

В.Н. Краснов, В.В. Крюков, И.Н. Емельянова, Н.Я. Курмышева, М.М. Юркин,
И.А. Рыжова, Э.Ф. Самедова

ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития РФ

Долговременная терапия полиморфных психических расстройств у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Представлены результаты длительного сравнительного терапевтического исследования большой когорты ликвидаторов (более 500 пациентов) последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. Пациенты наблюдались (и периодически лечились стационарно) 5 лет и более, обычно 10—15 лет. Исследование подтвердило преимущественно цереброваскулярную природу расстройств по типу умеренно выраженного психоорганического синдрома. Терапия церебропротективными средствами с вазовегетотропными свойствами позволила достичь определенных терапевтических результатов и отчасти сохранить возможность социального функционирования у этих больных.

Ключевые слова: Чернобыльская авария, цереброваскулярная патология, психоорганический синдром, сравнительное терапевтическое исследование, терапевтическое партнерство.

Контакты: Валерий Николаевич Краснов krasnov@mtu-net.ru

Long-term therapy for polymorphic mental disorders in liquidators of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant

V.N. Krasnov, V.V. Kryukov, I.N. Emelyanova, N.Ya. Kurmysheva, M.M. Yurkin, I.A. Ryzhova, E.F. Samedova

Moscow Research Institute of Psychiatry, Ministry of Health and Social Development of Russia

The paper gives the results of a long-term comparative therapeutic study of a large cohort of more than 500 liquidators of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant in 1986. The patients were followed up (and periodically treated at hospital) 5 years or more, usually 10—15 years. The study confirmed mainly the cerebrovascular nature of disorders following the pattern seen in moderate psychoorganic syndrome. Therapy with cerebroprotective agents having vascular vegetotropic properties could yield certain therapeutic results and, to some extent, preserve social functioning capacity in these patients.

Key words: Chernobyl accident, cerebrovascular pathology, psychoorganic syndrome, comparative therapeutic study, therapeutic partnership.

Contact: Valery Nikolayevich Krasnov krasnov@mtu-net.ru

Спустя 25 лет последствия аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) остаются важной и масштабной медико-социальной проблемой. Существенная часть расстройств, выявляемых у ликвидаторов этой аварии, относится преимущественно к так называемой малой психиатрии, включая умеренно выраженные, но стойкие когнитивные, церебрастенические, субаффективные, психоvegetативные нарушения. Эти нарушения уже на ранних этапах развития сочетались с гипер- и гипотензивными изменениями сосудистой регуляции с формированием признаков дисциркулярной энцефалопатии, а также с гормональными и обменными дисфункциями.

Полиморфизм выявляемых расстройств изначально затруднял их клиническую интерпретацию; между тем учет разнообразных неблагоприятных биологических и психологических факторов давал основание считать, что эти расстройства имеют многофакторную природу, а их основным патогенетическим механизмом является цереброваскулярная патология, что к середине 1990-х годов было признано большинством исследователей [1—5].

Психопатологически структура расстройств тяготела к разным вариантам психоорганического синдрома, преимущественно к непсихотическим (недементным). Прослеживалась динамика усложнения симптоматики от церебрастени-

ческой с особой физической и психической истощаемостью, психоvegetативной, неврозоподобной и умеренно выраженной депрессивной к все более устойчивому комплексу нарушений внимания, оперативной памяти и интеллектуальной продуктивности. Проявления психоорганического синдрома смыкались с неврологическими нарушениями разной степени выраженности вплоть до нарушений мозгового кровообращения (преимущественно транзиторных), соматическими дисфункциями и собственно заболеваниями (в последние годы стали все чаще регистрироваться ишемические коронарные нарушения, признаки сахарного диабета 2-го типа).

Эти тенденции и особенности полиморфной патологии создавали специфические трудности не только при определении конкретной тактики терапии, выборе адекватного терапевтического курса, но и при выработке общей лечебно-реабилитационной стратегии.

