

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в три месяца

НЕЙРО

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

Журнал издается
при научной поддержке
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздрава России

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместители главного редактора
к.м.н., доцент Н.Л. Зуйкова
д.м.н., проф. Н.А. Тювина

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. А.А. Белкин (Екатеринбург)
д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)
д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)
к.м.н., доцент А.М. Бурно (Москва)
д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)
д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)
д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)
д.м.н., проф. С.И. Гаврилова (Москва)
д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)
д.м.н. В.В. Захаров (Москва)
д.м.н., проф. А.С. Кадыков (Москва)
д.м.н., проф. Л.Л. Корсунская (Евпатория)
д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)
к.м.н. В.Э. Медведев (Москва)
к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)
д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)
д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)
д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)
д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)
д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)
д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)
д.м.н., проф. А.В. Фонакин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Ежи Майковский, президент Противозипелитической лиги Польши, руководитель Отдела эпилептологии, эпилепсии Диагностического и терапевтического центра (Варшава, Польша)
Д-р Эвжен Ружицка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Карлова Университета, Прага, Чешская Республика
Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия
Д-р Эмилио Перукка, профессор, президент Международной противозипелитической лиги, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editors-in-Chief
N.L. Zuykova, PhD
Prof. N.A. Tyuvina, MD

EDITORIAL BOARD

Prof. A.A. Belkin, MD (Ekaterinburg)
Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)
Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)
A.M. Burno, PhD (Moscow)
D.S. Danilov, MD (Moscow)
Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)
Prof. S.I. Gavrilova, MD (Moscow)
Prof. A.S. Kadykov, MD (Moscow)
Prof. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoriya)
Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)
V.E. Medvedev, PhD (Moscow)
A.G. Merkin, PhD (Moscow)
Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)
Prof. Y.V. Mikadze, MD (Moscow)
Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)
I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)
A.P. Rachin, MD (Smolensk)
Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)
Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)
L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)
Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)
V.V. Zakharov, MD (Moscow)

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Jerzy Majkowski, MD, PhD, President, Polish League Against Epilepsy; Head, Department of Epileptology, Epilepsy Diagnostic and Therapeutic Center, Warsaw, Poland
Evzen Ruzicka, MD, Professor and Chairman at the Department of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic
Valery Feigin, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand
Emilio Perucca, MD, PhD, President International League against Epilepsy, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

2016, том 8, №

2

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Телефон: (495) 926-78-14;
e-mail: info@ima-press.net

При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.

Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых материалов.

Ответственность за содержание рекламы несут
рекламодатели.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций.
ПИ № ФС 77-35419 от 20 февраля 2009 г., перерегистри-
рован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.
2016;8(2):1–121.

Отпечатано в типографии ООО «Деком».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

Журнал представлен в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru>

на сайте: <http://nnp.ima-press.net>

ЛЕКЦИЯ

Хатькова С.Е., Бальберт А.А.

Ультразвуковой контроль инъекций ботулинического токсина	4
--	---

Давыдов О.С.

Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома	10
--	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Парфенов В.А., Соловьева Э.Ю., Антоненко Л.М.,

Локшина А.Б., Горская Т.

Лечение комбинированных когнитивных и эмоциональных расстройств у больных молодого и среднего возраста	17
--	----

Ковров Г.В., Агальцов М.В., Сукмарова З.Н.

Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения при первичных нарушениях сна у пациентов старше 55 лет	24
---	----

Григорьева В.Н., Сорокина Т.А.

Анозогнозия у больных острым полушарным ишемическим инсультом	31
---	----

Тювина Н.А., Коробкова И.Г.

Терапия депрессии при биполярном аффективном расстройстве	36
---	----

Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э., Громов А.Н.

Эффекты этифоксина (хемореактивное моделирование)	44
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Антоненко Л.М.

Психогенное головокружение	50
----------------------------------	----

Захаров В.В., Вахнина Н.В.

Сосудистые и нейродегенеративные когнитивные нарушения: описание клинического случая	55
--	----

Байдаулетова А.И., Шавловская О.А.

Психогенная дистония кисти (клиническое наблюдение)	62
---	----

Мокина Т.В., Павлов Ю.И., Залялова З.А.

Возможности применения компьютерной томографии в лечении комплексной цервикальной дистонии ботулиническим токсином типа А	68
---	----

ОБЗОРЫ

Дмитренко Д.В., Строганова М.А., Шнайдер Н.А., Мартынова Г.П.,

Газенкамф К.А., Дюжакова А.В., Панина Ю.С.

Гистологическая классификация мезиального темпорального склероза	74
--	----

Кустова М.А., Толмачев А.П., Шамалов Н.А.

Влияние церебролизина на восстановление двигательной функции в процессе медицинской реабилитации	80
--	----

Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О.

Нейрометаболическая терапия в восстановительном периоде ишемического инсульта: влияние на качество жизни и когнитивные функции	87
--	----

Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В.

Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение	94
--	----

Науменко А.А., Вахнина Н.В.

Болезнь Альцгеймера под маской инсульта	100
---	-----

Кутлубаев М.А.

Роль лобно-подкорковых связей в развитии обсессивно-компульсивных расстройств	107
---	-----

Вышлова И.А., Карпов С.М., Стародубцев А.И.

Нейроиммунологические механизмы формирования хронического болевого синдрома	113
---	-----

Лаш Н.Ю., Бойко А.Н.

Глатирамера ацетат: обзор результатов клинических исследований GALA и GLACIER	117
---	-----

LECTURE

<i>Khatkova S.E., Balbert A.A.</i> Ultrasound-guided botulinum toxin injections	4
<i>Davydov O.S.</i> The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain syndrome chronization	10

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

<i>Parfenov V.A., Solovyeva E.Yu., Antonenko L.M., Lokshina A.B., Gorskaya T.</i> Treatment for mixed cognitive impairments and emotional disorders in young and middle-aged patients	17
<i>Kovrov G.V., Agaltsov M.V., Sukmarova Z.N.</i> Effectiveness of prolonged-release melatonin in Improving Quality of Sleep in Patients Aged 55 or Over	24
<i>Grigoryeva V.N., Sorokina T.A.</i> Anosognosia in patients with acute hemispheric ischemic stroke	31
<i>Tyuvina N.A., Korobkova I.G.</i> Therapy for depression in bipolar affective disorder	36
<i>Torshin I.Yu., Gromova O.A., Fedotova L.E., Gromov A.N.</i> Effects of etifoxine: Chemoreactome simulation	44

CLINICAL OBSERVATIONS

<i>Antonenko L.M.</i> Psychogenic dizziness	50
<i>Zakharov V.V., Vakhnina N.V.</i> Vascular and neurodegenerative cognitive impairments: a clinical case report	55
<i>Baidauletova A.I., Shavlovskaya O.A.</i> Psychogenic dystonia of the hand: A clinical case	62
<i>Mokina T.V., Pavlov Yu.I., Zalyalova Z.A.</i> Possibilities of using computed tomography to treat mixed cervical dystonia with botulinum toxin type A	68

REVIEWS

<i>Dmitrenko D.V., Stroganova M.A., Shnaider N.A., Martynova G.P., Gazenkampf K.A., Dyuzhakova A.V., Panina Yu.S.</i> Histological classification of mesial temporal sclerosis	74
<i>Kustova M.A., Tolmachev A.P., Shamalov N.A.</i> Effect of cerebrolysin on motor function restoration during medical rehabilitation	80
<i>Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Gromova D.O.</i> Neurometabolic therapy in the recovery period of ischemic stroke: impact on quality of life and cognitive functions	87
<i>Shnaider N.A., Dmitrenko D.V.</i> Chronic valproic acid intoxication in epileptology: diagnosis and treatment	94
<i>Naumenko A.A., Vakhnina N.V.</i> Alzheimer's disease under the mask of stroke	100
<i>Kutlubaev M.A.</i> The role of frontal-subcortical circuits in the development of obsessive-compulsive disorders	107
<i>Vyshlova I.A., Karpov S.M., Starodubtsev A.I.</i> Neuroimmunological mechanisms of chronic pain syndrome	113
<i>Lashch N.Yu., Boiko A.N.</i> Glatiramer acetate: A review of the results of GALA and GLACIER clinical studies	117

Хатькова С.Е.^{1,2}, Бальберт А.А.^{3,4,5}

¹Кафедра восстановительной медицины, спортивной медицины, курортологии и физиотерапии с курсом сестринского дела ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия; ²отделение неврологии для БНМК ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ³ГБУЗ СО «Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн», Свердловск, Россия; ⁴ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; ⁵кафедра адаптивной физкультуры ГБОУ ВПО «Уральский государственный университет физической культуры», Челябинск, Россия

¹123182, Москва, ул. Живописная 46, корп. 21; ²125367, Москва, Ивановское шоссе, 3; ³620036, Екатеринбург, ул. Соболева, 25; ⁴620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ⁵454091, Челябинск, ул. Орджоникидзе, 1

Ультразвуковой контроль инъекций ботулинического токсина

Одним из ключевых условий достижения желаемого результата при ботулинотерапии мышечной дистонии, спастичности и других заболеваний, сопровождающихся спазмом, болью и вегетативной дисфункцией (дистоний, спастичности и др.), является правильное введение препарата в мышцы, непосредственно вовлеченные в патологический процесс. Для успешного и безопасного лечения важно анатомически точное попадание ботулотоксина в мышцы-мишени, поскольку инъекция в здоровую мышцу может вызывать побочные эффекты. Самые частые ошибки — введение иглы на неправильную глубину и неправильное направление иглы во время инъекции. Поэтому точное попадание препарата, особенно в мелкие и глубоко расположенные мышцы, является непростой задачей даже для опытного специалиста и требует использования методов контроля.

В Европейском консенсусе по ботулинотерапии отмечено, что использование разных техник инъекции нужно для лучшей идентификации необходимых мышц. Однако в настоящее время не показано четкого преимущества какой-либо техники. В нашей стране в рутинной практике до сих пор широко используется проведение инъекций с помощью методов пальпации и анатомических ориентиров, реже применяются электромиографический контроль и электростимуляция. В последние годы все более популярным становится новый метод ультразвукового (УЗ) контроля инъекций. Этот эффективный, доступный и простой в использовании метод позволяет в режиме реального времени управлять процессом инъекции и обеспечить точное попадание препарата в мышцу. Настоящая статья посвящена сравнительному анализу различных методов инъекций, описанию метода УЗ-контроля и его преимуществ перед другими методами.

Ключевые слова: ботулинотерапия; инъекции; метод УЗ-контроля.

Контакты: Светлана Евгеньевна Хатькова; hse15@mail.ru

Для ссылки: Хатькова СЕ, Бальберт АА. Ультразвуковой контроль инъекций ботулинического токсина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):4–9.

Ultrasound-guided botulinum toxin injections

Khatkova S.E.^{1,2}, Balbert A.A.^{3,4,5}

¹Department of Rehabilitation Medicine, Sports Medicine, Balneology, and Physiotherapy with Course of Nursing, State Research Center of the Russian Federation, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia;

²Department of Neurology for Stroke Patients, Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³Sverdlovsk Regional Clinical Psychoneurological Hospital for War Veterans, Sverdlovsk, Russia; ⁴Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; ⁵Department of Adaptive Exercise, Ural State University of Physical Culture, Chelyabinsk, Russia

¹46, Zhivopisnaya St., Build. 21, Moscow 123182;

²3, Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367;

³25, Sobolev St., Yekaterinburg 620036;

⁴3, Repin St., Yekaterinburg 620028;

⁵1, Ordzhonikidze St., Chelyabinsk 454091

One of the key conditions for achieving the desirable result during botulinum toxin therapy for muscular dystonia, spasticity, and other diseases accompanied by spasm, pain, and autonomic dysfunction (dystonias, spasticity, etc.) is the proper administration of the agent into the muscles directly involved in the pathological process. The exact entry of botulinum toxin into the target muscles is essential for successful and safe treatment because its injection into a normal muscle may cause side effects. The most common errors are the incorrect depth and incorrect direction of a needle on insertion. Therefore, the exact injection of the agent particularly into the shallow and deep muscles is a difficult task even for an experienced specialist and requires the use of controlling methods.

The European Consensus on Botulinum Toxin Therapy points out that various injection techniques are needed for the better identification of necessary muscles. However, there are currently no reports on the clear advantage of any technique. In our country, injections using palpation and anatomical landmarks have been widely used in routine practice so far; electromyographic monitoring and electrostimulation have been less

frequently applied. In recent years, the new method ultrasound-guided injection has continued to grow more popular. This effective, accessible, and easy-to-use method makes it possible to manage a real-time injection process and to ensure the exact entry of the agent into the muscle. This paper is dedicated to a comparative analysis of different injection methods and to a description of the ultrasound-guided technique and its advantages over others.

Key words: botulinum toxin therapy; injections; ultrasound-guided method.

Contact: Svetlana Evgenyevna Khatkova; hse15@mail.ru

For reference: Khatkova SE, Balbert AA. Ultrasound-guided botulinum toxin injections. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(2):4–9.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-4-9>

Препараты ботулинического токсина типа А (БТА) в течение многих лет с успехом используются в лечении мышечной дистонии, спастичности и других заболеваний, сопровождающихся спазмом, болью и вегетативной дисфункцией (дистоний, спастичности и др.). Эффективность и безопасность препаратов ботулотоксина доказана во многих исследованиях и метаанализах [1].

Одним из ключевых моментов достижения желаемого результата лечения является правильное введение препарата в мышцы, непосредственно вовлеченные в патологический процесс. Для успешного и безопасного лечения важно анатомически точное попадание БТА в мышцы-мишени, инъекция в здоровую мышцу может вызывать побочные эффекты (слабость мышц и т. д.).

Существует несколько методов контроля инъекций, повышающих эффективность ботулинотерапии: 1) метод анатомических ориентиров и пальпации; 2) электромиографический контроль (ЭМГ-контроль) [2]; 3) электростимуляция мышц (ЭС); 4) ультразвуковой контроль (УЗ-контроль) [3], который в последние годы получает все большее распространение; 5) компьютерная (КТ) [4], магнитно-резонансная (МРТ) и позитронно-эмиссионная (ПЭТ) томография; эти методы не используются повсеместно в рутинной практике, а применяются строго по показаниям, а также в научных исследованиях.

В Европейском консенсусе по ботулинотерапии [1] отмечено, что использование разных техник инъекции нужно для лучшей идентификации необходимых мышц. Однако в настоящее время не показано четкого преимущества какой-либо техники, что требует проведения дальнейших исследований.

В последние годы опубликовано несколько исследований, целью которых было определение наиболее эффективных методов контроля инъекций. Так, А. Picelli и соавт. [5] сравнивали различные методы: метод анатомических ориентиров, ЭС, ЭМГ- и УЗ-контроль при проведении инъекций в икроножную мышцу у взрослых со спастическим эквинусом после инсульта. Было показано большее снижение мышечного тонуса по Модифицированной шкале Эшворта (Modified Ashford Scale, MAS) у пациентов, которым проводились инъекции под УЗ-контролем и ЭС, по сравнению с пациентами, у которых использовали пальпацию мышц и метод анатомических ориентиров. Увеличение объема пассивных движений (passive range of motion, PROM) также было большим в группе пациентов, которым проводились инъекции под УЗ-контролем, чем у больных, у которых использовали ЭС, пальпацию инъецируемых мышц или только анатомические ориентиры. Хотя показана разная эффективность сравниваемых методов контроля инъекций,

авторы пришли к заключению, что при проведении инъекций недостаточно применения лишь метода пальпации и анатомических ориентиров и необходимо использовать тот или иной метод контроля.

В нашей стране в рутинной практике до сих пор широко используется проведение инъекций с помощью методов пальпации и анатомических ориентиров, реже применяются ЭМГ-контроль и ЭС. В последние годы все более популярным становится новый метод УЗ-контроля инъекций. Этот эффективный, доступный и простой в использовании метод позволяет в режиме реального времени управлять процессом инъекции и обеспечить точное попадание препарата в мышцу.

Настоящая статья посвящена сравнительному анализу различных методов инъекций, описанию метода УЗ-контроля и его преимуществ перед другими методами.

На сегодня проведен ряд исследований, в которых оценивали точность выполнения инъекций в мышцы-мишени с помощью метода анатомических ориентиров и пальпации. Для контроля положения иглы после ее введения использовали различные методы визуализации. По данным исследований, точность инъекций в икроножную (*m. gastrocnemius*) и камбаловидную (*m. soleus*) мышцы составила от 68 [6] до 75% [7], в остальных случаях игла была введена в другие мышцы или подкожную жировую клетчатку [6, 7]; 88% инъекций в глубоко расположенную заднюю большеберцовую мышцу (*m. Tibialis posterior*) были выполнены неверно [6]. С помощью метода анатомических ориентиров точное попадание иглы в мышцы предплечья и кисти у больных детским церебральным параличом наблюдалось лишь в 13–35% случаев [7]. У взрослых пациентов с постинсультной спастичностью кисти и пальцев было правильно проведено в среднем 51,2% инъекций. Максимальная точность отмечена в 63,4% случаев при инъекциях в мышцы-сгибатели пальцев и лишь в 39% при инъекциях в мышцы-сгибатели запястья (лучевой и локтевой). По мнению авторов, такая разница в точности введения иглы может объясняться разной толщиной мышц: мышцы-сгибатели пальцев имели большую толщину, чем мышцы-сгибатели кисти (в среднем 1,58 см против 0,49 см) [5].

Самыми частыми ошибками оказались введение иглы на неправильную глубину и неправильное направление иглы во время инъекции. Поэтому точное попадание препарата, особенно в мелкие и глубоко расположенные мышцы, является непростой задачей даже для опытного специалиста и требует использования методов контроля, в частности УЗ-контроля [5–8].

В последние годы опубликовано большое число работ, показавших, что инъекции БТА с помощью УЗ-контроля

могут повысить эффективность и снизить вероятность осложнений терапии по сравнению с инъекциями, при проведении которых используются методы пальпации и анатомических ориентиров [5, 8–11].

С помощью УЗ-контроля возможно определить не только мышцы-мишени, но и направление иглы в нужной мышце, визуализировать находящиеся в мышце кровеносные сосуды и нервы, что крайне важно для повышения безопасности инъекций [9]. Сделан вывод, что глубокие, небольшого размера или поверхностные мышцы могут быть смещены вследствие изменения тонуса, деформации конечности, индивидуальных особенностей пациента, поэтому для надежного их распознавания и проведения точных инъекций необходим УЗ-контроль. Например, при инъекции в мышцу-сгибатели пальцев у больных после инсульта зачастую трудно определить локализацию мышцы глубокого сгибателя пальцев (*m. Flexor digitorum profundus*) из-за глубины ее залегания и небольшой толщины, а также многослойного строения мышц на предплечье. Под УЗ-контролем эта мышца быстро и легко идентифицируется, что позволяет ввести иглу на необходимую глубину [3].

В одном из последних исследований показано, что инъекции под УЗ-контролем в комбинации с реабилитационными упражнениями более существенно помогают снизить мышечный тонус и улучшить моторную функцию верхней конечности [12].

Результаты еще одного недавно проведенного исследования показали, что для снижения тонуса в мышцах-сгибателях кисти и большого пальца верхней конечности у пациентов после инсульта инъекции инкоботулотоксина¹, выполненные под УЗ-контролем, имеют преимущество перед инъекциями, проводимыми с использованием лишь метода анатомических ориентиров. Контролируемые инъекции помогают избежать потери препарата, попадания его в подкожную жировую клетчатку, фиброзно-измененную мышечную ткань, сосудистые и нервные структуры, обеспечивают точное попадание в нужную мышцу и даже в определенное место конкретной мышцы [10].

Физические основы УЗИ

В основе УЗ-метода лежит пьезоэлектрический эффект. В датчиках УЗ-аппаратов находятся кристаллы кварца и титаната бария. После воздействия переменного электрического тока в кристаллах возникает вибрация (обратный пьезоэлектрический эффект), которая распространяется из датчика в виде УЗ-волн. Ткани организма препятствуют распространению ультразвука, т. е. обладают акустическим сопротивлением. Достигнув границы двух сред с разным акустическим сопротивлением, одна часть УЗ-волн продолжает распространяться и поглощаться в новых средах, а другая отражается — «эффект эхо». Отраженные УЗ-волны возвращаются в датчик и воздействуют на те же кристаллы, в результате чего на их поверхности возникают электрические заряды (прямой пьезоэлектрический эффект), которые усиливаются и преобразуются в изображение на мониторе. Чем больше величина акустического сопротивления тканей, тем больше УЗ-волн от них отражается и тем выше амплитуда зарегистрированного сигнала, а значит, на мониторе аппарата такие ткани будут выглядеть более светлыми и яркими.

¹Ксеомин (Merz Pharmaceuticals GmbH, Германия).

Плотные ткани (кости, сухожилия и фасции и др.) будут выглядеть светлее (гиперэхогенные), менее плотные (жир, жидкость, мышцы) — темнее (гипоэхогенные) [11].

Техника инъекций

УЗИ — хорошо известный и надежный метод визуализации различных органов и структур организма, в том числе мышц. Для выполнения инъекций БТА под УЗ-контролем используются стандартные УЗ-сканеры, оснащенные линейным датчиком с рабочей частотой от 5 до 10 МГц (оптимальными считаются датчики с частотой более 7 МГц). УЗ-система с 7,5 МГц линейным датчиком позволяет получить изображение поверхностных и глубоко расположенных мышц. Это обеспечивает достаточное разрешение для визуализации поверхностных и глубоких мышц (до 5 см), а также сосудов, нервов и других «мелких деталей». Как альтернатива электрофизиологическим техникам предлагается визуальный УЗ-контроль инъекций ботулотоксина.

Поиск нужной мышцы

Для визуализации мышц используется, как правило, поперечный режим просмотра, т. е. датчик располагается поперечно оси тела (рис. 1).

При этом медиальные отделы конечности видны в левой части монитора УЗ-сканера, а латеральные — в правой, или наоборот, в зависимости от положения датчика (рис. 2).



Рис. 1. Поперечное положение датчика на теле пациента

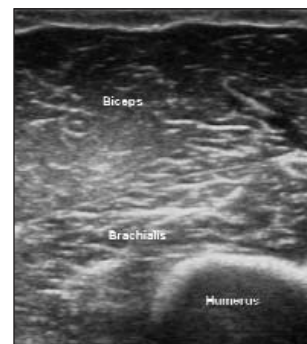


Рис. 2. Медиально расположена *m. biceps*, латерально — *m. brachialis*

Как уже указывалось, мышечные волокна гипоэхогенны при УЗ-сканировании, а межмышечные соединительнотканые структуры и фасции гиперэхогенны.

Существует три основных принципа идентификации мышечной ткани:

- 1) характерный рисунок отдельных мышц. Каждая мышца имеет определенную линию контура, что позволяет идентифицировать ее в течение короткого времени (рис. 3);
- 2) визуализация прилежащих к мышце структур. Визуализация соседних костей и сосудов помогает точно определить место инъекции в тех мышцах, в которых межмышечные волокна или фасции слишком тонкие для четкого определения границ мышечной ткани (рис. 4);
- 3) пассивные и активные движения в конечности во время сканирования мышц.

При пассивном или активном движении соответствующей мышцы можно определить ее истинное анатомическое расположение благодаря изменениям эхоструктуры от дви-

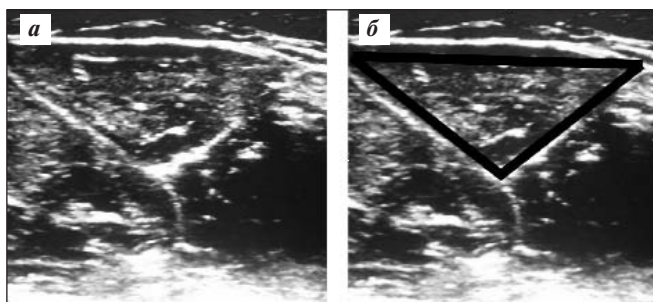


Рис. 3. а, б — лучевой сгибатель кисти (*m. flexor carpi radialis*) имеет характерный контур

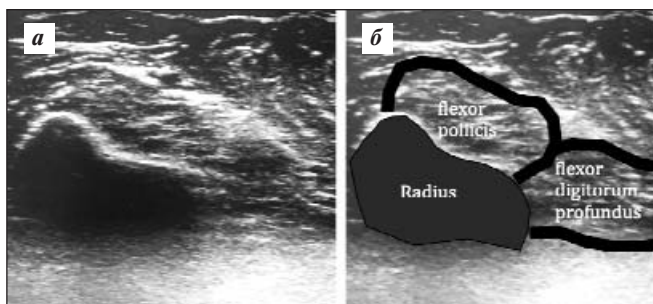


Рис. 4. а — УЗ-контур сгибателя большого пальца (*m. flexor pollicis*) сливается с глубоким сгибателем пальцев (*m. flexor digitorum profundus*); б — знание анатомического расположения сгибателя большого пальца (*m. flexor pollicis*) позволяет легко различить его над лучевой костью (*radius*)

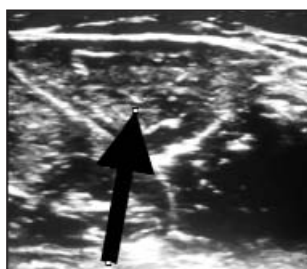


Рис. 5. Кончик иглы — в лучевом сгибателе запястья (*m. flexor carpi radialis*, стрелка)



Рис. 6. Распространение препарата в лучевом сгибателе запястья (*m. flexor carpi radialis*, стрелка)

жушейся мышцы во время сканирования. Таким образом, можно четко различить даже отдельные пучки мышцы, например поверхностного и глубокого сгибателей пальцев [6].

Введение ботулотоксина

После определения мышцы, в которую планируется проведение инъекции ботулотоксина, перпендикулярно к центру широкой стороны УЗ-датчика и по ходу УЗ-луча, в мышцу пациента вводится игла. При этом врач имеет возможность наблюдать положение кончика иглы в мышце (рис. 5). Если игла введена в нужную мышцу, проводится инъекция ботулотоксина. При УЗ-сканировании можно видеть, как изменяется эхоструктура мышцы вокруг кончика иглы (рис. 6). Таким образом, врач может контролировать в режиме реального времени весь процесс инъекции.

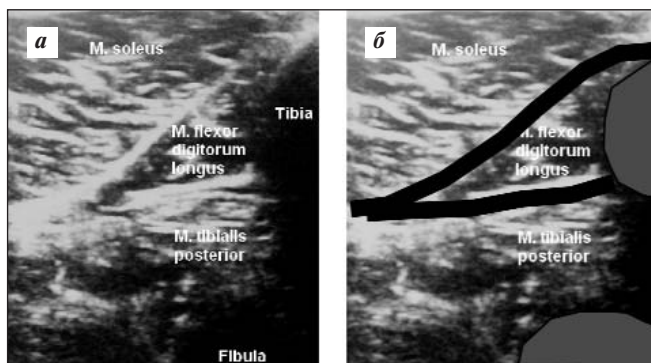


Рис. 7. а, б — УЗ-сканирование на уровне средней трети голени (мышцы расположены в три слоя). В зависимости от глубины введения иглы из одного прокола можно инъецировать три разные мышцы

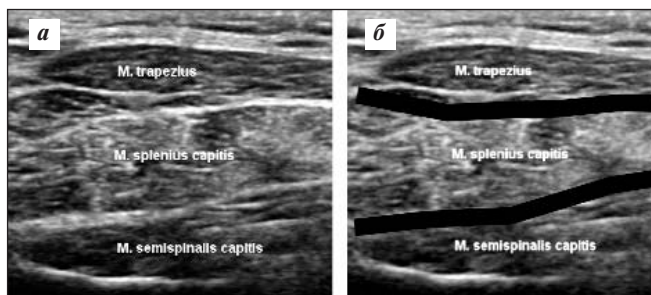


Рис. 8. а, б — УЗ-сканирование шеи на уровне С₁. Тонкие мышцы, прилежат друг к другу и неразличимы при пальпации. Точная инъекция в мышцу-мишень крайне сложна

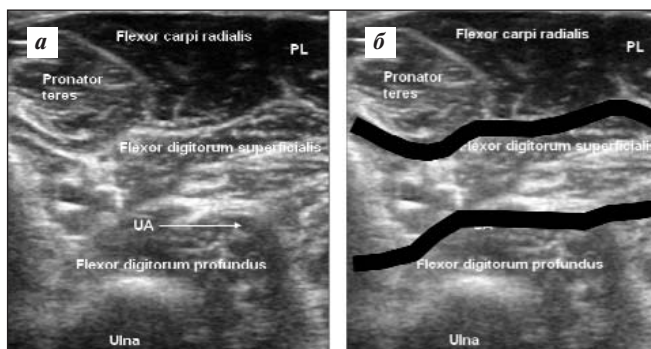


Рис. 9. а, б — УЗ-сканирование на уровне верхней трети предплечья. Сложное, многослойное строение мышц предплечья очень часто является причиной ошибок при инъекциях ботулотоксина в эту зону. UA — локтевая артерия (стрелка)

Основные преимущества УЗ-контроля инъекций

К важнейшим преимуществам УЗ-контроля инъекций можно отнести:

1) возможность точно определить необходимую глубину инъекции, что особенно важно при инъекциях в глубокие мышцы предплечья, голени, ягодичной области [4] и мышцы шеи, где имеется несколько мышечных слоев и существует большая вероятность ошибки попадания в нужную мышцу (рис. 7–9);

2) возможность контролировать положение иглы непосредственно во время введения препарата, поскольку очень

часто при давлении на поршень шприца кончик иглы выходит из нужной мышцы, даже если первоначально был введен верно. Используя УЗ-контроль, врач может корректировать положение иглы в ходе процедуры и точно выполнить инъекцию;

3) возможность избежать повреждения сосудов и нервов, расположенных в межмышечных пространствах. Положение сосудисто-нервных пучков отчетливо дифференцируется при проведении УЗ-контроля инъекции (рис. 10, а, б).

4) возможность УЗ-сканирования мышц перед инъекцией БТА с целью оценки анатомических особенностей мышцы, например степени фиброзного перерождения мышечной ткани, что крайне важно в случае длительно существующей спастичности, когда мышечные волокна частично замещаются соединительной тканью (рис. 11, а, б), инъекции в такие измененные ткани не принесут желаемого результата. В данном случае необходима визуализация участков сохранившейся мышечной ткани и проведение инъекции именно в эти участки мышцы для получения эффекта от ботулинотерапии.

В настоящее время УЗ-контроль инъекций все чаще используется во многих регионах нашей страны, все больше врачей приобретают навыки проведения инъекций под УЗ-контролем, что существенно повышает эффективность ботулинотерапии и удовлетворенность пациентов результатами лечения.

Однако все еще существуют проблемы при проведении инъекций в мышцы, расположенные глубже 5 см от поверхности кожных покровов, поскольку их невозможно визуализировать ни с помощью стандартного УЗ-сканирования, ни, тем более, пальпаторно. Инъекции в глубоко расположенные мышцы могут проводиться под контролем КТ. Такими мышцами являются: нижняя косая мышца головы, большая поясничная и грушевидная мышцы. Опубликовано много работ, посвященных технике проведения инъекций в эти мышцы под УЗ-контролем. В них показано, что УЗ-контроль не обеспечивает 100% попадания препарата в мышцу-мишень. Чаще всего это связано с использованием не линейного, а коаксиального датчика УЗ-аппарата, что не позволяет четко визуализировать процесс инъекции. Недостаточно точная визуализация этих мышц может быть очень опасна в связи с возможностью травмирования глубоко расположенных нервов, сосудов и внутренних органов. Поэтому предпочтительным методом контроля инъекций глубоко расположенных мышц остается КТ, эффективность и точность которой продемонстрированы в ряде работ [1].

Актуальным остается и метод проведения инъекций ботулотоксина при помощи «двойного контроля»: УЗ-и ЭМГ-контроля. Суть метода заключается в точном попадании иглы в конкретную мышцу под УЗ-контролем с последующим проведением стимуляции данной мышцы. Это позволяет убедиться в том, что инъекция проводится в нужную мышцу. Воздействие электрического импульса вызывает сокращение мышцы, в которой находится кончик специальной миографической иглы, что также может способствовать наилучшему захвату препарата в нервно-мышечных си-

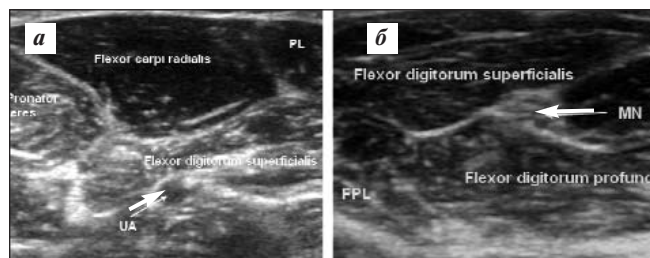


Рис. 10. 10. а – UA – локтевая артерия (стрелка); б – MN – срединный нерв (стрелка)

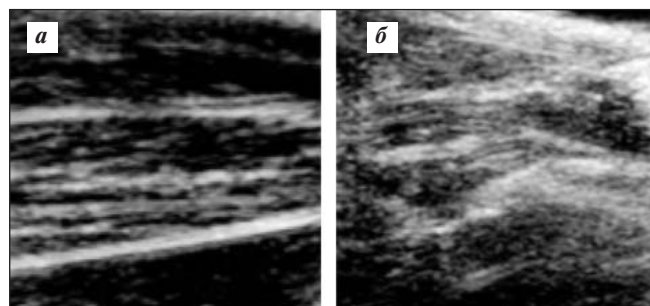


Рис. 11. а – увеличенные УЗ-сканы икроножной (*m. gastrocnemius*) и камбаловидной (*m. soleus*) мышц в норме. В нормальной мышце мышечная ткань темная, гипэхогенная; б – те же мышцы у пациентки с эквиноварусной деформацией стопы, через 10 лет после инсульта. В фиброзно-измененной мышце мышечные волокна почти не прослеживаются, так как замещены светлыми гиперэхогенными волокнами фиброзной ткани

напах и, следовательно, повышению эффективности процедуры. Проведение такого «двойного контроля» позволяет достичь максимальной точности инъекции. УЗ-контроль становится все более популярным среди врачей, занимающихся ботулинотерапией, в связи с простотой, доступностью и высокой эффективностью.

В последние годы появилось много учебных материалов, пособий, атласов посвященных УЗ-контролю инъекций БТА, подготовленных как иностранными, так и российскими авторами. Как показывает практика, врачи, хорошо знающие анатомию, легче осваивают метод УЗ-контроля инъекций ботулотоксина. Кроме того, большую практическую помощь в работе оказывают диссекционные тренинги на трупном материале [13], гелевых фантомах и др., а также многочисленные интернет-ресурсы, широко доступные в настоящее время.

Таким образом, развитие современных технологий контроля точности инъекций при ботулинотерапии, в частности внедрение метода УЗ-контроля, позволяют повысить эффективность лечения больных со спастичностью и другими заболеваниями и снизить риск осложнений после инъекций, что делает метод очень привлекательным для врачей и пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med*. 2009 Jan;41(1):13-25. doi:

10.2340/16501977-0303.

2. Wissel J, Poewe W. EMG for identification of dystonic, tremulous and spastic muscles and techniques for guidance of injections.

In: Moore AP, Naumann M, editors. Handbook of Botulinum Toxin Treatment. 2nd edition. Wiley&Sons Ltd; 2003. P. 76-100.

3. Walter U, Dressler D. Ultrasound-guided

botulinum toxin injections in neurology: technique, indications and future perspectives. *Expert Rev Neurother.* 2014 Aug;14(8):923-36.

4. Бальберт АА, Мякотных ВС. Использование компьютерной томографии для контроля точности введения ботулотоксина при лечении синдрома грушевидной мышцы. Невский радиологический форум 2015. 4–6 апреля 2014 г., Санкт-Петербург: Сборник научных работ. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2015. С. 55-6. [Bal'bert AA, Myakotnykh VS. *Ispol'zovanie komp'yuternoi tomografii dlya kontrolya tochnosti vvedeniya botulotoksina pri lechenii sindroma grushevidnoi myshtsy. Nevskii radiologicheskii forum 2015. 4–6 aprelya 2014 g., Sankt-Peterburg. Sbornik nauchnykh rabot* [The use of computed tomography to control the accuracy of the introduction of botulinum toxin in the treatment of piriformis syndrome. Nevsky radiological forum 2015. April 4–6, 2014, Saint-Petersburg. Collection of scientific works]. Saint-Petersburg: ELBI-SPb; 2015. P. 55-6.]

5. Picelli A, Tamburin S, Bonetti P, et al. Botulinumtoxin type A injection into the gastrocnemius muscle for spastic equinus in adults with stroke: a randomized controlled trial com-

paring manual needle placement, electrical stimulation and ultrasonography-guided injection techniques. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012 Nov; 91(11):57-64.

6. Berweck S, Feldkamp A, Francke A, et al. Sonography-guided injection of botulinum toxin a in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics.* 2002 Aug;33(4):221-3.

7. Chin TY, Nattrass GR, Selber P, Graham HK. Accuracy of intramuscular injection of botulinum toxin A in juvenile cerebral palsy: a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation. *J Pediatr Orthop.* 2005 May-Jun;25(3):286-91.

8. Picelli A, Roncari L, Baldessarelli S, et al. Accuracy of botulinum toxin type A injection into the forearm muscles of chronic stroke patients with spastic flexed wrist and clenched fist: manual needle placement evaluated using ultrasonography. *J Rehabil Med.* 2014 Nov; 46(10):1042-5. doi: 10.2340/16501977-1871.

9. Henzel MK, Munin MC, Niyonkuru C, et al. Comparison of surface and ultrasound localization to identify forearm flexor muscles for botulinum toxin injections. *PM R.* 2010 Jul;2(7):642-6. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.05.002.

10. Santamato A, Micello MF, Panza F, et al.

Can botulinum toxin type A injection technique influence the clinical outcome of patients with post-stroke upper limb spasticity? A randomized controlled trial comparing manual needle placement and ultrasound-guided injection techniques. *J Neurol Sci.* 2014 Dec 15;347(1-2):39-43. doi: 10.1016/j.jns.2014.09.016. Epub 2014 Sep 19.

11. Schroeder AS, Berweck S, Lee SH, Heinen F. Botulinum toxin treatment of children with cerebral palsy – a short review of different injection techniques. *Neurotox Res.* 2006 Apr;9(2-3):189-96.

12. Li Jiang, Zu-Lin Dou, Quing-Yuan Wang, et al. Evaluation of clinical outcomes of patients with post-stroke wrist and finger spasticity after ultrasonography-guided BTX-A injection and rehabilitation training. *Front Hum Neurosci.* 2015 Sep 2;9:485. doi: 10.3389/fnhum.2015.00485. eCollection 2015.

13. Boon AJ, Oney-Marlow TM, Murthy NS, et al. Accuracy of electromyography needle placement in cadavers: non-guided vs. ultrasound guided. *Muscle Nerve.* 2011 Jul;44(1): 45-9. doi: 10.1002/mus.22008.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Давыдов О.С.

ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева
Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия
115419, Москва, ул. Донская, 43

Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома

Хронические болевые синдромы серьезно ухудшают качество жизни, являясь источником страданий, кратковременной или стойкой утраты трудоспособности и социальных потерь. Механизмы, приводящие к возникновению и поддержанию хронической боли, традиционно представляют интерес для углубленного изучения, поскольку каждый из них потенциально является мишенью для фармакотерапии. Периферическая и центральная сенситизация, дизингибция вносят различный вклад в развитие хронической боли. В последнее время обсуждается потенциальная возможность действия ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) не только на периферическом, но на центральном, спинальном уровнях с модулированием такого феномена, как центральная сенситизация. Существуют теоретические предпосылки для обсуждения такого действия ЦОГ2-ингибиторов, однако клинических данных, подтверждающих эту гипотезу, пока недостаточно. В связи с этим вызывает интерес опубликованное в 2016 г. клиническое исследование, позволяющее с высокой долей достоверности предположить, что часть анальгетического эффекта селективного ЦОГ2-ингибитора эторикоксиба реализуется через центральные механизмы модуляции боли.

Ключевые слова: острая и хроническая боль; центральная и периферическая сенситизация; дизингибция; нестероидные противовоспалительные препараты; коксибы; эторикоксиб.

Контакты: Олег Сергеевич Давыдов; oleg35_69@mail.ru

Для ссылки: Давыдов ОС. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):10–16.

The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain syndrome chronization

Davydov O.S.

Z.P. Solovyev Research and Practical Center of Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
43, Donskaya St., Moscow 115419

Chronic pain syndromes as a cause of suffering, short-term or persistent disability, and social losses greatly worsen quality of life. The mechanisms leading to the occurrence and maintenance of chronic pain are traditionally of interest for in-depth study since each of them is potentially a target for pharmacotherapy. Peripheral and central sensitizations, as well as disinhibition make different contributions to the development of chronic pain. The fact that cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors may affect at both the peripheral and central, spinal levels, by modulating such a phenomenon as central sensitization, has been recently discussed. There are theoretical prerequisites for a discussion of this action of COX-2 inhibitors; however, clinical findings supporting this hypothesis have been scarce so far. In this connection, of interest is the clinical trial published in 2016, which may suggest to a high degree of accuracy that some analgesic effect of the selective COX-2 inhibitor etoricoxib is realized through the central mechanisms of pain modulation.

Keywords: acute and chronic pain; central and peripheral sensitization; disinhibition; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; coxibs; etoricoxib.

Contact: Oleg Sergeevich Davydov; oleg35_69@mail.ru

For reference: Davydov OS. The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain syndrome chronization. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(2):10–16.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-10-16>

Хронические болевые синдромы существенно ухудшают качество жизни, являясь источником страданий, кратковременной или стойкой утраты трудоспособности и социальных потерь для миллионов людей. Согласно исследованию глобального бремени болезней (2013), скелетно-мышечная боль и головная боль лидируют среди 10 ведущих медицинских причин, обуславливающих низкое качество жизни населения в мире, в том числе в России [1]. Около 46% пациентов на первичном амбулаторном приеме — это пациенты с жалобами на боль, преимущественно хроническую, различной локализации [2]. По данным широкомасштабных эпидемиологических исследований, проводившихся во многих странах мира, хронические болевые синдромы встречаются у 20–33% популяции на момент опроса [3]. Хронической боли нередко сопутствуют коморбидные расстройства, такие как депрессия, тревога, нарушения сна, которые приводят к повышению степени дезадаптации больных [4]. При этом лечение зачастую остается малоэффективным, а затраты государства и общества на диагностику, терапию и социальные пособия для пациентов с хронической болью возрастают [1].

Хроническую боль в настоящее время принято рассматривать как самостоятельное заболевание в рамках биопсихосоциальной концепции, в которой биологическим факторам отводится важная, но не определяющая роль в формировании и поддержании боли. Психологические и социальные факторы значимо влияют на оценку и восприятие болевых сигналов, формируя ответные поведенческие реакции. Вместе с тем психологические факторы и поведенческие реакции оказывают влияние на биологические, нарушая выработку гормонов и нейромедиаторов, структуру и биохимические процессы в мозге, работу вегетативной и нейроэндокринной систем [5].

Изучение нейробиологических факторов и процессов, обуславливающих хронизацию боли, вызывает большой интерес, поскольку каждый из патофизиологических механизмов потенциально является мишенью для фармакотерапии, что уже сегодня привело к появлению лечебного подхода, называемого «механизм-обоснованная терапия боли» [6].

Патофизиологические процессы, способствующие хронизации боли, можно условно разделить на три этапа. Первый этап — сенситизация и повреждение ноцицепторов, второй — нарушение центральных процессов синаптической передачи и третий — изменения функций и структуры мозга, вызванные хронической болью (в данной публикации обсуждаться не будет).

Рассмотрение механизмов возникновения хронической боли невозможно без понимания физиологических ноцицептивных реакций, так как два эти процесса тесно взаимосвязаны.

Физиологические ноцицептивные реакции. В рамках физиологических ноцицептивных реакций выделяют так называемую первичную и вторичную боль. *Первичная* боль локализуется строго в области нанесения болезненного стимула, сигнализирует о нем; характеризуется как острая, колющая режущая. В передаче данного типа боли участвуют в основном немиелинизированные альфа-дельта-волокна. *Вторичная* боль является продолжением первичной и связана с повреждением тканей в области травмы; она имеет более размытые границы и чаще описываются как жгучая, тупая. Реализация ее происходит по С-волокнам. В то время как первичная боль обеспечивает выживание организма по-

средством стратегий избегания, вторичная боль сигнализирует о том, каких стимулов следует избегать [7].

Физиологическая боль у человека вызывается только высокоинтенсивными стимулами, поскольку эти стимулы могут потенциально представлять угрозу для функционирования организма или реально приводить к повреждению тканей. Вследствие повреждения тканей возникает также воспаление (септическое или асептическое), которое сопровождается выбросом широкого спектра тканевых, плазменных и нейрогенных медиаторов и аллогенов в области повреждения. Выброс медиаторов и аллогенов приводит к активации периферических ноцицепторов, чувствительных к различным механическим, температурным и химическим воздействиям. Одновременно с этим нейтрофилы продуцируют циклооксигеназу 2-го типа (ЦОГ2), усиливающую выработку и секрецию простагландинов (ПГ). Выброс ПГ в области периферических ноцицепторов повышает их чувствительность, а выброс аденозинтрифосфата (АТФ) приводит к активации ноцицепторов, в результате чего появляется боль. Вследствие каскада описанных процессов возникает *реакция гиперчувствительности к боли*, выполняющая защитную функцию — предохранение места повреждения от повторных негативных воздействий до момента заживления [8].

Реакция гиперчувствительности к боли проявляется двумя клиническими вариантами:

- снижением порога боли, в результате чего нормальный, неболевой стимул приводит к возникновению болевых ощущений, т. е. *аллодинии*;

- повышением порога восприятия болевого стимула, вследствие этого короткий и неинтенсивный болевой стимул воспринимается как более длительный и высокоинтенсивный, возникает *гипералгезия*. Выделяют первичную и вторичную гипералгезию. *Первичная* гипералгезия развивается строго в области поврежденных тканей, *вторичная* локализуется шире зоны повреждения, захватывая здоровые ткани. В основе первичной гипералгезии лежит феномен периферической сенситизации, вторичная гипералгезия развивается вследствие включения механизмов центральной сенситизации. Принципиально, что периферическая и центральная сенситизация является обратимой. Ее выраженность и продолжительность при физиологической (ноцицептивной) боли напрямую зависят от продолжительности и характера повреждения тканей, в случае заживления этот феномен будет исчезать [9].

Периферическая сенситизация, или повышение чувствительности ноцицепторов к воздействию повреждающих стимулов, проявляется снижением порога и увеличением возбудимости периферических окончаний ноцицепторов, передающих ноцицептивный сигнал от периферических тканей (кожи, мышц, суставов и внутренних органов) по нервам в ЦНС (задние рога спинного мозга, ствол, таламус и соматосенсорную кору головного мозга) [10].

К основным медиаторам периферической сенситизации относятся: брадикинин; ПГ и лейкотриены; серотонин; гистамин; провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) 1 бета; хемокины; нейротрофины, например фактор роста нервов (ФРН); глутамат; субстанция Р (рис. 1) [7].

Периферическая сенситизация является ответом периферических окончаний нервов на воздействие медиаторов воспаления. Этот ответ приводит к выработке новых молекул,

например ПГ синтезируются из арахидоновой кислоты вследствие выброса нейтрофилами ЦОГ2. ПГ в свою очередь вносят вклад в возбудимость периферических окончаний ноцицепторов. Субстанция Р, с одной стороны, повышает выброс брадикинина из эндотелия кровеносных сосудов и увеличивает их проницаемость, приводя одновременно к сенситизации ноцицепторов, а с другой — стимулирует выделение гистамина и серотонина из эритроцитов через стенки сосудов с уже повышенной к тому моменту проницаемостью [7].

Стимуляция ванилоидных рецепторов 1-го типа осуществляется протонами и приводит к снижению порога температурной чувствительности, что также вызывает повышение возбудимости ноцицепторов. Ионные каналы (Na^+ , Ca^{2+} , K^+) получили широкую известность благодаря их участию в трансдукции — процессе, при котором повреждающее действие трансформируется в электрическую активность. Метаботропные рецепторы глутамата могут оказывать двойное действие (возбуждающее и ингибирующее) и играют важную роль в модуляции болевого сигнала. Рецепторы нейротрофина регулируют поступление ФРН, способного приводить к сенситизации ноцицепторов [7].

Периферическая сенситизация условно подразделяется на две фазы. В первой фазе происходят изменения в уже существующих в ноцицепторе белках (посттрансляционные изменения), во второй — экспрессия генов белков, приводящая к выработке новых белков.

Посттрансляционные изменения обычно включают добавление фосфатных групп к некоторым аминокислотам белков (фосфорилирование). Процесс происходит при участии ферментов, известных как протеинкиназы. Протеинкиназы активируют цитокинетический каскад, ранее инициированный медиаторами воспаления, например ПГЕ₂. Большинство этих реакций реализуются локально, в окончании ноцицептора, а их действие направлено на изменение свойств белков, присутствующих на мембране.

Часть сигналов передается из окончаний ноцицепторов по аксонам к телам клеток сенсорных нейронов спинномозговых ганглиев, где происходит изменение процесса транскрипции (повышается экспрессия определенных генов) или увеличение трансляции (обеспечивается получение большего количества белка из матричной РНК). Повышенное количество белка затем передается обратно в окончание ноцицептора и способствует повышению чувствительности этого окончания к периферическим стимулам. Активация протеинкиназ возникает в течение нескольких минут, количество белка увеличивается примерно через 24 ч [10].

Периферические механизмы хронизации боли. Описанные выше периферические механизмы острой боли непродолжительны, требуется наличие дополнительных звеньев, чтобы сенситизация ноцицепторов перешла в более длительную стадию. Одним из таких механизмов считается не так давно открытая активация эпсилон-изоформы протеин-

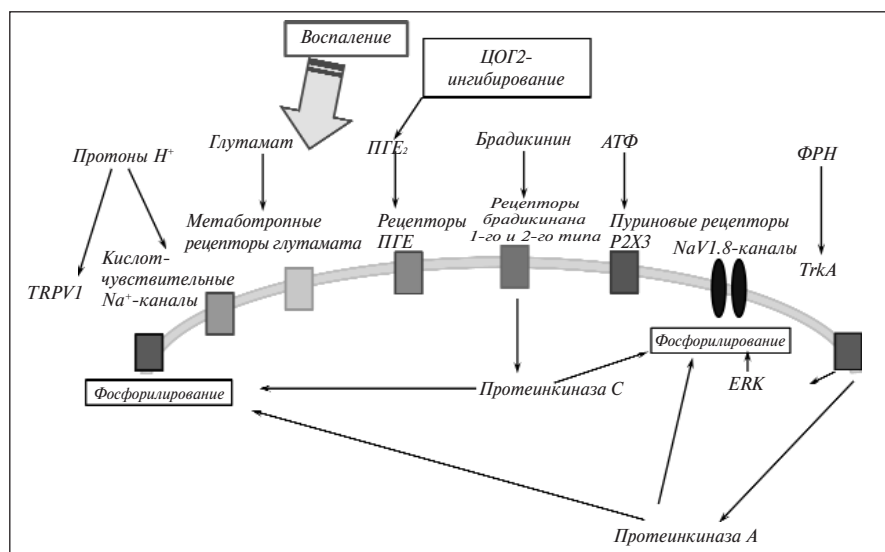


Рис. 1. Наиболее важные медиаторы, участвующие в реализации механизма периферической сенситизации, и роль ЦОГ2-ингибирования (адаптировано из [7]). TRPV1 — ванилоидные рецепторы 1-го типа; ERK — внеклеточная сигнал-зависимая киназа (здесь и на рис. 2); TrkA — рецепторы нейротрофина

киназы С, приводящая к появлению стойкой и длительной механической гипералгезии. Другой аспект хронизации боли на периферическом уровне связывают с нейротрофинами и цитокинами. Было показано, что усиление выработки нейротрофинов, в частности ФРН, в месте воспаления приводит к продолжительной сенситизации ноцицепторов. После связывания с рецепторами тирозинкиназы ФРН через окончания ноцицепторов попадает внутрь тела клетки, приводя к изменению генома и развитию длительной гипервозбудимости. Провоспалительные цитокины, такие как ФНО α , ИЛ1 и 6, в результате связывания с мембраной ноцицепторов, провоцируют возникновение длительной сенситизации [11].

Центральная сенситизация. Всплеск активности периферических ноцицепторов, вызванный травмой или повреждением, провоцирует повышенную возбудимость центральных нейронов. Изменяется сила синаптических связей между ноцицепторами и нейронами задних рогов спинного мозга, появляется так называемая стимул-зависимая синаптическая пластичность, или центральная сенситизация. Центральная сенситизация — это повышение возбудимости нейронов в ЦНС, в первую очередь в задних рогах спинного мозга, вследствие которого «нормальные» по интенсивности стимулы начинают продуцировать аномальный ответ [8].

Феномен центральной сенситизации, впервые описанный более 30 лет назад в виде центрального компонента гиперчувствительности к боли, вызванной повреждением, сегодня рассматривается гораздо шире. Прежде всего, обратимая центральная сенситизация может быть компонентом физиологических антиноцицептивных реакций, поддерживая защитную реакцию гиперчувствительности к боли. Считается доказанным наличие данного механизма при болевых синдромах, связанных с заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы, т. е. при невропатической боли. Все больше данных накапливается о роли центральной сенситизации в поддержании и модуляции хронической ноцицептивной боли при таких заболеваниях, как остеоартроз, ревматоидный артрит и хроническая неспеци-

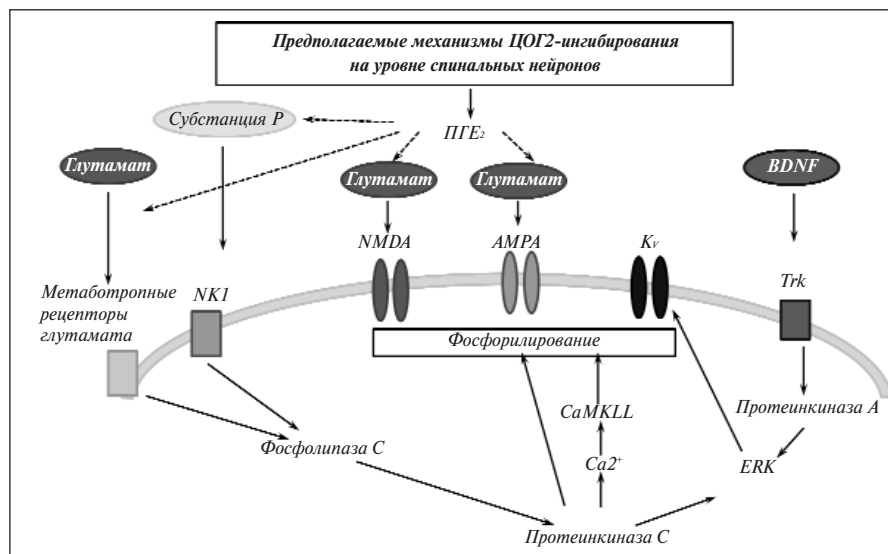


Рис. 2. Наиболее важные медиаторы, участвующие в реализации центральной сенситизации, и роль ЦОГ2-ингибирования (адаптировано из [7].
CaMKLL — кальмодулин-зависимая протеинкиназа; NK1 — рецепторы нейрокинаина 1; Kv — калиевые каналы; Trk — рецептор тирозинкиназы

фическая боль в спине, при этом обсуждается ведущая роль данного механизма в более поздних стадиях развития этих заболеваний. Предположение о ведущей роли центральной сенситизации при указанных состояниях позволяет более четко объяснить существующую нередко диссоциацию между степенью повреждения тканей и структур и интенсивностью боли и зоной ее распространения. Предполагается, что центральная сенситизация является одним из ключевых механизмов, обеспечивающих существование дисфункциональных болевых синдромов, таких как фибромиалгия, синдром раздраженного кишечника, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, хроническая тазовая боль и др. Характерно, что при этих состояниях центральная сенситизация существует изолированно, не поддерживается четко выявленной и локализованной периферической ноцицептивной стимуляцией, а ее возникновение вторично по отношению к дисфункции нисходящих ингибиторных систем. И наконец, центральная сенситизация наряду с недостаточностью нисходящих ингибиторных антиноцицептивных влияний рассматривается в качестве одного из важнейших механизмов формирования хронической боли в целом¹ [7–11].

Клинически центральная сенситизация проявляется в виде усиления первичной гипералгезии и аллодинии, появления зон вторичной гипералгезии, распространяющихся гораздо шире зон первичного поражения, развитием холодовой и механической гипералгезии, обусловленной феноменом «разрастания» (sprouting) терминалей А-волокон в задних рогах спинного мозга. Кроме того, характерно сенсорное последствие, т. е. сохранение болезненных ощущений после прекращения стимула и временная суммация (при нанесении серии болевых стимулов одинаковой интенсивности последние по времени стимулы воспринимаются как более интенсивные).

¹Для упрощения в настоящей публикации под феноменом центральной сенситизации подразумевается именно его первоначальное значение — стимул-зависимая центральная сенситизация.

В основе центральной сенситизации лежит усиление активации рецепторов глутамата [7, 12] (рис. 2).

Установлено, что основным нейротрансмиттером ноцицептивных систем задних рогов спинного мозга является аминокислота глутамат, молекула которой может связываться с несколькими различными классами рецепторов. На постсинаптической мембране чувствительных нейронов существует три типа глутаматных рецепторов. В восприятие острой боли наиболее вовлечены AMPA-рецепторы (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic-acid). В случае острой боли взаимодействие глутамата с AMPA-рецепторами ведет к деполяризации мембран нейронов задних рогов спинного мозга и формированию потенциала действия в случае превышения порога возбуждения [7, 8].

При длительной, повторяющейся болевой стимуляции, обеспечивающей постоянное и значительное присутствие глутамата в пресинаптическом пространстве, в постсинаптической мембране происходит активация других типов рецепторов, NMDA-рецепторов (N-methyl-D-aspartate) и метаботропных рецепторов глутамата, что происходит путем вытеснения ионов магния, закрывающих их натриевые и кальциевые каналы. Активация NMDA- и метаботропных рецепторов вызывает резкое повышение уровня кальция, который в свою очередь, активирует несколько типов кальций-зависимых киназ, известных благодаря своей роли в усилении центральной сенситизации, таких как кальмодулинкиназа, протеинкиназа С, ЦОГ2 и NO-синтаза. Их производные, ПГЕ₂ и оксид азота, усиливают ноцицептивную трансмиссию и поддерживают центральную сенситизацию посредством усиления выброса глутамата, субстанции Р и кальцитонин-ген-связанного белка (кокальцигенин). Два последних вещества играют роль сотрансмиттера наравне с глутаматом в спинальных ноцицептивных нейронах. Параллельно они активируют микроглию и астроциты, способствуя выбросу последними цитокинов и нейротрофинов, например нейротрофического фактора мозга (BDNF), отвечающих за поддержание нейронов в состоянии гипервозбудимости и таким образом способствуя переходу острой боли в хроническую [7, 8, 10, 11].

Центральная сенситизация условно подразделяется на две фазы, аналогично периферической сенситизации: раннюю фазу немедленного ответа, она кратковременная и транзиторная (трансляция); позднюю фазу с медленным началом, эта фаза более длительная (транскрипция). В фазе транскрипции на спинальном уровне синтезируются эндогенные опиоиды и ЦОГ2, что принципиально важно с позиций рассмотрения механизма ЦОГ2-ингибирования в профилактике хронической боли [10].

Центральная дезингибиция. Этот процесс также играет важную роль в ноцицепции и развитии хронической боли, обеспечивая усиление или ослабление контроля

над болью. Импульсы, передающиеся от околоспинального ядра шва и ядра ретикулярной формации ствола головного мозга по ретикулоспинальному и ретикулоспинальному пути, обеспечивают контроль гипервозбужденных нейронов задних рогов. Антиноцицептивные системы (серотонин-норадренергическая и опиоидная) в случае необходимости обеспечивают выделение серотонина, норадреналина и эндогенных опиоидов, способных регулировать уровень возбуждающего нейротрансмиттера глутамата. С позиции рассмотрения центральных механизмов ЦОГ2-ингибирования важно понимать, что индукция ПГ протеинкиназы А и процесс фосфорилирования глициновых рецепторов приводят к подавлению нисходящих антиноцицептивных систем, что ускоряет процесс трансмиссии в ЦНС [10, 13].

Возможная роль ЦОГ2-ингибирования в предотвращении перехода острой боли в хроническую. Исходя из описанных выше теоретических предпосылок, ЦОГ2-ингибирование, т. е. применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для предотвращения хронизации боли может осуществляться на разных уровнях нервной системы и подразумевать воздействие на различные механизмы хронизации боли.

Сегодня ЦОГ2-ингибирование на периферическом уровне достаточно хорошо и полно описано. Этот процесс обусловлен блокадой ЦОГ2, уменьшением синтеза ПГ, угнетением периферической сенситизации и как следствие — обратной инволюции центральных механизмов поддержания боли. Вместе с тем НПВП, скорее всего, не влияют на активацию нейротрофинов, периферическую активацию которых все чаще связывают с хронизацией боли, а также с болевым синдромом, обусловленным психологическими факторами и эмоциональным стрессом [6, 14].

За последние десятилетия представления о механизмах спинального ингибирования ЦОГ2 претерпели значительные изменения. Первоначально на экспериментальных животных моделях было показано усиление выработки ПГ на спинальном уровне в ответ на боль и периферическое воспаление [15, 16]. Далее было продемонстрировано обусловленное болью усиление выработки ЦОГ1 в ганглиях дорзальных корешков, а ЦОГ1 и ЦОГ2 в заднем роге спинного мозга [16, 17]. Затем, с помощью интратекального введения ряда НПВП, как селективных, так и неселективных², таких как диклофенак, индометацин, мелоксикам, целекоксиб, была показана роль ЦОГ2-ингибирования в подавлении синтеза ПГ клетками спинного мозга. При интратекальном введении животным таких НПВП, как индометацин, диклофенак, кеторолак, отмечена их эффективность в отношении механической гипералгезии и временной суммации, что позволило предположить модулирующее действие этих препаратов в отношении центральной сенситизации и нейрональной пластичности [15, 16, 18, 19]. У животных НПВП уменьшали гипералгезию, вызванную введением AMPA, NMDA и субстанции Р, что позволило теоретически обсуждать роль НПВП в блокировании процесса перехода острой боли в хроническую [18]. Несколько инте-

ресных фактов недавно получено в отношении селективных ингибиторов ЦОГ2 также во время исследования на модели периферического воспаления у животных. Было показано, что только селективные ЦОГ2-ингибиторы, но не традиционные НПВП, блокируют выработку ПГ на более поздних, стабильных стадиях гипервозбудимости спинальных нейронов, через несколько часов после развития воспаления. При этом в самом начале экспериментального воспаления обе группы препаратов в равной степени влияют на подавление выработки ПГ. В этом же исследовании было доказано, что только коксибы повышают сниженный уровень эндогенных каннабиноидов в гипервозбужденных спинальных нейронах. В результате исследований на животных были созданы теоретические предпосылки для обсуждения центрального механизма действия НПВП, особенно высокоселективных ЦОГ2-ингибиторов [20].

Однако как селективные, так и неселективные НПВП оказались неэффективными в отношении подавления сигнал-зависимой центральной сенситизации в исследованиях у здоровых добровольцев, вследствие чего был сделан вывод о том, что действие НПВП на этот механизм является опосредованным и реализуется через ингибирование периферической сенситизации [21–24]. В то же время было проведено несколько фармакокинетических исследований, в которых на примере ряда НПВП, в основном коксибов, показана способность препаратов этой группы проникать через гематоэнцефалический барьер и накапливаться в цереброспинальной жидкости в концентрациях, теоретически достаточных для проявления свойственного им ЦОГ2-ингибирующего эффекта [25–29].

В 2016 г. опубликованы результаты одного из первых на сегодняшний день клинических исследований влияния коксибов на центральные механизмы возникновения и поддержания боли. Исследовался высокоселективный ингибитор ЦОГ2 эторикоксиб³, который имеет доказанную эффективность и безопасность, подтвержденную в ряде рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с болью в нижней части спины, ревматоидным артритом и остеоартрозом. Кроме того, показана эффективность эторикоксиба в пре- и постоперационной аналгезии при эндопротезировании суставов.

В данном плацебоконтролируемом исследовании оценивали влияние 4-недельного приема эторикоксиба в дозе 60 мг у пациентов с остеоартрозом как на периферические механизмы развития боли и воспаления, так и на центральную сенситизацию. В качестве маркера периферической сенситизации использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ, интенсивность боли) и алгометрию (механическое давление в нескольких определенных точках в области коленного сустава). Центральная сенситизация оценивалась с помощью ряда параметров количественного сенсорного тестирования (временная суммация, зоны гипералгезии при давлении). Оказалось, что по сравнению с плацебо эторикоксиб оказывает ингибирующее влияние на периферическом уровне (повышение порога восприятия боли) и модулирующее влияние на центральную сенситизацию в виде усиления временной суммации и уменьшения зон гипералгезии.

Принципиально, что данные находки коррелировали с уменьшением интенсивности боли и клиническим улучшением функции. Было высказано предположение, что

²В данной статье термин «селективные» («высокоселективные») НПВП применялся только по отношению к коксибам.

³В России препарат зарегистрирован под торговым наименованием «Аркоксиа».

часть анальгетического эффекта эторикоксиба реализуется через центральные механизмы модуляции боли. В контексте полученных в описанном исследовании результатов представляются интересными данные предыдущего испытания эторикоксиба, когда препарат назначали пациентам с остеоартрозом и ревматоидным артритом, нечувствительным к приему ряда других НПВП, как высокоселективных, так и неселективных. При этом на фоне 4-недельного приема эторикоксиба более 50% больных отметили значимую эффективность препарата, оцененную по степени снижения интенсивности боли по ВАШ. Вполне вероятно, что полученный высокий результат у рефрактерных к терапии НПВП больных может отражать дополнительное терапев-

тическое преимущество эторикоксиба в виде его влияния на процессы центральной сенситизации.

Полученные в исследовании эторикоксиба результаты, хотя и нуждаются в дополнительном подтверждении в более масштабных исследованиях, тем не менее, открывают новые перспективы применения ЦОГ2-селективных НПВП в рамках механизм-обоснованной терапии. Например, эторикоксиб может стать препаратом выбора у пациентов с острой болью и высоким риском ее хронизации как средство, не только эффективно купирующее острую боль и воспаление, но и высоковероятно модулирующее один из ключевых механизмов перехода острой боли в хроническую — центральную сенситизацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
2. Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Сыровегин АВ. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли*. 2012;(3):10–4. [Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Syroegin AV. The results of an open multicenter study «MERIDIAN» on the assessment of the prevalence of pain syndromes in the outpatient clinic and therapeutic preferences of doctors. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2012;(3):10–4. (In Russ.)].
3. Jackson T, Thomas S, Stabile V, et al. Prevalence of chronic pain in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015 Apr 27;385 Suppl 2:S10. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60805-4. Epub 2015 Apr 26.
4. Gatchel RJ, McGeary DD, McGeary CA, Lippe B. Interdisciplinary Chronic Pain Management: Past, Present, and Future. *Am Psychol*. 2014 Feb-Mar;69(2):119–30. doi: 10.1037/a0035514.
5. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, et al. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull*. 2007 Jul;133(4):581–624.
6. Данилов АВ. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. Москва: АММ ПРЕСС; 2012. 292 с. [Danilov AV. *Upravlenie bol'yu. Biopsikhosotsial'nyi podkhod* [The management of pain. Biopsychosocial approach]. Moscow: AMM PRESS; 2012. 292 p.]
7. Toth C. Peripheral and Central sensitization. In: Toth C, Moulin DE, editors. *Neuropathic Pain: Causes, Management, and Understanding*. Cambridge University Press; 2013. P. 51–64.
8. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009 Sep;10(9):895–926. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012.
9. Кукушкин МЛ, Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Физиология и патофизиология боли. В кн.: Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. *Боль (практическое руководство для врачей)*. Москва: Издательство РАМН; 2011. С.12–30. [Kukushkin ML, Podchufarova EV, Yakhno NN. Physiology and pathophysiology of pain. In: Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (practical guide for physicians)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2011. P.12–30.]
10. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S2–15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030. Epub 2010 Oct 18.
11. Handwerker H. Peripheral and central sensitization as risk factors of low back pain. In: Hasenbring MI, Rusu AC, Turk DC, editors. *From Acute to Chronic Back Pain: Risk Factors, Mechanisms and Clinical Implications*. Oxford: Oxford University Press; 2012. P. 287–310.
12. Arendt-Nielsen L. Central sensitization in humans: assessment and pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;227:79–102. doi: 10.1007/978-3-662-46450-2_5.
13. Данилов АВ, Давыдов ОС. Биологические и патологические аспекты боли. В кн.: *Нейропатическая боль*. Москва: Боргес; 2007. С. 56–69. [Danilov AV, Davydov OS. Biological and pathological aspects of pain. In: *Neiropaticheskaya bol'* [Neuropathic pain]. Moscow: Borges; 2007. P. 56–69.]
14. Каратеев АЕ, Яхно НН, Лазебник ЛБ и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2009. 168 с. [Karateev AE, Yakhno NN, Lazebnik LB, et al. *Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii* [The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines]. Moscow: IMA-PRESS; 2009. 168 p.]
15. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, et al. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*. 2001 Mar 22;410(6827):471–5.
16. Vanegas H, Schaible HG. Prostaglandins and cyclooxygenases [correction of cyclooxygenases] in the spinal cord. *Prog Neurobiol*. 2001 Jul;64(4):327–63.
17. Malmberg AB, Yaksh TL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science*. 1992 Aug 28;257(5074):1276–9.
18. Yamamoto T, Sakashita Y. COX-2 inhibitor prevents the development of hyperalgesia induced by intrathecal NMDA or AMPA. *Neuroreport*. 1998 Dec1;9(17):3869–73.
19. Eichenhofer C, Mailhofner C, Brune K, et al. Differential effect of selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor NS 398 and diclofenac on formalin-induced nociception in the rat. *Neurosci Lett*. 1998 May 22;248(1):25–8.
20. Telleria-Diaz A, Schmidt M, Kreusch S, et al. Spinal antinociceptive effects of cyclooxygenase inhibition during inflammation: Involvement of prostaglandins and endocannabinoids. *Pain*. 2010 Jan;148(1):26–35.
21. Burns D, Hill L, Essandoh M, et al. Effect of valdecoxib pretreatment on pain and secondary hyperalgesia: a randomized controlled trial in healthy volunteers. *BMC Anesthesiol*. 2006 Mar 10;6:3.
22. Willert RP, Delaney C, Hobson AR, et al. Constitutive cyclooxygenase-2 does not contribute to the development of human visceral pain hypersensitivity. *Eur J Pain*. 2006 Aug;10(6):487–94. Epub 2005 Aug 24.
23. Martin F, Fletcher D, Chauvin M, Bouhassira D. Constitutive cyclooxygenase-2 is involved in central nociceptive processes in humans. *Anesthesiology*. 2007 May;106(5):1013–8.
24. Sycha T, Anzenhofer S, Lehr S, et al. Rofecoxib attenuates both primary and secondary inflammatory hyperalgesia: a randomized, double blinded, placebo controlled crossover trial in the UV-B pain model. *Pain*. 2005 Feb;113(3):316–22.
25. Renner B, Zacher J, Buwanendran A, et al. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients fol-

- lowing hip surgery — a pilot study. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2010 Feb;381(2):127-36.
26. Dembo G, Park SB, Kharasch ED. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. *Anesthesiology*. 2005 Feb;102(2):409-15.
27. Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 Inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2016 Mar 22. [Epub ahead of print].
28. Croom KF, Siddiqui MA. Etoricoxib: a review of its use in the symptomatic treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and acute gouty arthritis. *Drugs*. 2009 Jul 30;69(11):1513-32.
29. Lin HY, Cheng TT, Wang JH, et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *Int J Rheum Dis*. 2010 May;13(2):144-50.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Парфенов В.А.¹, Соловьева Э.Ю.², Антоненко Л.М.¹, Локшина А.Б.¹, Горская Т.¹

¹Кафедра неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ²кафедра неврологии ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия;

¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11; ²117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Лечение комбинированных когнитивных и эмоциональных расстройств у больных молодого и среднего возраста

Цель исследования — оценка эффективности Танакана® (EGB761®), применяемого в рутинной клинической практике у больных молодого и среднего возраста с комбинированными когнитивными (КН) и эмоциональными расстройствами.

Пациенты и методы. Проведено открытое наблюдательное исследование эффективности препарата танакан у 54 пациентов 18–45 лет с КН и психоэмоциональными нарушениями. Танакан эрка назначали в суточной дозе 120 мг (по 40 мг 3 раза в день) в течение 3 мес.

Результаты. На фоне терапии танаканом отмечено улучшение состояния больных по опроснику САН (самочувствие, активность, настроение), среднее значение которого увеличилось с 3,86 (исходно) до 4,84 балла через 3 мес лечения. Зарегистрировано улучшение показателей по всем трем шкалам опросника САН: среднее значение шкалы «Самочувствие» увеличилось с 3,69 до 4,79 балла, шкалы «Активность» — с 3,65 до 4,58 балла, а шкалы «Настроение» — с 4,25 до 5,14 балла после завершения исследования.

На фоне лечения танаканом продемонстрировано также улучшение памяти (среднее число правильно повторенных слов в начале визита увеличилось с 5,7 до 6,7, в конце визита — с 4,2 до 5,8) и внимания (среднее значение теста символьно-цифрового кодирования увеличилось с 48,1 до 55,7%). Клинически значимых различий в эффективности танакана у больных с высшим и средним образованием не обнаружено.

Заключение. Танакан отличался очень хорошим профилем безопасности; в ходе исследования не отмечено ни одного нежелательного явления, связанного с приемом препарата. Почти все больные (53 из 54, или 98,1%) через 3 мес лечения были удовлетворены результатами терапии.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; эмоциональные расстройства; танакан; самочувствие; активность; настроение; внимание; память; эффективность.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Соловьева ЭЮ, Антоненко ЛМ и др. Лечение комбинированных когнитивных и эмоциональных расстройств у больных молодого и среднего возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):17–23.

Treatment for mixed cognitive impairments and emotional disorders in young and middle-aged patients

Parfenov V.A.¹, Solovyeva E.Yu.², Antonenko L.M.¹, Lokshina A.B.¹, Gorskaya T.¹

¹Department of Neurology and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Department of Neurology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Moscow 119021;

²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Objective: to evaluate the efficacy of Tanakan® (EGB761®) used in young and middle-aged patients with mixed cognitive impairments (CI) and emotional diseases.

Patients and methods. An open-label observational study of the efficacy of Tanakan® was conducted in 54 patients aged 18–4 years with CI and psychoemotional disorders. Tanakan® was administered at a daily dose of 120 mg (40 mg i.i.d) for 3 months.

Results. Tanakan® therapy resulted in health improvement, as shown by the HAM (Health, Activity, Mood) questionnaire; the mean score of the latter increased from 3.86 at baseline to 4.84 after 3 months of treatment. There were improvements in three HAM questionnaire items: the mean score of the item «Health» increased from 3.69 to 4.79; that of the item «Activity» from 3.65 to 4.58, and that the item «Mood» from 4.25 to 5.14 after the completion of the investigation.

Tanakan® therapy also demonstrated improvements in memory (the mean number of correctly repeated words increased from 5.7 to 6.7 at the beginning of a visit and from 4.2 to 5.8 at its end) and in attention (the mean symbol-digit coding test score increased from 48.1 to 55.7%). There were no clinically relevant differences between patients with higher and secondary education in the efficacy of Tanakan®.

Conclusion. Tanakan® had a very good safety profile; no adverse drug events were recorded during the investigation. Almost all the 53 (98.1%) of the 54 patients were satisfied with Tanakan® therapy results after 3 months of treatment.

Keywords: cognitive impairments; emotional disorders; Tanakan, health; activity; mood; attention; memory; efficiency.

Contact: Vladimir Anatolievich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Solovyeva EYu, Antonenko LM, et al. Treatment for mixed cognitive impairments and emotional disorders in young and middle-aged patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(2):17–23.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-17-23>

Жалобы на снижение памяти и концентрации внимания предъявляют многие пациенты молодого и среднего возраста при обращении к врачам разных специальностей [1–3]. Если в таких случаях проводят нейропсихологическое обследование, то обычно не обнаруживают существенных отклонений от нормальных показателей, поэтому диагностируются легкие или субъективные когнитивные нарушения (КН) — описываемое пациентами снижение когнитивных функций без существенного нарушения повседневной жизнедеятельности. Легкие КН обычно связаны с нарушением внимания (его концентрации и устойчивости), а также с быстрой истощаемостью и замедлением скорости мыслительного процесса [1, 2, 4].

В молодом и среднем возрасте КН часто возникают при эмоциональных (тревожных, депрессивных) расстройствах, соматогенной и психогенной астении, синдроме «выгорания» и других клинических феноменах. Сочетание эмоциональных нарушений и КН способствует заметному ухудшению качества жизни больных с угрозой потери работы или возникновения семейных конфликтов и в целом характеризуется большими экономическими потерями, сопряженными как с оказанием медицинской помощи, так и с многочисленными социальными факторами [1–6].

Ведущее значение при ведении таких пациентов имеют оптимизация образа жизни (достаточный сон, увеличение физической активности, рациональное питание и др.) и психотерапия, которая, к сожалению, еще не получила должного развития в нашей стране. К основным препаратам для лечения КН, обусловленных эмоциональными расстройствами, относятся психотропные средства, в первую очередь антидепрессанты. Однако широкому применению антидепрессантов в клинической практике, особенно у молодых и социально активных людей, препятствуют не только отчетливые побочные эффекты этих препаратов (в том числе так называемая поведенческая токсичность), но и нежелание основной части пациентов принимать психотропные средства. В связи с этим при легких когнитивных и эмоциональных расстройствах представляет интерес использование таких препаратов, как танакан.

