective agents in stroke: still uncertainty in the next frontier. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2024; 33 (9): 107860.

⁵ Boltze J., Fisher M. Cytoprotection concepts for ischemic stroke in the recanalization era. Adv. Sci. (Weinh.). 2026; 13 (18): e17043.

⁶ Saladeen M.A., Bello N., Danraka R.N., Ammani M.L. Understanding the pathophysiology of ischemic stroke: the basis of current therapies and opportunity for new ones. Biomolecules. 2024; 14 (3): 305.

⁷ Guo P., Li H., Zhang X., et al. Matrix metalloproteinase-9 in hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke (review). Mol. Med. Rep. 2025; 32 (2): 225.



XVIII Международный конгресс «Нейрореабилитация-2026»

инструмент позволяет эффективно стратифицировать риск развития любой ГТ у пациентов с ИИ в бассейне СМА⁸.

Главной стратегией остается сочетание РТ и мультимодальной цитопротекции, направленной на сохранение ГЭБ и пенумбры, предотвращение реперфузионного повреждения, синдрома по-rewflow и ГТ⁹. Важнейшим шагом на пути к разработке таргетных методов терапии является определение факторов, лежащих в основе гетерогенности ГЭБ.

Прогресс в понимании патофизиологии инсульта и внедрение современных методов визуализации открыли новые возможности для изучения цитопротекции. Клинические испытания демонстрируют эффективность воздействия на различные звенья патогенеза: неринитида – на эксайтотоксичность, АрTOLL – на эндотелий, эдаравона – на окислительный стресс.

Показано, что одной из причин неудачной реканализации при РТ является расхождение между ангиографически подтвержденным открытием сосуда и восстановлением перфузии на тканевом уровне. Эти данные позволяют рассматривать инсульт не только как проблему восстановления проходимости артерий, но и как воспалительное заболевание, при котором исход определяют биология тромба, состояние

микроциркуляции и воспалительное повреждение¹⁰.

Согласно метаанализу 70 рандомизированных клинических исследований, комбинированная терапия нейропротективными агентами (эдаравон, мочевая кислота, церебролизин) и РТ обеспечивает лучшие исходы у пациентов с ОИИ¹¹. В этих исследованиях Церебролизин продемонстрировал самый низкий уровень побочных эффектов благодаря благоприятному профилю безопасности.

В настоящее время Церебролизин считается одним из наиболее изученных мультимодальных цитопротекторов, обладающих механизмами прямой защиты, стимуляции нейропластичности, нейрогенеза и ангиогенеза^{12–15}. Препарат содержит низкомолекулярные нейропептиды и аминокислоты, аналогичные эндогенным нейротрофическим факторам, что способствует поддержанию целостности ГЭБ. С учетом ключевой роли ГЭБ в патофизиологии ГТ это свойство приобретает особое значение. В экспериментах на моделях человеческих церебральных эндотелиальных клеток показана способность Церебролизина защищать ГЭБ¹².

В проспективном рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с активным контролем CERENETIS оценивали эффективность и безопасность

применения Церебролизина в дозе 30 мл/сут в течение 14 дней у пациентов с ИИ, получавших ВВ ТЛТ. Пациенты были рандомизированы на две группы – основную (n=126) и группу сравнения (n = 215). Пациентам основной группы одновременно с ТЛТ назначали Церебролизин 30 мл один раз в сутки. В группе сравнения препарат не применялся. Первичными конечными точками служили частота любой ГТ и симптомной ГТ (по критериям ECASS III), подтвержденных контрольными КТ-исследованиями через 24 часа, на 7-е и 14-е сутки. Вторичными конечными точками стали функциональный исход и безопасность терапии. Дополнительно цитопротективные эффекты Церебролизина оценивали с помощью продвинутой нейровизуализации. Применение Церебролизина в комбинации с ВВ ТЛТ продемонстрировало достоверное снижение риска:

- любой ГТ – на 40%;
- симптомной ГТ – на 70%.

Шкала НТИ показала наилучшую стратификацию риска. Наиболее выраженный эффект от терапии Церебролизином отмечался у пациентов с высоким исходным риском ГТ (≥ 4 баллов по НТИ)¹⁶. На основании этих данных применение Церебролизина 30 мл внутривенно было включено в клинические рекомендации 2024 г. для снижения риска ГТ ишемического

⁸ Kalinin M.N., Khasanova D.R., Ibatullin M.M. The hemorrhagic transformation index score: a prediction tool in middle cerebral artery ischemic stroke. BMC Neurol. 2017; 17 (1): 177.

⁹ Pérez-Mato M., López-Arias E., Bugallo-Casal A., et al. New perspectives in neuroprotection for ischemic stroke. Neuroscience. 2024; 550: 30–42.

¹⁰ Pensato U., Henry T., Demchuk A.M., Caligiuri G. Thromboinflammation in acute stroke: from pathophysiological challenges to emerging therapeutic opportunities. Stroke. 2026; 57 (7): 1885–1895.

¹¹ Wang Y., Li M., Jiang Y., et al. Comparative efficacy of neuroprotective agents for improving neurological function and prognosis in acute ischemic stroke: a network meta-analysis. Front. Neurosci. 2025; 18: 1530987.

¹² Teng H., Li C., Zhang Y., et al. Therapeutic effect of Cerebrolysin on reducing impaired cerebral endothelial cell permeability. Neuroreport. 2021; 32 (5): 359–366.

¹³ Zhang Y., Chopp M., Meng Y., et al. Improvement in functional recovery with administration of Cerebrolysin after experimental closed head injury. J. Neurosurg. 2013; 118 (6): 1343–1355.