В статье представлены основные результаты многолетних сравнительных терапевтических исследований полиморфных психических расстройств, в целом соответствующих умеренно выраженным (додементным) вариантам психоорганического синдрома как нейропсихиатрической формы патологии [6]. Первые попытки выбора терапии выявляли частую гиперчувствительность к психотропным

Таблица 1. *Терапевтические группы сравнения (во избежание разночтений указаны торговые названия конкретных изучаемых средств)*

Препарат	Доза, мг/сут	Форма введения	n
Ноотропил	1000	В/в капельно, №20	29
Эуфиллин + Танакан	480 160	В/в капельно, 2,4% 20 мл, №20 По 2 таблетки 2 раза в день 6 нед	38
Эуфиллин + СИОЗС (стимулотон, феварин)	240 50—150	В/в капельно, 2,4% 10 мл, №20 По 1—2 таблетки 1—2 раза в день 4 нед	49
Кавинтон	10	В/в капельно, №20	38
Гептрал	400	В/в капельно, №14 с последующим приемом внутрь по 800 мг 2 раза в день 14 дней	24
Церебролизин	20	В/в капельно, №20	139
Пикамилон	200	В/в капельно, 10% 4 мл, №20	66
Инстенон	4	В/в капельно, 20 вливаний на курс	87
Мексидол	100—200	В/в капельно, 5% 4 мл, № 20	81
Глиатилин	1000	В/в капельно, №20	30
Актовегин	80	В/в капельно, 2 мл, №20	24

Примечание. В/в — внутривенно.

средствам, что выражалось в чрезмерной седации, миорелаксации при применении стандартных доз нейролептиков и бензодиазепинов, нейротоксических эффектах и даже утяжелении депрессии при использовании трициклических антидепрессантов. Оптимальными оказались вазовегетотропные средства и препараты поливалентного действия из числа церебропротекторов, нейромодуляторов. Однако и в этих случаях обычно достигался существенный, но нерадикальный положительный результат. Симптоматика в той или иной степени и на разное время компенсировалась, но возобновлялась в почти идентичной форме спустя 1—3 года либо ранее. При этом «фасадными» проявлениями практически неизменно выступали интенсивная головная боль, бессонница, раздражительность, жалобы на нарушения памяти, внимания, чрезмерную истощаемость при незначительных психических и физических нагрузках. За этим единообразным «фасадом» клинический анализ выявлял значительно более широкий спектр нарушений.

Цель исследования: определение оптимальной терапии, ее последовательности и долговременных рекомендаций у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Пациенты и методы. Представлены результаты открытых сравнительных терапевтических исследований нескольких групп ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, наблюдавшихся и многократно госпитализировавшихся для курсовой терапии в клинику Московского НИИ психиатрии с начала 1990-х годов по 2011 г. В силу клинических и биоэтических ограничений плацебо-контроль исключался. Рандомизация не проводилась, но определенная сопоставимость курсов основной терапии обеспечивалась однотипностью процедуры инфузионного введения препаратов (табл. 1), общее число введений — 20 с перерывами в выходные дни, исключение касалось только гептрала —

14 инфузий (согласно инструкции), после чего продолжен прием препарата *per os*. Соблюдался принцип монотерапии, но допускалось временное симптоматическое применение анксиолитических и гипнотических средств.