Танакан® (EGb 761®)¹ — стандартизированный экстракт Гинкго билоба — содержит флавоноиды, терпеноиды и другие вещества, оказывающие нейропротективное и вазоактивное действие. Это влияние танакана на ЦНС обуславливает его широкое использование в терапии когнитивного и нейросенсорного дефицита различного генеза, а также ряда других заболеваний. Танакан обладает эффектами, способствующими улучшению настроения и когнитивной деятельности, а также снижению выраженности легких и умеренных КН [7, 8].

¹Танакан® (EGb761®), «Ипсен Фарма», Франция.

Результаты доклинических и клинических исследований последних десятилетий свидетельствуют об эффективности танакана при КН различной степени выраженности [7, 8]. Помимо положительного воздействия на память и возрастные КН, отмечено также благоприятное влияние этого препарата на настроение [9]. Установлен положительный эффект танакана при поведенческих и психологических нарушениях (в том числе при тревоге и депрессии) у пациентов с деменцией; показано улучшение способности пожилых больных выполнять повседневные функции [7, 8, 10, 11]. В некоторых исследованиях обнаружено, что танакан оказывает антистрессорное, а также мягкое анксиолитическое и антидепрессивное действие [9, 12, 13].

Продemonстрировано также благоприятное влияние препарата на состояние пациентов с различными астеническими нарушениями. На фоне лечения танаканом улучшались внимание, краткосрочная зрительная память, а также ряд операционных характеристик, особенно у больных с гипореактивностью и депрессией [14–19].

Цель исследования — оценка эффективности танакана, применяемого в рутинной клинической практике у больных молодого и среднего возраста с комбинированными когнитивными и эмоциональными расстройствами.

Пациенты и методы. Проведено открытое пострегистративное наблюдательное исследование танакана у лиц молодого и среднего возраста. Исследование выполняли в двух клинических центрах Москвы — на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) и на кафедре неврологии ФДПО Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова — с 12 июня 2014 г. по 13 апреля 2015 г.

В исследование включены 54 пациента 18–45 лет (средний возраст — 32,8±7,5 года), преимущественно женщины (63%) с легкими КН на фоне эмоциональных нарушений. Подавляющее большинство больных (85,2%) были в возрасте 25 лет и старше, более молодые пациенты (18–24 года) составляли лишь 14,8%. У значительной части пациентов (79,6%) имелось высшее образование. Практически все больные работали или учились: 83,3% работали, причем более половины (57,8%) были офисными служащими, 9,3% — студентами. Ни у одного из больных в анамнезе не отмечалось КН, эти нарушения были впервые диагностированы до включения в данное исследование.

Перед включением в настоящий проект врачи информировали каждого пациента о препарате танакан, целях и сути исследования, ожидаемой пользе, степени риска и требованиях, которые он должен выполнить в ходе исследования.

Критерии включения: в исследование включали только больных, давших письменное информированное согласие на участие в нем (больные подписывали форму информированного согласия до начала любых процедур, связанных с исследованием) Проведение исследования одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований и локальным Комитетом по этике при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова.

Основными *критериями исключения* были: деменция или любое другое заболевание, способное повлиять на выраженность КН (болезнь Паркинсона, эпилепсия, недавно перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения или травма головного мозга и т. п.); клинически значимая тревога или депрессия (≥ 11 баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии — HADS); применение антипсихотических препаратов, антидепрессантов, транквилизаторов или ноотропов; беременность и период лактации; эрозивный гастрит или обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; острый инфаркт миокарда.

Всем включенным в исследование пациентам назначали танакан в суточной дозе 120 мг (по 40 мг 3 раза в день) в течение 3 мес. В соответствии с рутинной практикой в данном исследовании было предусмотрено три визита к врачу: исходный визит (до начала терапии танаканом), визит 2 или телефонный звонок (через 1 мес лечения) и заключительный визит (через 3 мес лечения). Общая продолжительность исследования для каждого больного не превышала 3 мес.

Во время исходного визита собирали демографические данные и данные анамнеза; проводили оценку КН (с помощью тестов символьно-цифрового кодирования и кратковременной вербальной памяти); больные заполняли опросник САН (самочувствие, активность, настроение), а также шкалу HADS. После завершения лечения танаканом анализировали когнитивные функции (с помощью тестов символьно-цифрового кодирования и кратковременной вербальной памяти), больные заполняли опросник САН и оценивали свою удовлетворенность результатами терапии.

Первичной целью исследования была оценка эффективности танакана у больных молодого и среднего возраста, страдающих комбинированными когнитивными и эмоциональными расстройствами, на основании улучшения средних значений опросника САН [20]. Данный опросник используют в российской клинической практике для оценки трех основных составляющих эмоционального состояния: самочувствия, активности, настроения. Опросник состоит из 30 пар слов противоположного значения, отражающих подвижность, скорость и темп протекания функций (активность), силу, здоровье, утомление (самочувствие), а также характеристики эмоционального состояния (настроение). Каждая пара представляет собой шкалу (3 2 1 0 -1 -2 -3), на которой испытуемый отмечает степень выраженности той или иной составляющей своего состояния. При обработке эти цифры кодируют следующим образом: индекс -3, соответствующий неудовлетворительному самочувствию, низкой активности и плохому настроению, принимается за 1 балл; следующий за ним индекс -2 — за 2; индекс -1 — за 3 балла и так до индекса 3 с противоположной стороны шкалы, который соответствует 7 баллам. Полученные результаты по каждой категории делят на 10. Средний балл шкалы равен 4. Оценка >4 баллов свидетельствует о благоприятном состоянии испытуемого, <4 — о неблагоприятном. Нормальная оценка состояния составляет 5,0–5,5 балла.

Основные вторичные цели: анализ влияния терапии танаканом на отдельные шкалы опросника САН, а также эффективности препарата в отношении улучшения внимания и памяти.

Изменения внимания в ходе терапии танаканом оценивали на основании теста символьно-цифрового кодирования. Этот тест представляет собой набор из девяти пар цифр и символов (например, 1/-, 2/± ... 7/λ, 8/X, 9/=), после чего следует список цифр. Под каждой цифрой пациент должен как можно быстрее записать соответствующий ей символ. Оценивается количество правильных символов в течение отведенного времени — 90 с.

Динамику памяти под влиянием лечения анализировали на основании изучения кратковременной слуховой памяти. Исследователь зачитывал пациенту 10 слов и просил воспроизвести их все вместе. Регистрировали число правильно повторенных слов, а также число неправильно воспроизведенных (лишних) слов. Затем проводили другие тесты. К концу визита (через 15–30 мин) пациента просили повторно воспроизвести эти же 10 слов. Во время визита 1 всем пациентам предъявляли один и тот же набор из 10 слов; во время визита 3 — другой набор слов, одинаковый для всех пациентов. При каждом визите регистрировали следующие параметры теста: число правильно повторенных слов в начале визита, число неправильно воспроизведенных (лишних) слов в начале визита; число правильно повторенных слов в конце визита, число неправильно воспроизведенных (лишних) слов в конце визита.

Оценку депрессии и тревоги проводили с использованием широко применяемой в клинической практике шкалы HADS [21]. Кроме того, оценивали удовлетворенность пациентов терапией танаканом через 1 и 3 мес после начала лечения на основании шкалы из пяти пунктов: 1 — полностью удовлетворен; 2 — скорее удовлетворен; 3 — отсутствие как удовлетворения, так и неудовлетворенности; 4 — скорее неудовлетворен; 5 — полностью неудовлетворен.

Все больные принимали танакан, согласно рекомендациям врача и одобренной инструкции, и закончили исследование в соответствии с требованиями протокола.

Статистический анализ. Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения SAS®, версия 9.3. Для представления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значения, размах, число валидных случаев для количественных переменных; число, доля и распределение для качественных переменных). Полученные значения представляли с соответствующими двусторонними 95% доверительными интервалами.

Результаты. Терапия танаканом способствовала улучшению состояния больных, оцененного по опроснику САН. Среднее значение опросника САН увеличилось с $3,86 \pm 0,91$ (исходно) до $4,84 \pm 0,71$ балла через 3 мес терапии (рис. 1). Медиана этого значения после завершения исследования составила 4,95 балла, что практически соответствует нормальным значениям (≥ 5 баллов). В среднем изменение общего значения опросника САН в ходе исследования было значимым и составило $0,97 \pm 0,78$ балла. После 3 мес терапии у 44,4% больных отмечено улучшение по опроснику САН на ≥ 1 балл.

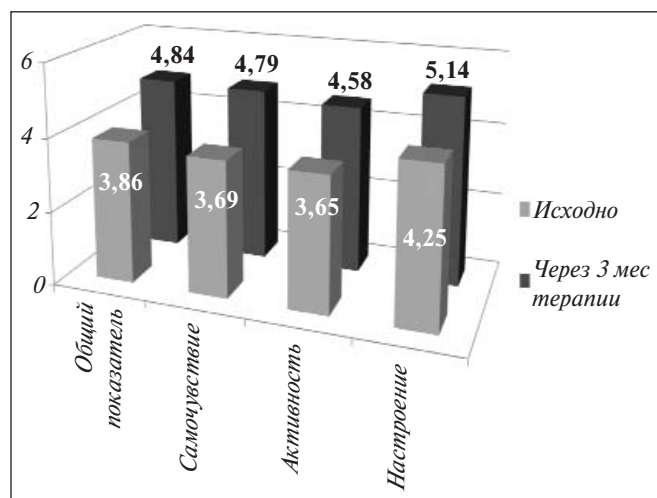


Рис. 1. Динамика средних значений опросника САН (баллы) на фоне терапии танаканом

Анализ вторичных переменных эффективности продемонстрировал улучшение показателей всех трех шкал опросника САН на фоне терапии танаканом (см. рис. 1). Так, среднее значение шкалы «Самочувствие» увеличилось с $3,69 \pm 1,12$ до $4,79 \pm 0,91$ балла после окончания исследования. В целом динамика значений по шкале «Самочувствие» была клинически значимой, а среднее изменение данного показателя достигло $1,11 \pm 1,01$ балла. Более чем у половины больных (53,7%) отмечено увеличение среднего значения этой шкалы на ≥ 1 балл (что исходно считали критерием ответа на терапию).

Как показано на рис. 1, среднее значение шкалы «Активность» увеличилось с $3,65 \pm 0,92$ балла на момент визита 1 до $4,58 \pm 0,80$ балла через 3 мес лечения танаканом. Улучшение по этой шкале в среднем составило $0,93 \pm 0,76$ балла; почти у половины (44,4%) больных отмечено клинически значимое улучшение показателей этой шкалы на ≥ 1 балл.

Среднее значение шкалы «Настроение» возросло с $4,25 \pm 1,10$ до $5,14 \pm 0,64$ балла после завершения исследо-

вания (см. рис. 1). Медиана этого показателя ко времени визита 3 составила 5,25 балла, нижний квартиль — 4,9 балла, а верхний — 5,6 балла, т. е. у подавляющего большинства больных самооценка настроения в конце исследования была в пределах нормальных значений. В среднем улучшение показателей по этой шкале составило $0,89 \pm 0,95$ балла; у 37% больных зарегистрировано улучшение на ≥ 1 балл.

Продemonстрировано также положительное влияние танакана на КН. Так, лечение этим препаратом способствовало заметному улучшению краткосрочной вербальной памяти. Среднее число правильно повторенных слов в начале визита увеличилось с $5,7 \pm 1,3$ до $6,7 \pm 1,3$ через 3 мес лечения; еще более выраженная динамика наблюдалась при оценке числа правильно повторенных слов в конце визита, среднее значение этого показателя увеличилось с $4,2 \pm 1,5$ до $5,8 \pm 1,4$. До начала терапии танаканом при выполнении теста краткосрочной вербальной памяти у многих больных констатирована так называемая истощаемость: медиана правильно повторенных слов снижалась с 6 слов в начале визита до 4 слов в конце. Во время завершающего визита медиана этого показателя (6 слов) была одинаковой как в начале, так и в конце визита. Через 3 мес лечения почти все больные (53 из 54, 98,1%) правильно воспроизводили $\geq 50\%$ слов в начале визита, а подавляющее большинство (79,6%) — и в конце визита (табл. 1).

Как свидетельствуют данные, представленные в табл. 1 и на рис. 2, улучшение показателей теста краткосрочной вербальной памяти констатировано у больных как с высшим, так и со средним образованием, хотя исходные значения теста у первых были выше.

Аналогичные результаты получены и при оценке улучшения внимания. Так, среднее значение теста символично-цифрового кодирования увеличилось с $48,1 \pm 10,6\%$ при визите 1 до $55,7 \pm 11,8\%$ через 3 мес терапии. В среднем улучшение показателей данного теста в ходе исследования составило $7,6 \pm 6,0\%$, а число больных, у которых значение теста равнялось $\geq 50\%$, возросло с 26 (48,1%) до 36 (66,7%; табл. 2). Внимание улучшалось у больных как с высшим, так и со средним образованием, хотя исходные значения теста

Таблица 1. Динамика показателей теста краткосрочной вербальной памяти на фоне терапии танаканом в зависимости от уровня образования пациента

Параметр	Число пациентов, n (%)		
	с высшим образованием (n=43)	без высшего образования (n=11)	всего (n=54)
Визит 1 (исходно)			
Число правильно повторенных слов в начале визита:			
<50%	6 (14,0)	4 (36,4)	10 (18,5)
$\geq 50\%$	37 (86,0)	7 (63,6)	44 (81,5)
Число правильно повторенных слов в конце визита:			
<50%	20 (46,5)	9 (81,8)	29 (53,7)
$\geq 50\%$	23 (53,5)	2 (18,2)	25 (46,3)
Через 3 мес терапии			
Число правильно повторенных слов в начале визита:			
<50%	1 (2,3)	0	1 (1,9)
$\geq 50\%$	42 (97,7)	11 (100)	53 (98,1)
Число правильно повторенных слов в конце визита:			
<50%	7 (16,3)	4 (36,4)	11 (20,4)
$\geq 50\%$	36 (83,7)	7 (63,6)	43 (79,6)

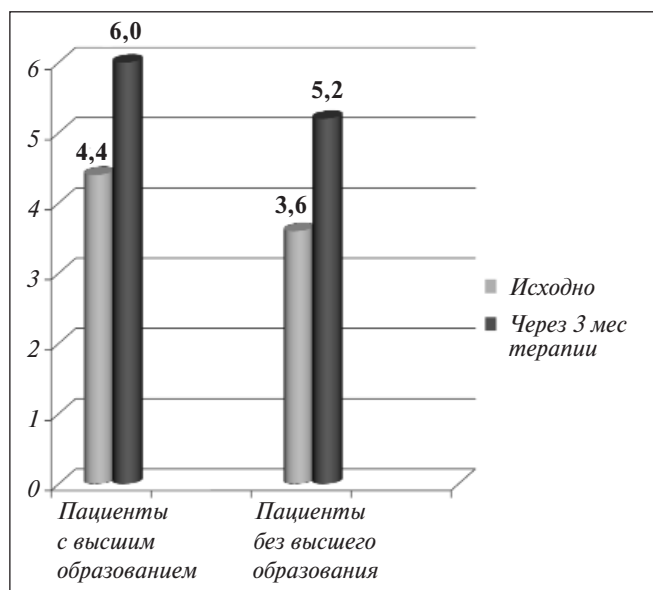


Рис. 2. Динамика теста кратковременной вербальной памяти на фоне терапии танаканом: среднее число правильно воспроизведенных слов в конце визита в зависимости от уровня образования пациентов

символьно-цифрового кодирования были лучше у имевших высшее образование (см. табл. 2, рис. 3).

После завершения исследования все больные (53 из 54, или 98,1%) были удовлетворены результатами лечения, за исключением 1 больного, который указал на отсутствие как удовлетворения, так и неудовлетворенности. Необходи-

мо подчеркнуть, что число больных, удовлетворенных лечением, возросло с 64,8% при визите 2 (через 1 мес терапии танаканом) до 98,1% после окончания исследования (рис. 4).

В ходе данного исследования, включавшего больных молодого и среднего возраста, не зарегистрировано ни одного нежелательного явления, связанного с изучаемым препаратом.

Обсуждение. Терапия танаканом способствовала улучшению общего самочувствия, активности и настроения у молодых (средний возраст — 33 года), социально активных пациентов. Абсолютное большинство участвовавших в исследовании больных (93%) работали или учились, причем 80% из них имели высшее образование и чаще всего занимались интеллектуальным трудом (57,8% — офисные сотрудники). Выявленные функциональные расстройства (снижение умственной работоспособности, памяти, внимания, ухудшение общего самочувствия), безусловно, ухудшали качество жизни пациентов. После 3 мес применения танакана у больных улучшились все показатели самооценки состояния здоровья (общего самочувствия, активности и настроения); в итоге среднее значение опросника САН увеличилось с 3,86 до 4,84 балла.

Существенными представляются некоторые различия в динамике шкал опросника САН. Наибольшая эффективность танакана зарегистрирована к концу исследования по шкале «Самочувствие». Значение этой шкалы увеличилось в среднем на 1,11 балла, а медиана составила 5 баллов, т. е. у подавляющего большинства пациентов самооценка по шкале «Самочувствие» соответствовала или приближалась к нормальным значениям. Немного хуже

Таблица 2. Динамика показателей теста символьно-цифрового кодирования на фоне терапии танаканом в зависимости от уровня образования пациентов

Параметр	Статистические показатели	с высшим образованием (n=43)	Число пациентов без высшего образования (n=11)	всего (n=54)
Общее значение теста при визите 1, %	Среднее	49,6	42,2	48,1
	Стандартное отклонение	9,5	12,7	10,6
	Медиана	50,0	40,0	49,0
	Q1—Q3 [мин.; макс.]	43; 57	33; 50	41; 57
		[28; 68]	[25; 69]	[25; 69]
Значение теста при визите 1, n (%):				
<50%		20 (46,5)	8 (72,7)	28 (51,9)
≥50%		23 (53,5)	3 (27,3)	26 (48,1)
Общее значение теста при визите 3, %	Среднее	57,3	49,2	55,7
	Стандартное отклонение	11,1	12,6	11,8
	Медиана	56,0	47,0	55,0
	Q1—Q3 [мин.; макс.]	48; 65	40; 59	47; 61
		[35; 83]	[33; 77]	[33; 83]
Значение теста при визите 3, n (%):				
<50%		11 (25,6)	7 (63,6)	18 (33,3)
≥50%		32 (74,4)	4 (36,4)	36 (66,7)
Изменение общего значения теста через 3 мес терапии	Среднее	7,8	7,0	7,6
	Стандартное отклонение	6,0	6,3	6,0
	Медиана	6,0	5,0	5,0
	Q1—Q3 [мин.; макс.]	3; 13	4; 8	3; 13
		[-2; 21]	[0; 23]	[-2; 23]

была динамика по шкале «Активность» — среднее изменение за время исследования составило 0,93 балла. Наименьшие изменения зарегистрированы по шкале «Настроение»: среднее изменение — 0,89 балла; динамика ≥ 1 балла наблюдалась чуть более чем у трети больных. Эти результаты согласуются с данными других исследований, проведенных у пациентов молодого и среднего возраста, в которых продемонстрирован преимущественный активирующий эффект танакана, особенно выраженный при астенической симптоматике [14–18].

Не столь значительная, как ожидалось, динамика по шкале САН и отдельным ее шкалам может быть обусловлена рядом других факторов. Так, в аналогичное исследование [2], в котором изучали эффективность и переносимость танакана при легком когнитивном дефиците у молодых пациентов, включали больных с гораздо более низкими исходными значениями по каждой из шкал опросника САН, тогда как в настоящем исследовании принимали участие больные с исходно высокими значениями по шкале САН и относительно благоприятным состоянием. Средний балл по шкале «Настроение», по которой была получена наименьшая динамика на фоне лечения танаканом, уже исходно составлял 4,25 (средний балл по шкале САН был равен 4, а оценка >4 баллов свидетельствует о благоприятном состоянии пациента).

В нашем исследовании, как и в ряде других работ [2, 4, 22], применение танакана способствовало улучшению памяти и внимания у пациентов молодого и среднего возраста. Обнаружено улучшение всех параметров теста краткосрочной вербальной памяти, однако наилучший результат был достигнут в отношении числа правильно повторенных слов в конце визита: среднее значение этого показателя увеличилось с 4,2 до 5,8 слов в конце исследования, при этом число правильно повторенных слов в начале и в конце визита практически сравнялось. Эти результаты согласуются с данными Е.Г. Филатовой и М.В. Наприенко [2], которые продемонстрировали позитивное влияние танакана на устойчивость внимания и уменьшение истощаемости. В данном исследовании отмечено также позитивное действие танакана на внимание: число больных со средним значением теста символьно-цифрового кодирования $\geq 50\%$ увеличилось с 48,1 до 66,7% после завершения исследования. Показательно, что клинически значимых различий в эффективности танакана у больных с высшим и средним образованием не выявлено: констатируется аналогичная позитивная динамика как результатов теста краткосрочной вербальной памяти, так и теста символьно-цифрового кодирования, несмотря на исходно лучшие результаты тестов у больных с высшим образованием.

Ограничением настоящего исследования служит отсутствие плацебо-контроля и рандомизации. Однако полученные результаты во многом совпадают с данными исходного исследования, которое недавно было проведено в странах Западной Европы и включало рандомизацию и плацебо-контроль [4].

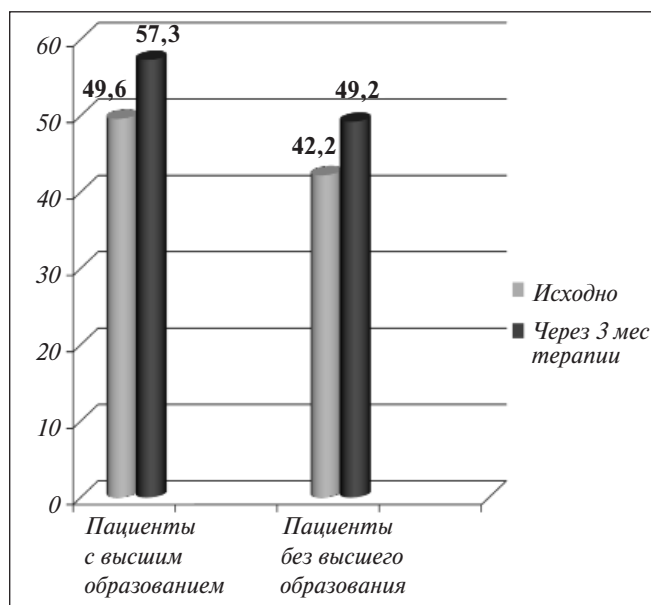


Рис. 3. Динамика среднего значения теста символьно-цифрового кодирования (%) на фоне терапии танаканом в зависимости от уровня образования пациентов

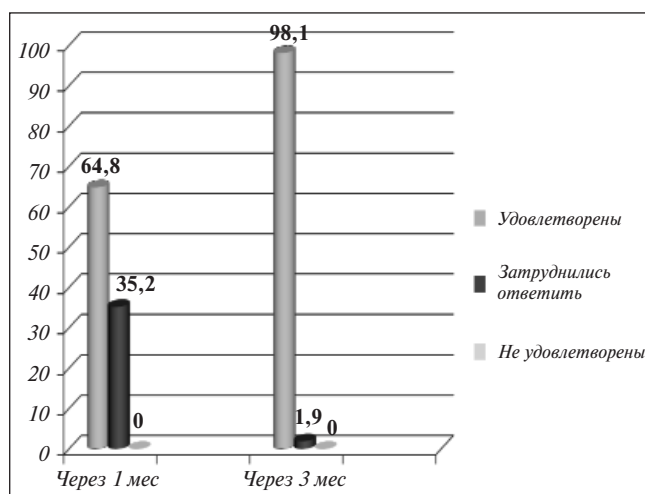


Рис. 4. Удовлетворенность пациентов терапией танаканом (%)

Заключение. Продemonстрировано позитивное влияние танакана на самочувствие и активность, когнитивные функции и настроение у пациентов молодого и среднего возраста с легкими КН в сочетании с эмоциональными расстройствами. Указанные положительные эффекты препарата наряду с отличной переносимостью позволяют рекомендовать его для лечения не только пожилых больных, но и трудоспособных и социально активных людей молодого и среднего возраста с легким когнитивным дефицитом и незначительными эмоциональными расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Преображенская ИС. Легкие и умеренные когнитивные нарушения — клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования ноотропной терапии. *Фарматека*. 2013;(s4-13):14-8. [Preobrazhenskaya IS. Light and moderate cognitive disorders — clinical manifestations, etiology, pathogenesis, the possibility of using nootropic therapy. *Farmateka*. 2013;(s4-13):14-8. (In Russ.)].
2. Филатова ЕГ, Наприенко МВ. Терапия нарушений памяти и внимания у молодых пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(3):18–23. [Filatova EG, Naprienko MV. Therapy for memory and attention impairments in young patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(3):18–23. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2334>
3. Balash Y, Mordechovich M, Shabtai H, et al. Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety or cognitive decline? *Acta Neurol Scand*. 2013 May;127(5):344–50. doi: 10.1111/ane.12038. Epub 2012 Dec 6.
4. Grass-Kapanke B, Busmane A, Lasmanis A, et al. Effects of Ginkgo Biloba Special Extract EGB 761® in Very Mild Cognitive Impairment (vMCI). *Neuroscience & Medicine*. 2011;(2):48–56.
5. Aasvik JK, Woodhouse A, Jacobsen HB, et al. Subjective memory complaints among patients on sick leave are associated with symptoms of fatigue and anxiety. *Front Psychol*. 2015 Sep 8;6:1338. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01338. eCollection 2015.
6. Castaneda AE. Cognitive Functioning in Young Adults with Depression, Anxiety Disorders, or Burnout Symptoms. Findings from a Population-based Sample. *Academic dissertation*. Helsinki, 2010.
7. Brondino N, De Silvestri A, Re S, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Ginkgo biloba in Neuropsychiatric Disorders: From Ancient Tradition to Modern-Day Medicine. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:915691. doi: 10.1155/2013/915691. Epub 2013 May 28.
8. DeFeudis FV, Drieu K. Ginkgo Biloba Extract (EGB 761®) and CNS Functions: Basic Studies and Clinical Applications. *Curr Drug Targets*. 2000 Jul;1(1):25–58.
9. Cieza A, Maier P, Pöppel E. The effect of ginkgo biloba on healthy elderly subjects. *Fortschr Med Orig*. 2003;121(1):5–10.
10. Von Gunten A, Schlaefke S, Überla K. Efficacy of Ginkgo biloba extract (EGB 761®) in dementia with behavioural and psychological symptoms: A systematic review. *World J Biol Psychiatry*. 2015 Aug 27;1–12. [Epub ahead of print]
11. Gavrilova SI, Preuss UW, Wong JW, et al. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGB 761® in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Oct;29(10):1087–95. doi: 10.1002/gps.4103. Epub 2014 Mar 16.
12. Woelk H, Arnoldt KH, Kieser M, Hoerr R. Ginkgo biloba special extract EGB 761® in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2007 Sep;41(6):472–80. Epub 2006 Jun 30.
13. Jezova D, Duncko R, Lassanova M, et al. Reduction of rise in blood pressure and cortisol release during stress by Ginkgo biloba extract (EGB 761®) in healthy volunteers. *J Physiol Pharmacol*. 2002 Sep;53(3):337–48.
14. Краснов ВН, Вельтишев ДЮ. Неврастения как вариант астенического синдрома: фармакотерапевтический анализ на модели терапии Танаканом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1999;99(7):37–40. [Krasnov VN, Vel'tishchev DYU. Neurasthenia as a variant of the asthenic syndrome: pharmacological analysis of a model of therapy with Tanakan. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1999;99(7):37–40. (In Russ.)].
15. Милопольская ИМ. Лечение Танаканом астенических расстройств. *Терапевтический архив*. 2001;73(10):45–7. [Milopol'skaya IM. Treatment of asthenic disorders with Tanakan. *Terapevticheskii arkhiv*. 2001;73(10):45–7. (In Russ.)].
16. Незнамов ГГ, Телешова ЕС, Сюняков СА и др. Влияние танакана на психофизиологическое состояние больных с астеническими расстройствами. *Экспериментальная и клиническая психофармакология*. 2002;65(1):22–8. [Neznamov GG, Teleshova ES, Syunyakov SA, et al. Effect of tanakan on the psychophysiological state of patients with asthenic disorders. *Eksperimental'naya i klinicheskaya psikhofarmakologiya*. 2002;65(1):22–8. (In Russ.)].
17. Незнамов ГГ, Сюняков СА, Давыдова ИА, Телешова ЕС. «Быстрые» и «медленные» компоненты психотропного действия препаратов с ноотропными свойствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2000;100(6):33–7. [Neznamov GG, Syunyakov SA, Davydova IA, Teleshchova ES. «Fast» and «slow» components of psychotropic action of drugs with nootropic properties. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2000;100(6):33–7. (In Russ.)].
18. Незнамов ГГ, Давыдова ИА, Кошелев ВВ и др. Перспективы применения Танакана в качестве антиастенического средства. *Социальная и клиническая психиатрия*. 1999;(2):21–6. [Neznamov GG, Davydova IA, Koshelev VV, et al. Prospects for the use of Tanakan as antiasthenic drug. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikihiatriya*. 1999;(2):21–6. (In Russ.)].
19. Применение танакана в психиатрической и наркологической практике. Информационное письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации № 19-04/6-105 от 14.04.1999. С. 2-21. [The use of tanakan in psychiatric and narcologic treatment. Information letter of the Ministry of health of the Russian Federation No. 19-04/6-105 from 14.04.1999. P. 2-21]
20. Доскин ВА, Лаврентьева НА, Мирошников МП, Шарай ВБ. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния. *Вопросы психологии*. 1973;(6):141–5. [Doskin VA, Lavrent'eva NA, Miroshnikov MP, Sharai VB. Test of differentiated self-assessment of functional status. *Voprosy psikhologii*. 1973;(6):141–5. (In Russ.)].
21. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361–70.
22. Kaschel R. Specific memory effects of Ginkgo biloba extract EGB 761 in middle-aged healthy volunteers. *Phytomedicine*. 2011 Nov 15;18(14):1202–7. doi: 10.1016/j.phymed.2011.06.021. Epub 2011 Jul 30.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов. Исследование проведено при поддержке компании «Ипсен Фарма».

Ковров Г.В.¹, Агальцов М.В.², Сукмарова З.Н.³

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины», Москва, Россия; ³Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

¹119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3; ³119192, Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 10

Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения при первичных нарушениях сна у пациентов старше 55 лет

Цель исследования — оценка эффективности препарата мелатонина пролонгированного высвобождения (циркадин), применяемого в рутинной клинической практике для улучшения качества сна у российских пациентов старше 55 лет.

Пациенты и методы. Представлены результаты многоцентрового открытого наблюдательного исследования эффективности мелатонина пролонгированного высвобождения при лечении инсомнии у больных старше 55 лет.

Препарат назначали в дозе 2 мг за 1–2 ч до сна в течение 3 нед.

Результаты. На фоне терапии циркадином отмечено достоверное ($p < 0,0001$) улучшение качества сна: среднее значение модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна увеличилось с $11,8 \pm 2,6$ балла во время исходного визита до $17,8 \pm 2,3$ балла через 3 нед лечения. Более заметный эффект препарата отмечен у пациентов с плохим качеством сна, а также с низким уровнем депрессии и тревоги и отсутствием когнитивных нарушений.

После завершения лечения мелатонином пролонгированного высвобождения статистически достоверно ($p < 0,0001$) улучшились внимание (среднее значение теста символично-цифрового кодирования увеличилось с $34,2 \pm 9,7$ до $37,3 \pm 10,6$ балла) и память (медиана результатов теста краткосрочной вербальной памяти увеличилась с 4 баллов исходно до 5 баллов в конце исследования, $p = 0,0069$).

Препарат характеризовался хорошим профилем безопасности; в ходе исследования отмечено лишь одно нежелательное явление (аллергическая сыпь), связанное с приемом препарата. Абсолютное большинство (91,7%) участвовавших в исследовании больных оценили терапию как «эффективную» и «очень эффективную».

Заключение. Учитывая уникальный профиль безопасности циркадина, подтвержденный и в ходе настоящего исследования, а также способность улучшать когнитивные функции, препарат может рассматриваться в качестве терапии первого ряда у пожилых больных.

Ключевые слова: инсомния; сон; внимание; память; пожилые пациенты; циркадин; эффективность; безопасность.

Контакты: Геннадий Васильевич Ковров; kgv2006@yandex.ru

Для ссылки: Ковров ГВ, Агальцов МВ, Сукмарова ЗН. Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения при первичных нарушениях сна у пациентов старше 55 лет. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):24–30.

Effectiveness of prolonged-release melatonin in Improving Quality of Sleep in Patients Aged 55 or Over

Kovrov G.V.¹, Agaltsov M.V.², Sukmarova Z.N.³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia;

³Medical Research and Education Center, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991;

²10, Petroverigsky Lane, Build. 3, Moscow 101990;

³27, Lomonosovsky Prospect, Build. 10, Moscow 119192

Objective: to evaluate the efficacy of prolonged-release melatonin used in routine practice to improve sleep quality in Russian patients over 55 years of age.

Patients and methods. The results of the multicenter open-label observational study of Circadin (prolonged-release melatonin) efficiency for treatment of insomnia in 36 patients older than 55 years presented. The drug was administered at a dose of 2 mg one-two hours before bedtime for 3 weeks.

Results. Treatment with Circadin resulted in statistically significant ($p < 0.0001$) according to paired t-test (95% CI: 4.8; 7.3) improvement of the sleep quality: the mean value of the modified subjective sleep characteristics scale increased from 11.8 ± 2.6 points at baseline to 17.8 ± 2.3 points after 3 weeks of treatment. The modified Questionnaire Scoring Subjective Characteristics of Sleep was grade from 0 (very bad) to 20 (very good) taking into account: the amount of time required to fall asleep, the sleep duration, the number of night awakenings and the general well-being in the morning. An increase of 6 points on a scale from 0 to 20 was considered as clinically relevant. A greater effect was observed

in patients with severely impaired sleep quality as well as with low level of depression and anxiety and absence of cognitive impairment. Upon completion of Circadin treatment there were statistically significant improvement ($p < 0.0001$) of attention (the mean value of the symbol-digit coding test increased from 34.2 ± 9.7 to 37.3 ± 10.6 points) and memory (the median value of the short-term verbal memory test increased from 4 points at baseline to 5 points at the study end, $p = 0.0069$).

The drug had a good safety profile; only one adverse event related to study medication (allergic rash) was registered in the study. The absolute majority (91.7%) of the study patients considered Circadin treatment as either effective or very effective.

Conclusion. Taking into consideration the good safety profile of this drug, confirmed in the present study, as well as the ability of the drug to improve cognitive functions, Circadin may be beneficial in patients from 55 years with insomnia complaint.

Keywords: insomnia; sleep; attention; memory; elderly patients; Circadin; efficacy, safety.

Contact: Gennady Vasilyevich Kovrov; kgv2006@yandex.ru

For reference: Kovrov GV, Agaltsov MV, Sukmarova ZN. Effectiveness of prolonged-release melatonin in Improving Quality of Sleep in Patients Aged 55 or Over. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(2):24-30.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-24-30>

Инсомния — симптомокомплекс, включающий в себя нарушения засыпания, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающие при наличии адекватных для засыпания условий и ведущие к расстройствам повседневной деятельности [1, 2]. Нарушение сна — одно из наиболее частых клинических расстройств, уступающее по распространенности лишь болевым синдромам [3–4]. Те или иные расстройства сна встречаются, по данным некоторых авторов, почти у половины людей в популяции [3–4]. К факторам риска инсомнии относят в первую очередь пожилой возраст, различные коморбидные состояния (соматические, неврологические, психиатрические заболевания и особенно хронические болевые синдромы, при которых частота инсомнии достигает 75% и более), сменную работу, низкий социально-экономический статус и одиночество (прежде всего, у женщин) [3, 4]. Как считают отдельные авторы, почти у 85% больных инсомния приобретает затяжное или хроническое течение [3].

Инсомния — серьезная проблема как для каждого конкретного пациента, так и для здравоохранения в целом. Нарушения сна отчетливо ухудшают качество жизни, снижают работоспособность, увеличивают число дней нетрудоспособности и в конечном счете обуславливают высокую стоимость медицинской помощи. Наряду с этим установлена выраженная корреляция между инсомнией, когнитивными и психологическими нарушениями, тревогой и депрессией, а также рядом соматических заболеваний и ухудшением самочувствия в целом [3–4].

В пожилом возрасте частота различных нарушений сна существенно увеличивается, достигая, по некоторым данным, 50–75%. У таких пациентов гораздо чаще отмечаются уменьшение общей продолжительности ночного сна, частые ночные пробуждения с затруднением последующих засыпаний и ранние утренние пробуждения. Все эти расстройства сопровождаются дневной сонливостью, ухудшением памяти и внимания и неизбежными на этом фоне изменениями настроения. Инсомния часто сочетается с такими соматическими заболеваниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и метаболический синдром [4]. Инсомнические расстройства в пожилом возрасте способствуют частому использованию различных снотворных и седативных препаратов, в первую очередь бензодиазепиновых производных, которые применяют до 40% этих пациентов. Данная группа препаратов у пожилых больных вызывает ухудшение когнитивных функций, дневную сонливость, склонность к падениям (с после-

дующими переломами) и закономерно утяжеляет течение коморбидных соматических и нейропсихиатрических заболеваний [5–6], что необходимо учитывать при выборе у них снотворных препаратов [5–6].

Одной из причин нарушений сна в пожилом возрасте считают снижение выработки эндогенных гормонов, влияющих на продолжительность и качество сна. К таким гормонам относят в первую очередь эпифизарный гормон мелатонин — регулятор циркадных ритмов, в том числе цикла «сон — бодрствование» [5–9]. В ряде исследований продемонстрированы значительное снижение продукции эндогенного мелатонина по мере увеличения возраста, а также взаимосвязь степени этого снижения с нарушениями сна у пожилых [7–9]. Эти данные послужили основой для разработки ряда лекарственных препаратов, влияющих на обмен мелатонина, в частности циркадина — мелатонина пролонгированного высвобождения [5–6].

В многочисленных исследованиях экзогенного мелатонина пролонгированного высвобождения подтверждена его эффективность в терапии различных нарушений сна у лиц разных возрастных групп; наибольший эффект был достигнут у пожилых пациентов [10–17, 18]. Наряду с высокой эффективностью терапия мелатонином отличалась очень хорошей переносимостью, что дало основание для регистрации циркадина в качестве препарата 1-й линии у лиц старше 55 лет, страдающих первичной инсомнией [2, 19].

Цель исследования — оценка эффективности мелатонина пролонгированного высвобождения¹, применяемого в рутинной клинической практике для улучшения качества сна у российских пациентов старше 55 лет.

Пациенты и методы. Проведено открытое многоцентровое пострегистрационное наблюдательное исследование эффективности циркадина у пациентов старше 55 лет. Оценивали улучшение качества сна по данным модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна. Настоящее исследование выполнялось в трех клинических центрах Москвы: в лаборатории патологии вегетативной нервной системы Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова); Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины; Медицинском научно-образовательном центре Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова с 24 июля 2014 г. по 19 февраля 2015 г.

¹Циркадин®, «Ипсен Фарма», Франция.

Перед включением больных в настоящий проект врачи информировали каждого потенциального участника о препарате циркадин, целях и сути исследования, ожидаемой пользе, степени риска и предъявляемых к пациенту требованиях.