¹⁴ Tatebayashi Y., Lee M.H., Li L., et al. The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2003; 105 (3): 225–232.

¹⁵ Rockenstein E., Adame A., Mante M., et al. The neuroprotective effects of Cerebrolysin in a transgenic model of Alzheimer's disease are associated with improved behavioral performance. J. Neural. Transm. (Vienna). 2003; 110 (11): 1313–1327.

¹⁶ Kalinin M.N., Khasanova D.R. Heterogeneous treatment effects of Cerebrolysin as an early add-on to reperfusion therapy: post hoc analysis of the CERENETIS trial. Front. Pharmacol. 2024; 14: 1288718.



очага у пациентов с ИИ одновременно с РТ или сразу после нее.

В ходе комбинированного ретроспективного анализа исследования CERENETIS оценивали влияние Церебролизина на динамику риска ГТ и определяли безопасные сроки возобновления антикоагулянтной терапии. Установлено, что Церебролизин сохраняет защитный эффект, не увеличивает риск ГТ и позволяет безопасно инициировать/возобновлять терапию прямыми оральными антикоагулянтами на один-два дня раньше у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском по шкале НТИ.

Сегодня целью цитопротекции является не только защита ГЭБ, но и уменьшение повреждения в зоне гипоперфузии. Основные усилия должны быть сосредоточены на сохранении тканей пенумбры и замедлении роста ядра инфаркта с целью усиления эффекта РТ¹⁷. Объем инфаркта служит биологически и клинически значимым суррогатным маркером для оценки лечебного эффекта цитопротекции. В связи с этим для определения

интенсивности роста ядра инфаркта и глубины повреждений при ОИИ необходимо применять методы продвинутой нейровизуализации, например измеряемый коэффициент диффузии. Прогностическим биомаркером роста зоны инфаркта считается коэффициент интенсивности гипоперфузии.

Субанализ исследования CERENETIS был посвящен оценке влияния Церебролизина на микроструктурную целостность мозговой ткани и проницаемость ГЭБ у пациентов с ИИ с использованием диффузионно-тензорной визуализации и перфузионной КТ. Показано, что на 14-й день в группе Церебролизина наблюдались уменьшение глубины повреждения вещества мозга, снижение проницаемости ГЭБ и значимое сокращение объема инфаркта. Важно, что у пациентов с неблагоприятным церебральным преморбидом Церебролизин также сохранял защитный эффект и снижал частоту ГТ¹⁸.

На основании этих данных можно утверждать, что применение Церебролизина способствует

сохранению структуры мозга, уменьшению объема поражения и стабилизации проницаемости ГЭБ у пациентов после ВВ ТЛТ, в том числе при исходно отягощенном преморбидном фоне.

Результаты исследования CERENETIS подтверждены данными реальной клинической практики – регистром C-REGS. В исследовании C-REGS-2 Церебролизин продемонстрировал эффективность и безопасность при лечении умеренного ОИИ в реальной практике, в том числе на фоне ТЛТ¹⁹.

Результаты других исследований подтвердили благоприятное влияние Церебролизина в качестве дополнительной терапии на снижение частоты ГТ, общий исход у пациентов с тяжелым ОИИ после безрезультатной эндоваскулярной реперфузии, а также на функциональное состояние пациентов с кардиоэмболическим ОИИ после механической тромбэктомии.

Таким образом, Церебролизин демонстрирует многообещающие результаты как эффективное цитопротективное средство в комплексном лечении инсульта^{20, 21}.

Черепно-мозговая травма и ее последствия

По данным, представленным Игорем Вячеславовичем ЛИТВИНЕНКО, начальником кафедры и клиники нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, главным неврологом Минобороны России, профессором, д.м.н., ежегодно

в мире около 69 млн человек переносят ЧМТ. Актуальность проблемы обусловлена прежде всего высокой частотой инвалидизации. Даже при легкой форме ЧМТ каждый десятый пострадавший становится инвалидом, при тяжелой – инвалидность наступает в 100%

случаев. Ежегодно ряды инвалидов пополняют 90 тыс. человек, из них 2500 остаются в вегетативном состоянии, а более четверти не могут вернуться к трудовой деятельности или учебе в течение года после травмы²².

Формирование последствий ЧМТ начинается уже в остром периоде. Именно в это время инициируется ряд патологических процессов,

¹⁷ Savitz S.I., Samaniego E.A., Liebeskind D.S., Boltz J. Updated priorities for cerebroprotection trials. *Stroke*. 2026; 57 (3): 829–836.

¹⁸ Калинин М.Н., Хасанова Д.Р. Церебролизин в сочетании с реперфузионной терапией при ишемическом инсульте: проспективный анализ данных мультимодальной нейровизуализации в исследовании CERENETIS. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025; 125 (6): 84–98.

¹⁹ Vosko M.R., Sanak D., Do Y., et al. C-REGS2 – a multinational, high-quality comparative effectiveness study of Cerebrolysin in moderate acute ischemic stroke. *Int. J. Stroke*. 2025; 20 (9): 1060–1070.

²⁰ Staszewski J., Dębiec A., Strilciuc S., et al. Efficacy of Cerebrolysin treatment as an add-on therapy to mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusion in anterior circulation: results of a 3-month follow-up of a prospective, open label, single-center study. *Transl. Stroke Res*. 2025; 16 (6): 1931–1946.

²¹ Afridi A., Sajjad F., Arshad A., et al. Efficacy and safety of Cerebrolysin as an adjunct to mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Brain Behav*. 2026; 16 (3): e71252.