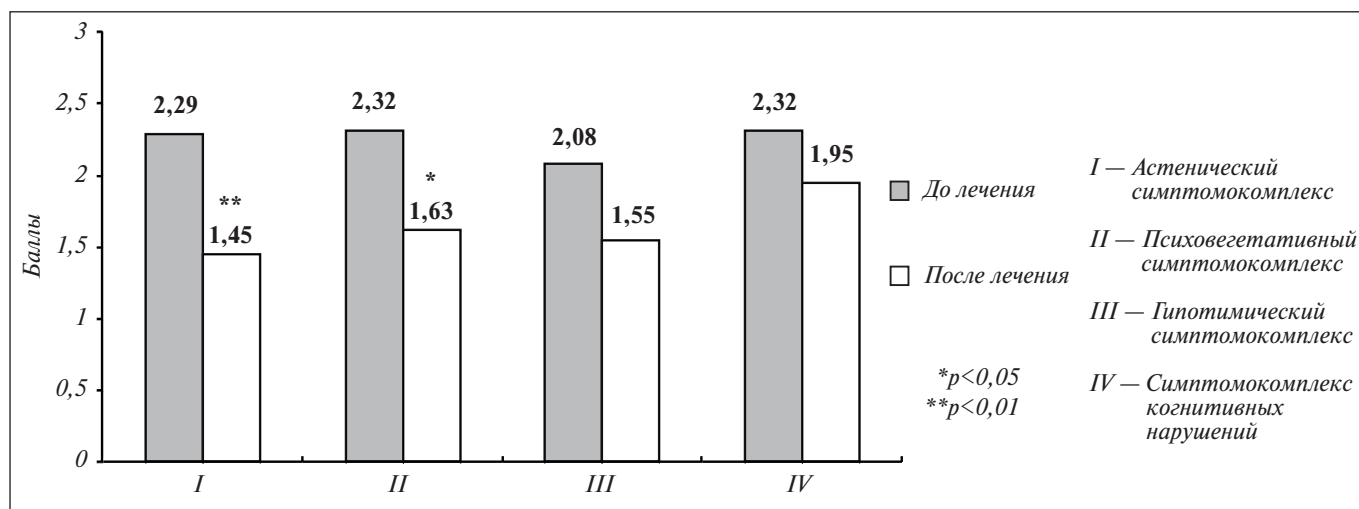
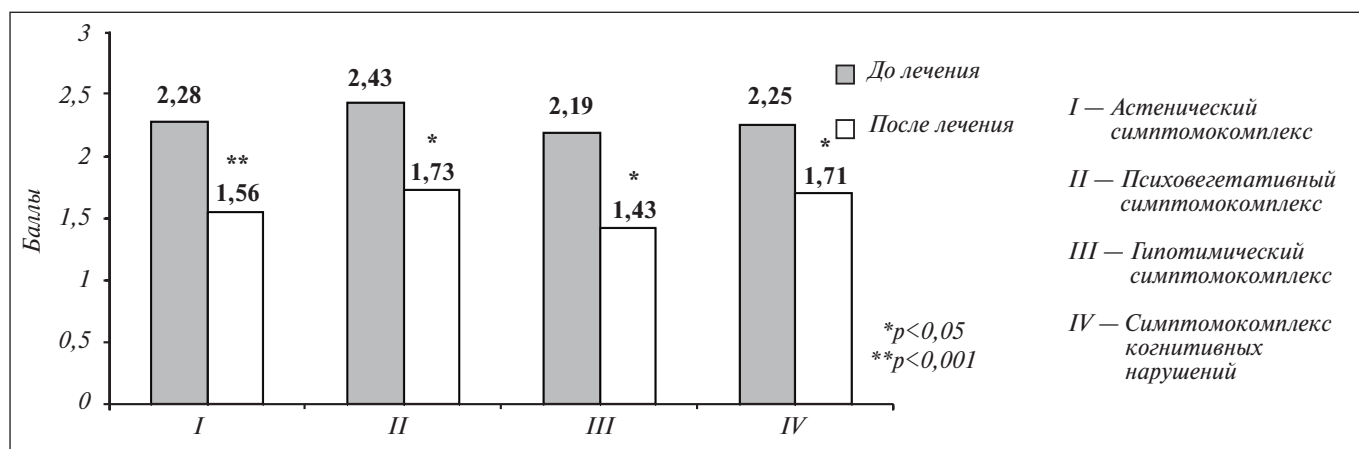
Большинство препаратов имели также таблетированные формы, которые больные использовали на амбулаторном этапе, после выписки из стационара.