Критерии включения: в исследование включали только пациентов, давших письменное информированное согласие на участие в нем. Проведение исследования было одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований и локальным Комитетом по этике при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова.

Всем пациентам, включенным в исследование, назначали монотерапию циркадином в таблетках по 2,0 мг (1 раз в сутки после еды, за 1–2 ч до сна) в течение 3 нед. Схему и продолжительность лечения определяли в соответствии с одобренной инструкцией лекарственного средства и стандартами клинической практики. Решение о назначении циркадина принимали до включения пациента в данное наблюдательное исследование и независимо от него.

Необходимые для исследования данные собирали во время визитов, запланированных в соответствии с рутинной клинической практикой: в начале терапии и после завершения курса лечения. Таким образом, в ходе исследования было предусмотрено два визита, а общая продолжительность исследования для каждого пациента не превышала 3 нед. В ходе визита 1 собирали демографические данные и данные анамнеза, касавшиеся инсомнии, а также сопутствующей патологии, оценивали субъективные характеристики сна, значимость качества сна (дисфункциональные убеждения), внимание и память. Во время визита 2 (после завершения терапии) оценивали субъективные характеристики сна, внимание и память, степень удовлетворенности пациента результатами лечения.

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 55 лет и старше, страдающих неорганической инсомнией (по классификации МКБ-10). У больных должны были отмечаться нарушения сна, проявляющиеся плохим его качеством в сочетании со сниженной дневной активностью, при наличии или отсутствии одного или нескольких из следующих критериев: затрудненное засыпание, частые ночные пробуждения, раннее утреннее пробуждение. Рассматривали только клинически значимые нарушения сна, а общая оценка по модифицированной балльной шкале субъективных характеристик сна (Я.И. Левин и соавт., 2005) не должна была превышать 17 баллов из максимально возможных 25 баллов. Для включения в настоящее исследование больные обязательно подписывали форму информированного согласия до начала любых связанных с наблюдением процедур. В исследование включали только больных, ранее не получавших циркадин.

Критерии исключения: тяжелые соматические и неврологические состояния; применение психотропных препаратов в течение последних 30 дней; клинически значимые тревога и депрессия (по госпитальной шкале оценки тревоги и депрессии, HADS) или боль, способная стать причиной инсомнии; расстройства сна, связанные с нарушением дыхания; злоупотребление алкоголем или запрещенными препаратами.

Первичная цель исследования заключалась в оценке эффективности циркадина на основании улучшения качества сна по данным модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна до и после терапии. Эта шкала включает в себя следующие пункты, оцениваемые по 5-балль-

ной системе: 1) время засыпания — от «мгновенно» (5 баллов) до «очень долго» (1 балл); 2) продолжительность сна — от «очень долгий» (5 баллов) до «очень короткий» (1 балл); 3) количество ночных пробуждений — от «нет» (5 баллов) до «очень часто» (1 балл); 4) качество сна — от «отлично» (5 баллов) до «очень плохо» (1 балл); 5) качество утреннего пробуждения — от «отлично» (5 баллов) до «очень плохо» (1 балл). Максимальная суммарная оценка составляет 25 баллов.

Основные вторичные цели исследования — оценка влияния циркадина на динамику ряда когнитивных функций (внимание и память), а также сравнение эффективности терапии в разных подгруппах больных: 1) больные с отсутствием явно выраженных симптомов тревоги и депрессии и пациенты с субклинически выраженной тревогой и депрессией; 2) больные без легких когнитивных нарушений и имеющие такие нарушения; 3) пациенты, у которых интенсивность дисфункциональных убеждений и отношение ко сну превышают медиану и меньше медианы; 4) пациенты с индексом эффективности сна выше и ниже медианы.

Индекс эффективности сна оценивали на основании данных дневника сна пациента и вычисляли следующим образом: время сна/время нахождения в кровати $\times$ 100%. Пациентов информировали о необходимости ежедневного заполнения стандартного дневника сна, применяющегося в рутинной клинической практике. Первую запись в дневнике делали во время визита 1 (перед приемом циркадина) на основании данных анамнеза.

Изменения внимания в ходе терапии оценивали с помощью теста символно-цифрового кодирования. Тест представляет собой набор из девяти пар цифр и символов (например, 1/-, 2/^ ... 7/L, 8/X, 9/=), после чего следует список цифр. Под каждой цифрой пациент должен как можно быстрее записать соответствующий ей символ. Измеряется количество правильно записанных символов в течение отведенного времени — 90 с. Изменение внимания по результатам теста символно-цифрового кодирования представляли в виде разности результатов между визитами 2 и 1.

Динамику памяти при использовании циркадина анализировали на основании теста оценки кратковременной слуховой памяти. Исследователь должен был зачитать пациенту 5 слов. Пациента просили воспроизвести их все вместе. Фиксировали количество правильно повторенных слов, а также количество неправильно воспроизведенных (лишних) слов. Затем проводили прочие тесты и оценки. К концу визита (через 15–30 мин) пациента просили повторно воспроизвести эти 5 слов. Во время визита 1 всем пациентам предъявляли один и тот же набор из 5 слов; во время визита 2 — другой набор слов, одинаковый для всех пациентов. Результаты теста представляли собой разность между числом правильно воспроизведенных слов в ходе визитов 2 и 1.

Интенсивность дисфункциональных убеждений и отношение ко сну оценивали на основании данных опросника для скрининга индивидуальной значимости качества сна (дисфункциональных убеждений). Опросник состоит из 4 пунктов, оцениваемых по 10-балльной шкале: 10 — максимальная степень нарушений бодрствования вследствие плохого сна и 0 — отсутствие влияния нарушений сна на последующее бодрствование. Результаты опросника для скрининга индивидуальной значимости качества сна (дисфункциональных убеждений) были представлены в виде общего балла и баллов для отдельных вопросов.

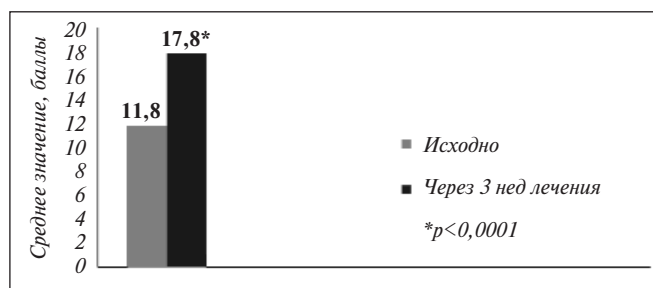


Рис. 1. Влияние циркадина на качество сна, оцененное с помощью модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна

Оценку депрессии и тревоги проводили с использованием широко применяемой в клинической практике шкалы HADS. Результаты представляли в виде общего значения (отдельно для тревоги и депрессии) и процента пациентов без явных тревожно-депрессивных симптомов (общая оценка — от 0 до 7 баллов), а также с субклинической тревогой или депрессией (общая оценка — от 8 до 10 баллов).

Кроме того, оценивали удовлетворенность пациентов терапией через 3 нед после ее начала по 3-балльной шкале: не удовлетворен, эффективная терапия, очень эффективная терапия.

Для оценки безопасности анализировали частоту развития нежелательных явлений, связанных с приемом препарата (НЯ).

Статистический анализ

Для анализа полученных данных применяли методы описательной статистики. Были вычислены минимальное (Min) и максимальное (Max) значения; арифметическое среднее (M); стандартное отклонение (SD); 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего; медиана (Me); межквартильный размах (IQR); доля (%). Для анализа различий количественных переменных использовали парный t-тест либо непараметрический тест Уилкоксона в зависимости от

Изменение качества сна на основании модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна у пациентов с индексом эффективности сна выше и ниже медианы

Статистический показатель	Пациенты с индексом эффективности сна выше медианы (n=18)	Пациенты с индексом эффективности сна ниже медианы (n=18)
M	4,8	7,3
SD	3,2	3,7
95% ДИ	(3,2; 6,4)	(5,4; 9,1)
Min	0	0
Max	10	15
Me	3,5	7
IQR	6	6
p (t-тест)	0,0390	
95% ДИ для разности	(0,1; 4,9)	

типа распределения данных, для качественных переменных — χ^2 -критерий (при необходимости точный тест Фишера).

Результаты. В исследование включено 36 пациентов 56–89 лет (средний возраст — $66,1 \pm 9,6$ года): 18 больных были в возрасте от 55 до 64 лет, 10 — от 65 до 74 лет и 8 — старше 75 лет. Подавляющее большинство пациентов составили женщины (30, или 83,3%), на долю мужчин приходилось лишь 16,7% (6 пациентов). Практически все больные длительно страдали стойкими нарушениями сна: у 88,9% диагноз инсомнии был поставлен более чем за год до участия в данном исследовании. Наиболее частым сопутствующим заболеванием была артериальная гипертензия, выявленная у 16 (44,4%) из 36 пациентов. В 13,9% случаев диагностирована ишемическая болезнь сердца и у такого же числа больных — сахарный диабет. Все 36 больных принимали циркадин согласно рекомендациям врача и закончили исследование в соответствии с требованиями протокола.

Анализ полученных данных о первичной переменной эффективности (изменении качества сна, определяемого на основании модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна) показал статистически значимое улучшение сна на фоне терапии циркадином. Так, среднее значение по этой шкале при визите 1 составляло $11,8 \pm 2,6$ балла, тогда как на визите 2 — уже $17,8 \pm 2,3$ балла ($p < 0,0001$; рис. 1).

Исследование предусматривало также сравнение эффективности терапии циркадином в различных подгруппах больных. Установлено, что в подгруппе пациентов с индексом эффективности сна выше медианы (по данным дневника регистрации сна) изменение качества сна по модифицированной балльной шкале субъективных характеристик сна составило $4,8 \pm 3,2$ балла, а у пациентов с индексом эффективности сна ниже медианы — $7,3 \pm 3,7$ балла ($p = 0,0390$; см. таблицу). Таким образом, наиболее значимый эффект отмечен у больных с плохим качеством сна.

Примечательно, что в подгруппе пациентов с интенсивностью дисфункциональных убеждений и отношением ко сну выше медианы изменение качества сна составило $6,9 \pm 4,3$ балла, тогда как в другой подгруппе — $5,2 \pm 2,7$ балла; однако эти различия не достигали статистической значимости ($p = 0,162$).

Среднее значение изменения качества сна на основании модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна в подгруппе пациентов без явной тревожно-депрессивной симптоматики (0–7 баллов по шкале HADS) составило $7,4 \pm 3,8$ балла, тогда как в подгруппе с субклиническими проявлениями тревоги и депрессии и значениями по шкале HADS от 8 до 10 баллов — $4,8 \pm 3,1$ балла ($p = 0,0301$).

Кроме того, обнаружены статистически значимые различия в динамике показателей модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна в подгруппе без

легких когнитивных нарушений ($6,5 \pm 3,5$ балла) и в подгруппе с легкими когнитивными нарушениями ($2,5 \pm 3,3$ балла; $p=0,0394$). Стоит отметить, однако, что с учетом поправки на небольшую выборку больных и множественность сравнения указанные различия между данными подгруппами могут носить случайный характер и нуждаются в дальнейшей проверке.

Результаты анализа вторичных переменных эффективности также продемонстрировали позитивное влияние циркадина на такие показатели когнитивного функционирования, как внимание и память. Так, среднее число правильных символов по результатам теста символьно-цифрового кодирования на момент визита 1 составило $34,2 \pm 9,7$, а к визиту 2 увеличилось до $37,3 \pm 10,6$ ($p<0,0001$; рис. 2).

Аналогичные результаты получены и в отношении динамики кратковременной слуховой памяти (запоминание 5 слов). Выявлено статистически значимое улучшение показателей теста краткосрочной вербальной памяти: к моменту визита 1 среднее значение этого теста равнялось 4,2, в то время как к визиту 2 оно увеличилось до 4,5, а медиана этого показателя возросла с 4 до 5 слов ($p=0,0069$; рис. 3).

После завершения исследования абсолютное большинство больных (91,7%) оценили терапию как «эффективную» (83,4%) и «очень эффективную» (8,3%), и только 3 (8,3%) пациента остались не удовлетворены полученными результатами (рис. 4).

На протяжении исследования было зарегистрировано всего два НЯ у 2 пациентов: острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) и аллергическая реакция (сыпь); таким образом, частота развития каждого из них составила 2,8%. ОРВИ расценена врачом как НЯ средней степени тяжести, не связанное с приемом циркадина. Аллергическая сыпь определена как легкое НЯ, связанное, по мнению исследователя, с приемом циркадина. В обоих случаях наблюдалось полное выздоровление.

Обсуждение. Результаты данного наблюдательного исследования позволяют говорить о том, что мелатонин пролонгированного высвобождения значительно улучшает качество сна у больных в возрасте 55 лет и старше, страдающих первичной инсомнией. У пациентов, включенных в исследование, отмечено существенное ($p<0,0001$) улучшение параметров сна: времени засыпания, продолжительности сна, количества ночных пробуждений, качества сна и утреннего пробуждения. Эти результаты полностью согласуются с данными, полученными в ходе множества других исследований мелатонина пролонгированного высвобождения и продемонстрировавшими его положительное влияние на улучшение качества сна, сокращение периода засыпания, сохранение утренней бодрости и высокой дневной активности при различных инсомнических расстройствах [10–17, 20].

В группе больных с более тяжелыми нарушениями сна (индекс эффективности сна ниже медианы) эффект циркадина был более выраженным, чем у пациентов с не столь тяжелой инсомнией; эти различия достигали степени статистической достоверности ($p=0,0390$). Полученные данные согласуются с результатами одного из ключевых исследований циркадина, в котором также наблюдалась лучшая его эффективность в группе больных с более тяжелыми нарушениями сна [11].

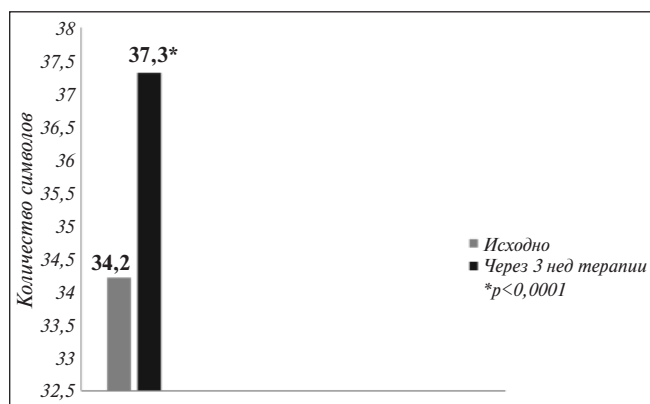


Рис. 2. Динамика показателей теста символьно-цифрового кодирования на фоне 3 нед терапии циркадином

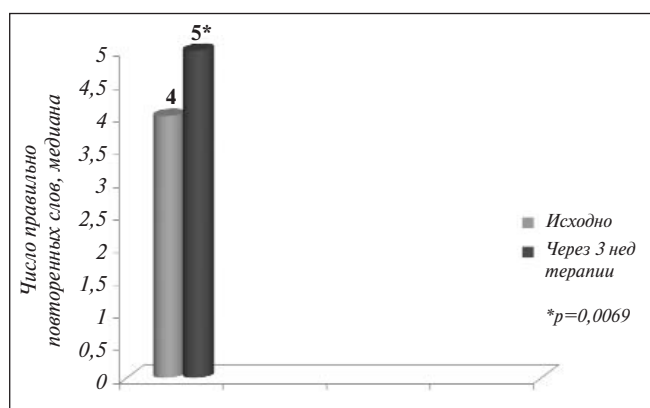


Рис. 3. Динамика показателей теста краткосрочной вербальной памяти на фоне 3 нед терапии циркадином

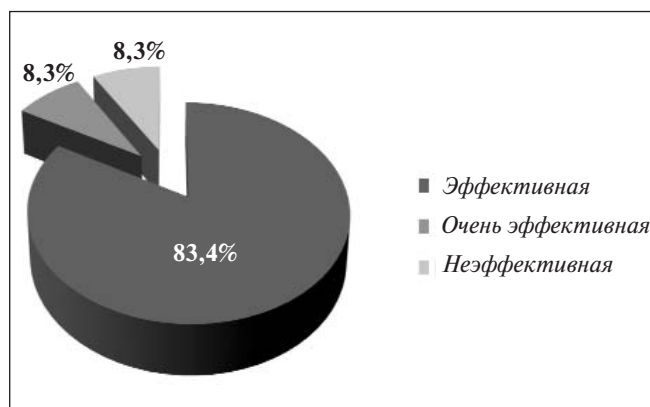


Рис. 4. Удовлетворенность пациентов терапией циркадином

Отмечена также тенденция к лучшей эффективности циркадина в группе больных с более выраженными дисфункциональными убеждениями и отношением ко сну, степень выраженности которых коррелирует с большей тяжестью инсомнии и способствует хронизации нарушений сна; однако эти различия не достигали статистической значимости ($p=0,162$), по-видимому, из-за небольшой выборки больных.

Интересны полученные нами данные о позитивном влиянии циркадина на когнитивное функционирование,

в первую очередь внимание и память. Достаточно кратковременное (3 нед) применение мелатонина пролонгированного высвобождения способствовало достоверному улучшению вербальной памяти ($p=0,0069$) и внимания ($p<0,0001$). Эти данные подтверждаются опубликованными ранее результатами, согласно которым мелатонин способен улучшать интеллектуально-мнестические функции у больных как с умеренными когнитивными нарушениями, так и с начальной стадией болезни Альцгеймера [20, 21]. Предполагают, что в основе подобного влияния мелатонина лежит не только его способность восстанавливать нормальную структуру сна и тем самым улучшать дневную активность больных, но и ряд так называемых плейотропных эффектов (антиоксидантный эффект, уменьшение продукции ряда нейротоксических субстанций, в частности β -амилоида, влияние на механизмы нейропластичности и др.) [20–24].

Результаты настоящего исследования в очередной раз продемонстрировали уже достаточно известный благоприятный профиль безопасности циркадина [10, 19, 25].

Препарат применяли у больных пожилого возраста, которых врачи постоянно наблюдают в рутинной клинической практике, тем не менее зарегистрировано лишь одно НЯ (аллергическая сыпь), связанное с приемом препарата. При этом абсолютное большинство пациентов (91,7%) оценили терапию как «эффективную» и «очень эффективную».

Заключение. Результаты данного наблюдательного исследования свидетельствуют о том, что 3-недельный курс терапии мелатонином пролонгированного высвобождения улучшает качество сна у больных пожилого возраста, страдающих первичной инсомнией. Более заметный эффект препарата отмечен у пациентов с плохим качеством сна, а также с низким уровнем депрессии и тревоги и отсутствием когнитивных нарушений. Учитывая уникальный профиль безопасности, подтвержденный и в ходе настоящего исследования, а также способность улучшать когнитивные функции, циркадин можно рассматривать в качестве терапии первой линии у пожилых больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008 Oct 15;4(5):487-504.
- Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol*. 2010 Nov;24(11):1577-601. doi: 10.1177/0269881110379307. Epub 2010 Sep 2.
- Grewal R, Doghramji K. Epidemiology of Insomnia. In: Attarian HP, Schuman C, editors. *Clinical Handbook of Insomnia*. 2010. P.13-22. www.springer.com/978-1-60327-033-5. Accessed on 03 Jan 2016.
- Morin CM, Jarrin DC. Epidemiology of Insomnia. Prevalence, Course, Risk Factors, and Public Health Burden. *Sleep Med Clin*. 2013;(8):281-97.
- Cardinali DP, Vidal MF, Vigo DE. New developments in the treatment of primary insomnia in elderly patients: focus on prolonged-release melatonin. *ChronoPhysiology and Therapy*. 2012;(2):67-79.
- Zisapel N. Development of a Melatonin-Based Formulation for the Treatment of Insomnia in the Elderly. *Drug Dev Res*. 2000;(50):226-34.
- Zhdanova IV, Lynch HJ, Wurtman RJ. Melatonin: A Sleep-Promoting Hormone. *Sleep*. 1997 Oct;20(10):899-907.
- Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, et al. Melatonin Treatment for Age-Related Insomnia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Oct;86(10):4727-30.
- Guardiola-Lemaotre B, Quera-Salva MA. Melatonin and the Regulation of Sleep and Circadian Rhythms. P.420-430. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 5th edition. Saunders. 2011. 1766 p.
- Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet*. 1995 Aug 26;346(8974):541-4.
- Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res*. 2007 Dec;16(4):372-80.
- Lemoine P, Garfinkel D, Laudon M, et al. Prolonged-release melatonin for insomnia – an open-label long-term study of efficacy, safety, and withdrawal. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:301-11. doi: 10.2147/TCRM.S23036. Epub 2011 Jul 26.
- Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009 Sep;24(5):239-49. doi: 10.1097/YIC.0b013e32832e9b08.
- Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med*. 2010 Aug 16;8:51. doi: 10.1186/1741-7015-8-51.
- Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2007 Oct;23(10):2597-605.
- Zisapel N, Lemoine P. Efficacy and Safety of Circadin in the Treatment of Primary Insomnia. *US Neurology*. 2008;4(1):53-6.
- Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2005 Feb;9(1):41-50.
- Агальцов МВ. Обзор результатов международных клинических исследований применения препарата пролонгированного мелатонина (Циркадин) при нарушениях сна. Эффективная фармакотерапия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства». 2013;(12): 38–46. [Agal'tsov MV. An overview of the results of international clinical trials of the sustained-release melatonin (Circadin) for sleep disorders. *Effektivnaya farmakoterapiya*. (Suppl. «Son i ego rasstroystva»). 2013;(12): 38–46. (In Russ.)].
- Assessment Report for Circadin. EMEA/H/C/695. EMEA 2007. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000695/WC500026808.pdf
- Cardinali DP, Vigo DE, Oliva N, et al. Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment. *Am J Neurodegener Dis*. 2012;1(3):280-91. Epub 2012 Nov 18.
- Peck JS, LeGoff DB, Ahmed I, Goebert D. Cognitive effects of exogenous melatonin administration in elderly persons: a pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004 Jul-Aug;12(4): 432-6.
- Арушанян ЭБ. Эпифизарный гормон мелатонин и нарушения познавательной деятельности головного мозга. Русский медицинский журнал. 2006;(9):673-8. [Arushanyan EB. Epiphyseal hormone melatonin and violations of cognitive activity of the brain. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2006;(9):673-8. (In Russ.)].
- Рапопорт СИ, Голиченков ВА, редакторы. Мелатонин: теория и практика. Москва: Медпрактика-М; 2009. 99 с. [Rapoport SI, Golichenkov VA, editors. *Melatonin: teoriya i praktika* [Melatonin: theory and practice]. Moscow: Medpraktika-M; 2009. 99 p.]
- Мендель ВЭ, Мендель ОИ. Мелатонин: роль в организме и терапевтические воз-

возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике. Русский медицинский журнал. 2010;18(6):336-4. [Mendel' VE, Mendel' OI. Melatonin: role in the body and therapeutic possibilities. The experience of use of Melaxen

in the Russian medical practice. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2010;18(6):336-4. (In Russ.)]. 25. Бельская ГН, Степанова СБ. Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения в терапии расстройств сна. Русский медицинский журнал.

2014;(22):1622-7. [Bel'skaya GN, Stepanova SB. Effektivnost' The efficacy of prolonged release melatonin in the treatment of sleep disorders. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(22):1622-7. (In Russ.)].

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов. Исследование проведено при поддержке компании «Ипсен Фарма».

Григорьева В.Н., Сорокина Т.А.

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
603950, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1

Анозогнозия у больных острым полушарным ишемическим инсультом

Цель исследования — изучение частоты анозогнозии (нарушение осознания), ее анатомических коррелятов во взаимосвязи с другими нейropsychологическими и неврологическими расстройствами в остром периоде полушарного ишемического инсульта (ИИ).

Пациенты и методы. Обследовано 150 больных в остром периоде полушарного ИИ (83 мужчины, 67 женщин, средний возраст — $63,0 \pm 9,3$ года). Всем больным проводилось неврологическое, нейровизуализационное и нейropsychологическое (по методике А.Р. Лурия) обследование. Для диагностики анозогнозии применяли «Опросник нарушений исполнительных функций» (Dysexecutive Questionnaire, DEX) и собственную методику, включающую шкалу для измерения нарушения самооценки двигательных возможностей и шкалу для измерения нарушения самооценки когнитивных возможностей в повседневной жизни.

Результаты и обсуждение. В остром периоде полушарного ИИ снижение осознания двигательных и когнитивных возможностей отмечалось у 14% пациентов, а нарушение осознания только когнитивных возможностей — у 15%.

Больные с анозогнозией и когнитивной (АКД), и двигательной (АДД) дисфункцией чаще (в 76% случаев) имели правополушарную локализацию ИИ, в то время как у пациентов с изолированной АКД такой закономерности не обнаружено.

Развитию анозогнозии параличей и парезов способствовали большие размеры очага ишемии, вовлекавшего несколько долей в задних отделах головного мозга, хотя повреждения специфических для анозогнозии анатомических областей не выявлено.

АКД и АДД оказалась сопряжена с наличием одностороннего пространственного и тактильного неглекта, а также с выраженной регуляторной дисфункцией.

Ключевые слова: ишемический инсульт; анозогнозия; регуляторная дисфункция; неглект.

Контакты: Вера Наумовна Григорьева; vrgr@yandex.ru

Для ссылки: Григорьева ВН, Сорокина ТА. Анозогнозия у больных острым полушарным ишемическим инсультом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):31–35.

Anosognosia in patients with acute hemispheric ischemic stroke

Grigoryeva V.N., Sorokina T.A.

*Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia
10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod 603950*

Objective: to investigate the frequency of anosognosia (a deficit of self-awareness), its anatomic correlates associated with other neuropsychological and neurological disorders in acute hemispheric ischemic stroke (IS).

Patients and methods 150 patients (83 men and 67 women; mean age, 63.0 ± 9.3 years) with acute hemispheric IS were examined. All the patients underwent neurological, neuroimaging, and neuropsychological (by the procedure described by A.R. Luria) examinations. neuropsychological investigations. Anosognosia was diagnosed using the Dysexecutive Questionnaire (DEX) and the authors' procedure involving a scale to measure impaired self-rating of motor abilities and a scale to measure impaired self-rating of cognitive abilities in everyday life.

Results and discussion. In the acute period of hemispheric IS, reduced self-awareness of motor and cognitive abilities was noted in 14% of the patients and unawareness of only cognitive abilities was recorded in 15%.

Patients with anosognosia and cognitive dysfunction (ACD) and those with anosognosia and motor dysfunction (AMD) had right-sided hemispheric IS more frequently (76%) while this was not found in patients with isolated ACD. The development of anosognosia for paralysis and paresis was favored by the large sizes of an ischemic focus that involved a few lobes in the posterior regions of the brain although no lesions were found in the anosognosia-specific anatomical regions. ACD and AMD proved to be associated with unilateral spatial and tactile neglect and obvious regulatory dysfunction.

Keywords: ischemic stroke; anosognosia; regulatory dysfunction; neglect.

Contact: Vera Naumovna Grigoryeva; vrgr@yandex.ru

For reference: Grigoryeva VN, Sorokina TA. Anosognosia in patients with acute hemispheric ischemic stroke. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(2):31–35.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-31-35>

Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из основных причин инвалидизации населения, что определяет медико-социальную значимость эффектив-

ной реабилитации данной категории больных [1, 2]. Одним из условий успешного лечения является активное участие пациента в процессе восстановления утраченных навыков [3].

Существенным препятствием к такому участию может служить недооценка пациентом с ишемическим инсультом (ИИ) своего дефицита и функциональных возможностей, снижающая мотивацию к лечению и тем самым ухудшающая результаты реабилитации.

Для обозначения снижения осознания пациентом проявлений болезни и вызванных ею функциональных ограничений используется много разных терминов: «анозогнозия», «отрицание болезни», «нарушение осведомленности», «неполноценный инсайт» и др. Длительное время под термином «анозогнозия» многие авторы понимали лишь непризнание больным гемиплегии при органическом церебральном поражении, а под «отрицанием» — одну из форм психологической защиты у больных без структурных изменений головного мозга. С годами толкование термина «анозогнозия» расширилось, в настоящее время им обозначают гетерогенную группу неадекватных реакций пациента на болезнь [4].

Расширение представлений об анозогнозии, использование разных диагностических критериев и неодинаковые сроки проведения исследований, — все это приводит к противоречивости сведений о ее распространенности, морфологических основах и месте в структуре нейропсихологических и неврологических синдромов при инсульте [5–8]. Между тем прояснение этих вопросов может способствовать улучшению диагностики анозогнозии у больного инсультом и своевременной коррекции стратегии нейрореабилитации.

Целью исследования явилось изучение частоты анозогнозии, ее анатомических коррелятов и взаимосвязи с другими нейропсихологическими расстройствами и неврологическими симптомами в остром периоде полушарного ИИ.

Пациенты и методы. Обследовано 150 больных (83 мужчины и 67 женщин) в остром периоде полушарного ИИ в возрасте от 38 до 80 лет (средний возраст — $63,0 \pm 9,3$ года).

Критериями включения в исследование явились: добровольное согласие на обследование; наличие очага острой ишемии головного мозга полушарной локализации; развитие инсульта впервые в жизни; острый период заболевания; способность понимать обращенную речь.

Критериями исключения служили: геморрагический инсульт; стволый ИИ в вертебробазилярной системе; повторный ИИ; угнетение или изменение сознания; деменция, а также наличие тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации или речевых нарушений, препятствующих пониманию инструкций.

У всех больных проводили клинический неврологический осмотр и нейровизуализационное исследование (мультиспиральная компьютерная томография — МСКТ) головного мозга на аппарате Philips Medical Systems, DMC Ingenuty CT 64-срезовый; магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга на аппарате Signa Infinity Hi speed Mus 1,5 T1. Лакунарным очагом считался очаг диаметром до 15 мм, более крупные очаги в данной работе обозначали как «крупные», или «нелакунарные» [9]. Очаги, локализовавшиеся в затылочной, теменной долях и задних отделах височной доли, обозначали как очаги «в задних отделах», а очаги, распространявшиеся на лобную или передние отделы височной доли (в том числе при незначительном распространении на теменную долю), — как очаги «в передних отделах» головного мозга.

Каждому пациенту на 5–6-й день пребывания в стационаре проводили нейропсихологическое исследование по ме-

тодике А.Р. Лурия. Дополнительно выполняли количественную оценку объема слухоречевой памяти, исследование с помощью батареи тестов для оценки лобной дисфункции [10], тесты для выявления апраксии [11], тесты на односторонний пространственный и односторонний тактильный неглект [6].

Для диагностики нарушений осознания больным регуляторной дисфункции применяли «Опросник нарушений исполнительных функций» (Dysexecutive Questionnaire, DEX), предполагающий сравнение ответов больного с ответами наблюдателя [12]. Наряду с этим для выявления анозогнозии использовали разработанную нами методику диагностики нарушения осознания повседневных возможностей у больных инсультом. Методика основана на сопоставлении мнения пациента о результатах своей деятельности и объективных показателей выполнения им заданий, приближенных к реальной жизни. Она позволяет измерять степень переоценки или недооценки испытуемым своих повседневных физических или ментальных возможностей и включает четыре субшкалы, из которых первые две предназначены для субъективной и объективной оценки возможности выполнения физических действий, а третья и четвертая — для субъективной и объективной оценки возможности выполнения умственных действий. Первая и третья субшкалы представляют собой самоопросники. Вторая и четвертая субшкалы предназначены для объективной оценки выполнения тех (преимущественно физических или преимущественно умственных) действий, о которых спрашивалось соответственно в первой и третьей субшкалах. В качестве показателя нарушения самооценки двигательных возможностей (НСДВ) была принята разница сумм баллов, набранных испытуемым по субшкалам субъективной и объективной оценок выполнения физических действий. Совокупность таких показателей составила шкалу НСДВ. Аналогичным образом при составлении шкалы нарушений самооценки когнитивных возможностей (НСКВ) в качестве ее показателя была принята разница сумм баллов, набранных по субшкалам субъективной и объективной оценок выполнения умственных действий. Анозогнозию двигательной дисфункции (АДД) диагностировали в случае выявления патологической переоценки больным своих двигательных возможностей по шкале НСДВ, а анозогнозию когнитивной дисфункции (АКД) — в случае выявления патологической переоценки когнитивных возможностей по шкале НСКВ.

Статистический анализ данных проводили с использованием статистического пакета прикладных программ Statistica 6.0 для Windows (StatSoft Inc., USA) и SPSS 17.0 (SPSS Inc., USA). Качественные данные обобщали путем вычисления доли наблюдений (в процентах) конкретной категории в исследуемой выборке. Сравнение двух выборок осуществлялось с применением t-критерия Стьюдента для несвязанных групп при анализе переменных, измеряемых интервальными шкалами и имеющих нормальное распределение. Для проверки гипотез о равенстве средних количественных порядковых признаков более двух независимых выборок использовали непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, для сравнения средних значений для трех и более выборок — однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Анализ различия частот признаков в независимых группах проводили с вычислением точного критерия Фишера, а структуры сопряженности двух качественных признаков (категориальных переменных) — с помощью таблиц сопряженности, с вычислением критерия Пирсона χ^2 .

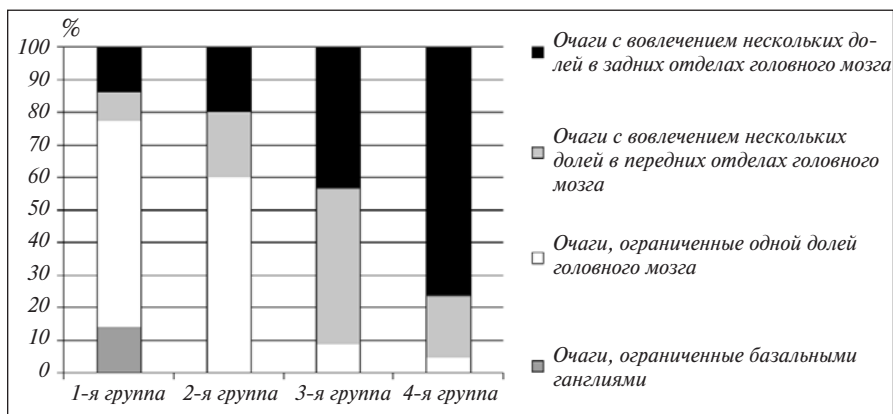
Результаты. У 80 больных очаг ИИ был локализован в правом, у 68 — в левом полушарии головного мозга, у 2 пациентов обнаружены билатеральные ишемические очаги. Крупные очаги инсульта с вовлечением коры больших полушарий головного мозга (с поражением или без такового подкорковых структур) по данным нейровизуализационного исследования имелись у 109 (73%) из 150 пациентов. Очаги острых инфарктов, локализовавшиеся только в проекции базальных ганглиев и/или внутренней капсулы, диагностированы у 16 (11%) из 150 пациентов. Лакунарные свежие очаги ИИ в коре или подкорковых структурах обнаружены у 25 (17%) из 150 больных.

По данным методик, направленных на выявление анозогнозии, все больные были разделены на четыре группы. В 1-ю группу включен 101 (67%) пациент с нормальными показателями по шкалам НСКВ и НСДВ, а также по опроснику DEX. Во 2-ю группу вошли 5 (3%) пациентов, у которых по данным опросника DEX выявлялась патологическая недооценка своей регуляторной дисфункции (преимущественно за счет расхождений ответов пациента и наблюдателя по пунктам, отражающим способность контролировать поведенческие и эмоциональные реакции), однако отсутствовали признаки патологической переоценки повседневных двигательных и собственно когнитивных возможностей по данным шкал НСКВ и НСДВ. Иначе говоря, у этих больных констатирована анозогнозия нарушений самоконтроля без анозогнозии двигательной и собственно когнитивной дисфункции. К 3-й группе отнесены 23 (15%) больных, у которых по шкале НСКВ выявлялась анозогнозия когнитивных нарушений, а по данным опросника DEX — патологическая недооценка регуляторной дисфункции, однако при этом отсутствовала АДД по шкале НСДВ. В 4-ю группу включен 21 (14%) пациент, имевший как АКД по шкале НСКВ и патологическую недооценку своей регуляторной дисфункции по данным опросника DEX, так и АДД по шкале НСДВ.

Наличие анозогнозии и ее варианта (принадлежность больного к одной из выделенных групп) оказалось сопряженным с размерами очага ИИ (лакунарный/крупный) по данным нейровизуализации ($\chi^2=61,1$, $p=0,000$). Попарное сравнение показало, что крупные (нелакунарные) очаги ишемического поражения головного мозга как в 3-й (21, или 91% пациентов), так и в 4-й (21, или 100% пациентов) группах встречались статистически значимо чаще, чем в 1-й (25, или 25% больных; $p=0,09$ и $p=0,000009$ соответственно) и 2-й (2, или 40% больных) группах ($p=0,01$ и $p=0,0009$ соответственно). Очаги ишемии, локализованные лишь в одной доле головного мозга, в 3-й (2, или 9% больных) и 4-й (у 1, или 5%) группах наблюдались статистически реже, чем в 1-й группе (у 64, или 63%; $p=0,0000$ и $p=0,0000$ соответственно). Напротив, очаги, распространявшиеся на несколько долей головного мозга, у больных с анозогнозией обнаруживались чаще, чем у больных без таковой. В частности, обширные зоны ишемии с вовлечением задних от-

делов головного мозга (теменно-височная, затылочно-височная, затылочно-теменная, височно-теменно-затылочная области) в 3-й (10, или 43% больных) и 4-й (16, или 76%) группах выявлялись чаще, чем в 1-й группе (13, или 13%; $p=0,001$ и $p=0,0000$ соответственно; см. рисунок).

Больные с АКД и АДД (4-я группа) статистически значимо чаще имели правополушарную (16 из 21, или 76%), чем левополушарную (4 из 21, или 19%) локализацию инфаркта головного мозга ($p=0,01$), в то время как у пациентов с изолированной АКД (3-я группа) такой закономерности не обнаружено. Патологическая переоценка когнитивных возможностей по шкале НСКВ обнаруживалась практиче-



Локализация очагов острой ишемии у больных без признаков анозогнозии (1-я группа), с анозогнозией нарушений самоконтроля (2-я группа), с АКД (3-я группа) и с АКД и АДД (4-я группа)

ски с одинаковой частотой у больных с поражением правого (19 из 80, или 23%) и левого (14 из 68, или 20%) полушария головного мозга.

При оценке взаимосвязи анозогнозии и регуляторных нарушений установлено, что показатель батареи тестов для оценки лобной дисфункции у больных с наличием патологической переоценки двигательных возможностей по шкале НСДВ ($8,8 \pm 3,2$ балла) был статистически значимо ниже, чем у пациентов без патологической переоценки (14,4 $\pm$ 2,9 баллов; $p=0,000$). Аналогично и больные с патологической переоценкой когнитивных возможностей по шкале НСКВ имели более низкий показатель батареи тестов для оценки лобной дисфункции (10,8 $\pm$ 3,6 балла), чем больные без патологической переоценки когнитивных возможностей по шкале НСКВ (14,9 $\pm$ 2,7 балла; $p=0,000$). При этом средние показатели выполнения батареи тестов для оценки лобной дисфункции у пациентов с патологической переоценкой как когнитивных возможностей по шкале НСКВ, так и двигательных возможностей по шкале НСДВ соответствовали выраженной степени лобной дисфункции.