²² Singh R., Choudhri K., Sinha S., et al. Global outcome after traumatic brain injury in a prospective cohort. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2019; 186: 105526.



XVIII Международный конгресс «Нейрореабилитация-2026»

ассоциированных с нейродегенерацией: нейровоспаление, нарушение плотности межклеточных контактов и проницаемости ГЭБ, митохондриальная дисфункция и последующее накопление aberrантных белков, в частности бета-амилоида и тау-белка.

Эксперт напомнил основные периоды течения травматической болезни:

- острый – от двух до десяти недель;
- промежуточный (при тяжелой форме ЧМТ) – до шести месяцев;
- отдаленный (при клиническом выздоровлении) – до двух лет.

Последствия ЧМТ проявляются в виде различных посттравматических неврологических синдромов: астенического, церебрально-очагового, эпилептического, психоорганического (психопатологического), вегетососудистой дистонии, ликвородинамических и когнитивных нарушений.

В крупном проспективном исследовании анализировали долгосрочные последствия ЧМТ для когнитивной сферы в позднем возрасте²³. В анализ были включены 15 764 пациента 50–90 лет, перенесших ЧМТ различной степени тяжести в молодом или среднем возрасте (в среднем через $29,6 \pm 20$ лет после травмы). Участники исследования проходили ежегодное когнитивное тестирование в течение четырех лет с оценкой оперативной памяти, внимания, скорости обработки информации и регуляторных функций. Треть участников (36,3%) сообщили как минимум об одной легкой ЧМТ, 510 (3,2%) – по крайней мере об одной умеренно тяжелой ЧМТ, а 23,5% перенесли удар по голове

без диагностированной ЧМТ. Контрольную группу составили 5818 (32,9%) человек, отрицавших травмы головы в анамнезе.

Анализ показал, что умеренно тяжелой ЧМТ ассоциирована со значительным ухудшением внимания, регуляторных функций и скорости обработки информации, что подтверждает влияние тяжести травмы на риск последующих когнитивных нарушений. У пациентов, перенесших четыре и более легких ЧМТ, выявлены худшие результаты по вниманию ($p < 0,001$), скорости обработки информации ($p = 0,009$) и оперативной памяти ($p = 0,036$). Регуляторные функции значимо нарушались уже после трех легких ЧМТ²³. Следовательно, повторные травмы способны запускать патологический процесс, приводящий к стойкому когнитивному дефициту.

Сегодня дисфункция лимфатической системы рассматривается как одна из причин ряда нейродегенеративных заболеваний. Оценка ее изменений после легкой ЧМТ методом DTI-ALPS и с помощью анализа периваскулярных пространств показала, что дисфункция лимфатической системы определяет выраженность симптоматики и развитие когнитивных нарушений, а также коррелирует с расстройствами сна и может служить их предиктором²⁴.

В одном из исследований оценивали отложение бета-амилоида у пациентов после умеренно тяжелой ЧМТ (от 11 месяцев до 17 лет), пациентов с болезнью Альцгеймера и здоровых добровольцев. У пациентов с умеренно тяжелой ЧМТ установлено значимое накопление амилоида в различных отделах мозга по сравнению с пациентами

контрольной группы. При этом в группе пациентов с ЧМТ накопление в неокортикальных областях было ниже, чем в группе пациентов с болезнью Альцгеймера, но возрастало в мозжечке, что предполагает наличие патогенетической связи между травмой и нейропатологическими основами деменции²⁵.

В проспективном исследовании отмечалось раннее накопление бета-амилоида по данным позитронно-эмиссионной томографии у военных инструкторов, подвергшихся воздействию взрывной волны без явных клинических признаков ЧМТ. Через пять месяцев избыточное накопление амилоида выявлялось в инферомедиальной лобной доле, прекунеусе, передней поясной извилине и верхней теменной дольке. Кроме того, у пациентов с когнитивными нарушениями после ЧМТ отмечалась холинергическая гиподисфункция коры головного мозга. Исследование показало значительное снижение активности холинергической нейромедиаторной системы в большинстве корковых зон у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной ($p = 0,004$)²⁶.

Воздействие взрывной волны поражает слуховой проход с развитием акубаротравмы. Сенсоневральная тугоухость развивается у 50% пострадавших: в 34% случаев потеря слуха односторонняя, в 25% – двусторонняя. Такие повреждения сопровождаются нарушением деятельности многих смежных сенсорных систем.

Акубаротравма существенно влияет на системы контроля равновесия в остром периоде взрывной ЧМТ. До 50% пациентов

²³ Lennon M.J., Brooker H., Creese B., et al. Lifetime traumatic brain injury and cognitive domain deficits in late life: the PROTECT-TBI cohort study. *J. Neurotrauma*. 2023; 40 (13–14): 1423–1435.

²⁴ Zhuo J., Raghavan P., Li J., et al. Longitudinal assessment of glymphatic changes following mild traumatic brain injury: insights from perivascular space burden and DTI-ALPS imaging. *Front. Neurol*. 2024; 15: 1443496.

²⁵ Scott G., Ramakrishnasingh A.F., Edison P., et al. Amyloid pathology and axonal injury after brain trauma. *Neurology*. 2016; 86 (9): 821–828.

²⁶ Östberg A., Virta J., Rinne J.O., et al. Cholinergic dysfunction after traumatic brain injury: preliminary findings from a PET study. *Neurology*. 2011; 76 (12): 1046–1050.