Количественный анализ был основан на балльной оценке симптоматики до и после каждого курса психофармакотерапии. Полученные данные обрабатывали с использованием стандартных статистических программ Statistica 7.0. Сравнение выборок до и после лечения проводили по Т-критерию Вилкоксона, определяли ассоциацию и ее силу методом ранговой корреляции Спирмена (ρ), использовали также показатели описательной статистики для качественных признаков.

В части случаев при многолетнем перерыве в лечении мог использоваться уже оказавший положительное действие препарат либо пациенту предлагалось другое средство с учетом основного патогенетического фактора (цереброваскулярной патологии) и тех или иных дополнительных, в частности соматических и неврологических, нарушений.

Для психопатологического анализа использовали клинко-психопатологическую карту с ранжированными по степени выраженности признаками-симптомами, охватывающими широкий спектр нарушений, в первую очередь когнитивных, аффективных, астенических, психовегетативных.

Полиморфизм расстройств затруднял применение стандартных шкал оценки эффективности терапии. Поэтому для контроля результатов лечения были выделены основные симптомокомплексы сложного синдрома, присутствующие в клинической картине практически всех рассматри-

Рис. 1. Результаты терапии ноотропилем и бензодиазепинами ($n=29$)Рис. 2. Результаты терапии инстеноном ($n=87$)

ваемых состояний: 1) астенический; 2) психовегетативный; 3) гипотимический и 4) симптомокомплекс когнитивных, интеллектуально-мнестических нарушений.

Каждый симптомокомплекс получал условную интегративную оценку выраженности от 0 до 3 баллов (единиц) на основе сопоставления описанной ниже симптоматики.

Астенический симптомокомплекс включал умственную и физическую истощаемость, гиперестезию, эмоциональную неустойчивость, раздражительность. *Психовегетативный* симптомокомплекс характеризовался сочетанием вегетативной лабильности, перманентных и пароксизмальных вегетативно-сосудистых нарушений, алгий, парестезий, нарушений сердечного ритма и ритма дыхания, диссомнических расстройств (кроме типичных депрессивных типа ранних пробуждений и укорочения сна). К проявлениям *гипотимического* симптомокомплекса относились депрессивные и тревожные ситуационные реакции, общее снижение настроения, дисфорические эпизоды, ангедония, снижение побуждений и витальных влечений наряду с общим снижением активности. В части случаев состояние позволяло говорить о его соответствии критериям «легкого депрессивного эпизода» по МКБ-10, но в сочетании с уже выявленными ранее когнитивными нарушениями. Симптомокомплекс *когнитивных нарушений* был представлен преимущественно

ухудшением краткосрочной памяти (типа фиксационной амнезии) и затруднениями воспроизведения информации, концентрации внимания, оперирования логико-грамматическими конструкциями, лексическим обеднением речи, чрезмерной конкретностью суждений, снижением способности к планированию действий и их контролю, а также общим снижением интеллектуальной продуктивности.

Когнитивные функции оценивали также на основе нейропсихологического исследования с использованием «сенсibilизированных» методических приемов, разработанных Е.Д. Хомской и соавт. [7] на основе концепции А.Р. Лурия о структурно-функциональных нейропсихологических синдромах.