Связь между принадлежностью пациента к одной из четырех групп (отражавшей наличие и вариант анозогнозии) и наличием неглекта изучали с помощью таблиц сопряженности, с вычислением критерия χ^2 . При этом установлена связь между принадлежностью пациента к одной из четырех описанных групп и наличием неглекта, как одностороннего пространственного ($\chi^2=52,1$; $p=0,000$), так и гемитактильного ($\chi^2=69,1$; $p=0,000$). Попарное сравнение показало, что односторонний пространственный неглект в 4-й группе (13, или 62% пациентов) встречался статистически

значимо чаще, чем в 3-й (5, или 22%), 2-й (0 из 5, или 0%) и 1-й (3, или 3%) группах ($p=0,01$; $p=0,0000$ соответственно), во 2-й группе пациентов с этим расстройством не было ($p=0,02$). Такая же закономерность отмечалась и для гемитактильного неглекта: в 4-й группе его частота была выше (16, или 76% больных), чем в 3-й (7, или 30%; $p=0,004$) и 1-й (у 3, или 3%; $p=0,0000$) группах, во 2-й группе данное нарушение не встречалось ($p=0,005$).

Также путем анализа таблиц сопряженности изучали связь между наличием и вариантом анозогнозии (принадлежность больного к одной из выделенных групп) и различными когнитивными расстройствами. Принадлежность пациента к одной из четырех групп (отражавшая отсутствие/наличие анозогнозии и ее вариант) оказалась связанной со значительными нарушениями памяти ($\chi^2=33,8$, $p=0,000$), нарушениями зрительного предметного гнозиса ($\chi^2=44,8$, $p=0,0000$), пространственного праксиса ($\chi^2=44,8$, $p=0,000$), а также с наличием неглекта ($\chi^2=46,4$, $p=0,000$).

Обсуждение. Распространенность нарушений осознания своего дефекта неврологическими больными, по данным разных авторов, варьирует от 7 до 77% [3]. Такой разброс показателей может быть объяснен применением разных диагностических критериев анозогнозии, гетерогенностью изучавшейся патологии, вариабельностью сроков проведения исследования после развития болезни.

Использование разработанной нами методики с применением стандартизированных шкал НСДВ и НСКВ позволило изучить частоту патологической переоценки больными своих повседневных возможностей отдельно в когнитивной и двигательной сферах. Было обнаружено, что в остром периоде ИИ у 3% больных отмечалась лишь патологическая переоценка возможностей самоконтроля поведенческого и эмоционального реагирования при отсутствии нарушений самооценки когнитивных и двигательных функций, у 15% больных имелась патологическая переоценка когнитивных функций без нарушения самооценки двигательных функций и еще у 14% — сочетание патологической переоценки и когнитивных, и двигательных возможностей. В целом анозогнозия функционального дефекта в той или иной сфере (когнитивной, двигательной или самоконтроля) в остром периоде ИИ выявлена у 32,6% пациентов. Эти данные согласуются с результатами М.Е. Nurmi и М. Jehkonen [13], изучавших распространенность анозогнозии при цереброваскулярной патологии и обнаруживших, что частота анозогнозии в остром периоде инсульта значительно выше, чем в позднем восстановительном периоде. Обследованные нами пациенты с АКД (3-я группа), а также с АКД и АДД (4-я группа) имели крупные, с вовлечением нескольких долей головного мозга, очаги ишемии статистически значимо чаще, чем пациенты без анозогнозии. Эти результаты согласуются с точкой зрения, согласно которой морфофункциональной основой недооценки дефекта служит разрушение крупных нейрональных кругов, охватывающее сразу несколько долей головного мозга, поэтому вероятность отрицания неврологического дефицита (в частности, гемиплегии) повышается с увеличением размеров и числа очагов церебральной деструкции [5].

Вопрос о связи анозогнозии с определенной локализацией повреждения головного мозга остается малоизученным, а результаты соответствующих исследований — противоречивыми. Так, А.Р. Лурия [14] связывал снижение осознания больными своего неврологического дефекта с повре-

ждением теменных или теменно-височных областей. Эту точку зрения подтвердили S.Vossel и соавт. [15], продемонстрировавшие более высокую частоту непризнания своего дефекта у больных с обширными поражениями лобно-теменных или лобно-теменно-височных областей коры головного мозга, а также выявившие повышение риска анозогнозии при ишемическом повреждении правой угловой и верхней височной извилин правого полушария. Другие авторы указывают, что для развития анозогнозии имеет значение повреждение префронтальных отделов лобных долей, а также островка, таламуса и базальных ганглиев [16].

Полученные нами данные показали, что у больных как с АКД, так и с АДД преобладали очаги в задних отделах головного мозга (теменно-височная, теменно-височно-затылочная, затылочно-височная локализация). В то же время у больных с изолированной АКД (3-я группа) не имелось различий в частоте очагов в передних (лобная, лобно-теменная, передняя височная области) и задних отделах головного мозга. Эти результаты отвечают современным представлениям, согласно которым анозогнозия неоднородна по механизмам развития и клиническим проявлениям и разные ее виды могут иметь разные анатомо-функциональные основы [7]. То, что патологическая переоценка двигательных возможностей возникает преимущественно при поражении «задних» отделов (теменно-височной или теменно-височно-затылочной областей), согласуется с работами А.Р. Лурия [14], который отмечал наиболее частое поражение указанных областей при анозогнозии гемипареза.

Отсутствие анатомических зон повреждения головного мозга, специфических для развития изолированной АКД, с нашей точки зрения, можно объяснить следующим. Нейрофизиологические основы процесса осознания физического действия предполагают сохранность афферентных потоков информации, обеспечивающих обратную связь и сигнализирующих о результатах выполнения движения, и поэтому осознание паралича нарушается прежде всего при повреждении теменной (дефицит обратной связи от проприорецепторов) доли и ее связей. В то же время когнитивная сфера весьма разнообразна и включает такие функции (память, внимание, гнозис, речь, праксис, интеллект), которые связаны с вовлечением всех отделов головного мозга. Процесс осознания когнитивной деятельности рассматривается как «высшая из высших» психических функций («метафункция») и имеет самую сложную нейрофизиологическую основу, включающую множество нейрональных сетей и функциональных систем головного мозга. С позиций таких представлений становится понятным отсутствие каких-то определенных зон повреждения головного мозга, специфичных для развития АКД.

Полученные нами данные (преобладание правополушарного инсульта в группе больных с сочетанием АКД и АДД, а также более высокая частота патологической переоценки двигательных возможностей по шкале НСДВ при правосторонней, чем при левосторонней локализации инсульта) подтверждают представления о значимости поражения именно правого полушария для возникновения анозогнозии гемипареза [3].

В то же время у обследованных нами больных с изолированной АКД право- и левополушарные ишемические очаги встречались с одинаковой частотой. Данный факт в научных публикациях не отражен, поскольку анозогнозия чисто когнитивного дефицита исследовалась лишь приме-

нительно к регуляторным функциям и без оценки латерализации этого расстройства [12]. Мы полагаем, что отсутствие четкой связи развития АКД с поражением правого или левого полушария головного мозга можно объяснить гетерогенностью когнитивных функций и сложностью их нейрофизиологического обеспечения, осуществляемого с участием множества отделов и нейрональных сетей обоих полушарий головного мозга.

Важная роль неглекта подтверждена в нашей работе выявлением статистически значимой сопряженности между наличием/видом анозогнозии и наличием/отсутствием синдромов одностороннего сенсорного игнорирования, а также тем, что односторонний зрительно-пространственный и/или тактильный неглект выявлялся у 78% больных, имевших сочетание АКД и АДД. Таким образом, полученные результаты подтверждают данные о том, что развитие зрительно-пространственного и тактильного неглекта при инсульте предрасполагает к отрицанию больным имеющегося у него гемипареза [3].

Наличие одновременно и АКД, и АДД у наблюдавшихся нами пациентов имело связь также с регуляторной дисфункцией, о чем свидетельствовали существенно более низкие показатели выполнения батареи тестов для оценки лобной дисфункции у больных с наличием патологической переоценки своих когнитивных (по шкале НСКВ) и двигательных (по шкале НСДВ) возможностей, чем у пациентов с отсутствием такой патологической переоценки. Иначе говоря, развитие анозогнозии при любой локализа-

ции очага инсульта сопряжено с выраженной лобной дисфункцией. Связь регуляторной дисфункции с ухудшением осознания болезни может объясняться нарушением механизмов планирования и формирования опережающих представлений о результатах предстоящих действий, необходимых для адекватной оценки своих возможностей [17]. Наши данные подтверждают мнение R.Vocat и соавт. [8] о том, что нарушение регуляторных функций имеет ключевое значение для возникновения анозогнозии, поскольку приводит к невозможности «обновления» пациентом своих убеждений относительно измененного в результате болезни состояния.

Заключение. В остром периоде ИИ снижение осознания двигательных и когнитивных возможностей наблюдается у 14% больных, еще у 15% отмечается ухудшение осознания только когнитивных возможностей.

Анозогнозия парезов и параличей наблюдается преимущественно при поражении правого полушария, в то время как только АКД при право- и левополушарном ИИ встречается с равной частотой.

Развитию анозогнозии параличей и парезов способствуют большие размеры очага ишемии с вовлечением двух и более смежных долей в задних отделах головного мозга, хотя специфических для анозогнозии анатомических областей повреждения не обнаружено.

АКД и АДД сопряжена с односторонним пространственным и тактильным неглектом, а также выраженной регуляторной дисфункцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ. Проблема инсульта в России. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003;(9):32-41. [Gusev EI. The problem of stroke in Russia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;(9):32-41. (In Russ.)].
2. Скворцова ВИ, Кольцова ЕА, Кимельфельд ЕИ. Ишемический инсульт у больных молодого возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;109(10):3-14. [Skvortsova VI, Kol'tsova EA, Kimel'fel'd EI. Ischemic stroke in young patients. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;109(10):3-14. (In Russ.)].
3. Starkstein SE, Jorge RE, Robinson RG. The frequency, clinical correlates, and mechanism of anosognosia after stroke. *Can J Psychiatry*. 2010 Jun;55(6):355-61.
4. Weinstein EA. Anosognosia and denial of illness. In: Prigatano GP, Schacter DL, editors. *Awareness deficit after brain injury: Clinical and theoretical issues*. New York: Oxford University Press; 1991. P. 240-57.
5. Hartman-Maeir A, Soroker N, Oman SD, Katz N. Awareness of disabilities in stroke rehabilitation—a clinical trial. *Disabil Rehabil*. 2003 Jan 7;25(1):35-44.
6. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. 4th edition. New York: Oxford University Press; 2004. 1016 p.
7. Korte K, Hillis AE. Recent Advances in the understanding of neglect and anosognosia following right hemisphere stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009 Nov;9(6):459-65.
8. Vocat R, Saj A, Vuilleumier P. The riddle of anosognosia: does unawareness of hemiplegia involve a failure to update beliefs? *Cortex*. 2013 Jul-Aug;49(7):1771-81. doi: 10.1016/j.cortex.2012.10.009. Epub 2012 Nov 27.
9. Harold P, Adams Jr, Birgitte H, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41.
10. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции: руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina A, et al. *Dementsii: rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia: a guide for physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 272 p.]
11. Kimura D, Archibald Y. Motor functions of the left hemisphere. *Brain*. 1974 Jun;97(2):337-50.
12. Wilson BA, Alderman N, Burgess P, et al. Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS). London, UK: Pearson, Clinical Assessment. 1996.
13. Nurmi ME, Jehkonen M. Recognition and rehabilitation of impaired awareness of illness, i.e. anosognosia in a patient with cerebrovascular disease. *Duodecim*. 2015;131(3):228-34.
14. Лурия АР. Высшие корковые функции человека и их нарушение при локальных поражениях мозга. 2-е изд. Москва: Издательство Московского университета; 1969. 504 с. [Luriya AR. *Vysshie korkovye funktsii cheloveka i ikh narushenie pri lokal'nykh porazheniyakh mozga* [Higher cortical functions in man and their impairment in local lesions of the brain]. 2nd edition. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 1969. 504 p.]
15. Vossel S, Weiss PH, Eschenbeck P, Fink GR. Anosognosia, neglect, extinction and lesion site predict impairment of daily living after right-hemispheric stroke. *Cortex*. 2013 Jul-Aug;49(7):1782-9. doi: 10.1016/j.cortex.2012.12.011. Epub 2012 Dec 19.
16. Notturmo F, Sepe R, Caulo M, et al. Pseudocortical and dissociative discriminative sensory dysfunction in a thalamic stroke. *Cortex*. 2013 Jan;49(1):336-9. doi: 10.1016/j.cortex.2012.07.002. Epub 2012 Aug 14.
17. Heilman KM, Barrett AM, Adair JC. Possible mechanisms of anosognosia: a defect in self-awareness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1998 Nov 29;353(1377):1903-9.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Тювина Н.А., Коробкова И.Г.

Кафедра психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Терапия депрессии при биполярном аффективном расстройстве

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность различных схем терапии депрессии в зависимости от клинического варианта биполярного аффективного расстройства (БАР) и выбрать оптимальные схемы лечения депрессии при БАР I типа (БАР I) и БАР II типа (БАР II).

Пациенты и методы. Обследовано 62 больных с депрессией: 25 — с БАР I и 37 — с БАР II. Проведены анализ и лечение 212 депрессивных эпизодов у больных с БАР, из них 74 при БАР I и 138 при БАР II. Больные с БАР I получали комбинацию антидепрессанта (АД) и нормотимика (НТ), НТ и нейролептика (НЛ), АД, НТ и НЛ. При БАР II применяли монотерапию АД либо НЛ, комбинацию АД + НТ, АД + НЛ. Состояние больных оценивалось клинически с использованием специально разработанного опросника, а также с помощью психометрических шкал MADRS и CGI в начале исследования и затем в конце 1-й, 2-й, 4-й и 8-й недели терапии.

Результаты. При лечении пациентов с БАР I схемы, включавшие АД, оказались более эффективными, такая терапия сопровождалась более выраженной редукцией депрессивной симптоматики (55,73% у получавших схему АД + НТ, 54,07% — АД + НТ + НЛ против 33,64% у леченных НТ + НЛ), более высоким ответом на терапию и большим числом ремиссий к концу исследования (80,0; 72,7 и 33,3% соответственно). При этом частота возникновения симптомов транзиторной гипомании в этих группах достоверно не различалась (20,0; 27,3 и 8,3% соответственно). Пациенты с депрессией в рамках БАР II в целом лучше отвечали на различные схемы терапии (степень редукции депрессивной симптоматики — 52,08% у получавших АД, 58,82% — НЛ, 58,40% — АД + НТ, 53,98% — АД + НЛ; показатель ремиссий к концу исследования — 60,6; 92,9; 77,8 и 69,2% соответственно), у них реже отмечались симптомы противоположного полюса на фоне лечения (18,2; 7,1; 0,0 и 15,4% соответственно).

Заключение. У пациентов с БАР введение в схему терапии АД ускоряет выход из депрессии любой тяжести и значительно повышает эффективность лечения. В зависимости от клинической картины депрессии может применяться как монотерапия АД (БАР II), так и комбинация АД + НТ и/или НЛ (БАР I, БАР II). Включение в схему терапии АД достоверно не повышает риск развития инверсии фазы.

Ключевые слова: аффективные расстройства; биполярное аффективное расстройство; расстройства биполярного спектра; депрессия; психофармакотерапия; антидепрессанты; нормотимики; нейролептики.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Коробкова ИГ. Терапия депрессии при биполярном аффективном расстройстве. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):36–43.

Therapy for depression in bipolar affective disorder

Tyuvina N.A., Korobkova I.G.

Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021

Objective: to evaluate the efficiency and safety of different therapy regimens for depression in relation to the clinical type of bipolar affective disorders (BAD) and to choose optimal treatment regimens for depression in BAD type I (BADI) and BAD type II (BADII).

Patients and methods. A total of 65 depressive patients, including 25 with BADI and 37 with BADII, were examined. 212 depressive episodes were analyzed in BAD patients, of them there were 74 with BADI and 138 with BADII. The patients with BADI took a combination of an antidepressant (AD) and a normothymic (NT), NT and a neuroleptic (NL), AD, NT and NL. Those with BADII received monotherapy with AD or NL, a combination of AD + NT, AD + NL. The patients' status was clinically evaluated using a specially designed questionnaire and the MADRS and CGI psychometric scales at baseline and then at the end of 1, 2, 4, and 8 weeks of therapy.

Results. The AD-containing regimens used to treat patients with BADI proved to be more effective; this therapy led to a more marked reduction in depressive symptoms (55.73% in the AD + NT-treated patients; 54.07% in the AD + NT + NL group versus 33.64% in the NT + NL-treated patients), a higher response to therapy, and a larger number of remissions by the end of the investigation (80.0, 72.7, and 33.3%, respectively). Moreover, the incidence of transient hypomanic symptoms did not significantly differ in these groups (20.0, 27.3, and 8.3%, respectively). The depressive patients with BADII generally responded better to different therapy regimens (the reduction in depressive symptoms was 52.08, 58.82, 58.40, and 53.98% in the AD, NL, AD + NT, and AD + NL groups; the remission index by the end of the investigation was 60.6, 92.9, 77.8, and 69.2%, respectively); these patients were seen to have less frequently symptoms of an antipole during their treatment (18.2, 7.1, 0.0, and 15.4%, respectively).

Conclusion. The incorporation of AD into a therapy regimen in BAD patients accelerates emergence from any depression severity and considerably enhances the efficiency of treatment. According to the clinical picture of depression, both AD monotherapy (BADII) and a combination of AD

+ NT and/or NL (BADI, BADII) may be used. The incorporation of AD into a therapy regimen does not significantly increase a risk for developing an inverse phase.

Keywords: affective disorders; bipolar affective disorder; bipolar spectrum disorders; depression; psychopharmacotherapy antidepressants; normomimetics; neuroleptics.

Contact: Nina Arkadyevna Tyuvina; natuvina@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Korobkova IG. Therapy for depression in bipolar affective disorder. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(2):36–43.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-36-43>

Проблеме диагностики и терапии биполярного аффективного расстройства (БАР) посвящено значительное количество исследований, однако многие вопросы по-прежнему остаются дискуссионными и требуют дальнейшего изучения.

Пациенты, страдающие БАР, особенно БАР II типа (БАР II), в основном обращаются за медицинской помощью во время депрессивных фаз и значительно реже попадают — во время маниакальных состояний и особенно гипоманий [1–3]. При недостаточно тщательном сборе анамнеза это приводит к ошибочной диагностике рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) и назначению неадекватной терапии. С неправильным лечением БАР во многом связывают формирование быстроциклических и континуальных форм течения заболевания, плохо поддающихся терапии и сопровождающихся более высокой частотой обострений, ухудшением общеклинического и социально-трудового прогноза, а также качества жизни пациентов [4–7].

В настоящее время существует несколько моделей расстройств биполярного спектра. J. Klerman предложил следующий вариант классификации: БАР типа I (БАР I) — чередование маний и депрессий; БАР II — чередование гипоманий и депрессий; БАР III — циклотимия; БАР IV — индуцированные антидепрессантами (АД) и аутохтонные монополярные гипомании; БАР V — депрессии у больных, родственники которых страдают БАР; БАР VI — монополярные мании у больных, родственники которых имеют отчетливо биполярные приступы [8].

Классификация, разработанная H.S. Akiskal [8]: БАР I — развернутые мании и депрессии; БАР Ia — депрессии с пролонгированной гипоманией; БАР II — депрессии с эпизодами гипомании; БАР IIa — циклотимия; БАР III — гипомания, вызванная приемом АД; БАР IIIa — гипомания и/или депрессия, ассоциированная с употреблением алкоголя или наркотиков; БАР IV — депрессия, ассоциированная с гипертимным темпераментом; БАР V — повторяющиеся депрессии, ассоциированные с дисфорической гипоманией; БАР VI — поздняя депрессия со смешанными чертами, прогрессирующая в синдром, подобный деменции.

С практической точки зрения наиболее важно разделение БАР на два типа (БАР I и БАР II) в соответствии с критериями DSM-V. К группе БАР I относят пациентов, перенесших хотя бы один развернутый маниакальный эпизод. В группу БАР II включают больных, у которых имелись хотя бы один эпизод гипомании и хотя бы один эпизод большой депрессии (в анамнезе отсутствуют развернутые мании).

Выявление гипоманиакальных/маниакальных состояний у пациентов с БАР имеет большое значение для установления правильного диагноза, однако значительно больший социально-экономический ущерб наносят именно де-

прессивные эпизоды [3, 9, 10]. Это связано с большей средней длительностью и частотой депрессии по сравнению с гипоманиями [11–13], более выраженным снижением социальной адаптации больных во время депрессивных эпизодов [14, 15], более высоким риском коморбидных соматических заболеваний и злоупотребления психоактивными веществами [14, 16, 17], высоким риском суицида [18, 19].

Известно, что депрессия в рамках БАР имеет ряд клинических особенностей, отличающих ее от РДР. Этой теме посвящено значительное количество работ [20–26]. Однако в подавляющем большинстве этих исследований изучалась клиническая картина депрессии именно в рамках «классического» БАР I, тогда как многочисленная группа пациентов с депрессиями при БАР II оставалась без внимания. В нашем исследовании были установлены клинические особенности депрессий при БАР I и II по сравнению с группой пациентов с РДР [27, 28].

У исследователей и клиницистов нет единого представления о терапии депрессий при БАР. В клинических рекомендациях (или стандартах по терапии БАР) многих стран (Великобритания, США, Россия) отсутствует дифференцированный подход к лечению БАР в зависимости от клинического варианта заболевания, а выбор терапевтической тактики базируется в первую очередь на тяжести депрессивного эпизода [29–31]. Эксперты из Канады [32], напротив, предлагают различающиеся схемы терапии для пациентов с БАР I и II. Также в настоящее время одним из наиболее обсуждаемых остается вопрос о целесообразности назначения АД при БАР [32–34].

Высокий риск инверсии аффекта при терапии трициклическими антидепрессантами (ТЦА) и необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы был установлен в многочисленных исследованиях и составляет, по разным данным, до 74% [35, 36]. При этом преимуществ в плане антидепрессивной эффективности этих препаратов у пациентов с БАР не выявлено [36].

По данным литературы, риск развития инверсии аффекта при терапии АД нового поколения значительно ниже, чем при лечении ТЦА, однако в большинстве современных исследований оцениваются эффективность и безопасность препаратов преимущественно из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и бупропиона [35, 37, 38], тогда как многие новые АД и возможности их применения при депрессии в рамках БАР пока мало изучены.

Так, метаанализ данных об эффективности терапии депрессии при БАР пароксетином показал, что частота инверсии фазы при использовании этого препарата составляет 2–3% [39] по сравнению с 11% для ТЦА. Сходные данные получены и для всей группы СИОЗС по сравнению с ТЦА [39].

В сравнительном исследовании бупропиона, сертралина и венлафаксина, применявшихся в комбинации с нормотимиками (НТ) у пациентов с депрессией в рамках как БАР I, так и БАР II, эффективность терапии во всех группах оказалась примерно одинаковой [40]. При этом инверсия фазы значительно чаще отмечалась у пациентов, получавших венлафаксин. В другом открытом исследовании, включавшем пациентов с депрессией при БАР II, монотерапия венлафаксином оказалась более эффективной, чем монотерапия литием, не выявлено увеличения частоты инверсии фазы при применении венлафаксина [41].

Имеются указания на то, что степень риска инверсии фазы определяется не только действием того или иного АД, но и типом БАР. Так, при лечении ТЦА у пациентов с БАР I ее частота достигает 70%, а с БАР II — лишь 5–10% [42].

В ряде исследований [43, 44] также показана высокая эффективность мелатонинергического АД агомелатина в отношении депрессивной симптоматики при БАР и практическое отсутствие инверсии аффекта.

Актуальность представленной темы определяется необходимостью разработки дифференцированного подхода к терапии БАР в зависимости от его типа и с учетом возможности применения препаратов разных психофармакологических групп, включая современные АД.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности различных схем психофармакотерапии депрессии в зависимости от клинического варианта БАР и выбор оптимальной схемы лечения депрессии у пациентов с БАР I и БАР II.

Пациенты и методы. Исследование проводилось в амбулаторных и стационарных условиях Психиатрической клиники им. С.С. Корсакова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с 2013 по 2015 г.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: наличие текущего депрессивного эпизода в рамках БАР I и БАР II; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании; возраст от 18 до 65 лет; как мужской, так и женский пол; отсутствие декомпенсированной тяжелой соматической патологии.

Критерии исключения: депрессивное состояние в рамках других нозологий (РДР, депрессии при шизофрении, органические и соматогенные депрессии, реактивные депрессивные состояния); нежелание или неспособность пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании; беременность, кормление грудью.

Обследовано 62 больных с депрессией (20 женщин и 42 мужчины). БАР I страдали 17 мужчин и 8 женщин, БАР II — 25 мужчин и 12 женщин.

Поскольку большинство пациентов за время исследования перенесли не один эпизод депрессии и неоднократно обращались за медицинской помощью (амбулаторной или стационарной), за период наблюдения проведены анализ и лечение 212 депрессивных эпизодов при БАР, из них 74 у больных с БАР I и 138 у больных с БАР II.

Для лечения депрессии использовали различные психотропные средства и их сочетания (по усмотрению лечащего врача; табл. 1).

Пациенты получали в стандартных терапевтических дозах НТ-антиконвульсанты, атипичные НЛ, АД из групп СИОЗС, селективных ингибиторов обратного захвата серо-

Таблица 1. Схемы психофармакотерапии депрессии, применявшиеся в исследовании

БАР I	БАР II
АД + НТ	Монотерапия АД
НТ + НЛ	Монотерапия НЛ
АД + НТ + НЛ	АД + НТ
—	АД + НЛ

Примечание. НЛ — нейрелептик.

Таблица 2. Препараты и дозы, применявшиеся в исследовании

Препарат	Доза, мг/сут
НТ	
Вальпроат натрия	300–1200
Ламотриджин	50–200
Карбамазепин	200–400
НЛ	
Кветиапин	150–500
Кветиапин XR	200–400
Оланзапин	5–15
Арипипразол	5–15
АД	
СИОЗС:	
пароксетин	20–40
флуоксетин	20–40
флувоксамин	100–200
сертралин	100–150
циталопрам	10–20
эсциталопрам	10–20
Мелатонинергические:	
агомелатин	25–50
СИОЗСН:	
венлафаксин	75–225
дулоксетин	60–120
НаССА (тетрациклические):	
миртазапин	30–60

Примечание. НаССА — норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты.

тонина и норадреналина (СИОЗСН), мелатонинергический АД агомелатин и ТЦА — миртазапин (табл. 2). У всех больных, получавших монотерапию НЛ, использовали только кветиапин/кветиапин XR.

Состояние больных оценивали клинически с использованием специально разработанного опросника, а также с помощью психометрических шкал: шкалы Монтгомери–Асберга для оценки депрессии (MADRS) и шкалы общего клинического впечатления (CGI-S, CGI-I) в начале исследования и в конце 1-й, 2-й, 4-й и 8-й недели терапии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics.

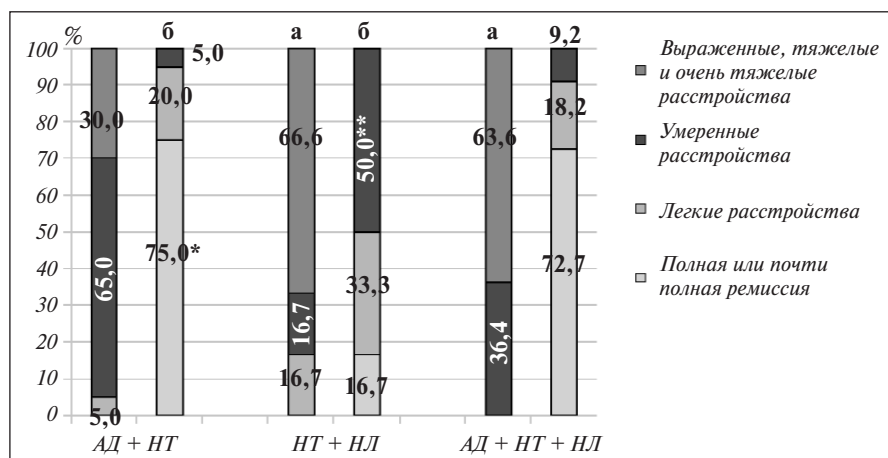


Рис. 1. Распределение больных в группе БАР I по показателям шкалы CGI-S в начале (а) и в конце (б) лечения. Здесь и на рис. 2: * $p<0,001$

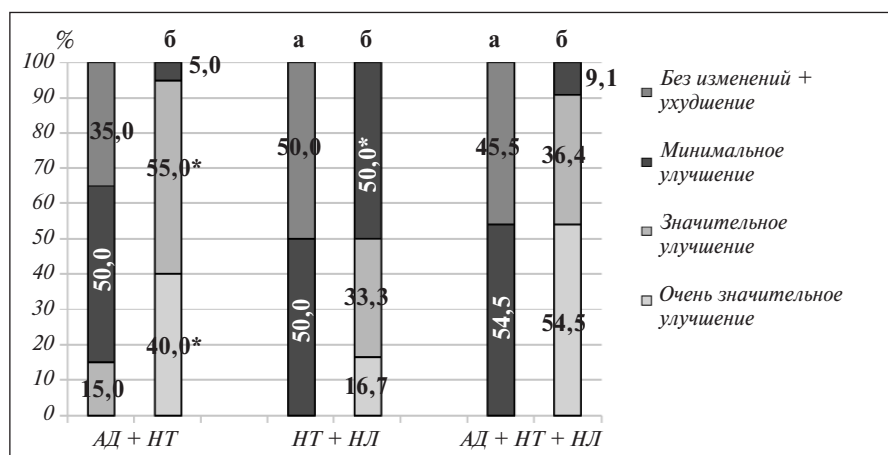


Рис. 2. Распределение больных в группе БАР I по показателям шкалы CGI-I в начале 2-й недели (а) и в конце (б) лечения

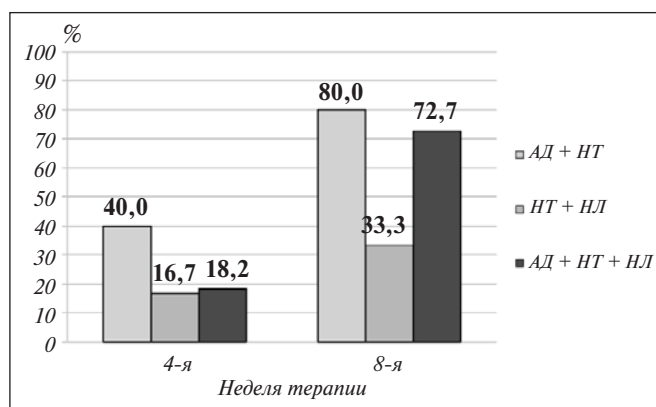


Рис. 3. Распределение пациентов, достигших ремиссии, в группе БАР I по показателям шкалы MADRS

Результаты и обсуждение. Исходный средний балл по шкале MADRS в группе БАР I был достоверно выше, чем в группе БАР II ($28,89 \pm 0,52$ и $27,13 \pm 0,53$ соответственно; $p<0,001$). К началу исследования в группе БАР I с депрессией тяжелой степени было 29,7% пациентов, средней степени тяжести – 64,9% и легкой степени – 5,4%; в группе БАР II

с депрессией тяжелой степени было 11,6% пациентов, средней степени тяжести – 69,6% и легкой степени – 18,8%. Таким образом, тяжелая депрессия достоверно чаще регистрировалась при БАР I ($p<0,001$), а легкая – при БАР II ($p=0,011$).

Исходный средний балл по шкале MADRS у пациентов с БАР I, получавших разное лечение, статистически значимо не различался ($28,80 \pm 0,61$, $29,31 \pm 0,52$ и $30,09 \pm 0,86$ соответственно; $p=0,467$). Анализ динамики психического состояния пациентов по изменению среднего балла по шкале MADRS показал, что меньшая эффективность схемы, не включавшей АД, выявлялась уже с конца 1-й недели терапии и становилась статистически значимой к концу 4-й недели, сохраняясь на этом уровне до конца исследования. Средний балл по MADRS за 8 нед наблюдения снизился в группе, получавшей комбинацию АД + НТ, до $12,75 \pm 1,19$, в группе, получавшей комбинацию НТ + НЛ, – до $19,45 \pm 2,81$, в группе, получавшей три препарата (АД + НТ + НЛ), – до $13,82 \pm 1,51$. Средняя редукция депрессивной симптоматики составила 55,73, 33,64 и 54,07% соответственно.

Число респондеров (снижение балла по шкале MADRS на $\geq 50\%$) было достоверно выше среди получавших АД: 60,0% при использовании схемы АД + НТ и 72,7% – схемы АД + НТ + НЛ по сравнению с 25,0% при назначении схемы НТ + НЛ ($p=0,035$ и $p=0,008$, соответственно). Если принять во внимание также частичных респондеров (редукция симптоматики на 25–50% от исходного балла), то число больных, ответивших на терапию, включавшую АД, превышало 90% (95,0% получавших АД + НТ и 90,9% – АД + НТ + НЛ). При этом среди пациентов, которым не назначали АД, число не респондеров статистически значимо превышало аналогичный показатель в двух других группах (5,0, 41,7 и 9,1% соответственно; $p=0,001$).

Эти результаты подтверждаются динамикой показателей по шкалам CGI-S и CGI-I (рис. 1, 2). К концу терапии ни в одной из групп не зарегистрировано тяжелых депрессий. В группе, получавшей комбинацию АД + НТ, процент депрессий умеренной тяжести сократился с 65,0 до 5,0; в группе, получавшей схему из трех препаратов, – с 36,4 до 9,1. В группе, не получавшей АД, спустя 8 нед наблюдения состояние половины больных все еще определялось как депрессия средней степени тяжести ($p<0,001$). Доля пациентов, у которых достигнута полная или почти полная ремиссия к концу исследования, была достоверно выше в группах, получавших АД (75,0, 16,7 и 72,7% соответственно; $p<0,001$).

В группе, получавшей АД, уже в начале 2-й недели регистрировались случаи значительного улучшения состояния по сравнению с исходным. К концу исследования состояние подавляющего большинства этих пациентов характеризовалось как значительное и очень значительное улучшение (95,0% в группе АД + НТ и 90,9% в группе АД + НТ + НЛ, что статистически достоверно превосходило показатель 50,0% в группе НТ + НЛ; $p < 0,001$).

Процент пациентов с БАР I, достигших ремиссии (по баллу MADRS) к концу 4-й и 8-й недели терапии, представлен на рис. 3. Сохранялось достоверное различие в пользу схем терапии, включавших АД ($p = 0,002$ и $p = 0,028$ соответственно).

На рис. 4 представлена динамика среднего балла по MADRS у больных БАР II, получавших различные схемы терапии (АД, НЛ, АД + НТ, АД + НЛ). Средний балл по MADRS ($27,94 \pm 0,71$, $23,07 \pm 1,13$, $29,11 \pm 1,65$ и $28,08 \pm 0,66$ соответственно) был достоверно ниже ($p < 0,001$) в группе, находившейся на монотерапии НЛ, между остальными группами достоверных различий по этому показателю не было ($p = 0,502$). За 8 нед наблюдения средний балл по MADRS снизился во всех группах терапии. Средняя редукция депрессивной симптоматики составила 52,08, 58,82, 58,40 и 53,98% соответственно.

Таким образом, все применявшиеся в исследовании схемы терапии показали высокую эффективность в лечении депрессии при БАР II. Обращает на себя внимание более высокая степень редукции болезненных симптомов в группе, находившейся на монотерапии НЛ, вероятно, обусловленная изначально меньшей тяжестью депрессии и высоким уровнем тревоги у этих больных. Комбинация АД + НТ также показала преимущество в плане антидепрессивной эффективности, что, по-видимому, связано с синергетическим эффектом двух препаратов в отношении патогенеза расстройства.