с диффузной травмой испытывают головокружение, нарушение равновесия и шум в ушах. Сенсорная деафферентация усугубляет нарушение когнитивных задач (поиск, планирование), целостность смысловых сетей, память и устойчивость внимания.

К ключевым факторам повреждения мозга при взрывной ЧМТ относят повышение ВЧД и смещение мозга относительно черепа. Общей чертой является диффузное аксональное повреждение, которое непосредственно приводит к когнитивным нарушениям, отражая степень поражения белого вещества. Диагностика мульти-сенсорной деафферентации должна быть комплексной и включать стабиллометрию, исследование вестибулярных и зрительных потенциалов.

В схеме комплексной реабилитации пациентов с ЧМТ и ее последствиями важное место занимает медикаментозная терапия, прежде всего нейротрофическая и нейрометаболическая. Именно таким действием характеризуется Церебролизин, который проявляет свойства нейротрофических факторов. Его биологически активные пептиды способствуют активизации саногенетических механизмов и повышению репаративного потенциала, а оптимальный аминокислотный состав обеспечивает мозг пластическим материалом²⁷⁻²⁹.

Установлено, что пептиды Церебролизина действуют подобно фактору роста нервов, энкефалинам, орексину и галанину³⁰.

В экспериментальных работах показано, что Церебролизин стимулирует нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа и активирует механизмы самовосстановления после ишемии или травмы^{31, 32}. Важным компонентом его патогенетического эффекта является способность снижать уровень воспалительных и прокоагулянтных белков (HMGB1, фактор некроза опухоли альфа, p65), уменьшать проницаемость ГЭБ и увеличивать количество плотных контактов (окклюдин, клаудин-5, ZO-1), способствуя восстановлению барьерной функции³³.

В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с повторными курсами Церебролизина при средней и тяжелой формах ЧМТ препарат имел преимущество перед плацебо в достижении благоприятных исходов³⁴. Согласно метаанализу двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, Церебролизин демонстрирует высокую эффективность при тяжелой форме ЧМТ, значимо повышая шансы пациентов на выживание (выживаемость в группе терапии в два раза выше, чем в контрольной). Препарат также

положительно влияет на когнитивные функции и уровень депрессии. Подтвержден хороший профиль безопасности: в группе Церебролизина нежелательных явлений в два раза меньше, чем в контрольной³⁵.

Церебролизин способствует улучшению результатов в раннем периоде ЧМТ: уже на десятый день отмечается значимое преимущество перед плацебо по шести из семи шкал оценки исходов. Даже однократный курс раннего лечения демонстрирует умеренное преимущество перед плацебо на 30-е сутки³⁴.

Суточная доза Церебролизина при ЧМТ составляет 10–50 мл, курс лечения – 10–20 дней. В остром периоде рекомендуется введение 30–50 мл, в промежуточном и отдаленном периодах, а также на этапе реабилитации – 10–20 мл двумя-тремя курсами в год²⁹.

Завершая выступление, профессор И.В. Литвиненко сформулировал главные задачи фармакотерапии в остром периоде ЧМТ и при ее последствиях:

- нормализация проницаемости ГЭБ;
- устранение гипоксии;
- восстановление функции митохондрий;
- обеспечение нейротрофическими факторами;
- подавление хронического нейровоспаления.

²⁷ Читаева Г.Е., Никифорова А.Н., Сапон Н.А. Общепринятые и новые аспекты применения препарата Церебролизин. УНЖ. 2005; 3: 123–131.

²⁸ Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата церебролизин при ишемии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуск 2014; 114 (3–2): 43–50.

²⁹ ОХЛП лекарственного препарата Церебролизин®, РУ ЛП-№(009552)-(РГ-РУ) от 02.04.2025.

³⁰ Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. Пептидный состав церебролизина как основа молекулярных механизмов действия и клинической эффективности препарата. Фармакотерапия в неврологии. 2014; 2: 27–36.

³¹ Tatebayashi Y., Lee M.H., Li L., et al. The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2003; 105 (3): 225–232.

³² Rockenstein E., Mante M., Adame A., et al. Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2007; 113 (3): 265–275.

³³ Teng H., Li C., Zhang Y., et al. Therapeutic effect of Cerebrolysin on reducing impaired cerebral endothelial cell permeability. Neuroreport. 2021; 32 (5): 359–366.

³⁴ Muresanu D.F., Florian S., Hömberg V., et al. Efficacy and safety of cerebrolysin in neurorecovery after moderate-severe traumatic brain injury: results from the CAPTAIN II trial. Neurol. Sci. 2020; 41 (5): 1171–1181.

³⁵ Vester J.C., Buzoianu A.D., Florian S.I., et al. Cerebrolysin after moderate to severe traumatic brain injury: prospective meta-analysis of the CAPTAIN trial series. Neurol. Sci. 2021; 42 (11): 4531–4541.



XVIII Международный конгресс «Нейрореабилитация-2026»

Управляемая пластичность: от нейрофизиологии обучения к реабилитационным целям при черепно-мозговой травме

По словам Алексея Андреевича ШМОНИНА, главного врача центра реабилитации «ЭргоКлиника», профессора кафедры клинической медицины и медицинской реабилитации Санкт-Петербургского медико-социального института, д.м.н., реабилитация представляет собой форму переобучения поврежденного мозга. Поскольку пластичность – способность нервной системы изменять свою структуру и функцию в ответ на опыт, а обучение – устойчивое изменение поведения, основанное на пластичности, реабилитацию можно рассматривать как управляемый процесс повторного обучения в целях восстановления функций.

Выделяют три механизма нейропластичности.