Первые попытки использования наиболее активного ноотропного средства — пирacetama (ноотропил в форме инфузионного введения по 1 г/сут) лишь в первые дни приводили к значительной редукции астенической симптоматики и улучшению когнитивных функций. Однако вскоре выявлялось ухудшение состояния в виде нарушений сна, резкой головной боли, усиления эмоциональной и вегетативной неустойчивости, появления тревоги, что потребовало присоединения бензодиазепинов, которые, как известно, оказывают отрицательное мнемотропное действие. В итоге терапевтический результат оказался минимальным и

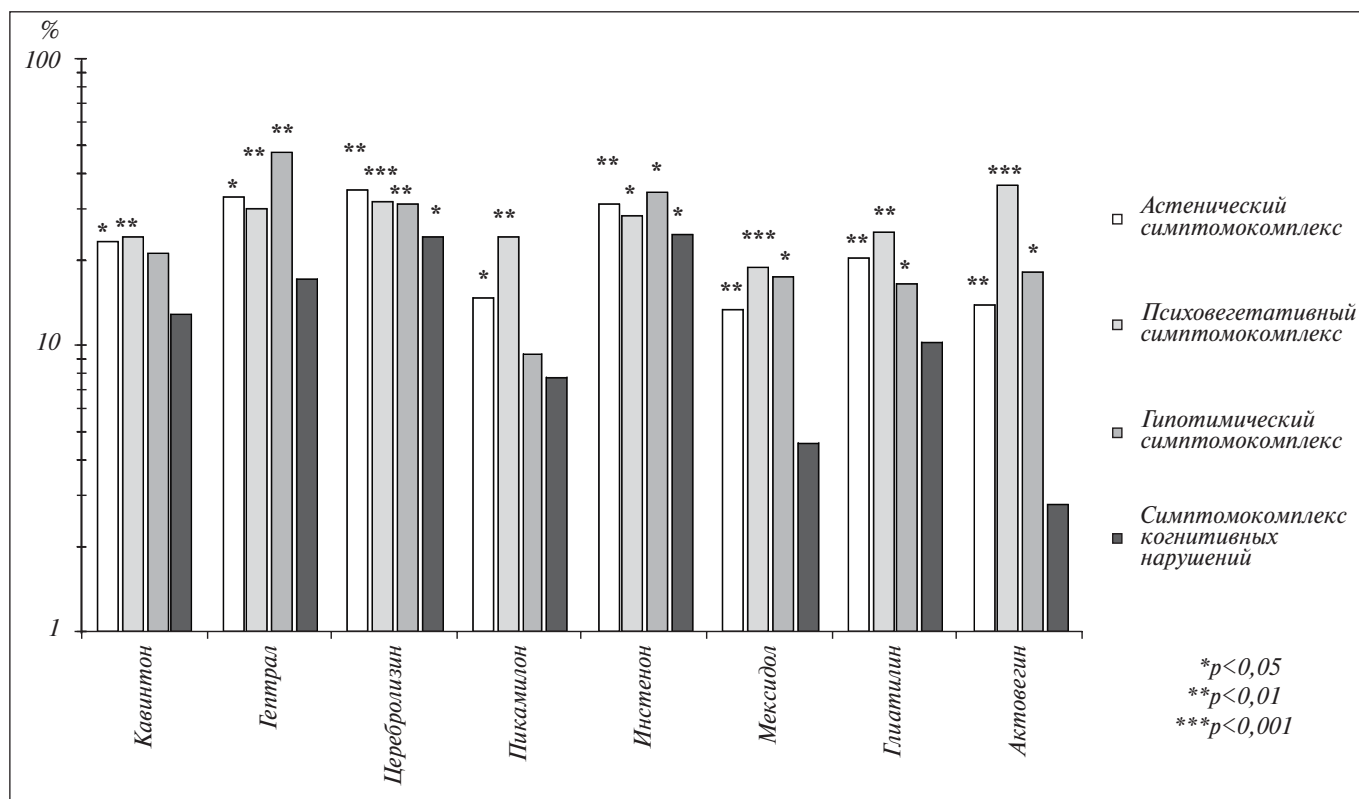


Рис. 3. Редукция основных симптомокомплексов в результате терапии (логарифмическая шкала)

касался только астенических проявлений (рис. 1).