Число респондеров было высоким во всех группах (60,6; 85,7; 77,8 и 69,3% соответственно). С учетом частичных респондеров на терапию отделило абсолютное большинство включенных в исследование пациентов с БАР II (89,4; 100; 100; 88,5% соответственно), что подтверждает высокую эффективность всех ис-

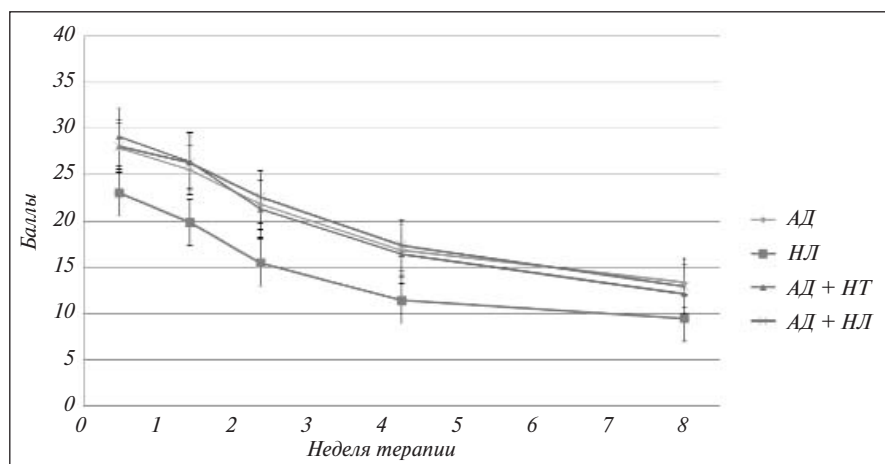


Рис. 4. Динамика среднего балла MADRS у больных БАР II, получавших различные схемы терапии

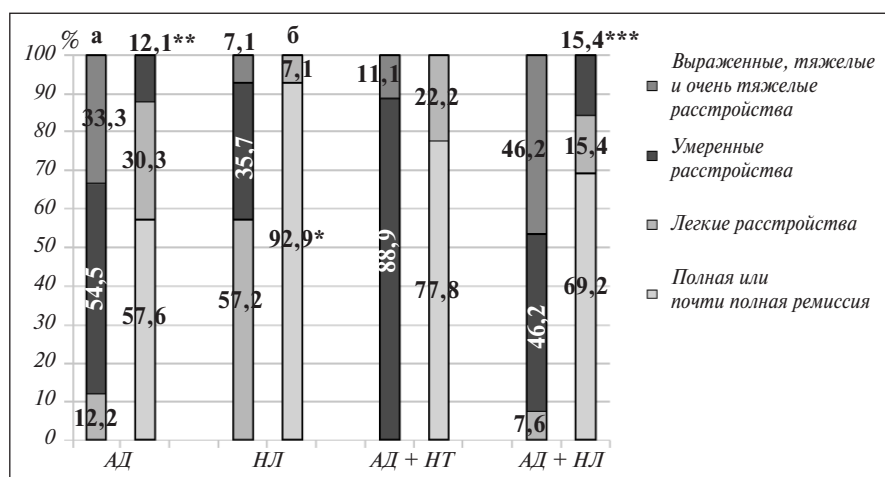


Рис. 5. Распределение больных в группе БАР II по показателям шкалы CGI-S в начале (а) и в конце (б) лечения. * $p < 0,001$; ** $p = 0,057$; *** $p = 0,033$

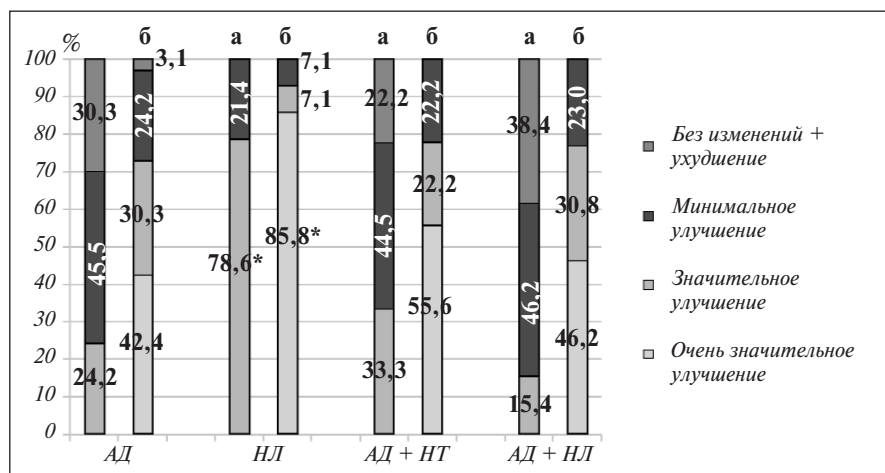


Рис. 6. Распределение больных в группе БАР II по показателям шкалы CGI-I в начале 2-й недели (а) и в конце (б) лечения. * $p < 0,001$

пользованных схем терапии. Присутствие небольшого процента не респондеров в группах, получавших монотерапию АД и АД + НЛ, вероятно, в первую очередь связано с тем,

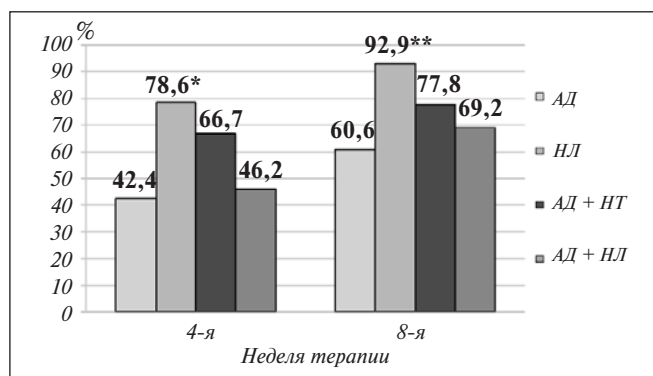


Рис. 7. Распределение пациентов, достигших ремиссии, в группе БАР II по показателям шкалы MADRS. * $p=0,001$; ** $p=0,002$

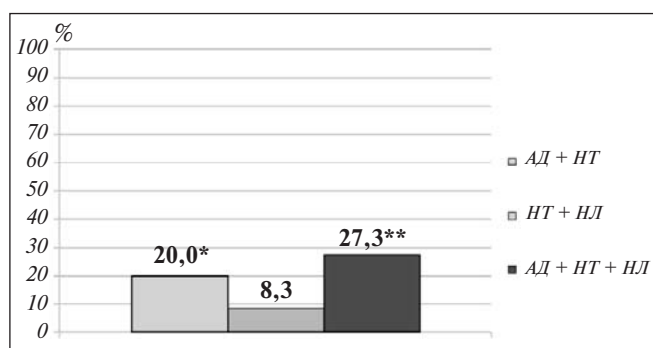


Рис. 8. Частота симптомов транзиторной гипомании у пациентов с БАР I, получавших различные схемы терапии. * $p=0,352$; ** $p=0,197$

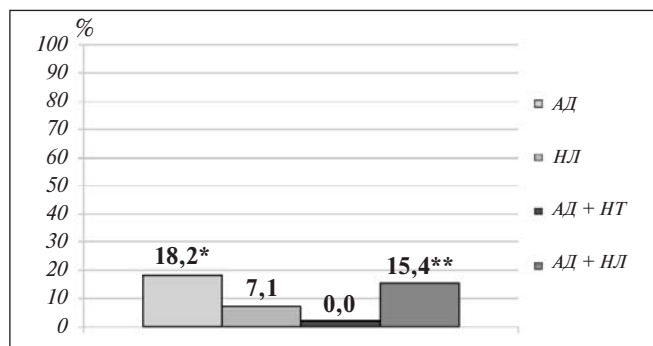


Рис. 9. Частота симптомов транзиторной гипомании у пациентов с БАР II, получавших различные схемы терапии. * $p=0,054$; ** $p=0,084$

что именно эти группы были наиболее многочисленными; число не респондеров при этом не превышало границ статистической достоверности ($p=0,075$).

Эти результаты подтверждаются динамикой показателей по шкалам CGI-S и CGI-I (рис. 5, 6). К концу исследования ни в одной из групп не зарегистрировано тяжелой депрессии. В группе, получавшей монотерапию АД, процент депрессий умеренной степени тяжести сократился с 54,5 до 12,1; в группе, получавшей АД + НЛ, — с 46,2 до 15,4, в двух других группах среднетяжелая депрессия к концу исследования не регистрировалась вовсе. Подавляющее большинство пациентов к концу наблюдения находились в состоянии пол-

ной или почти полной ремиссии (57,6; 92,9; 77,8 и 69,2% соответственно). Меньший процент ремиссий (по показателям шкалы CGI-S) в группах АД и АД + НЛ, по-видимому, в первую очередь связан с исходной достоверно большей тяжестью депрессий по сравнению с двумя другими группами (частота депрессии тяжелой степени в группах в начале исследования — 33,3; 7,1; 11,1 и 46,2% соответственно; $p=0,023$).

Более чем у 3/4 пациентов с депрессией легкой и средней степени тяжести, получавших монотерапию НЛ, отмечено значительное улучшение уже в начале 2-й недели терапии. В остальных группах, в которых исходная степень тяжести депрессии была выше, значимое изменение состояния происходило позднее. К окончанию исследования динамика состояния у подавляющего большинства пациентов во всех четырех группах характеризовалась значительным и очень значительным улучшением (72,7; 92,9; 77,8 и 77,0% соответственно).

Процент пациентов с БАР II, достигших ремиссии (по шкале MADRS) к концу 4-й и 8-й недели терапии, представлен на рис. 7. На всем протяжении исследования доля пациентов, достигших ремиссии, была достоверно выше в группе, получавшей монотерапию НЛ, по-видимому, за счет исходной наименьшей тяжести депрессии у этих пациентов.

Как было указано, в исследовании применялись разные схемы терапии депрессии при БАР обоих типов, включавшие АД с различным механизмом действия. Применение этой группы препаратов у пациентов с БАР до настоящего времени остается одним из наиболее дискуссионных вопросов. Тем не менее в российской традиции АД достаточно широко используются при лечении БАР. Поэтому в настоящем исследовании было уделено особое внимание оценке безопасности такой терапии в отношении возникновения инверсии фазы. С этой целью еженедельно оценивали состояние больных клинически и с применением психометрических шкал. За время исследования не зарегистрировано ни одного случая развития клинически очерченной гипоманиакальной/маниакальной фазы. Однако симптомы транзиторной гипомании на разных этапах исследования отмечались практически во всех группах пациентов. При этом коррекция дозы препаратов помогала справиться с симптомами противоположного полюса, не давая им развиваться в клинически очерченную фазу, соответствующую критериям маниакального/гипоманиакального эпизода по МКБ-10 и DSM-V.

На рис. 8 и 9 представлена частота симптомов транзиторной гипомании у пациентов с БАР I и БАР II, получавших различные схемы терапии. Для пациентов с БАР I по сравнению с пациентами с БАР II в целом была характерна более высокая частота инверсии аффекта на фоне лечения, хотя эти различия были статистически недостоверны.

В группе БАР I транзиторные симптомы противоположного полюса регистрировались у 20,0% больных, леченных АД + НТ, у 8,3% — НТ + НЛ и у 27,3% — тремя препаратами. Несмотря на присутствие НТ во всех лекарственных схемах, симптомы транзиторной гипомании отмечались у пациентов во всех трех группах. Схема, не включавшая АД, характеризовалась несколько меньшей частотой их возникновения, однако эти различия статистически недостоверны ($p=0,352$ и $p=0,197$ соответственно). Можно предположить, что появление отдельных симптомов гипомании у пациентов с БАР I на разных этапах лечения связано не столько с

применением тех или иных лекарственных средств (в частности, АД), сколько с исходной склонностью этих больных к более частым обострениям, в том числе аутохтонным, и формированию континуального течения заболевания в целом.

В группе БАР II транзиторные гипоманиакальные симптомы отмечались у 18,2% пациентов, находившихся на монотерапии АД, у 7,1% — на монотерапии НЛ, у 15,4% — на комбинации АД + НЛ, и не регистрировались у пациентов, получавших АД + НТ. При этом отсутствие инверсии аффекта у больных, леченных АД + НТ, приближалось к пороговым границам статистической достоверности по сравнению с монотерапией АД ($p=0,054$) и комбинацией АД + НЛ ($p=0,084$).

Заключение. Использование современных АД в составе комплексной схемы терапии депрессии при БАР I оправдано и позволяет добиться более быстрого и выраженного улучшения. Пациенты с депрессией в рамках БАР II в целом

лучше отвечают на различные схемы лечения и менее склонны к появлению симптомов противоположного полюса. При регулярном динамическом контроле за состоянием пациента и настороженности врача в отношении появления отдельных симптомов гипомании инверсию аффекта и развитие клинически очерченной маниакальной/гипоманиакальной фазы можно предотвратить с помощью коррекции доз препаратов.

Можно рекомендовать к применению следующие схемы терапии депрессии при БАР:

- при депрессии любой степени тяжести у пациентов с БАР I — АД + НТ/АД + НТ + НЛ;
- при депрессии любой степени тяжести у пациентов с БАР II — монотерапия АД/АД + НТ/АД + НЛ;
- при депрессии легкой и средней степени тяжести с высоким уровнем тревоги у пациентов с БАР II — монотерапия НЛ.

ЛИТЕРАТУРА

- Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, et al. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1985;317:1-34.
- Angst J, Sellaro R, Merikangas KR. Depressive spectrum diagnoses. *Compr Psychiatry.* 2000 Mar-Apr;41(2 Suppl 1):39-47.
- Hirschfeld RM. The unrecognized side of bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2013 Aug;170(8):815-7. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13050656.
- Мосолов СН. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия. Москва: МЕДпресс-информ; 2008. 384 с. [Mosolov SN. *Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo: diagnostika i terapiya* [Bipolar affective disorder: diagnosis and therapy]. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 384 p.]
- Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry.* 1987;144(11):1403-11.
- Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, et al. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry.* 1995;152(8):1130-8.
- Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;108(1):4-14.
- Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III and IV. *Psychiatr Clin North Am.* 1999 Sep;22(3):517-34, vii.
- Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord.* 2003 Jan;73(1-2):123-31.
- Judd LL, Akiskal HS, Schlettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 Jun;59(6):530-7.
- Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, Trevor Young L. A prospective, longitudinal study of percentage of time spent ill in patients with bipolar I or bipolar 2 disorders. *Bipolar Dis.* 2004;6(1):62-6.
- Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, et al. Stabilization in the treatment of mania, depression and mixed states. *Acta Neuropsychiatr.* 2000 Sep;12(3):110-4. doi: 10.1017/S0924270800035547.
- Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, et al. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord.* 2007 Aug;9(5):531-5.
- Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, et al. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *J Clin Psychiatry.* 2003 Apr;64(4):425-32.
- Manning JS, Haykal RF, Connor PD, Akiskal HS. On the nature of depressive and anxious states in a family practice setting: the high prevalence of bipolar II and related disorders in a cohort followed longitudinally. *Compr Psychiatry.* 1997 Mar-Apr;38(2):102-8.
- Kessler RC, Crum RM, Warner LA, et al. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1997 Apr;54(4):313-21.
- Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, et al. Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar Disord.* 2004 Jun;6(3):204-12.
- Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 9:47-51.
- Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA.* 2005 May 25;293(20):2528-30.
- Bowden CL. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord.* 2005 Feb;84(2-3):117-25.
- Benazzi F. Atypical depression in private practice depressed outpatients: a 203-case study. *Compr Psychiatry.* 1999 Jan-Feb;40(1):80-3.
- Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;249(2):62-5.
- Benazzi F. Depression with DSM-IV atypical features: a marker for bipolar II disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000;250(1):53-5.
- Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G, et al. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clin Psychiatry.* 1997 May;58(5):212-6.
- Bowden CL. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatr Serv.* 2001;52(1):51-5.
- Motovskiy B, Pecenek J. Psychopathological characteristics of bipolar and unipolar depression — potential indicators of bipolarity. *Psychiatr Danub.* 2013;25(1):34-9.
- Тювина НА, Коробкова ИГ. Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессий при биполярном аффективном расстройстве I и II типа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(1):22-8. [Tyuvina NA, Korobkova IG. Comparative clinical characteristics of depression in bipolar affective disorders types I and II. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(1):22-8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-22-28>
- Тювина НА, Коробкова ИГ. Клинические особенности депрессий при биполярном аффективном расстройстве. Психиатрия и психофармакотерапия. 2016;(1):40-5. [Tyuvina NA, Korobkova IG. Clinical features of depression in bipolar affective disorder. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2016;(1):40-5. (In Russ.)].
- Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2003 Jun;17(2):149-73.

30. Frances A, Kahn DA, Carpenter D, et al. The expert consensus guidelines for treating depression in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(4):73-9.
31. Мосолов СН, Костюкова ЕГ, Ушкалова АВ и др. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства. Современная терапия психических расстройств. 2013;(4):31-9. [Mosolov SN, Kostyukova EG, Ushkalova AV, et al. Algorithms of biological therapy of bipolar affective disorder. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. 2013;(4):31-9. (In Russ.)].
32. Goldberg JF, Truman CJ. Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord*. 2003 Dec;5(6):407-20.
33. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1672-82.
34. Altshuler L, Suppes T, Black DO, et al. Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):313-5.
35. Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry*. 1994;164(4):549-50.
36. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM. Lithium carbonate and imipramine in the prevention of affective episodes. *Arch Gen Psychiatry*. 1973 Sep;29(3):420-5.
37. Nemeroff CB, Evans DL, Guyulai L, et al. Double-blind, placebo controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001 Jun;158(6):906-12.
38. Sachs GS, Later B, Stoll AL, et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 1994 Sep;55(9):391-3.
39. Montgomery SA. Long-term treatment with SSRIs. *Clin Neuropharmacol*. 1992;15 Suppl 1 Pt A:450A-451A.
40. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry*. 2006 Aug;189:124-31.
41. Amsterdam JD, Shults J. Comparison of short-term venlafaxine versus lithium monotherapy for bipolar II major depressive episode: a randomized open-label study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Apr;28(2):171-81. doi: 10.1097/JCP.0b013e318166c4e6.
42. Александров АА. Принципы терапии биполярной депрессии. Вестник БПА. 2007;(12):45-55. [Aleksandrov AA. Principles of therapy of bipolar depression. *Vestnik BPA*. 2007;(12):45-55. (In Russ.)].
43. Тювина НА, Смирнова ВН. Сравнительная оценка эффективности вальдоксана (агомелатин) при рекуррентной депрессии и биполярном аффективном расстройстве. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(11):53-60. [Tyuvina NA, Smirnova VN. Comparative evaluation of efficacy of valdoxan (agomelatine) in recurrent depression and bipolar affective disorder. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(11):53-60. (In Russ.)].
44. Мосолов СН, Костюкова ЕГ, Городничев АВ и др. Эффективность и переносимость агомелатина при депрессивных состояниях. Биологические методы терапии психических расстройств. В кн.: Мосолов СН, редактор. Доказательная медицина — клинической практике. Москва: Социально-политическая мысль; 2012. С. 387—437. [Mosolov SN, Kostyukova EG, Gorodnichev AV, et al. Efficacy and tolerability of agomelatine in depressive states. Biological therapies of mental disorders. In.: Mosolov SN, редактор. *Dokazatel'naya meditsina — klinicheskoi praktike* [Evidence-based medicine for clinical practice]. Moskva: Sotsial'no-politicheskaya mysl'; 2012. P. 387—437.]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.², Федотова Л.Э.², Громов А.Н.³

¹ГБОУ ВПО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия;

²ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

³ФГБУ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия

¹141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский пер., 9; ²153000, Иваново, Шереметевский пр., 8;

³119333, Москва, ул. Вавилова, 44/2

Эффекты этифоксина (хемореактомное моделирование)

Этифоксин модулирует ГАМК-ергическую трансмиссию и используется как анксиолитическое (противотревожное) лекарственное средство. Показаниями для назначения этифоксина являются тревожные состояния, страх, внутреннее напряжение.

Цель исследования — провести моделирование биологических свойств этифоксина. Такое моделирование проводится впервые.

Материал и методы. Для данной молекулы получены достоверные оценки более 2500 биологических активностей и проведено сравнение с контрольным препаратом лоразепамом (бензодиазепин).

Результаты и обсуждение. Полученные при хемореактомном моделировании данные позволяют предположить существенные отличия между фармакологическими эффектами этифоксина и бензодиазепамина: 1) в селективности связывания рецепторов различных нейротрансмиттеров; 2) в противовоспалительном действии; 3) в действии на гемодинамику и состояние стенок сосудов; 4) в наличии побочного действия и 5) в фармакокинетических параметрах.

Заключение. Полученные результаты соответствуют имеющимся экспериментальным и клиническим данным и указывают на перспективные направления терапевтического применения этифоксина.

Ключевые слова: хемореактомное моделирование; биологические свойства; этифоксин.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Эффекты этифоксина (хемореактомное моделирование). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):44–49.

Effects of etifoxine: Chemoreactome simulation

Torshin I.Yu.¹, Gromova O.A.¹, Fedotova L.E.², Gromov A.N.³

¹Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Russia; ²Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ³Federal Research Center «Information Science and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

¹9, Institutskiy Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700;

²8, Sheremetevsky Passage., Ivanovo 153000;

³44/2, Vavilov St., Moscow 119333

Etifoxine modulates GABAergic transmission and is used as an anxiolytic (anti-anxiety) medication. The indications for etifoxine use are anxiety, fear and inner tension.

Objective: to simulate the biological properties of etifoxine. This simulation has been carried out for the first time.

Material and methods. Reliable estimates of more than 2,500 biological activities were obtained for this molecule, which were compared with the reference drug lorazepam (benzodiazepine).

Results and discussion. The data obtained from chemoreactome simulation may suggest that there are significant differences between the pharmacological effects of etifoxine and benzodiazepine in: 1) the selectivity of binding to various neurotransmitter receptors; 2) anti-inflammatory activity; 3) the effect on hemodynamics and vascular walls; 4) negative side effects and 5) pharmacokinetic parameters.

Conclusion. The findings are consistent with the available experimental and clinical data and are indicative of promising clinical applications of etifoxine.

Keywords: chemoreactome simulation; biological properties; etifoxine.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Effects of etifoxine: Chemoreactome simulation. Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(2):44–49.

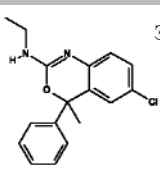
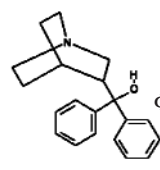
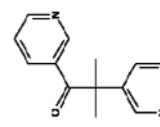
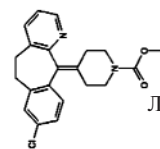
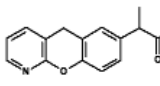
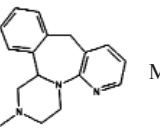
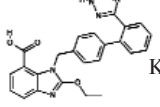
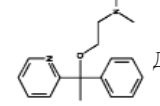
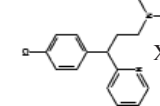
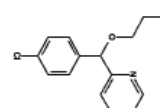
DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-44-49>

Этифоксин¹ превосходит большинство бензодиазепинов по выраженности ГАМК-ергического транквилизирующего эффекта, обладает антиконвульсантами свойствами [1]. В отличие от бензодиазепинов этифоксин связывается с аллостерическим сайтом в молекуле ГАМК-рецептора, что

¹Действующее начало препарата «Стрезам», ООО «БИОКОДЕКС».

приводит к усилению активности рецептора под воздействием эндогенного ГАМК. Кроме того, этифоксин осуществляет модуляцию ГАМК-ергической активности за счет активации синтеза нейростероидов, которые, как известно, повышают чувствительность ГАМК-А-рецепторов к ГАМК [2]. Описанные выше факты общеизвестны. Более детального сравнения фармакодинамических и фармакокинетических

Таблица 1. Соединения, структурно схожие с этифоксином и характеризующиеся известной фармакологической активностью

dx	Формула	Фармакологическая роль
0.00	 Этифоксин	Модулятор ГАМК-рецепторов
0.57	 Фенкарол	Фунгицид, ингибирует биосинтез стероидов грибковых организмов
0.59	 Метирапон	Блокирует синтез кортизола путем ингибирования стероид-11 β -гидроксилазы, используется в диагностике надпочечниковой недостаточности
0.60	 Лоратадин	Антигистаминное средство
0.63	 Пранпрофен	Нестероидный противовоспалительный препарат, применяемый в офтальмологии
0.64	 Миртазапин	Тетрациклический антидепрессант, анксиолитик, снотворное, антигистаминный препарат
0.65	 Кандесартан	Блокатор рецепторов ангиотензина II, вазодилатирующее действие
0.67	 Доксиламин	Антигистаминное и седативное средство
0.67	 Хлорфенирамин	Антигистаминный препарат для лечения сенной лихорадки, ринита, крапивницы
0.67	 Карбиноксамин	Антигистаминное и антихолинергическое средство

Примечание. Соединения упорядочены в соответствии со значением dx, «химического расстояния» от молекулы этифоксина (см. «Материал и методы»). Более низкие значения dx соответствуют большей структурной близости молекулы вещества к этифоксину.

ческих свойств этифоксина и бензодиазепинов не проводилось.

Оценка эффективности и безопасности лекарственных средств на основе их молекулярной структуры является важнейшей задачей постгеномной медицины.

Цель настоящей работы – провести сравнительный анализ свойств этифоксина и молекулы бензодиазепина с использованием хемореактомного моделирования, нового направления в постгеномной медицине.

В рамках постгеномной парадигмы множество всех генов организма данного вида (геном) предоставляет информацию для синтеза всех белков организма (протеом), активность которых приводит к образованию всех метаболитов организма (метаболом) через осуществление всей совокупности химических реакций, протекающих в организме (реактом) [3].

Молекула потенциального лекарственного средства «мимикрирует» под определенные метаболиты (вследствие наличия тех или иных сходств в химической структуре) и, связываясь с теми или иными белками протеома, производит соответствующие данному лекарству эффекты (как позитивные, так и негативные), что и позволяет выявить хемореактомный анализ. Таким образом, совокупность всей имеющейся для анализируемой молекулы информации о взаимодействии с белками протеома (профиль средства) позволяет сделать обоснованные выводы о потенциальных эффектах этой молекулы.

Анализ фармакологических «возможностей» химической структуры этифоксина на основе хемоинформационного подхода проведен с использованием методов [4, 5], которые разрабатываются в научной школе академика РАН Ю.И. Журавлева [4–9].

Материал и методы. Проведен сравнительный хемореактомный анализ молекул этифоксина и бензодиазепина лоразепама с использованием нового математического метода, основанного на комбинаторной теории разрешимости хемографов [4–7]. Данная процедура позволяет найти такой кортеж-инвариант, который бы позволял отличать каждый хемограф (молекулу) во множестве прецедентов от всех остальных молекул. Тестирование критерия разре-

шимости [5] проводилось на случайных выборках по 50 000 парно различных структур молекул из базы данных PubChem [10]. Таким образом, на первом этапе хемоинформационного анализа с использованием расстояния d_x устанавливается список наиболее близких к этифоксину химических структур, на втором этапе для каждой молекулы из баз данных извлекается вся имеющаяся информация о биологических свойствах этой молекулы. Собственно хемореактомный анализ направлен на вычисление количественных оценок различных типов биологических активностей, прежде всего моделирование профиля сродства исследуемой молекулярной структуры к различным белкам протеома человека.

Результаты и обсуждение. С использованием описанного выше метода хемоинформационного анализа были проведены сравнения химической структуры этифоксина с молекулами в базе данных метаболома человека и с молекулами в базах данных лекарственных средств. В качестве модели метаболома человека использовали базу данных HMDB (Human Metabolome Database, т. е. базу данных метаболома человека) [11], содержащую информацию более чем о 40 000 молекул. Данные молекулы определяются в плазме крови человека и, помимо физиологических эндо-метаболитов, также включают экзогенные метаболиты: лекарственные средства и продукты их биотрансформаций. В табл. 1 представлены наиболее интересные результаты анализа сходства молекулы этифоксина с известными фармакологически активными веществами.

Анализ схожих с этифоксином молекул (см. табл. 1) указывает на эффекты этифоксина: фунгицидный, модуляция биосинтеза стероидов, антигистаминный и противовоспалительный, модуляция холинергической нейротрансмиссии. Эти потенциальные эффекты этифоксина были подтверждены в результате проведения хемореактомного моделирования молекулы этифоксина, для которой были получены достоверные оценки более 2500 биологических активностей и проведено сравнение с контрольным препаратом — лоразепам (бензодиазепин).

Результаты хемореактомного моделирования показали возможность модуляции этифоксином рецепторов нейротрансмиттеров (гамма-аминомасляной кислоты — ГАМК, серотонина, ацетилхолина, катехоламинов и каннабиноидных рецепторов), противовоспалительное, противодиабетическое, противоопухолевое и противогрибковое действие, возможное воздействие на гемодинамику и стенку сосудов.

Модуляция рецепторов ГАМК является основным молекулярным механизмом фармакологического действия этифоксина. Оценка биологической активности этифоксина, полученная в результате хемореактомного анализа, подтвердила его ГАМК-ергическое действие. Хемореактомные оценки ГАМК-ергических свойств этифоксина указывают на его гораздо больший по сравнению с бензодиазепинами эффект в стимуляции ГАМК-рецепторов. При этом этифоксин проявляет и более высокое сродство к рецептору и отличается более высокой степенью активации рецепторов. Данное свойство молекулы обуславливает подтвержденные фармакологические эффекты этифоксина: связывание с субъединицами β_2 , β_3 комплекса рецептора ГАМК [12], усиление связывания ГАМК с ГАМК-рецепторами [13], что важно для лечения расстройств адаптации с тревогой [14] и аллодинии [15].

Более короткое «время восстановления после дезориентации» указывает на то, что этифоксин поддерживает так называемый восстанавливающий рефлекс вестибулярной системы, который корректирует ориентацию тела после моделирования дезориентации. Действительно, в эксперименте этифоксин влияет на восстанавливающий рефлекс в пентобарбиталовой модели потери ориентации [16]. Лоразепам может существенно увеличивать время восстановления после дезориентации (что, заметим, полностью соответствует понятию о лоразепаме как о сильнодействующем снотворном с атасическим эффектом [17]). Таким образом, этифоксин более эффективно взаимодействует с рецепторами ГАМК и вызывает большую ГАМК-ергическую активность по сравнению с лоразепамом. ГАМК-ергическая активность этифоксина сопровождается меньшим (по сравнению с бензодиазепинами) снотворным эффектом.

Хемореактомный анализ показал, что этифоксин может регулировать активность нейротрансмиттерных рецепторов: серотонина, ацетилхолина, катехоламинов и каннабиноидных рецепторов. При этом значения констант связывания этифоксина с исследованными рецепторами нейротрансмиттеров были заметно выше, т. е. сродство этифоксина к указанным рецепторам было существенно ниже по сравнению с контрольной молекулой бензодиазепина (лоразепам). В частности, этифоксин характеризуется меньшим сродством к серотониновым рецепторам 5-НТ₇ и 5-НТ₄, чем лоразепам. Рецепторы подтипа 5-НТ₇ вовлечены в регуляцию температуры тела, циркадного ритма, сна, настроения, процессов обучения и памяти. Серотониновые рецепторы 5-НТ₄ тоже играют роль в регуляции процессов памяти, настроения, а также аппетита, функции желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем ингибирование всасывания циталопрама — препарата из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) — транспортером серотонина человека позволяет предположить наличие у этифоксина эффекта, схожего с действием препаратов из группы СИОЗС, которые также используются для лечения тревожных расстройств и депрессии.

Этифоксин характеризуется меньшим по сравнению с лоразепамом сродством к никотиновым и мускариновым ацетилхолиновым рецепторам (табл. 2). Никотиновый ацетилхолиновый рецептор — подвид ацетилхолиновых рецепторов, который обеспечивает передачу нервного импульса через синапсы и активируется непосредственно ацетилхолином, а также никотином. Этот рецептор входит в группу рецептор-ионных каналов, подобных ГАМК-рецепторам и глициновым рецепторам. В ЦНС мускариновые рецепторы оказывают влияние на регуляцию сна, внимания, обучения и памяти. Весьма высокое сродство лоразепама к ацетилхолиновым рецепторам (константы порядка K_i 32...91 нмоль/л) соответствует *слабому атропиноподобному действию* (K_i атропина — 0,9 нмоль/л). Блокада ацетилхолиновых рецепторов проявляется вялостью, дезориентацией, головокружением, атаксией, эпизодами амнезии, сухостью во рту и др. Такие эффекты действительно наблюдаются при приеме бензодиазепинов (в частности, лоразепама [17]) и ограничивают применение бензодиазепинов, например у водителей, у людей, работа которых требует быстрой реакции и повышенной концентрации внимания и т. п.

Поскольку этифоксин характеризуется меньшим, чем лоразепам, сродством к адренорецепторам (табл. 3), это мо-

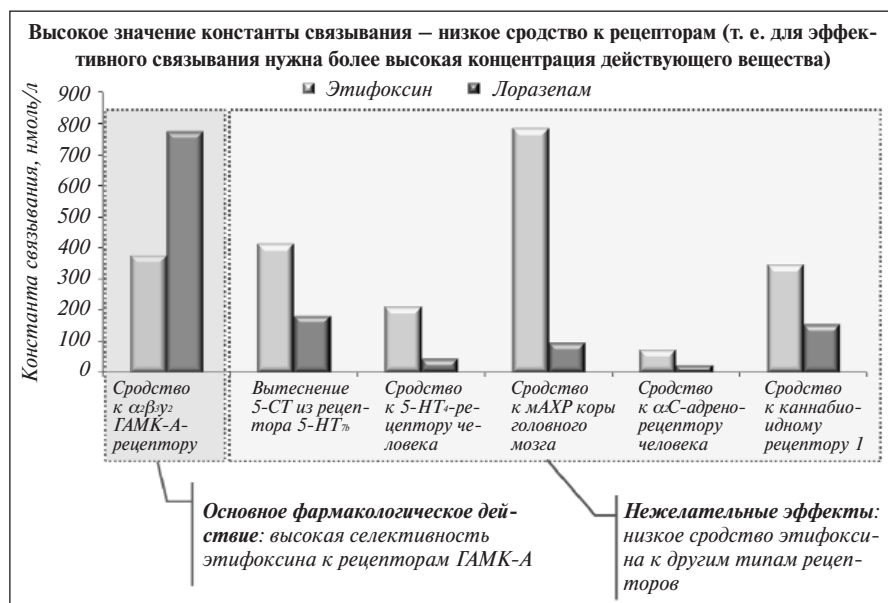
Таблица 2. *Ацетилхолинергические эффекты этифоксина по результатам хемореактного анализа (в нмоль/л)*

Константа	Этифоксин	Лоразепам	Погрешность	Активность
Ki	179	32	28	Вытеснение эпибатидина из nAHP $\alpha_4\beta_4$ крысы
Ki	786	96	24	Сродство к mAHP коры головного мозга (по вытеснению [3H]QNB)
Ki	169	91	2	Сродство к mAHP коры головного мозга (по вытеснению OXO-M)

Примечание. nAHP — никотиновый рецептор ацетилхолина; mAHP — мускариновый рецептор ацетилхолина.

Таблица 3. *Адренергические эффекты этифоксина по результатам хемореактного анализа (в нмоль/л)*

Константа	Этифоксин	Лоразепам	Погрешность	Активность
Ki	510	238	97	Сродство к α_2 -адренергическим рецепторам мозга крысы
Kd	1680	474	338	Блокада β_2 -адренергических рецепторов свиньи
Ki	74	23	2	Сродство к α_1 -адренорецепторам человека



Эффективность и селективность этифоксина (хемореактное моделирование)

жет приводить к заметно меньшему по сравнению с бензодиазепинами влиянию этифоксина на регуляцию артериального давления (АД).

Этифоксин имеет меньшее сродство и к другим типам рецепторов: каннабиноидным, дофаминовым, рецепторам вещества Р. Например, каннабиноидные рецепторы 1-го типа (CB₁) потенцируют исследовательское поведение в новых ситуациях [18]. Меньшая степень воздействия этифоксина на CB₁-рецепторы соответствует тому, что он не вызывает амнезию и седативный эффект, характерный для лоразепама и других бензодиазепинов [19].

Таким образом, этифоксин выгодно отличается большей эффективностью и селективностью действия. Хемореактное моделирование указало на сниженное по сравнению с контрольной молекулой бензодиазепина (лоразепам) сродство этифоксина к другим типам нейротрансмиссивных рецепторов на фоне высокого сродства к ГАМК-рецепторам и степени их активации. Более низкое сродство к рецепторам других типов соответствует меньшей степени проявления различных побочных психотропных эффектов, которые характерны для бензодиазепинов (см. рисунок).

Хемореактный анализ показал, что молекула этифоксина по сравнению с лоразепамом более эффективна как антагонист рецепторов гистамина H₁, рецепторов В₄ лейкотриена, рецепторов А₂ аденозина и может проявлять более выраженную противовоспалительную активность на моделях воспаления. Заметим, что селективные антагонисты рецепторов А₂ аденозина исследуются как потенциальные противовоспалительные средства [20]. Эти выводы, следующие из результатов хемореактного анализа, подтверждаются установленным противовоспалительным действием этифоксина при экспериментальном аутоиммунном энцефалите [21] и на модели отека мозга [22].

Хемореактный анализ показал, что этифоксин может быть гораздо более эффективен, чем лоразепам, в снижении толерантности к глюкозе. Этот антидиабетический эффект, вероятно, осуществляется за счет связывания и активации PPAR γ -рецептора — известного таргетного белка для воздействия антидиабетических средств (например, росиглитазона).

Белки-рецепторы типа PPAR (активированный рецептор пролифераторов пероксисом) необходимы для переработки избыточного холестерина и снижения уровня

глюкозы в крови. Белки PPAR активируют процессы бета-окисления жирных кислот, агонисты PPAR- γ используются при гипергликемии и гиперлипидемии [23]. Этифоксин может связываться с PPAR- γ , являться частичным агонистом PPAR- γ и таким образом проявлять слабое антидиабетическое действие.

Хемореактный анализ позволил установить, что этифоксин может способствовать улучшению гемодинамики за счет антиагрегантного действия (снижение активации рецепторов тромбоцитов), улучшения липидного профиля (усиление экспрессии рецептора липопротеинов низкой

плотности) и состояния сосудистой стенки (ингибирование матричных металлопротеаз 1, 2, 13, способствующих деградации соединительной ткани сосудов).

Отдельно следует отметить, что этифоксин, потенциально гораздо слабее влияет на регуляцию АД, чем лоразепам. Хорошо известно, что в дополнение к ГАМК-ергическому действию бензодиазепины могут вызывать гипотонию и другие нарушения регуляции парасимпатической нервной системы [24]. Как было отмечено выше, этифоксин значительно слабее взаимодействует с адренорецепторами. Кроме того, этифоксин в значительно меньшей степени, чем лоразепам, может вызывать ингибирование ренина и вытеснять аргининвазопрессин из AVP-рецептора. Соответственно, этифоксин не будет способствовать развитию гипотонии. Напротив, бензодиазепины имеют отчетливый гипотонический эффект и в сочетании с гипотензивными средствами могут критически снижать АД.

Как установлено при фармакокинетических исследованиях, этифоксин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, быстро метаболизируется в печени. Время достижения максимальной концентрации в крови — 2–3 ч, период полувыведения — около 6 ч [1]. Эти данные соответствуют результатам хеореактомного моделирования.

Например, при периоде полувыведения около 6 ч через 18 ч в организме будет оставаться не более 10–15% исходного вещества. Этому отчасти соответствует количество (10%) неметаболизированного соединения в моче через 18 ч после приема препарата. Быстрая метаболизация этифоксина в печени соответствует более высокому (по сравнению с лоразепамом) клиренсу и более короткому периоду полураспада молекулы в микросомах печени.

Моделирование других фармакодинамических свойств этифоксина (прежде всего, по степени связывания с различными «нежелательными» таргетными белками) показало, что он существенно слабее по сравнению с лоразепамом взаимодействует с белками, ассоциированными с нежелательными эффектами.

Этифоксин отличается также более низким связыванием с калиевым каналом KCNH2 и более слабым ингибированием активности KCNH2. Данный калиевый канал является важным «антитаргетным» белком, взаимодействия с которым следует избегать при разработке лекарственных средств [25]. Нарушение активности KCNH2 приводит к формированию смертельно опасного «синдрома длинного QT», повышающего риск внезапной остановки сердца

вследствие спонтанно развивающейся аритмии. Общеизвестно, что многие препараты имеют нежелательную тенденцию к ингибированию KCNH2, что существенно сужает спектр их клинического применения [26, 27].

Также в процессе хеореактомного анализа были установлены достаточно неожиданные потенциальные эффекты этифоксина. Например, по сравнению с лоразепамом молекула этифоксина может характеризоваться существенно более высокой противоопухолевой, антипролиферативной, противотуберкулезной и противогрибковой активностью. В частности, по сравнению с лоразепамом константа MIC противотуберкулезного действия у этифоксина более чем в 20 раз ниже и находится в субмикромольном диапазоне значений (461 нмоль/л). Иначе говоря, этифоксин может проявлять заметное противотуберкулезное действие.

К сожалению, в литературе не имеется данных об этих потенциальных эффектах молекулы этифоксина. Заметная степень сходства молекулы этифоксина с молекулой фунгицида фенкарола позволяет предположить, что этифоксин может ингибировать биосинтез стероидов грибковых организмов. Антипролиферативное действие также может быть обусловлено модуляцией гомеостаза эстрогенов — моделирование указало на существенно более высокое связывание с эстрогеновым рецептором для этифоксина, чем для лоразепама.