1. Hebb-принцип и STDP (spike-timing-dependent plasticity) – «инструкция по сборке» нужных связей, базовый локальный механизм, определяющий, какие именно синапсы должны усиливаться или уменьшаться в ходе реабилитации. Правило Хебба гласит: если нейрон А регулярно вызывает возбуждение нейрона Б, их связь усиливается (принцип ассоциации). Однако классическое правило не объясняет, как мозг различает причину и следствие.

STDP уточняет этот механизм:

- если пресинаптический спайк непосредственно предшествует постсинаптическому, индуцируется долговременная потенция (ДВП) – сеть интерпретирует это как «А является причиной Б»;
- если постсинаптический спайк возникает раньше пресинаптического, индуцируется долговременная депрессия – связь расценивается как бесполезная или шумовая.

Значение для реабилитации: активное движение пациента должно во времени опережать или

совпадать с сенсорной обратной связью об успехе (зрительной, тактильной или звуковой). Именно такая последовательность запускает процессы обучения, в основе которых лежит нейропластичность. Пассивного повторения (например, механотерапия без активного участия пациента) недостаточно, поскольку нарушается причинно-следственная связь между моторной командой и сенсорным подтверждением.

2. Нейромодуляторный контроль – «разрешение на запись». К базовым нейромодуляторам относятся:

- ацетилхолин – обеспечивает внимание и точность обработки сигналов;
- дофамин – медиатор вознаграждения, предсказания ошибки и мотивации;
- норадреналин – медиатор бдительности и реакции на новизну или неопределенность.

Значение для реабилитации: тренировка должна быть эмоционально значимой (игровые механики, персонализированные цели) для активации дофаминовой системы. Для задействования ацетилхолина перед началом сессии необходимо сконцентрировать внимание пациента (четкая инструкция, устранение отвлекающих факторов). Задания должны находиться в зоне оптимальной сложности – достаточно новые, чтобы вызвать норадреналиновый ответ, но не настолько трудные, чтобы спровоцировать отказ пациента от их выполнения.

3. Метапластичность – «настройка чувствительности» всей системы. Она объясняет, почему одно и то же упражнение в разное время дня или на фоне разного предшествующего состояния дает неодинаковые результаты. В реабилитации возможен прайминг через клиническое применение метапластичности: транскраниальная

магнитная стимуляция, терапия Церебролизин, подготовительные упражнения, сенсорная стимуляция.

Таким образом, для управления нейропластичностью необходимы фокусированное внимание, регулярная практика, осознанность и четкое намерение пациента.

При травме головного мозга первичное повреждение носит механический характер (переломы костей черепа, сотрясение, разрыв аксонов, потеря синаптических связей, кровоизлияние). Оно запускает процессы вторичного повреждения – повышение ВЧД, снижение кровотока, ишемию/гипоксию, энергодефицит, отек, продукцию цитокинов, аксональное повреждение, гибель нейронов, эксайтотоксичность и др.

В норме нейропластичность при вторичном повреждении должна обеспечивать восстановление утраченных функций за счет способности мозга перестраивать свои структуры. Однако так происходит далеко не всегда. В чем причина неэффективного восстановления?

Существует несколько теорий. Согласно теории внешнего ингибирования, формируется астроглиальный рубец, который вместе с неэффективно удаленными в процессе фагоцитоза белками миелина и протеогликанами препятствует вращению аксонов в дистальном направлении. Теория дефицита факторов роста базируется на относительной недостаточности факторов роста и слабой стимуляции аксона. Теория нейрональной дисрегуляции предполагает подавление сигнальных путей и клеточных процессов, ответственных за регуляцию нейронов у взрослых.

Тем не менее нейропластичность у пациентов с ЧМТ присутствует, но она дезорганизована и требует «проводника».

Эксперт сформулировал десять принципов управления нейропластичностью:



1. «Используй или потеряешь» – дефицит без активного применения ведет к деафферентации и дальнейшей потере корковых представительства.

2. «Используй и улучшишь» – активная тренировка расширяет и перестраивает функциональные карты.

3. Специфичность – тренируемое действие переносится только на максимально близкие задачи.

4. Достаточная повторяемость – для формирования моторной энграммы необходимы тысячи повторений.

5. «Интенсивность имеет значение» – порог индукции BDNF (brain-derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор мозга) и ДВП преодолевается только при достаточной нагрузке.

6. «Время имеет значение» – раннее вмешательство критично, но окно возможностей может оставаться открытым годами.

7. Значимость – без мотивации и эмоциональной вовлеченности нейромодуляторы молчат.

8. «Возраст влияет» – мозг взрослого с ЧМТ сохраняет нейропластичность, но она контекстно зависима.

9. Трансфер и интерференция – параллельное обучение конфликтующим навыкам ухудшает консолидацию.

10. «Ошибки как двигатель пластичности (управляемая ошибка)» – избыточная ошибка при ЧМТ может дезорганизовать, требуется «ошибка на грани возможностей».

Одним из эффективных инструментов реабилитолога в управлении нейропластичностью является фармакологическая поддержка препаратом Церебролизин – нейропептидным средством с доказанной нейротрофической активностью.

Одним из эффективных инструментов реабилитолога в управлении нейропластичностью является фармакологическая поддержка препаратом Церебролизин – нейропептидным средством с доказанной нейротрофической активностью. Препарат включен в международные клинические рекомендации как терапия для пациентов с приобретенным повреждением головного мозга средней и тяжелой степени.