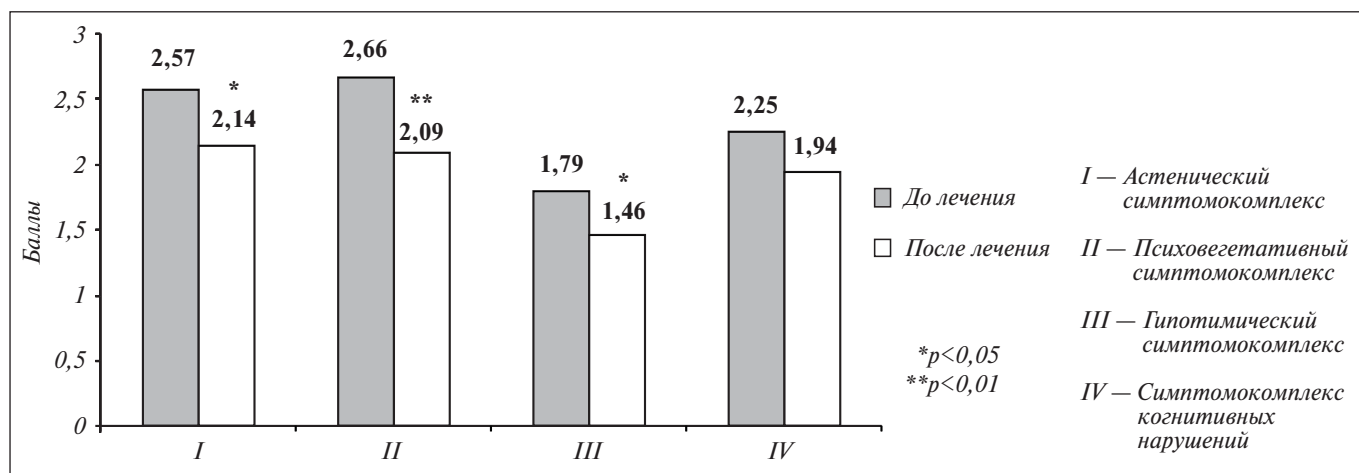
Как уже указывалось выше, неудачен был и опыт изолированного использования психотропных средств, в том числе антидепрессантов. К середине 1990-х годов эмпирически был выбран наиболее оправдывающий себя путь систематической терапии с повторяющимися через 1–3 года курсами церебропротективной и вазовегетотропной терапии с поддерживающим амбулаторным лечением преимущественно таблетированными формами препаратов тех же фармакологических групп. Традиционные вазотропные средства аминафиллин (эуфиллин) и винпоцетин (кавинтон), обладая щадящим действием и благоприятно влияя прежде всего на психовегетативную, отчасти астеническую

симптоматику, в целом уступали по итоговым результатам таким препаратам с более широким спектром действия, как церебролизин в высоких дозах, инстенон (3-компонентный препарат, обладающий также положительным кардиотропным эффектом), холина альфосцерат (глиатилин), этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол), актовегин. Данные средства, как показано на примере инстенона (рис. 2), благоприятно влияли на все компоненты сложного синдрома. Более того, именно названные средства, особенно церебролизин и инстенон, оказывали умеренное, но значимое положительное влияние на когнитивные функции (рис. 3, табл. 2). Примечательно также их положительное действие на гипотимический симптомокомплекс, хотя ни один из

Таблица 2. Оценка силы влияния препаратов на болезненные проявления

Препарат	Симптомокомплекс			
	астенический	психовегетативный	гипотимический	когнитивных нарушений
Пирацетам	0,43*	0,32	0,09	0,07
Инстенон	0,72*	0,23*	0,65*	0,70*
Мексидол	0,66*	0,54*	0,28*	0,11
Гептрал	0,57*	0,61*	0,51*	0,03
Пикамилон	0,54*	0,79*	0,17	0,09
Глиатилин	0,47*	0,54*	0,39*	0,67*
Церебролизин	0,79*	0,66*	0,72*	0,71*
Актовегин	0,36*	0,35*	0,54*	0,39*

Примечание. * — $p < 0,05$, ранговая корреляция Спирмена.