Заключение. Таким образом, впервые проведены хеореактомный анализ биологических свойств этифоксина (стрезам) и сравнение с контрольной молекулой бензодиазепамина (лоразепам). Результаты хеореактомного моделирования обнаружили существенные отличия между этифоксином и бензодиазепинами в связывании рецепторов нейротрансмиттеров (катехоламиновых, серотониновых, ацетилхолиновых, каннабионидных), а также в антипролиферативном, противовоспалительном действии, влиянии на гемодинамику и стенки сосудов. Установлены выгодные отличия молекулы этифоксина по фармакодинамическим и фармакокинетическим параметрам, указывающие на более слабые нежелательные психотропные эффекты. Полученные результаты позволяют предположить возможное противовоспалительное, противодиабетическое, противоопухолевое, противогрибковое действие этифоксина. По сравнению с лоразепамом молекула этифоксина характеризуется значительно более слабым потенциалом нежелательных эффектов, ассоциированных с частичной блокадой ацетилхолиновых рецепторов (вялость, дезориентация, головокружение, атаксия, эпизоды амнезии, сухость во рту).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kruse HJ, Kuch H. Etifoxine: evaluation of its anticonvulsant profile in mice in comparison with sodium valproate, phenytoin and clobazam. *Arzneimittelforschung*. 1985;35(1):133-5.
2. Вельтишев ДЮ. Диагностика и фармакотерапия тревожного варианта расстройства адаптации: анксиолитик этифоксин (Стрезам) в клинических и экспериментальных исследованиях. Социальная и клиническая психиатрия. 2010;(1):86-90. [Vel'tishchev DYU. Diagnosis and pharmacotherapy alarming adaptation disorders: anxiolytic etifoxine (Stresam) in clinical and experimental studies. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2010;(1):86-90. (In Russ.)].
3. Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New York: Nova Biomedical Books; 2009.
4. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2014;24(1):11-23.
5. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 2: Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014;24(2):196-208.
6. Журавлев ЮИ, Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. Труды МФТИ.

- 2011;3(4):67-76. [Zhuravlev YuI, Rudakov KV, Torshin IYu. Algebraic criteria for local solvability and regularity as a tool to investigate the morphology of amino acid sequences. *Trudy MFTI*. 2011;3(4):67-76. (In Russ.)].
7. Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. ДАН. 2011;441(1):1-5. [Rudakov KV, Torshin IYu. About the selection of informative characteristic values on the basis of criteria of solvability in the problem of protein secondary structure recognition. *DAN*. 2011;441(1):1-5. (In Russ.)].
8. Torshin IYu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2010;20(3):386-95.
9. Журавлев ЮИ. Теоретико-множественные методы в алгебре логики. Проблемы кибернетики. 1962;8(1):25-45. [Zhuravlev YuI. Set-theoretic methods in the algebra of logic. *Problemy kibernetiki*. 1962;8(1):25-45. (In Russ.)].
10. Bolton EE, Chen J, Kim S, et al. PubChem3D: a new resource for scientists. *J Cheminform*. 2011 Sep 20;3(1):32. doi: 10.1186/1758-2946-3-32.
11. Wishart DS, Knox C, Guo AC, et al. HMDB: a knowledgebase for the human metabolome. *Nucleic Acids Res*. 2009 Jan;37(Database issue):D603-10. doi: 10.1093/nar/gkn810. Epub 2008 Oct 25.
12. Choi YM, Kim KH. Etifoxine for pain patients with anxiety. *Korean J Pain*. 2015 Jan;28(1):4-10. doi: 10.3344/kjp.2015.28.1.4. Epub 2015 Jan 2.
13. Bouillot C, Bonnefoi F, Liger F, Zimmer L. A microPET comparison of the effects of etifoxine and diazepam on [¹¹C]flumazenil uptake in rat brains. *Neurosci Lett*. 2016 Jan 26;612:74-9. doi: 10.1016/j.neulet.2015.11.042. Epub 2015 Nov 28.
14. Stein DJ. Etifoxine versus alprazolam for the treatment of adjustment disorder with anxiety: a randomized controlled trial. *Adv Ther*. 2015 Jan;32(1):57-68. doi: 10.1007/s12325-015-0176-6. Epub 2015 Jan 27.
15. Zeitler A, Kamoun N, Goyon S, et al. Favoring inhibitory synaptic drive mediated by GABA receptors in the basolateral nucleus of the amygdala efficiently reduces pain symptoms in neuropathic mice. *Eur J Neurosci*. 2016 Apr;43(8):1082-8. doi: 10.1111/ejn.13217. Epub 2016 Mar 17.
16. Verleye M, Heulard I, Nuss P, Gillardin JM. Effects of stress and etifoxine on pentobarbital-induced loss of righting reflex in Balb/cByJ and C57BL/6J mice. *Neurosci Lett*. 2003 Dec 19;353(2):127-30.
17. Ozawa M, Nakada Y, Sugimachi K. Interaction of the hypnotic lormetazepam with central benzodiazepine receptor subtypes omega 1, omega 2 and omega 3. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1991 Nov;98(5):399-408.
18. Haring M, Kaiser N, Monory K, Lutz B. Circuit specific functions of cannabinoid CB1 receptor in the balance of investigatory drive and exploration. *PLoS One*. 2011;6(11):e26617. doi: 10.1371/journal.pone.0026617. Epub 2011 Nov 1.
19. Micallef J, Soubrouillard C, Guet F, et al. A double blind parallel group placebo controlled comparison of sedative and mnesic effects of etifoxine and lorazepam in healthy subjects [corrected]. *Fundam Clin Pharmacol*. 2001 Jun;15(3):209-16.
20. Miwatashi S, Arikawa Y, Matsumoto T, et al. Synthesis and biological activities of 4-phenyl-5-pyridyl-1,3-thiazole derivatives as selective adenosine A3 antagonists. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2008 Aug;56(8):1126-37.
21. Ravikumar B, Crawford D, Dellovade T, et al. Differential efficacy of the TSPO ligands etifoxine and XBD-173 in two rodent models of Multiple Sclerosis. *Neuropharmacology*. 2016 Mar 30. pii: S0028-3908(16)30125-3. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.03.053. [Epub ahead of print].
22. Girard P, Pansart Y, Gillardin JM. Preventive and curative effects of etifoxine in a rat model of brain oedema. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009 Jul;36(7):655-61. doi: 10.1111/j.1440-1681.2008.05127.x. Epub 2009 Nov 28.
23. Gaikwad AB, Viswanad B, Ramarao P. PPAR gamma agonists partially restores hyperglycemia induced aggravation of vascular dysfunction to angiotensin II in thoracic aorta isolated from rats with insulin resistance. *Pharmacol Res*. 2007 May;55(5):400-7. Epub 2007 Feb 2.
24. Lechin F, van der Dijs B, Benaim M. Benzodiazepines: tolerability in elderly patients. *Psychother Psychosom*. 1996;65(4):171-82.
25. Braga RC, Alves VM, Silva MF, et al. Tuning HERG out: antitarget QSAR models for drug development. *Curr Top Med Chem*. 2014;14(11):1399-415.
26. Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature*. 2006 Mar 23;440(7083):463-9.
27. Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. Москва: МЦНМО; 2012. 768 с. [Torshin IYu, Gromova OA. *Ekspertnyi analiz dannykh v molekulyarnoi farmakologii* [Expert data analysis in molecular pharmacology]. Moscow: MTsNMO; 2012. 768 p.]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Антоненко Л.М.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Психогенное головокружение

Психогенное головокружение — один из наиболее частых видов головокружения. Диагностика этого заболевания является сложной задачей, поскольку требует тщательного обследования пациента и исключения возможных органических причин головокружения. Представлено клиническое наблюдение пациентки с фобическим постуральным головокружением, которое демонстрирует эффективность ранней диагностики и адекватной терапии данного заболевания. Наиболее эффективна комплексная терапия психогенного головокружения, включающая различные психотерапевтические методики, вестибулярную реабилитацию и медикаментозную терапию. Среди лекарственных средств у пациентов с цереброваскулярным заболеванием эффективен винпоцетин. При отсутствии правильного лечения психогенное головокружение прогрессирует и может приводить к значительному ухудшению качества жизни и выраженной социальной дезадаптации пациента. Отмечается ухудшение прогноза лечения при увеличении длительности между началом заболевания и установлением диагноза.

Ключевые слова: психогенное головокружение; фобическое постуральное головокружение; когнитивно-поведенческая терапия; стабилографическая платформа; биологическая обратная связь; винпоцетин.

Контакты: Людмила Михайловна Антоненко; luda6917@yandex.ru

Для ссылки: Антоненко ЛМ. Психогенное головокружение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):50–54.

Psychogenic dizziness

Antonenko L.M.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

Psychogenic dizziness is one of the most common types of vertigo. To diagnose psychogenic dizziness is a complex task since it requires a thorough patient examination and exclusion of possible organic causes of dizziness. The paper describes the clinical case of a female patient with phobic postural vertigo, which demonstrates the efficiency of the early diagnosis and adequate therapy of this disease. Combination therapy for psychogenic dizziness, which encompasses different psychotherapeutic procedures, vestibular rehabilitation, and drug therapy, is most effective. Among the medications, vinpocetine is effective in treating patients with cerebrovascular disease. Inappropriate treatment may lead to the progression of psychogenic dizziness, to a considerable deterioration in quality of life, and to obvious social disadaptation. There is a worse treatment prognosis with a longer interval between of disease onset and diagnosis.

Keywords: psychogenic dizziness; phobic postural vertigo; cognitive behavioral therapy; stabilographic platform; biological feedback; vinpocetine.

Contact: Lyudmila Mikhailovna Antonenko; luda6917@yandex.ru

For reference: Antonenko L.M. Psychogenic dizziness. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(2):50–54.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-50-54>

Психогенное головокружение — вторая по частоте причина обращения пациентов с жалобами на головокружение в амбулаторной практике [1, 2]. Оно может быть первичным и в этом случае развивается на основе психического заболевания, у таких пациентов не удается выявить признаки поражения вестибулярной системы [1–3]. Нередко причиной психогенного головокружения является перенесенный эпизод истинного вестибулярного головокружения с нарушением ориентации в пространстве, выраженной вегетативной реакцией, чувством тревоги, страха [3, 4]. По клиническим проявлениям и результатам нейровестибулярного обследования психогенное головокружение не соответствует ни одному из известных заболеваний вестибулярной системы, характеризуется преимущественно хроническим течением. По данным разных авторов, 60–70% случа-

ев психогенного головокружения длятся более года, значительно ограничивая профессиональную и социально-бытовую деятельность больных [1, 5–7].

Чаще всего больные обращаются к оториноларингологу, неврологу или терапевту с жалобами на почти постоянное головокружение. При уточнении характера головокружения, как правило, выясняется, что пациенты испытывают чувство дурноты, неустойчивости при ходьбе, ощущение падения, опрокидывания, раскачивания. Крайне редко они предъявляют жалобы на ощущение вращения окружающих предметов, сопровождающееся тошнотой, рвотой. Жалобы на головокружение могут возникать у пациентов с тревогой, депрессией, соматоформными расстройствами. В зависимости от фонового психического расстройства головокружение может сочетаться с другими симптомами: сниже-

нием концентрации внимания, общей слабостью, субъективным ощущением неспособности к профессиональной и бытовой деятельности, сердцебиением, чувством нехватки воздуха, отсутствием аппетита, эмоционально-аффективными расстройствами, тревогой, нарушением сна. Пациенты, как правило, уверены, что причиной всех этих нарушений служит головокружение, поэтому информацию о предшествующих стрессовых и психотравмирующих ситуациях врач может получить только при активном расспросе. Нередко пациенты отрицают наличие психотравмирующей ситуации или не считают имеющуюся ситуацию таковой, что может затруднять диагностику. Также следует учитывать, что в начале заболевания психопатологические симптомы могут клинически не проявляться и возникать в процессе заболевания.

Фобическое постуральное головокружение

Фобическое постуральное головокружение — вариант психогенного головокружения, при котором жалоба на головокружение является основной и практически единственной [1, 3, 4]. Часто у пациентов с фобическим постуральным головокружением с детства отмечаются плохая переносимость транспорта, качелей, каруселей, что рядом авторов расценивается как минимальная дисфункция вестибулярной системы, которая может вызывать ощущение неустойчивости [1, 3–5, 7]. Клинические проявления заболевания возникают во взрослом состоянии. Наибольшая частота фобического постурального головокружения наблюдается в 20–50 лет. По данным проведенного в Германии исследования, в этой возрастной группе фобическое постуральное головокружение было самой частой причиной обращения пациентов с жалобами на головокружение в специализированные отоневрологические центры [8].

Патогенез фобического постурального головокружения до конца не изучен. Ряд авторов объясняет возникающие у пациента ощущения головокружения и неустойчивости при психогенных расстройствах нарушением восприятия окружающего мира как неподвижного. Подобного рода нарушение может быть обусловлено несоответствием афферентных вестибулярных и зрительных импульсов, получаемых из внешней среды от органов чувств во время движения, и сформированными в процессе жизнедеятельности ожидаемыми сигналами, которые должны возникать в результате такого движения. Тело человека постоянно совершает колебательные движения, необходимые для поддержания равновесия. Эти импульсы в норме не ощущаются как движение. Ощущение головокружения при психогенных расстройствах в виде пошатывания при ходьбе может появиться в результате несоответствия афферентных импульсов, возникающих при реальном движении, и импульсов, ожидаемых системой поддержания равновесия. При психогенном головокружении иллюзия движения может быть результатом постоянного тревожного самонаблюдения и контроля устойчивости. Пациент начинает воспринимать рефлекторные двигательные программы поддержания равновесия, которые в норме не фиксируются, как активные движения, что приводит к возникновению ощущения покачивания, неустойчивости. Некоторые авторы связывают развитие фобического постурального головокружения с минимальными нарушениями в вестибулярной системе,

поскольку часто у таких пациентов с детства отмечается плохая переносимость вестибулярных нагрузок [5]. Существует также концепция патогенеза фобического постурального головокружения, основанная на нарушении процессов вестибулярной адаптации и реадaptации после перенесенного вестибулярного заболевания [9].

Особенностью клинической картины фобического постурального головокружения является несоответствие предъявляемых пациентом жалоб на головокружение и расстройство равновесия данным клинического и инструментального обследования вестибулярной и мозжечковой систем, которые свидетельствуют об отсутствии объективных признаков нарушения их функции. Пациенты часто описывают свои жалобы как ощущение неустойчивости, покачивания, как на палубе, тревоги, страха падения. При расспросе можно выявить наличие провоцирующих факторов. Часто у пациентов, страдающих фобическим постуральным головокружением, отмечается склонность к навязчивым состояниям, тревожно-депрессивным расстройствам.

Диагностика фобического постурального головокружения

Диагностика у таких пациентов основывается на характерных жалобах и отсутствии признаков поражения вестибулярной и мозжечковой системы при клиническом нейровестибулярном обследовании и дополнительных методах исследования вестибулярной и мозжечковой систем. Однако при установлении диагноза фобического постурального головокружения врачу надо быть очень внимательным, поскольку длительно существующие недиагностированные вестибулярные нарушения могут приводить к развитию тревожного расстройства и/или депрессии и наложению психогенного головокружения на симптомы органического поражения вестибулярной системы [4].

Для диагностики фобического постурального головокружения используются следующие *критерии* [1, 4, 10]:

- жалобы на головокружение и неустойчивость в положении стоя и во время ходьбы при отсутствии объективных признаков поражения вестибулярного анализатора и нарушения равновесия;
- описание пациентом ощущения головокружения как чувства тумана или пелены перед глазами, нереальности окружающего мира и неустойчивости, выраженного в различной степени. Это состояние может сочетаться с приступообразным страхом падения, ощущением кратковременного покачивания. При этом реальных падений из-за нарушения равновесия не возникает;
- наличие провоцирующих приступы ситуаций (многолюдные места или, наоборот, пустая комната, супермаркеты, вождение автомобиля, пребывание на мосту и др.), которые могут вызвать и другие фобии. Постепенное увеличение числа провоцирующих головокружение ситуаций, сочетающееся с избегающим поведением;
- сочетание приступов головокружения с вегетативными нарушениями: сердцебиением, потливостью, чувством нехватки воздуха. В ряде случаев приступы головокружения и неустойчивости могут сопровождаться ощущением тревоги. Нередко приступы головокружения в сочетании с тревогой или без тревоги могут чередоваться у одного пациента;

- наличие данных анамнеза, указывающих на перенесенный эпизод острого вестибулярного нарушения (вестибулярного нейронита, доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения) [4] или психотравмирующую ситуацию [11];

- уменьшения выраженности головокружения под действием малых доз алкоголя или во время занятий спортом;

- возникновение фобического постурального головокружения у пациентов с завышенным уровнем притязаний, склонных к навязчивым состояниям и предъявляющих к себе повышенные требования. Сочетание ощущения головокружения и неустойчивости с депрессивным состоянием, искаженным восприятием действительности и неправильной оценкой окружающего пространства.

Обследование

Для исключения органического поражения вестибулярного анализатора и системы поддержания равновесия необходимо тщательное неврологическое и нейровестибулярное обследование с оценкой нистагма, пробой Хальмаги (для оценки вестибулоокулярного рефлекса), пробой Унтерберкера (для оценки вестибулоспинального рефлекса), позиционными пробами Дикса—Холлпайка, МакКлюра—Пагнини (для диагностики доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения), простой и усложненной пробой Ромберга (для оценки устойчивости пациента с открытыми и закрытыми глазами), а также толчковыми пробами (для оценки постуральных рефлексов). Для исключения нарушения устойчивости большое значение имеют клиническая оценка ходьбы пациента (с учетом основных шаговых параметров — частоты, длины и базы шага, отклонения относительно вектора движения), а также проведение пробы на тандемную ходьбу. Необходимо также использовать пробу на ортостатическую гипотензию с оценкой разницы артериального давления (АД) в положении лежа и при вставании пациента. Из дополнительных методов обследования целесообразно применять видеонистагмографию с калорической пробой, стабилографию. Данные стабилографического исследования при фобическом постуральном головокружении выявляют увеличение длины статокинезиограммы при нормальной площади стабилограммы, что может отражать гиперактивность голеностопной стратегии поддержания равновесия, которая может быть обусловлена тревогой, излишним стремлением контролировать равновесие. У здоровых людей подобная реакция системы поддержания равновесия возникает при возмущающем воздействии, сила которого способна привести к угрозе падения. При усложнении задания (закрывание глаз, дополнительная когнитивная нагрузка, усложненная проба Ромберга) результаты стабилографии у пациентов с фобическим постуральным головокружением находятся в границах нормальных значений [12]. Данные стабилографии также указывают на преобладание у пациентов с фобическим постуральным головокружением проприоцептивного контроля при поддержании равновесия по сравнению со здоровыми испытуемыми [1, 13]. Оптикинетиические тесты, а также визуомоторная стимуляция в виде вращения обстановки вокруг пациента свидетельствуют о нормальной реакции системы постурального контроля при фобическом постуральном головокружении, проекция центра давления не выходит за пределы допустимых значений, т. е. не возникает угрозы падения пациента [1, 14].

Лечение

Лечение психогенного головокружения является сложной задачей. Нередко для успешного лечения таких пациентов необходимо взаимодействие невролога и психиатра. Важно объяснить пациенту механизм заболевания и необходимость активного участия в процессе лечения. Без адекватного лечения заболевание прогрессирует, пациент, используя избегающее поведение, постепенно перестает выходить из дома без сопровождения. Развивается целый комплекс нервно-психических расстройств, клинические проявления которого значительно ухудшают качество жизни пациентов. Прогрессирование психогенного головокружения приводит к социальной дезадаптации, потере работы, что только усиливает выраженность головокружения и эмоциональных нарушений [15].

Нелекарственными способами коррекции психогенного головокружения являются различные психотерапевтические методики. Цель рациональной психотерапии — избавление пациента от страха перед возможным тяжелым органическим заболеванием путем разъяснения психогенного механизма его заболевания, которое сформировалось на фоне постоянного самоконтроля, тревожности, предъявления к себе завышенных требований. По мнению многих специалистов, наиболее эффективна когнитивно-поведенческая терапия, которая направлена на коррекцию мыслительных искажений тревожно-депрессивной природы. Хороший эффект отмечается при сочетании медикаментозных, психотерапевтических методик и вестибулярной реабилитации [1, 3, 8–14]. Методика психической десенсибилизации направлена на изменение избегающего поведения, в результате чего пациент должен сознательно стремиться преодолеть страх перед головокружением, путем целенаправленного посещения мест, которые провоцируют головокружение и привыкания к ним [1, 3, 8–14].

Положительное действие отмечается при сочетании психотерапии с методиками вестибулярной реабилитации на стабилографической платформе с биологической обратной связью (БОС). Такие программы реабилитации включают в себя упражнения на габитуацию и адаптацию. В результате происходит редукция патологических реакций вестибулярной системы, формируются новые операционные модели поддержания устойчивости. Методика реабилитации на стабилографической платформе с БОС состоит в том, что пациент, располагающийся на платформе, визуально воспринимает метку на экране дисплея, которая связана в реальном времени с проекцией его центра давления на платформу, и, совершая активные движения, может перемещать метку по экрану, контролируя свою устойчивость. Тренировочные задания выполняются в игровой форме виртуальной реальности. Подбор заданий для тренировки проводится индивидуально с учетом особенностей пациента и выраженности головокружения [16]. Большую роль играет также обучение пациентов методикам самостоятельного регулярного выполнения упражнений для тренировки равновесия, поскольку они дают уверенность в своих силах.

Для медикаментозной терапии психогенного головокружения могут использоваться ингибиторы обратного захвата серотонина или серотонина и норадреналина, трили тетрациклические антидепрессанты [1, 3, 17–20]. Препараты этих групп следует принимать длительно, средняя продолжительность курса лечения составляет 3–6 мес.

Часто психогенное головокружение развивается на фоне сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии — АГ, церебрального атеросклероза и т. д.), в этих случаях в схему медикаментозной терапии головокружения целесообразно включать препараты, улучшающие мозговое кровообращение и мозговой метаболизм. Препаратом выбора является винпоцетин¹ в суточной дозе 30 мг.

Механизм действия препарата основан на повышении устойчивости нейронов головного мозга к гипоксии, усилении транспорта глюкозы к ЦНС через гематоэнцефалический барьер. Винпоцетин² — селективный блокатор Ca^{2+} -зависимой фосфодиэстеразы, под влиянием препарата повышается уровень аденозинтрифосфата (АТФ) в тканях головного мозга, усиливается обмен норадреналина и серотонина в церебральных структурах [21]. Кроме того, винпоцетин препятствует нейрональной гибели в области гиппокампа, стимулирует норадренергическую систему восходящей ретикулярной формации и оказывает модулирующее влияние на нейропластичность [22]. В российском многоцентровом клинико-эпидемиологическом исследовании КАЛИПСО на фоне ступенчатой терапии (инъекции Кавинтона® в течение 1 нед с последующим переходом на Кавинтон® форте 30 мг/сут на протяжении 3 мес) у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией отмечены улучшение походки по шкале Тинетти, уменьшение выраженности головокружения и шума в ушах, улучшение когнитивных функций [21]. Метаанализ результатов итальянских и немецких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, в которых участвовал 731 пациент, продемонстрировал высокую эффективность винпоцетина при лечении хронических цереброваскулярных нарушений. В группе пациентов, леченных Кавинтоном® Комфорте, отмечено достоверное улучшение настроения и уменьшение поведенческих нарушений, улучшение эмоционального состояния, удовлетворенности жизнью и повседневной активности [23].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Ф., 38 лет, обратилась с жалобами на головокружение в виде ощущения неуверенности в положении стоя и при ходьбе, которое впервые возникло около 2 мес назад днем во время посещения супермаркета. Пациентка ощутила неустойчивость, появились тревога, сердцебиение, тошнота. Приступ продолжался несколько минут. Пациентка поспешила выйти из магазина, решив, что причиной плохого самочувствия было душное помещение. Подобные эпизоды головокружения стали повторяться и участились до нескольких раз в неделю. Пациентка отмечала, что приступы провоцировались пребыванием в многолюдных местах, супермаркетах, метро. Перестала выходить из дома без сопровождения, поскольку боялась повторения приступов головокружения. При обращении в поликлинику по месту жительства данное состояние было расценено как проявление вертебробазилярной недостаточности. Пациентка страдает АГ с подъемами АД до 160/90 мм рт. ст.

Проведены магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и дуплексное сканирование магистральных артерий головы, патологических изменений не обнаружено. Назначен курс терапии мексидолом, тренталом, но приступы продолжались. Пациентка была вынуждена оставить работу,

качество жизни резко ухудшилось. Для уточнения диагноза направлена на консультацию в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

При обследовании в клинике установлено, что пациентка в сознании, адекватна, в месте и времени ориентирована правильно. Черепная иннервация — без отклонения от нормы. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Парезов, чувствительных, координаторных, тазовых нарушений нет.

При нейровестибулярном исследовании с видеонистагнографией не выявлялся спонтанный нистагм в положении сидя с открытыми глазами и без фиксации взгляда. Проба с кружением (тряской) головы («head-shaking») отрицательная. Пробы Дикса—Холлпайка, МакКлюра—Пагини, Хальмаги, Унтербергера и проба на ортостатическую гипотензию отрицательные.

Пациентке была проведена стабилотография, которая выявила незначительное увеличение длины статокинезиограммы при нормальной площади стабилотограммы в пробе с открытыми глазами и нормальные результаты стабилотографии при закрытии глаз. Эти изменения при стабилотографии характерны для пациентов с фобическим постуральным головокружением: пациенты лучше выполняют более сложные тесты (например, тест Ромберга). Незначительное увеличение длины статокинезиограммы при нормальной площади стабилотограммы указывает на излишнее стремление пациента контролировать свое равновесие, причиной чего может быть тревога.

При оценке по госпитальной шкале тревоги и депрессии выявлено повышение уровня тревоги (тревога — 14 баллов, депрессия — 8 баллов).

Учитывая характерные жалобы на головокружение в виде ощущения неуверенности в положении стоя и при ходьбе, которое сопровождалось тревогой, сердцебиением, тошнотой, наличие провоцирующих факторов (пребывание в многолюдных местах, супермаркетах, метро), отсутствие патологических изменений при нейровестибулярном обследовании по данным дополнительных методов обследования (видеонистагнография, МРТ головного мозга, дуплексное сканирование магистральных артерий головы), наличие характерного паттерна изменений при стабилотографическом исследовании, установлен диагноз «фобическое постуральное головокружение».

Пациентке было разъяснено психогенное происхождение головокружения. Проведены три сеанса когнитивно-поведенческой психотерапии, курс вестибулярной реабилитации, включая 7 занятий на стабилотографической платформе с БОС. Для коррекции АГ были назначены бета-блокаторы пролонгированного действия, для нормализации церебрального метаболизма — кавинтон в дозе 30 мг/сут курсом 1 мес. На фоне лечения была достигнута стойкая клиническая ремиссия. При последующем наблюдении за пациенткой в течение года приступов головокружения не отмечалось. Пациентка вернулась к обычной жизни.

Данный клинический пример демонстрирует эффективность правильной диагностики и адекватной терапии фобического постурального головокружения. Важной для достижения терапевтического эффекта является ранняя диагностика психогенного головокружения. При отсутствии правильного лечения психогенное головокружение прогрессирует и может приводить к значительному ухудшению качества жизни и выраженной социальной дезадаптации пациента. Многие авторы отмечают ухудшение прогноза лечения при увеличении периода между началом заболевания и постановкой диагноза [24].

¹В нашей стране оригинальным препаратом винпоцетина является Кавинтон® (ОАО «Гедон Рихтер», Венгрия).

²Кавинтон® Комфорте (ОАО «Гедон Рихтер», Венгрия).

Таким образом, комплексный подход к ведению пациентов с психогенным головокружением приводит к хорошему терапевтическому результату. По данным специализированного центра по лечению головокружения, эффективность терапии психогенного головокружения при использовании психотерапевтических методик, медикаментозной терапии и вестибулярной реабилитации достигает 75% [24]. Проведенное в нашей стране исследование «ГЛОБУС», в котором приняли участие 6065 пациентов, показало высокую эффективность и безопасность Кавинтона® форте 30 мг/сут в течение 2 мес в лечении сосудистых причин головокружения [25]. В настоящее время по-

явилась новая форма препарата — Кавинтон® Комфорте (диспергируемая таблетка 10 мг), которая не только демонстрирует высокую терапевтическую активность, но и увеличивает приверженность пациентов терапии [26]. Своевременная диагностика фобического постурального головокружения позволяет добиться полного регресса симптомов вестибулярных расстройств у большинства пациентов благодаря применению комплексных методов лечения (медикаментозная терапия, вестибулярная гимнастика, аппаратная реабилитация на стабиллографической платформе с БОС), а также методик когнитивно-поведенческой психотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brandt T, Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complains. London: Springer; 2004. 208 p.
2. Bronstein AM, Gresty MA, Luxon LM, et al. Phobic postural vertigo. *Neurology*. 1997 Nov;49(5):1480-1.
3. Парфенов ВА, Замерград МВ, Мельников ОА. Головокружение диагностика, лечение, распространенные диагностические ошибки: учебное пособие. Москва: МИА; 2011. 190 с. [Parfenov VA, Zamergrad MV, Mel'nikov OA. *Golovokruzhenie diagnostika, lechenie, rasprostranennye diagnosticheskie oshibki: uchebnoe posobie* [Vertigo diagnosis, treatment, common diagnostic errors: a tutorial]. Moscow: MIA; 2011. 190 p.]
4. Huppert D, Kunihiro T, Brandt T. Phobic postural vertigo (154 patients) its association with vestibular disorders. *J Audio Med*. 1995;(4):97-103.
5. Furman JM, Jacob RG. Psychiatric dizziness. *Neurology*. 1997 May;48(5):1161-6.
6. Yardley L, Redfern MS. Psychological factors influencing recovery from balance disorders. *J Anxiety Disord*. 2001 Jan-Apr;15(1-2):107-19.
7. Eckhardt-Henn A, Breuer P, Thomalske C, et al. Anxiety disorders and other psychiatric subgroups in patients complaining of dizziness. *J Anxiety Disord*. 1998 Jan-Feb;12(1):1-20.
8. Strupp M, Glasauer S, Karch C, et al. The most common form of dizziness in middle age: phobic postural vertigo. *Nervenarzt*. 2003 Oct;74(10):911-4.
9. Staab JP. Chronic subjective dizziness. Continuum (Minneapolis). 2012 Oct;18(5 Neurootology):1118-41. doi: 10.1212/01.CON.0000421622.56525.58.
10. Brandt T. Phobic postural vertigo. *Neurology*. 1996 Jun;46(6):1515-9.
11. Kapfhammer HP, Mayer C, Hock U, et al. Course of illness in phobic postural vertigo. *Acta Neurol Scand*. 1997 Jan;95(1):23-8.
12. Querner V, Krafczyk S, Dieterich M, Brandt T. Patients with somatoform phobic postural vertigo: the more difficult the balance task, the better the balance performance. *Neurosci Lett*. 2000 May 5;285(1):21-4.
13. Holmberg J, Karlberg M, Fransson PA, Magnusson M. Phobic postural vertigo: body sway during vibratory proprioceptive stimulation. *Neuroreport*. 2003 May 23;14(7):1007-11.
14. Querner V, Krafczyk S, Dieterich M, Brandt T. Phobic postural vertigo: body sway during visually induced rollvection. *Exp Brain Res*. 2002 Apr;143(3):269-75. Epub 2002 Feb 9.
15. Gualtieri CT, Morgan D. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression and bipolar disorder: an uncoun- ted source of variance in clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jul;69(7):1122-30.
16. Кубряк ОВ, Проховский СС, Исакова ЕВ, Котов СВ. Биологическая обратная связь по опорной реакции: методология и терапевтические аспекты. Москва: ИПЦ «Маска»; 2015. 128 с. [Kubryak OV, Grokhovskii SS, Isakova EV, Kotov SV. *Biologicheskaya obratnaya svyaz' po opornoj reaktsii: metodologiya i terapevtycheskie aspekty* [Biological feedback by support reaction: methodology and therapeutic aspects]. Moscow: IPTs «Maska»; 2015. 128 p.]
17. Ruckenstein MJ, Staab JP. Chronic subjective dizziness. *Otolaryngol Clin North Am*. 2009 Feb;42(1):71-7, ix. doi: 10.1016/j.otc.2008.09.011.
18. Staab JP, Ruckenstein MJ. Expanding the differential diagnosis of chronic dizziness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Feb;133(2):170-6.
19. Strupp M, Brandt T. Diagnosis and treatment of vertigo and dizziness. *Dtsch Arztebl Int*. 2008 Mar;105(10):173-80. doi: 10.3238/arztebl.2008.0173. Epub 2008 Mar 7.
20. Strupp M, Thurtell MJ, Shaikh AG, et al. Pharmacotherapy of vestibular and ocular motor disorders, including nystagmus. *J Neurol*. 2011 Jul;258(7):1207-22. doi: 10.1007/s00415-011-5999-8. Epub 2011 Apr 2.
21. Чуканова ЕИ. Эффективность кавинтона в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Российская многоцентровая клинко-эпидемиологическая программа «КАЛИПСО». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(12):49-52. [Chukanova EI. The efficacy of Cavinton in the treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency. Russian multicenter clinical-epidemiological program «CALIPSO». *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(12):49-52. (In Russ.).]
22. Gulyas B, Toth M, Schain M, et al. Evolution of microglial activation in ischaemic core and peri-infarct regions after stroke: a PET study with the TSPO molecular imaging biomarker [11C]vinpocetine. *J Neurol Sci*. 2012 Sep 15;320(1-2):110-7. doi: 10.1016/j.jns.2012.06.026. Epub 2012 Jul 27.
23. Nagy Z, Vargha P, Kovacs L, et al. Meta-analysis of cavinton. *Praxis*. 1998; (7):63-8.
24. Huppert D, Strupp M, Rettinger N, et al. Phobic postural vertigo: a long-term follow-up (5-15 years) of 106 patients. *J Neurol*. 2005 May;252(5):564-9. Epub 2005 Mar 4.
25. Путилина МВ, Баранова ОА. Результаты многоцентровой клинко-эпидемиологической наблюдательной программы «ГЛОБУС» (определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;(5):33-8. [Putilina MV, Baranova OA. Results of a multicenter clinical-epidemiological supervisory program «GLOBUS» (the definition of the prevalence of dizziness and evaluation schemes therapy on outpatient level). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;(5):33-8. (In Russ.).]
26. Живолупов СА, Самарцев ИН, Яковлев ЕВ и др. Оценка эффективности винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по уровню нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(1):2-7. [Zhiwolupov SA, Samartsev IN, Yakovlev EV, et al. Evaluation of the effectiveness of Vinpocetine (Cavinton Comfort) in the treatment of vertigo in patients with dyscirculatory encephalopathy by the level of neurotrophic brain factor (BDNF) in blood plasma. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2016;25(1):2-7. (In Russ.).]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Захаров В.В., Вахнина Н.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Сосудистые и нейродегенеративные когнитивные нарушения: описание клинического случая

Установление точной причины когнитивных нарушений (КН) имеет большое значение для правильного ведения пациента и прогноза заболевания. В статье представлено описание пациента с умеренными когнитивными нарушениями (КН), в отношении которых может обсуждаться как сосудистая, так и нейродегенеративная патология. На конкретном примере рассматриваются общепринятые на сегодняшний день подходы к дифференциальной диагностике наиболее частых нозологических форм когнитивной недостаточности, включая анализ клинической неврологической и нейропсихологической симптоматики и результатов инструментальных и нейрорадиологических методов исследования. Изложены современные представления о смешанных (сосудисто-дегенеративных) КН. Обсуждаются особенности ведения пациентов в зависимости от этиологии КН и место нейрометаболической терапии в лечении таких нарушений.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; сосудистые когнитивные нарушения; нейрометаболическая терапия.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com

Для ссылки: Захаров ВВ, Вахнина НВ. Сосудистые и нейродегенеративные когнитивные нарушения: описание клинического случая. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):55–61.

Vascular and neurodegenerative cognitive impairments: a clinical case report

Zakharov V.V., Vakhnina N.V.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021*

To establish the exact cause of cognitive impairment (CI) is of great importance for appropriate patient management and disease prognosis. The paper describes a patient with moderate CI, with respect of whom both vascular and neurodegenerative pathology may be discussed. A specific example is used to consider the currently accepted approaches to the differential diagnosis of the most common nosological entities of cognitive impairment, including an analysis of its clinical neurological and neuropsychological symptoms and the results of instrumental and neuroradiological examinations. The present-day ideas on mixed (vascular and degenerative) CIs are set forth. The specific features of patient management in relation to the etiology of CI, as well as the place of neurometabolic therapy in the treatment of these impairments are discussed.

Key words: Alzheimer's disease; vascular cognitive impairments; neurometabolic therapy.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com

For reference: Zakharov VV, Vakhnina NV. Vascular and neurodegenerative cognitive impairments: A clinical case report. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(2):55–61.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-55-61>

Болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистые заболевания головного мозга представляют собой две самые распространенные причины когнитивных нарушений (КН). Опыт работы специализированного амбулаторного приема в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова свидетельствует о том, что БА обусловлено приблизительно 40% деменций, а цереброваскулярными заболеваниями — 15%. Приблизительно еще в 15% случаев имеется сочетание сосудистого и нейродегенеративного патологического процесса [1]. Таким образом, указанные заболевания вызывают в общей сложности более двух третей выраженных нейрокognитивных нарушений (см. рисунок). Крайне сложно оценить представленность БА в спектре КН, так как дан-

ный диагноз в отсутствие деменции должен базироваться на сложных нейрорадиологических и нейрохимических методах исследования [2]. Однако указанные методы в большинстве случаев недоступны в повседневной клинической практике. Исходя из представлений, что умеренные и выраженные КН — две последовательные стадии единого патологического процесса, соотношение БА и цереброваскулярных расстройств должно быть сходным.

Исследовательские критерии диагноза БА [2]

• Нарушения памяти:

— постепенно прогрессирующие (в течение не менее 6 мес) нарушения памяти, по свидетельству пациента или его родственников;

— объективное подтверждение нарушений эпизодической памяти с помощью нейропсихологического тестирования. При этом нарушения памяти не корректируются семантическим опосредованием, подсказками или предоставлением множественного выбора.

— нарушения эпизодической памяти, которые носят изолированный характер или сочетаются с другими КН.

- Наличие одного из следующих признаков:

- атрофия медиальных отделов височной доли по данным нейровизуализации;

- специфические для БА изменения в спинномозговой жидкости (уменьшение содержания амилоидных олигомеров, увеличение уровня тау-протеина);

- гипометаболизм височно-теменных отделов или церебральный амилоидоз по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Дифференциальная диагностика КН и БА имеет значение для ведения пациентов и прогноза заболевания. Сосудистая этиология существующих расстройств требует повышенного внимания врача к факторам риска сосудистого поражения головного мозга, таким как артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, сахарный диабет, атеросклероз церебральных сосудов и др. Адекватный медикаментозный и немедикаментозный контроль указанных факторов позволяет рассчитывать на стабилизацию и, возможно, некоторую положительную динамику КН. При БА с синдромом выраженных КН следует назначать ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин [3]. Данные препараты, впрочем, используются также и при сосудистой деменции, однако величина их терапевтического эффекта в этом случае меньше, чем при БА [4]. В настоящее время активно ведется разработка патогенетической терапии БА, которая могла бы в той или иной степени препятствовать главному патогенетическому событию этого заболевания — отложению амилоидного белка. Очевидно, что внедрение подобной терапии в практику невозможно без адекватной дифференциальной диагностики основных причин КН.

Дифференциальная диагностика сосудистых КН и БА относительно несложна на стадии начальной деменции, но может представлять значительные трудности у пациентов с синдромом умеренных КН. При этом следует учитывать высокую распространенность коморбидных состояний, когда у одного того же пациента присутствуют клинические и нейрорадиологические признаки обоих заболеваний, что демонстрирует наше клиническое наблюдение.