Профессор А.А. Шмонин представил результаты исследования влияния Церебролизина на улучшение формирования навыков у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в процессе реабилитации. Исследование базировалось на систематическом обзоре литературы с элементами метаанализа. Позитивный эффект потенцирования нейропластичности с помощью Церебролизина заключался в значительном улучшении повседневной активности пациентов. По данным теста функциональных возможностей руки (ARAT), выполненного методом стандартизированной разницы, у пациентов значимо восстанавливалась функциональность верхней конечности при длительной реабилитации³⁶.

В пилотном исследовании ESCAS оценивали эффективность сочетания логопедической терапии и Церебролизина при восстановлении моторной афазии после ОИИ. Показано, что комбинация логопедических занятий с применением Церебролизина повышает эффективность речевой реабилитации. По модифицированной шкале Рэнкина в группе Церебролизина 44,8% пациентов достигли полной независимости, в группе плацебо – 29%. Авторы сделали вывод, что Церебролизин способствует улучшению качества жизни, ранней реинтеграции в социальную и трудовую деятельность и уменьшению зависимости от опекунов³⁷.

В настоящее время Церебролизин включен в международные клинические рекомендации как терапия для пациентов с приобретенным повреждением головного мозга средней и тяжелой степени, а также в канадское руководство по лечению дефицита внимания у пациентов с ЧМТ (ERABI, уровень 1B).

В заключение эксперт озвучил несколько практических правил.

1. Нейропластичность – это биопизика обучения, поэтому подход к реабилитации должен быть как к организации идеального урока: четкая цель, повторение, значимость, обратная связь и посильная сложность для пациента.

2. Управлять значит модулировать. Необходим прайминг (стимуляционный, фармакологический), чтобы открыть окно пластичности и заполнить его целевой активностью.

3. ЧМТ не отменяет нейропластичность, но меняет ее правила. Именно поэтому мультимодальные протоколы, сочетающие двигательную и когнитивную реабилитацию с нейромодуляцией и фармакологической поддержкой, являются наиболее перспективным подходом.

4. Необходима фармакологическая поддержка с доказанной эффективностью, что обосновывает включение Церебролизина в реабилитационные программы при ЧМТ любого генеза и степени тяжести. *

³⁶ Шмонин А.А., Кашаев И.Х., Лучинин Е.А., Бакулин Г.С. Влияние Церебролизина на формирование навыков у пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2026; 126 (2): 32–38.

³⁷ Homberg V, Jianu D.C., Stan A., et al. Speech therapy combined with cerebrolysin in enhancing nonfluent aphasia recovery after acute ischemic stroke: ESCAS randomized pilot study. Stroke. 2025; 56 (4): 937–947.

Церебролизин®

Один препарат —
множество решений



**Высокий уровень доказательности
и эффективности при:**

 ишемическом инсульте^{1,3,7,8}
 ХИМ/ДЭП^{2,4,6,9}
 когнитивных
нарушениях^{2,4,6}
 ЧМТ¹⁰⁻¹²
 болезни
Альцгеймера^{6,13}

А также показан при:

 задержке умственного
развития и СДВГ у детей⁵
 эндогенной депрессии
в комплексном лечении^{*,5}

Реклама

ДЭП — дисциркуляторная энцефалопатия; СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности; ЧМТ — черепно-мозговая травма; ХИМ — хроническая ишемия головного мозга.
 * Эндогенная депрессия, невосприимчивая к лечению антидепрессантами (в комплексном лечении, наряду с применением других препаратов). 1. Zhang D. et al. Biomed Res Int. 2017; 2017: 4191670. 2. Cui S. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 2019(11): CD008900. Published 2019 Nov 11. 3. Muresanu D. F. et al. Stroke. 2016 Jan; 47(1): 151-9. 4. Левин О. С. и соавт. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2023; 123(9): 121-130. 5. ОХЛП Церебролизин®, РУ ЛП-№(009552)-(ПР-РУ) от 02.04.2025. 6. Клинические рекомендации МЗ РФ №617 «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста», 2024 г. 7. Клинические рекомендации МЗ РФ №814 «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых», 2024 г. 8. Beghi E. et al. Eur J Neurol. 2021; 28(9): 2831-2845. 9. Guekht A. B. et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011; 20(4): 310-318. 10. Jarosz K. et al. Brain Sci. 2023; 13(3): 507. 11. Shawn M. et al. Attention, Concentration, and Information Processing Post Acquired Brain Injury. Evidence-Based Review of Moderate to Severe Acquired Brain Injury, available at: <https://erabi.ca/modules/module-6/>, from 21.06.2026. 12. Vester J. C. et al. Neurol Sci. 2021; 42(11): 4531-4541. 13. Gauthier S. et al. Dement Geriatr Cogn Disord. 2015; 39(5-6): 332-347.

ООО «ЭВЕР Нейро Фарма», 107061, Москва, Преображенская пл., д. 8, телефон: +7 (495) 933-87-02, e-mail: info.ru@everpharma.com, <http://everpharma.ru>.
 ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. CERE/RUS/2026/06-3

ОХЛП лекарственного
препарата
Церебролизин®, РУ
ЛП-№(009552)-(ПР-РУ)
от 02.04.2025





Инсульт после инсульта: от естественного течения к управляемому восстановлению – роль нейропротекции в формировании реабилитационного потенциала

Инсульт остается одной из самых распространенных причин смерти и стойкой инвалидизации населения в мире.

Современная парадигма ведения пациентов с инсультом включает неотложную терапию, направленную на восстановление кровотока в зоне ишемии, адекватную нейропротекторную поддержку, раннее начало комплексной реабилитации, а также долгосрочную вторичную профилактику для снижения риска повторного цереброваскулярного события.