Рис. 4. Результаты терапии фенотропилом ($n=35$)

этих препаратов не является собственно антидепрессантом. Более ожидаемое и оправдавшее себя антидепрессивное действие оказывал гепатопротектор гептрал.

При всех видах терапии почти неизменно отмечалось транзиторное утяжеление имеющихся вегетососудистых и астенических проявлений на 5–10-й день лечения. Феноменологически реакции вегетативной гиперстимуляции характеризовались повышением (умеренным) АД, усилением имевшихся краниалгий, метеотропной чувствительностью; наряду с этим отмечались повышение эмоциональной лабильности, усиление раздражительности, преходящие дисфорические реакции, а также нарушения засыпания, иногда усиление алгий и парестезий, актуализация тревоги.

Данные явления имели тенденцию к самостоятельному разрешению к 7–12-му дню терапии или купировались назначением малых доз бензодиазепинов или даже небензодиазепиновых анксиолитиков этифоксина (стрезама) или афобазола; при нарушениях сна временно использовались гипнотики золпидем либо зопиклон.

Более гармоничным и позитивным действием отличался пикамилон. Однако при монотерапии пикамилоном улучшение статистически подтверждено только по показателям астенического и психовегетативного симптомокомплексов ($p < 0,05$).

В части случаев после указанных инфузионных курсов или до начала их применения использовали таблетированные формы таких нейромодуляторов, как фенилпирацетам (фенотропил), аминифенилмасляная кислота (фенибут), гопантеновая кислота (пантогам). Важно отметить преимущественное и первичное действие фенотропила на психовегетативный симптомокомплекс [8], отчасти на гипотимическую и астеническую симптоматику, без существенного улучшения когнитивных функций (рис. 4).

В целом когнитивные нарушения оставались наиболее устойчивым компонентом сложного синдрома, позволяя во все сроки наблюдения определять состояние именно

как психоорганический синдром. При этом темпово-скоростные характеристики деятельности, связанные преимущественно с функциональным состоянием диэнцефальных структур, лучше всего поддавались терапии.

Важным результатом нейропсихологических исследований можно считать установленную неоднородность «ответа» на терапию, в том числе тенденцию к усилению или расстройству отдельных функций, например появление perseverативных и импульсивных ответов, нарушения усвоения программы [9], что, согласно концепции структурно-функциональных синдромов А.Р. Лурия, отражает функциональное состояние передних отделов головного мозга. Однако эти нарушения не изменяли общей положительной динамики когнитивных функций, хотя и умеренной. Другим фактом является значимость мотивации пациентов при выполнении того или иного задания. Учет этого факта позволял в большинстве случаев констатировать отсутствие интеллектуально-мнестических нарушений и расхождения между их «пессимистической» субъективной оценкой и отнесенной сохранностью функций.