Доклад доцента кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Кетеваны Сергеевны МЕШКОВОЙ был посвящен переосмыслению роли нейропротекторной терапии в современной практике ведения пациентов после инсульта с акцентом на возможности управления реабилитационным потенциалом. Доклад эксперта стал весомым вкладом в дискуссию об оптимизации ведения пациентов после инсульта и позволил наметить направления для будущих исследований в области нейрореабилитации.

Инсульт – это не одномоментная сосудистая катастрофа, а динамический биологический процесс, который продолжается даже после восстановления кровотока. Именно его состояние во многом определяет, ограничится ли исход выживанием пациента, или станет возможным восстановление утраченных функций. Современная медицина инсульта эволюционировала от борьбы за проходимость сосуда к комплексным задачам: сохранению жизнеспособности тканей, поддержке нейрональных сетей и созданию биологических условий для последующей реабилитации. Без активного вмешательства патологический процесс продолжает прогрессировать, приводя к дальнейшему повреждению ткани мозга, в том числе после появления первых симптомов. Успешное преодоление острейшего периода инсульта не гарантирует автоматического запуска репаративных процессов в головном мозге. В нервной ткани могут длительно сохраняться патологические каскады: локальное воспаление, энергодифицит, дисфункция синаптической передачи, а также феномен диашиза, сопровождающийся подавлением активности отдаленных нейрональных сетей. Кроме того, возможно формирование неблагоприятной компенсации в виде патологических двигательных паттернов. В этих условиях пассивное ожидание спонтанного регресса неврологического дефицита и достижения клинического плато неоправданно.

Необходима ранняя активная терапия с применением современных методов нейропротекции.

Реабилитационный потенциал – это не абстрактное понятие, а реальная возможность восстановления, основанная на фундаментальных свойствах нервной системы: нейрогенезе, нейропластичности и нейрорегенерации:

- **нейрогенез** – процесс образования новых нейронов из нервных стволовых и прогениторных клеток; он с разной скоростью продолжается на протяжении всей жизни человека;
- **нейропластичность** – способность мозга реорганизовываться за счет формирования новых нейрональных связей на протяжении жизни;
- **нейрорегенерация** – восстановление структуры и функций нервной ткани за счет репарации клеток, аксонов, миелина, синапсов и других компонентов нервной системы.

Современные нейропротекторы рассматриваются как средства, способные целенаправленно влиять на различные звенья патогенеза, например снижать отек мозга или стабилизировать гематоэнцефалический барьер, создавая благоприятные условия для реализации естественных восстановительных механизмов.

Эволюция взглядов на лечение инсульта прошла несколько этапов: от парадигмы «время – мозг» и узкого терапевтического окна для тромболизиса через концепцию «тканевого окна», расширенного благодаря

нейровизуализации, до современного понимания цитонейропротекции.

В основе цитонейропротекции лежит понимание разной уязвимости клеточных элементов нейрососудистой единицы (нейронов, астроцитов, перicyтов, олигодендроцитов) к ишемии. Наиболее уязвимы нейроны, которые в остром периоде инсульта погибают первыми. Самыми устойчивыми считаются астроциты, тогда как перicyты и олигодендроциты занимают промежуточное положение. Поскольку инсульт затрагивает не только нейроны и нейроваскулярную единицу, а также сетевую организацию мозга, терапия должна быть направлена на защиту каждого компонента этой системы. Осознание данного факта позволило сместить фокус реабилитации с модели «приспособиться к дефекту» на модель управления нейропластичностью. Такая стратегия включает множество компонентов: восстановление активности в перинфарктной зоне, коррекцию межполушарного дисбаланса, разрешение диашиза, усиление синаптической эффективности, вовлечение латентных структур мозга и структурированное моторное обучение через повторение, ошибки, мотивацию и сенсорную обратную связь.

Таким образом, в современной практике нейропротекция больше не рассматривается как альтернатива реперфузионной терапии, а является ее важным дополнением. Можно ли, применяя нейропротекторы, сохранить пенумбру, уменьшить реперфузионное



XVIII Международный конгресс «Нейрореабилитация-2026»

повреждение и тем самым увеличить вероятность функционального восстановления? Ответить на этот вопрос позволяет современная трехуровневая модель терапевтических окон при инсульте.

- 1) сосудистое окно (реперфузия) – максимально раннее восстановление кровотока в пораженном участке мозга;
- 2) тканевое окно – расширенное время для реперфузии на основании данных нейровизуализации;
- 3) клеточно-сетевое окно – сохранение и восстановление механизмов нейропластичности с помощью нейропротекции и ранней реабилитации.

В настоящее время нейропротекторная терапия направлена в том числе на уменьшение последствий реперфузионного повреждения после успешной реканализации, защиту неповрежденных нейронных сетей и ремоделирование нейронных цепей. На примере препарата Церебролизин эксперт продемонстрировала, как нейропротекторы встраиваются в естественные восстановительные процессы головного мозга во время и после ишемии. Установлено, что препарат стимулирует нейрогенез, увеличивает количество нейронов в зоне ишемии, обеспечивает метаболическую регуляцию, нейропротекцию, нейромодуляцию и нейротрофическую активность. В исследовании CERENETIS оценивали, как Церебролизин в сочетании с реперфузионной терапией влияет на риск геморрагической трансформации у пациентов с ишемическим инсультом. Зафиксировано достоверное снижение любой и симптомной геморрагической трансформации при одновременном использовании внутривенной тромболитической терапии

и Церебролизина. Применение Церебролизина ассоциировалось с улучшением исходов заболевания и снижением рисков осложнений¹.