Наконец, наиболее существенным итогом данного долговременного сравнительного исследования явилась возможность достаточно устойчивого социального функционирования у многочисленной когорты пациентов (более 500 человек), с восстановлением в большинстве случаев семейных и других микросоциальных связей, обретением многими больными возможности, пусть и ограниченной, профессиональной или иной занятости. Есть основания считать, что в этих случаях складывалось устойчивое терапевтическое партнерство (приверженность лечению и общим врачебным рекомендациям), выявлялись и закреплялись важные для сопротивления болезни личностные качества пациентов, поддерживаемые не только биологической терапией, но и психотерапией, рациональным психологическим тренингом, терапией занятости, общей психотерапевтической атмосферой лечебно-реабилитационного процесса.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Краснов В.Н., Юркин М.М., Петренко Б.Е. и др. Клинико-патогенетическая оценка нервно-психических расстройств у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и подходы к терапии. Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС. Состояние здоровья. М., 1995;98—107.
2. Волошин П.В., Мищенко Т.С., Крыженко Т.В. и др. К вопросу о патогенезе цереброваскулярных нарушений у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Укр вісник психоневрол 1996;1:3—8.
3. Копытов А.В., Авин А.И., Войтик Л.А. Клинические особенности нервно-психических расстройств у ликвидаторов катастрофы на ЧАЭС. Медико-биол асп аварии на ЧАЭС 1997;2:11—6.
4. Морозов А.М., Крыжановская Л.А. Клиника, динамика и лечение пограничных психических расстройств у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Киев: Чернобыльинтеринформ, 1998;330 с.
5. Суворов Л.М., Ржеуская Г.В., Посохин В.В. Цереброваскулярная патология. Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Под ред. А.М. Никифорова. СПб.: Бином, 2002;130—41.
6. Краснов В.Н. Психоорганический синдром как предмет нейропсихиатрии. Доктор.ру 2011;4(63):34—42.
7. Хомская Е.Д., Ениколопова Е.В., Манелис Н.Г. и др. Схема нейропсихологического исследования высших психических функций и эмоционально-личностной сферы у лиц с пограничными состояниями ЦНС. М.: Вотум, 1994;91 с.
8. Костерина Э.Ю. Изменения состояния высших психических функций под влиянием психотропной терапии: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. М.: МГУ, 1999;24 с.
9. Крюков В.В., Краснов В.Н., Рыжова И.А. и др. Оценка влияния фенотропила на органические психические расстройства. Матер. Рос. конф. «Современные принципы терапии и реабилитации больных» 11—13 октября. М., 2006;45—6.

Ю.В. Абраменко, Н.А. Яковлев

ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия»

Когнитивные и эмоциональные расстройства у мужчин и женщин с дисциркуляторной энцефалопатией

Проведен сравнительный анализ нейропсихологических, ультрасонографических и нейровизуализационных характеристик у 72 женщин (средний возраст — $64,3 \pm 1,0$ года) и 48 сопоставимых по возрасту и уровню образования мужчин (средний возраст — $65,0 \pm 1,2$ года) с ранними проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). Показано, что у мужчин с ДЭ преобладали когнитивные нарушения (преимущественно внимания, вербальной памяти и праксиса), а у женщин — эмоциональные и инсомнические расстройства. Выявлена вероятная взаимосвязь между снижением содержания церебрального нейротрофического фактора в сыворотке крови и выраженностью депрессии, а также когнитивных расстройств у пациентов с ДЭ, особенно у мужчин.

Полученные данные могут иметь значение для индивидуализации терапии.

Ключевые слова: пол, дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные расстройства, эмоциональные нарушения, церебральный нейротрофический фактор.

Контакты: Юлия Вячеславовна Абраменко juliya-abramenko@rambler.ru

Cognitive and emotional impairments in men and women with dyscirculatory encephalopathy

Yu. V. Abramenko, N. A. Yakovlev

Tver State Medical Academy

Neuropsychological, ultrasonographic, and neuroimaging characteristics were comparatively analyzed in 72 women (mean age 64.3 ± 1.0 years) and 48 age- and education-matched men (mean age 65.0 ± 1.2 years) with early manifestations of dyscirculatory encephalopathy (DE). It was shown that there was a preponderance of cognitive impairments (mainly those of attention, verbal memory, and praxis) in the men with DE and that of emotional and insomniac disorders in the women. A probable relationship was found between the decreased serum level of cerebral neurotrophic factor and the degree of depression and cognitive impairments in the patients with DE, in the men in particular. The findings may be of importance for individualized therapy.

Key words: sex, dyscirculatory encephalopathy, cognitive impairments, emotional impairments, cerebral neurotrophic factor.

Contact: Yulia Vyacheslavovna Abramenko juliya-abramenko@rambler.ru