Полученные данные позволили включить Церебролизин в клинические рекомендации Минздрава России «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака» (2024) для уменьшения рисков геморрагической трансформации ишемического очага у пациентов с ишемическим инсультом одновременно с реперфузионной терапией или сразу после нее².

В исследованиях также изучали возможности нейропротективной терапии в отношении нейрорепарации и защиты неповрежденных нейронных сетей. Так, в исследовании CARS оценивали эффективность и безопасность Церебролизина при реабилитации двигательной функции верхних конечностей у пациентов после инсульта. Результаты показали, что добавление Церебролизина к стандартизированной реабилитационной программе способствует улучшению функции кисти: на 90-й день исследования средний балл по шкале ARAT достиг 51³.

В исследовании ECOMPASS у постинсультных пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями (по шкале Фугл-Мейера) на фоне применения Церебролизина отмечалось более выраженное образование симметричных функциональных связей и улучшение работы нейронных сетей по сравнению с пациентами контрольной группы⁴.

В международном наблюдательном клиническом исследовании C-REGS с участием около 1800 пациентов оценивали эффективность и безопасность Церебролизина при остром

ишемическом инсульте в условиях реальной клинической практики. Показано, что применение препарата на ранних стадиях инсульта улучшает функциональные исходы, приводит к увеличению доли пациентов с низким баллом по шкале Рэнкина, минимальной инвалидизацией и способностью к ведению самостоятельной жизни⁵.

Исследование ESCAS продемонстрировало, что Церебролизин является многообещающим эффективным средством в сочетании с логопедической терапией для улучшения восстановления пациентов с экспрессивной афазией после острого ишемического инсульта⁶.

Завершая выступление, К.С. Мешкова резюмировала, что современный подход к нейропротекции носит таргетный и научно обоснованный характер. Применение нейропротекторных препаратов, таких как Церебролизин, с большой доказательной базой и эффективностью, подтвержденной в клинических исследованиях, уже сейчас может способствовать переходу к парадигме управляемой реабилитации. Это может достигаться за счет повышения толерантности пациентов, перенесших инсульт, к физическим нагрузкам, стимуляции корректного двигательного паттерна и минимизации риска фиксации патологических компенсаторных стереотипов. Таким образом, в настоящее время реабилитационный потенциал из описательной категории все больше становится модифицируемым параметром, а невролог получает четкие инструменты для активного сотрудничества с реабилитологами на всех этапах восстановления пациентов с инсультом – от острого периода и стационарной реабилитации до амбулаторного этапа. ✱

¹ Khasanova D.R., Kalinin M.N. Cerebrolysin as an Early Add-on to Reperfusion Therapy: Risk of Hemorrhagic Transformation after Ischemic Stroke (CERENETIS), a prospective, randomized, multicenter pilot study. BMC Neurol. 2023; 23 (1): 121.

² Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024.

³ Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoernberg V., et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS). A randomized, placebo-controlled, double blind, multicenter trial. Stroke. 2016; 47: 3.

⁴ Chang Y., Wang D., Zhao X., et al. Effects of Cerebrolysin on motor recovery in patients with subacute stroke (ECOMPASS): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IV trial. BMC Neurology. 2016; 16: 31.

⁵ Vosko M.R., Sanak D., Do Y., et al. C-REGS2 – a multinational, high-quality comparative effectiveness study of Cerebrolysin in moderate acute ischemic stroke. Int. J. Stroke. 2025; 20 (9): 1060–1070.

⁶ Homberg V., Jianu D.C., Stan A., et al. Speech therapy combined with cerebrolysin in enhancing nonfluent aphasia recovery after acute ischemic stroke: ESCAS randomized pilot study. Stroke. 2025; 56 (4): 937–947.



Мать и дитя

28–30 сентября 2026



Конгресс-центр ЦМТ, г. Москва,
Краснопресненская набережная, 12, подъезд 4

ТЕМАТИКИ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

- Демография и репродуктивное здоровье
- Современная прегравидарная подготовка
- Повышение доступности и качества оказания медицинской помощи женщинам и детям
- Инновационные направления в фетальной хирургии
- Актуальные вопросы неонатологии и педиатрии

С ПОЛНЫМ СПИСКОМ НАПРАВЛЕНИЙ
МОЖНО ОЗНАКОМИТЬСЯ НА САЙТЕ

mother-and-child-forum.ru

В ПРОГРАММЕ ФОРУМА:

- Прекурс-школа «Современные достижения и инновации лучевой визуализации в акушерстве и гинекологии»
- VII Национальный конгресс с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» ЛАБРИН'2026
- XI Всероссийская конференция «Иммунология репродукции»
- XVI Научно-практическая конференция «Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»
- Заседание Профильной комиссии МЗ РФ по специальности «акушерство»
- Конкурс молодых ученых и другие форматы

ОРГАНИЗАТОРЫ:



Министерство
здравоохранения
Российской
Федерации



ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В.И.Кулакова»
Минздрава
России



Российское
общество
акушеров-
гинекологов



Лига Акушеров
России



Конгресс-
оператор
«СТО Конгресс»

КОНТАКТЫ:

Владимир Кочетков

Моб.: +7 (999) 545-59-85

E-mail: v.kochetkov@ctocongress.ru





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

2026

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

24–26 сентября

г. Екатеринбург, ЭКСПО-бульвар, д. 2
(Международный выставочный центр
«Екатеринбург-Экспо»)

scardio.ru





Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости

Регистрируйтесь на портале, 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>