Пациент Н., 58 лет, физик, преподает в высшем учебном заведении. Жалуется на повышенную забывчивость, которая, по его словам, появилась в последние 1–2 года (точнее сказать затрудняется). Забывчивость появилась исподволь, без видимой причины и постепенно нарастает. Непосредственным поводом для обращения к врачу стал неприятный эпизод на работе, когда пациент повторно прочитал студентам лекцию, забыв, что уже читал ее накануне.

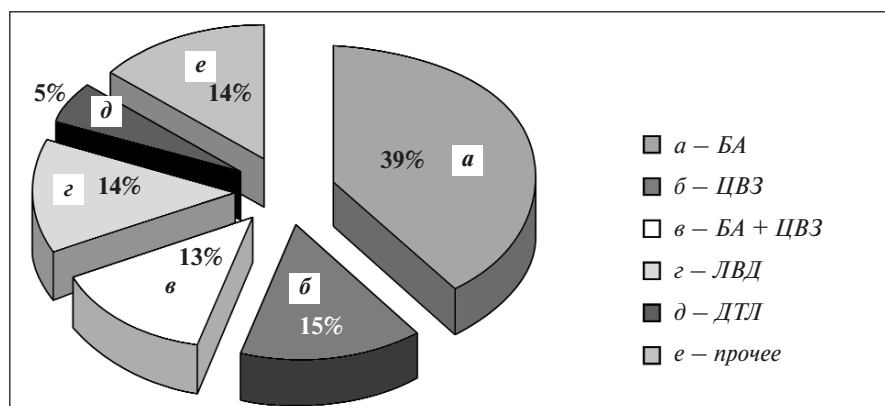


Рис. 1. Причины выраженных КН в российской популяции.

ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания; ЛВД — лобно-височная дегенерация; ДТЛ — деменция с тельцами Леви

Со слов супруги, пациент всегда был очень рассеянным и забывчивым («сумасшедший профессор» — по ее определению), но в последнее время (не может сказать, как давно) забывчивость возросла. Обычно забывчивость касается разных бытовых мелочей: пациент забывает, куда кладет свои вещи, что нужно купить в магазине или что нужно сделать по дому, иногда повторяется — может несколько раз рассказывать одно и то же. Около месяца назад они с супругой нанесли короткий визит ее сестре. Уже на следующий день пациент начисто забыл этот факт и спрашивал у супруги: «А как дела у твоей сестры? Давно мы с ней не виделись?».

При этом память на события жизни у пациента сохраняется, все детали своей биографии он припоминает без каких-либо затруднений. В идеальном состоянии остается профессиональная память: пациент по праву продолжает считаться самым компетентным преподавателем на своей кафедре.

Из анамнеза: в детстве и юности был здоров. В 45 лет впервые выявлена АГ. Максимальное артериальное давление (АД) — 180/100 мм рт. ст. В настоящее время принимает лизиноприл 20 мг/сут. На этом фоне АД колеблется в пределах 130–150/70–90 мм рт. ст., изредка повышаясь до 160/90. В 50 лет была впервые выявлена гиперлипидемия. В связи с этим старается соблюдать диету, но, как говорит, не всегда получается, иногда принимает курсами препараты ненасыщенных жирных кислот (омега-3). От лечения статинами отказался, потому что «бережет свою печень».

Вредные привычки отрицает. В семейном анамнезе обращает на себя внимание АГ у отца пациента, который на 60-м году жизни скончался от кровоизлияния в головной мозг.

При осмотре: пациент повышенного питания: масса тела — 90 кг при росте 175 см, окружность талии — 117 см. Физикальный осмотр по органам и системам не выявил отклонений от нормы.

Неврологический статус: пациент в ясном сознании, контактен, критичен, правильно ориентирован в месте и времени. Черепная иннервация интактна, за исключением оживления рефлексов орального автоматизма: хоботковый рефлекс, двусторонний симптом Маринеску—Радовичи. Парезов нет. Сухожильные рефлексы средней живости, D=S, зоны вызывания обычные, патологические пирамидные знаки отсутствуют. Мышечный тонус в норме. Чувствительность интактна. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив независимо от закрывания глаз. Походка — без особенностей. Тазовые органы контролирует.

Тест «12 слов»

1. Предъявление материала.

Пациенту предъявляется список из 12 слов, написанных в столбик крупными печатными буквами: «диван — блюдо — тигр — пиджак — абрикос — вертолет — рябина — река — палец — гроза — теннис — флейта». Врач дает следующую инструкцию: «Пожалуйста, прочитайте вслух эти слова и постарайтесь запомнить их; позже я попрошу Вас назвать их». После первого прочтения, не забирая списка слов, пациента просят: «Найдите теперь в этом списке название мебели, посуды, животного, одежды, фрукта, транспортного средства, дерева, водоема, части тела, погодного явления, спорта, музыкального инструмента». Пациент должен назвать слово, относящееся к данной семантической категории. Если он затрудняется, ему следует подсказать.

2. Непосредственное воспроизведение.

Затем врач забирает у пациента список слов и просит: «Припомните, пожалуйста, слова, которые Вы только что читали». Если пациент затрудняется припомнить какое-либо слово (и только в этом случае), дается подсказка: «А какие были мебель, посуда, животное, одежда, фрукт, транспортное средство, дерево, водоем, часть тела, погодное явление, спорт, музыкальный инструмент?», т. е. называются соответствующие семантические категории.

3. Интерферирующее задание.

После непосредственного воспроизведения выполняется интерферирующее задание. Его цель — отвлечь внимание пациента на достаточное время (от 2 до 5 мин). В это время может проводиться тест рисования часов, другие нейропсихологические тесты, кроме тестов на память.

4. Отсроченное воспроизведение.

После выполнения интерферирующего задания пациента просят: «Теперь давайте вновь вспомним те 12 слов, которые мы с Вами учили». Если пациент затрудняется вспомнить какое-либо слово (и только в этом случае), вновь дается подсказка: «А какие были мебель, посуда, животное, одежда, фрукт, транспортное средство, дерево, водоем, часть тела, погодное явление, спорт, музыкальный инструмент?», т. е. называются соответствующие семантические категории.

Исследование высших мозговых функций: краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) — 27 баллов (забыл 2 слова из 3, не смог правильно назвать этаж, на котором находится кабинет врача).

Исследование памяти: при заучивании 12 слов (см. таблицу): самостоятельно вспомнил только 7 слов, но с помощью подсказок припомнил остальные 5. После отвращения внимания на 2 мин: самостоятельно вспомнил 6 слов, с помощью подсказок — еще 3. Три слова не вспомнил, при этом зафиксировано одно постороннее «ввлечение» (в ответ на подсказку «был еще фрукт» сказал «яблоко» вместо «абрикос»).

Восприятие, праксис и речь — без патологии. В пробах на абстрагирование — единичная ошибка по типу импульсивности (в ответ на вопрос: «что общего между пальто и курткой?» сказал: «пальто длинное, а куртка короткая»).

Обращает на себя внимание умеренное снижение темпа познавательной деятельности. Тест «цифры и буквы» (нужно как можно быстрее провести карандашом линию от буквы к цифре, меняя буквы в алфавитном порядке, а цифры — в возрастающем): часть А — 62 с (норма — до 60 с), Б — 178 с (норма — до 90 с).

Подавленное настроение у себя отрицает. Поведение в условиях неврологического осмотра и когнитивного тестирования правильное. Сон и аппетит — в норме.

Лабораторные и инструментальные методы исследования: рутинные исследования крови и мочи без изменений. Исследование липидного профиля: липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — 4,5 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — 1,8 ммоль/л, общий холестерин — 6,5 ммоль/л. Электрокардиограмма: ритм синусовый, горизонтальная электрическая ось сердца, признаки гипертрофии миокарда.

УЗ-дуплексное сканирование магистральных артерий головы: утолщение комплекса «интима-медиа». С-образная извитость сонных артерий с двух сторон. Нестенозирующий атеросклероз (30% просвета) левой сонной артерии в месте бифуркации на внутреннюю и наружную сонные артерии.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: умеренный перивентрикулярный лейкоареоз, умеренное рас-

ширение боковых желудочков и субарахноидальных пространств.

Заключение: прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (I.67.3). Атеросклероз церебральных артерий. Синдром умеренных нейрокогнитивных нарушений.

Даны рекомендации: перейти на прием фиксированной комбинации 20 мг лизиноприла + 5 мг амлодипина, добавить розувастатин в дозе 10 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/сут. Для коррекции КН: актовегин¹ в дозе 2 г (500 мл раствора по 4 мг/мл) внутривенно капельно, 15 инфузий, далее в таблетках по 1200 мг/сут (по 2 таблетки 3 раза в день) в течение 3 мес. Рекомендованы также низкокалорийная диета и физические нагрузки.

Повторная консультация (через 3 мес): пациент сообщает о значительном улучшении памяти. Больше не возникало трудностей на работе, связанных с забывчивостью. Супруга пациента подтверждает, что у него действительно улучшилась память. В настоящее время сохраняется лишь небольшая бытовая забывчивость: пациент иногда подолгу ищет свои вещи (ключи, очки, часы, кошелек и др.).

АД колеблется в диапазоне 120–140/70–80 мм рт. ст. Масса тела снизилась до 88 кг, окружность талии уменьшилась до 115 см. Уровень ЛПНП — 3,3 ммоль/л, ЛПВП — 1,5 ммоль/л, общего холестерина — 5,8 ммоль/л.

В неврологическом статусе сохраняются рефлексы орального автоматизма.

При повторном когнитивном тестировании: КШОПС — 29 баллов (не вспомнил 1 слово из 3). Пробы на абстрагирование выполняет без ошибок. Заучивание 12 слов: самостоятельно вспомнил 8 слов, с подсказкой — еще 4. После отвращения внимания на 2 мин самостоятельно вспомнил 7 слов, с подсказкой — еще 4. Одно слово вспомнить не смог. Посторонних влечений не было. Тест «цифры и буквы»: часть А — 52 с (норма), часть Б — 97 с (незначительное отклонение от нормы)

Заключение: диагноз тот же. Рекомендовано перейти на фиксированную комбинацию 20 мг лизиноприла + 10 мг амло-

¹Актовегин®, ООО «Такеда Фармасьютикалс».

дипина. Увеличить дозу розувастатина до 20 мг/сут. Продолжить прием актовегина 1200 мг/сут еще 3 мес.

Комментарий. Представлен пациент с синдромом умеренных КН, в отношении этиологии которого можно обсуждать как сосудистые, так и нейродегенеративные механизмы. Анамнез отягощен сосудистыми заболеваниями: не менее 13 лет пациент страдает АГ, которая эффективно не контролируется. Несмотря на проводимую терапию лизиноприлом в средней терапевтической дозе, целевое АД (<140/90 мм рт. ст.) не достигнуто. Помимо АГ, не менее 8 лет страдает также гиперлипидемией, по поводу которой не получает лечения. Отказ от лечения гиперлипидемии вызван типичными для российской действительности преувеличенными представлениями о гепатотоксичности препаратов из группы статинов. На самом деле, повышение уровня печеночных трансаминаз на фоне гиполипидемической терапии наблюдается крайне редко и, как правило, при использовании очень высоких доз препаратов.

К факторам риска ишемического поражения головного мозга, которые имеются у пациента, относятся также абдоминальное ожирение (окружность талии >110 см) и гемодинамически незначимый (<70%) стеноз церебральных артерий.

Наличие базисного сосудистого заболевания является необходимым, но не достаточным условием для диагностики хронической цереброваскулярной патологии. Очевидно, что пациенты с АГ и церебральным атеросклерозом не защищены от сопутствующих нейродегенеративных заболеваний, которые могут вызывать имеющуюся симптоматику. Напротив, по эпидемиологическим данным, риск развития БА в пожилом возрасте достоверно выше при наличии в среднем возрасте сосудистых заболеваний [5, 6]. Вероятно, это объясняется тем, что сосудистое поражение головного мозга, в том числе незначительное, которое в другой ситуации могло бы оставаться незамеченным, на начальных стадиях БА существенно укорачивает бессимптомный период заболевания и приводит к более ранней клинической манифестации КН [7]. Поэтому только на основании сосудистых заболеваний в анамнезе ставить диагноз сосудистых КН неправомерно. Необходимо проанализировать особенности КН, неврологический статус в целом и данные нейровизуализации. Только при взвешенном анализе всей совокупности клинических и параклинических данных возможен обоснованный диагноз.

Главным аргументом в пользу возможной нейродегенеративной природы КН является преобладание в когнитивном статусе у пациента нарушений памяти. Повышенная забывчивость — основная жалоба самого пациента. Она заметна со стороны (подтверждается супругой) и даже приводит к трудностям на работе, что говорит о значительной выраженности мнестических расстройств. Как обычно бывает при нейродегенеративных заболеваниях, забывчивость возникает исподволь, без видимой причины, вне связи с какими-либо сосудистыми событиями. Ни пациент, ни его родственники не могут точно определить давность нарушений памяти.

Расстройства затрагивают кратковременную оперативную память (пациент не помнит, что куда положил, не помнит список текущих дел) и память на недавние события (забыл, что уже читал лекцию, забыл, что был в гостях у сестры жены). Если расстройства оперативной памяти можно объяснить сосудистым заболеванием головного мозга, то

амнезия жизненных событий (расстройство эпизодической памяти) для цереброваскулярной патологии крайне нехарактерна и заставляет думать о дебюте БА. Типичным для начальных стадий БА является относительная сохранность памяти на отдаленные события при большей уязвимости воспоминаний о недавнем прошлом (закон Рибо), что также наблюдается в представленном случае. Также типична для начальных стадий БА относительная сохранность профессиональных и общих знаний (семантическая память) [8, 9].

Нарушения памяти при БА имеют свою специфику, которая позволяет ряду авторов говорить об особом, «гиппокампальном типе» мнестических расстройств [2, 8, 9]. Для выявления указанных особенностей используется следующий прием. Пациенту дают для заучивания слова, которые он должен рассортировать по семантическим категориям. В дальнейшем название категории используется в качестве подсказки при воспроизведении слов. Неэффективность подсказок с высокой степенью вероятности указывает на «гиппокампальный тип» нарушения памяти, присущий БА и небольшому числу других, более редких заболеваний. Описанная методология лежит в основе теста «12 слов», который использовался у нашего пациента (см. таблицу). Результаты первого тестирования (до лечения) говорят о неэффективности семантических подсказок: пациент после интерферирующей паузы, несмотря на подсказки, не смог вспомнить 3 из 12 слов. Поэтому в данном случае можно говорить о «гиппокампальном типе» мнестических расстройств.

Нейропсихологические признаки нарушений памяти по «гиппокампальному типу»:

- значительная разница между непосредственным и отсроченным воспроизведением;
- неэффективность помощи при заучивании и подсказок при воспроизведении;
- недостаточность узнавания заученной информации в тестах с множественным выбором;

- посторонние «вплетения» при воспроизведении.

Заболевания, при которых наблюдаются нарушения памяти по «гиппокампальному типу»:

- БА;
- двусторонний или левосторонний инфаркт гиппокампа, медиальных ядер таламуса;
- окклюзия или разрыв аневризмы передней соединительной артерии;
- энцефалопатия Вернике—Корсакова;
- герпетический энцефалит;
- паранеопластический «лимбический энцефалит»;
- опухоли дна третьего желудочка;
- транзиторная глобальная амнезия.

Результаты наших прошлых работ свидетельствуют о том, что «гиппокампальный тип» нарушений памяти выявляется не менее чем у 40% пациентов с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия» и умеренными КН [10]. Это говорит о существующей в нашей стране тенденции к гипердиагностике хронической цереброваскулярной патологии и, напротив, к недооценке вклада нейродегенеративных заболеваний.

Следует особо подчеркнуть, что диагноз начальных стадий БА в нашем случае имеет сугубо предположительный характер. Как уже говорилось, для верификации диагноза на предметной стадии заболевания необходимы нейрохимические и/или нейрорадиологические методы исследования. Однако, МРТ головного мозга, выполненная в

рутинном режиме, не выявила характерной для БА локальной атрофии медиальных отделов височных долей. Это не отвергает обсуждаемый диагноз, так как церебральная атрофия — относительно поздний признак БА. Подтверждением диагноза в данном случае могло бы стать обнаружение гипометаболизма в височно-теменных отделах головного мозга по результатам МР-спектроскопии или ПЭТ с дезоксиглюкозой. Подтверждением диагноза могли бы служить и специфические изменения в спинномозговой жидкости в виде уменьшения содержания амилоидных олигомеров и повышения уровня тау-протеина [2]. Однако перечисленные исследования малодоступны в нашей стране, очень дороги и нецелесообразны с практической точки зрения, так как не влекут за собой существенных изменений тактики ведения пациента.

Аргументом против предполагаемого диагноза БА может служить отсутствие семейного анамнеза по данному заболеванию. Хотя в целом большинство случаев БА спорадические, у нашего пациента может идти речь о пресенильной форме БА с началом в возрасте до 60 лет. Пресенильная БА представляет собой наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом передачи и очень высокой пенетрантностью патологического гена. Прогрессирование КН в этом случае происходит более быстрыми темпами [11].

Учитывая сугубо предположительный характер диагноза БА, имеющиеся против него аргументы, его тяжелые эмоциональные и юридические последствия, было принято решение пока не выносить этот диагноз в формальное клиническое заключение. По нашему мнению, окончательное понимание природы болезни у пациента будет достигнуто лишь в процессе динамического наблюдения.

Кроме нарушений памяти, присутствуют также другие когнитивные симптомы: замедленность познавательного процесса и легкая импульсивность в пробах на абстрагирование. Оба этих симптома отражают дисфункцию лобных долей головного мозга. Когнитивные симптомы лобной дисфункции совершенно нехарактерны для начальных стадий БА, особенно пресенильной ее формы. Напротив, они типичны для хронической недостаточности мозгового кровообращения, причем развиваются раньше других когнитивных и неврологических симптомов [12, 13]. Поэтому можно предположить, что наряду с начальными стадиями БА имеется также хроническая цереброваскулярная патология на фоне многолетней АГ, церебрального атеросклероза и других сосудистых факторов. Как уже указывалось, сочетание двух этиологических факторов КН у одного пациента — нередкость и, по нашим данным, присутствует в значительном проценте случаев так называемой дисциркуляторной энцефалопатии, причем уже на начальных ее стадиях.

Сосудистое поражение головного мозга у пациента подтверждено с помощью МРТ, которая демонстрирует умеренный перивентрикулярный лейкоареоз [14]. Лейкоареоз — неспецифический феномен, который может отмечаться при большом круге заболеваний и даже при так называемом нормальном старении. Однако наряду с пожилым возрастом фактором риска лейкоареоза является хроническая церебральная ишемия, вызванная патологией сосудов небольшого калибра [15]. Учитывая относительно молодой возраст пациента (менее 60 лет) и длительный анамнез АГ, сосудистая природа лейкоареоза в данном

случае не вызывает серьезных сомнений. Также очевидна связь между лейкоареозом и когнитивными симптомами лобной дисфункции, которые, по данным многочисленных исследований, являются типичным клиническим выражением диффузных изменений белого вещества [16].

При этом в неврологическом статусе у пациента отсутствует очаговая симптоматика. В качестве очаговой неврологической симптоматики нельзя рассматривать оживление рефлексов орального автоматизма и симметричное повышение сухожильных рефлексов, которые имеют место в данном случае. В прошлые годы этим признакам уделялось определенное внимание при диагностике начальных стадий так называемой дисциркуляторной энцефалопатии. Однако клинический опыт показывает, что умеренный хоботковый рефлекс, ладонно-подбородочные рефлексы, симметрично повышенные сухожильные рефлексы и ряд других «микросимптомов» — весьма частый вариант нормы. Значение для диагноза хронического прогрессирующего сосудистого поражения головного мозга имеет иная неврологическая симптоматика — в первую очередь нарушения походки по типу лобной дисбазии [14]. Последняя характеризуется укорочением шага (семенящая, шаркающая походка) и расширением базы ходьбы, ощущением неустойчивости и частыми падениями. В данном случае указанные нарушения походки отсутствуют. Это объясняется тем, что сосудистые КН обычно опережают развитие двигательных симптомов при хронической сосудистой мозговой недостаточности.

Диагноз у пациента был сформулирован как «прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия», так как при МРТ у него выявлены диффузные изменения белого вещества (лейкоэнцефалопатия), которые имеют сосудистую природу (связаны с АГ) и вызывают имеющуюся клиническую симптоматику (сосудистые КН, не достигающие выраженности деменции). Также в диагнозе отражено наличие атеросклероза церебральных артерий, подтвержденного УЗИ. Уже было указано, почему в диагностическом заключении нет упоминания о предполагаемом нейродегенеративном процессе, который также может обсуждаться. В отличие от сосудистого поражения головного мозга, которое абсолютно доказано, наличие сопутствующего нейродегенеративного процесса пока носит лишь умозрительный характер.

Пациенту были даны необходимые рекомендации по оптимизации терапии базисного сосудистого заболевания для предотвращения повторных острых нарушений мозгового кровообращения и прогрессирования сосудистых КН. Дополнительно назначен актовегин — препарат с полимодальным механизмом действия, который, вмешиваясь в конечные механизмы повреждения нейронов, оказывает нейропротективное действие как при ишемическом, так и при нейродегенеративном поражении головного мозга. В экспериментальных условиях показано, что актовегин уменьшает гибель нейронов, вызванную добавлением амилоидного белка. Как известно, отложение патологического амилоидного белка с нейротоксическими свойствами представляет собой главное патогенетическое событие при БА. Поэтому указанный эффект дает основания для применения актовегина при этом заболевании. В той же экспериментальной работе продемонстрировано, что актовегин защищает культуру нейронов от повреждающего действия активных форм кислорода, т. е. обладает и антиоксидантным эффектом. При этом активация процессов перекисного окисления липидов наблюдается как при БА, так

и при цереброваскулярной патологии. Важно отметить, что оба эффекта актовегина (уменьшение амилоидной токсичности и антиоксидантный) дозозависимы. Показано также, что актовегин увеличивает утилизацию глюкозы и кислорода нейронами, способствует большему проникновению глюкозы в клетки (инсулиноподобный эффект) [17, 18].

О клинической эффективности актовегина при сосудистой, нейродегенеративной и смешанной патологии сообщает ряд зарубежных экспертов в области КН. Так, W.M. Negtmann и соавт. [19] использовали актовегин в виде внутривенных вливаний в дозе 250 мл 20% раствора 3 раза в неделю в течение 4 нед у пациентов с сосудистой деменцией и деменцией при БА. На фоне терапии наблюдалось улучшение когнитивных функций и повышение самостоятельности пациентов в повседневной жизни. При этом различия с плацебо были статистически и клиническими значимыми. S. Kanowski и соавт. [20] в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности актовегина при легкой и умеренной деменции на фоне органического поражения головного мозга (различной этиологии) зафиксировали достоверный и превосходящий плацебо регресс когнитивных и других нервно-психических расстройств.

Об эффективности актовегина при КН, не достигающих выраженности деменции, сообщают B. Saletu и соавт. [21] и W.D. Oswald и соавт. [22]. При этом B. Saletu и соавт. отмечено не только улучшение памяти, внимания и других когнитивных функций, но и положительные электрофизиологические изменения: регресс мощности медленноволновой биоэлектрической активности головного мозга и увеличение амплитуды когнитивного вызванного потенциала P300. Положительная динамика клинических и электрофизиологических показателей наблюдалась уже через 2 нед терапии [21].

Позитивное влияние актовегина на когнитивные функции отмечено не только при внутривенном, но и при

пероральном его применении. Так, W.D. Oswald и соавт. [22] сообщают о регрессе КН на фоне назначения актовегина по 2 таблетки (400 мг) 3 раза в день в течение 8 нед у пациентов с КН сосудистой нейродегенеративной природы, не достигающими выраженности деменции. В. Янсен и Г.В. Брукнер [23] изучали эффекты различных доз актовегина у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Оказалось, что результаты лечения в группе, получавшей по 3 таблетки 3 раза в день, были несколько лучше, чем в группе, получавшей по 2 таблетки 3 раза в день, однако различия между группами были статистически незначимыми.

Клиническая эффективность актовегина показана О.Д. Остроумовой и соавт. [24] и С.И. Гавриловой и соавт. [25] у пациентов с умеренными КН на фоне цереброваскулярной патологии. Отмечено достоверное улучшение памяти, внимания и общего клинического статуса.

У нашего пациента на фоне терапии актовегином I наблюдалось существенное улучшение как памяти, так и темпа познавательной деятельности. В результате ранее беспокоившие его когнитивные трудности на работе и в быту значительно регрессировали. Проведенная терапия оказалась весьма эффективной. Дана рекомендация продолжать прием препарата еще не менее 3 мес, так как целесообразны длительные курсы нейрометаболической и нейропротективной терапии. Однако целевые показатели АД (<140/90 мм рт. ст.) и ЛПНП через 3 мес терапии так и не достигнуты. Поэтому пациенту рекомендовано дальнейшее увеличение дозы антигипертензивных и гиполипидемических средств.

Таким образом, адекватная терапия базисного сосудистого заболевания и патогенетическое лечение нейрометаболическими препаратами позволяют добиться стабилизации сосудистых КН и клинического улучшения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2):30-5. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, et al. Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):30-5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-378>
2. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising of the NINCDS-ADRDR criteria. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):734-46.
3. Lovestone S, Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz; 2001. 201 p.
4. Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):1010-7. Epub 2004 Mar 4.
5. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso M, et al. Middle life vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal population based study. *BMJ*. 2001 Jun 16;322(7300):1447-51.
6. Solomon A, Kivipelto M, Soininen H. Prevention of Alzheimer's disease: moving backward through the lifespan. *J Alzheimers Dis*. 2013;33 Suppl 1:S465-9. doi: 10.3233/JAD-2012-129021
7. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997 Mar 12;277(10):813-7.
8. Morris R, Becker J. Cognitive neuropsychology of Alzheimer's disease. Oxford: Oxford University press; 1996. 421 p.
9. Mendez M, Cummings J. Dementia: a clinical approach. Philadelphia: Elsevier Science; 2003. P. 179-234.
10. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(2):13-7. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. The syndrome of moderate cognitive disorders at dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(2):13-7. (In Russ.)].
11. Яхно НН, редактор. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Москва; 2002. 86 с. [Yakhno NN, editor. *Bolezn' Al'tsgeimera i sosudistaya dementsiya* [Alzheimer's disease and vascular dementia]. Moscow; 2002. 86 p.]
12. Преображенская ИС, Яхно НН. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. Неврологический журнал. 2007;12(5):45-50. [Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Vascular cognitive impairment: clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2007;12(5):45-50. (In Russ.)].
13. Яхно НН, Левин ОС, Дамулин ИВ. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. Неврологический журнал. 2001;6(3):10-9. [Yakhno NN, Levin OS, Damulin IV.

Comparison of clinical and MRI data in discirculatory encephalopathy. Message 2: cognitive impairment. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2001;6(3):10-9. (In Russ.).

14. Яхно НН, Левин ОС, Дамулин ИВ. Сравнение клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения. Неврологический журнал. 2001;6(2):10-6.

[Yakhno NN, Levin OS, Damulin IV. Comparison of clinical and MRI data in discirculatory encephalopathy. Message 1: movement disorders. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2001;6(2):10-6. (In Russ.)].

15. Basile AM, Pantoni L, Pracucci G, Asplund K, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D; LADIS Study Group. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(5-6):315-22. Epub 2006 Feb 14.

16. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Издательство «Ремедиум»; 2014. 192 С.

17. Elminger MW, Kriebel M, Zigler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat

neurons in vitro. *Neuromolecular Med*. 2011 Dec;13(4):266-74. doi: 10.1007/s12017-011-8157-7. Epub 2011 Oct 9.

18. Fedorovich AA. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc Res*. 2012 Jul;84(1):86-93. doi:

10.1016/j.mvr.2012.03.011. Epub 2012 Apr 4.

19. Herrmann WM, Bohn-Olszewsky WJ, Kuntz G. Actovegin infusion treatment in patients with primarily degenerative dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia. *Zeitschrift für Geriatrie* 1992;5:46-55.

20. Kanowski S, Kinzler E, Lehman E, et al. Confirmed clinical efficacy of actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiatry*. 1995 Jul;28(4):125-33.

21. Saletu B, Grunberger J, Linzmayer L, et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2 weeks infusions with the hemoderivative Actovegin: double blind placebo controlled trials. *Neuropsychobiology*. 1990-1991; 24(3):135-48.

22. Oswald WD, Steyer W, Oswald B, Kuntz G. Die verbesserung fluider kognitiver leistungen als indikator für die klinische wirksamkeit einer nootropen substanz. Eine placebokontrollierte doppelblind studie mit Actovegin. *Z. Gerontopsychol Psychiatr*. 1991;Bd4:S209-220.

23. Янсен В, Брукнер ГВ. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже актовегин-форте (двойное слепое плацебоконтролируемое исследование). Русский медицинский журнал. 2002;10(12-13):543-6. [Yansen V, Brukner GV. Treatment of chronic cerebrovascular insufficiency with dragees Actovegin Forte (a double-blind placebo-controlled study). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;10(12-13): 543-6. (In Russ.)].

24. Остроумова ОД. Коррекция когнитивных нарушений актовегином у больных гипертонической болезнью. Медицинский алфавит. 2012;(4):4-8. [Ostroumova OD. Correction of cognitive impairment with Actovegin in hypertensive patients. *Meditsinskii alfavit*. 2012;(4):4-8. (In Russ.)].

25. Гаврилова СИ, Селезнева НД, Рошина ИФ и др. Исследование эффективности и безопасности применения актовегина у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза. Психиатрия. 2009;(1):37-50. [Gavrilova SI, Selezneva ND, Roshchina IF, et al. Study of the efficacy and safety of Actovegin in elderly patients with the syndrome of mild cognitive impairment with cerebral-vascular origin. *Psikhiatriya*. 2009;(1):37-50. (In Russ.)].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Байдаулетова А.И.¹, Шавловская О.А.²¹Медицинский центр «Нейроклиника», Алматы, Казахстан; ²научный отдел неврологии, Научно-исследовательский центр ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия¹Казахстан, Алматы, ул. Кабанбай батыра, 260; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Психогенная дистония кисти (клиническое наблюдение)

Представлено клиническое наблюдение психогенного двигательного расстройства по типу фиксированной дистонии без болевого сопровождения. В течение 5 лет пациента беспокоит постоянное сведение пальцев правой кисти в кулак в покое, усиливающееся при выполнении любого моторного задания; боли в кисти нет. В возрасте 18 лет получил взрывную травму с контузией. С целью уменьшения сведения использует кожаную перчатку и самодельное устройство для разведения пальцев. Двигательная функция кисти сохранена, атрофии кисти нет, тонус в мышцах руки достаточный, рефлексы симметричные, чувствительность не нарушена. Походка, голос и речь не изменены. При письме наблюдается усиленное сжатие ручки (не писчий спазм); почерк ровный, разборчивый. Использует произвольные компенсаторные установки правой кисти (удержание предмета в супинаторном положении кисти) и пальцев (перекрещивание III и IV пальцев), уменьшающие проявления двигательного расстройства. От консультации психиатра и приема лекарств отказался.

Ключевые слова: психогенные двигательные расстройства; психогенная дистония; фиксированная дистония; конверсионное расстройство; соматоформное расстройство.

Контакты: Алия Иманалиевна Байдаулетова; baidaulet@mail.ru

Для ссылки: Байдаулетова АИ, Шавловская ОА. Случай психогенной дистонии кисти. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):62–67.

Psychogenic dystonia of the hand: A clinical case

*Baidauletova A.I.¹, Shavlovskaya O.A.²*¹«Neuroclinic» Medical Center, Almaty, Kazakhstan;²Research Department of Neurology, Research Center, O.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia¹260, Kabanbai batyra St., Almaty, Kazakhstan; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

The article describes a clinical case of psychogenic movement disorder appearing as fixed dystonia without pain. Over 5 years, a patient has had the right fingers being permanently clenched into a fist position at rest, which increased when fulfilling any motor task; carpal pain was absent. When he was 18 years old, the patient sustained a blast injury with concussion. A leather glove was used to reduce clenching and a makeshift device was applied to move the fingers apart. Motor function of the hand persisted; its atrophy was absent; muscle tone in the hand was sufficient; reflexes were symmetrical; sensitivity was not impaired. His gait, voice, speech were not changed. When writing, there was increased pencil grasp (not writer's cramp); his handwriting was smooth and legible. The patient uses the voluntary compensatory movements of the right hand (holding a thing with one hand in a supine position) and fingers (crossing the third finger over the fourth and conversely), which reduce the manifestations of movement disorder. He refused psychiatric examination and to take any medications.

Keywords: psychogenic movement disorders, psychogenic dystonia, fixed dystonia; conversion disorder; somatoform disorder.

Contact: Alia Imanalievna Baidauletova; baidaulet@mail.ru

For reference: Baidauletova AI, Shavlovskaya OA. Psychogenic dystonia of the hand: A clinical case. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(2):62–67.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-62-67>

Психогенные двигательные расстройства (ПДР) нередко маскируются под экстрапирамидные расстройства и могут принять форму любого органического двигательного нарушения [1–3]. ПДР часто встречаются в психиатрии и проявляются такими двигательными нарушениями, как тремор, дистония, миоклонус, изменения походки [4]. В структуре ПДР частота психогенного тремора составляет 52,5%, дистонии — 43,3%, миоклонуса — 28,3% [1], психогенного паркинсонизма — 7% [5]. Психогенная дистония — одно из наиболее трудно диагностируемых заболеваний этой группы [6]. Оно встречается у 2,1–2,9% пациентов, обращающихся к врачу по поводу дистонии [5].

Патология экстрапирамидной нервной системы представляет собой один из наиболее сложных разделов клинической неврологии, трактовка проявлений двигательной симптоматики нередко вызывает затруднения. Это связано с многообразием проявлений, индивидуальной изменчивостью и динамичностью экстрапирамидных расстройств, отсутствием четких клинических и параклинических критериев распознавания синдромов и определения их нозологической принадлежности, недостаточной изученностью вопросов этиологии и патогенеза [7]. Клинические проявления идиопатической дистонии характеризуются продолжительными мышечными сокращениями, приводящими к устой-

Дифференциально-диагностические критерии психогенной и идиопатической дистонии (цит. по [6] с сокращениями)

Психогенная дистония	Идиопатическая дистония
Начало с дистонии покоя	Начало с дистонии действия
Начало во взрослом возрасте с дистонии в ноге	При начале во взрослом возрасте — редкое вовлечение ноги
Часто фиксированный спазм	Мобильный спазм
Непостоянство дистонических движений во времени	Устойчивость во времени
Нет корригирующих жестов	Есть корригирующие жесты
Часто боль, усиливающаяся при прикосновении и пассивных движениях	Обычно протекает без боли (исключение — цервикальная дистония)
Отсутствие улучшения после сна	Нередко уменьшение после сна
Возможны другие ПДР	Возможны другие двигательные расстройства
Возможны другие психогенные неврологические симптомы	Дистония может наслаиваться на другие органические нарушения движений
Обычно внезапное начало	Нехарактерно внезапное начало
Ремиссии, спонтанные или при применении плацебо	Возможны спонтанные ремиссии при цервикальной дистонии
Отсутствует семейный анамнез	Нередко имеется семейный анамнез

чивым, повторяющимся искривляющим движениям и патологическим позам в пораженной области [8]. Диагностика проводится на основании анализа клинической картины, потому что дистония имеет специфические черты, которые можно оценить только при клиническом осмотре, рутинные же нейрофизиологические методы, как и методы нейровизуализации (магнитно-резонансная томография — МРТ), не могут быть использованы ни для диагностики, ни для классификации дистонии. Почти 90% случаев дистонии — это первичная (идиопатическая) дистония, которая проявляется только дистоническим гиперкинезом.

Клинические характеристики, патофизиология и лечение ПДР хорошо изучены и описаны. Диагноз ПДР основывается на клинической оценке двигательного феномена, детальном анализе анамнеза заболевания, наличии классических признаков, выявляемых при неврологическом осмотре [9]. Отличительная черта ПДР от экстрапирамидных расстройств — внезапное начало, присутствие несочетаемых симптомов, отвлекаемость и внушаемость пациента, присоединение новых симптомов, неэффективность лекарственной терапии (см. таблицу).

Единого мнения в отношении терминологии этих расстройств нет [10], некоторые авторы предпочитают использовать термин «функциональное», или «конверсионное (истерическое)» расстройство, другие, напротив, — «психогенное» [1, 11, 12], «соматоформное» [13]. Конверсионные (истерические) расстройства в практике как невролога, так и терапевта являются одной из актуальных проблем, поскольку нередко обуславливают ошибочную диагностику. Одним из самых частых истерических неврологических феноменов является парез. Как правило, истерические двигательные расстройства сопровождаются снижением мышечного тонуса, при этом отсутствуют асимметрия рефлексов и мышечная атрофия [14].

Наиболее часто зарубежными коллегами используется термин «функциональные/психогенные двигательные расстройства» [13, 15–17]. В МКБ-10 и последней обновленной версии ICD-10 (2016) [18] ПДР могут кодироваться в рубрике F 45.8 «Другие соматоформные расстройства», в DSM-V — в рубрике 300.81 «Соматоформное расстройство неуточненное» [19]. Согласно обсуждаемой в настоящее время версии ICD-11 [20], ПДР входят в рубрику 7B4Z «Расстройства телесных ощущений неуточненные (Bodily distress disorder, unspecified)», основным проявлением которых являются соматоформные расстройства. В итоге в DSM-V функциональные/психогенные двигательные расстройства включены в широкую категорию «функциональных неврологических симптомов расстройства» и удалены из категории «соматоформные расстройства» [15]. Таким образом, проблема ПДР существует, но пока так и не выработано единой терминологии [9, 21]. Представляем клиническое наблюдение ПДР в правой руке.

Пациент А. 46 лет, обратился с жалобами на медленное насильственное сгибание пальцев правой кисти в кулак в течение 30–40 с. Попытка удерживать небольшие плотные предметы, например клей-карандаш, сопровождается еще большим сведением кисти; не может удерживать пластиковый мягкий стаканчик, так как моментально раздавливает его из-за сведения пальцев кисти. Описывая проявления двигательного расстройства, пациент указывает, что ночью во сне кисть расслаблена, пальцы не сведены, но через 15–30 мин после пробуждения возникает спастическое сведение кисти (рис. 1). Кисть разгибается безболезненно, но с усилием. Все бытовые (ест, умывается и пр.), профессиональные (печатает) и другие действия пациент выполняет левой рукой. При необходимости он разжимает левой рукой пальцы правой кисти, а затем вкладывает в них какой-либо предмет. Связи между травмой, стрессом и развитием двигательного расстройства не наблюдает.



Рис. 1. Непроизвольное сгибание пальцев правой кисти в покое

Указанные симптомы появились 5 лет назад, в течение 2 лет до этого отмечал только напряжение в руке при письме. Напряжения в предплечье и плече не ощущает. За время болезни в качестве компенсаторных приспособлений и для отдыха кисти пациент использовал кожаные перчатки разной степени плотности и толщины, а также самодельное деревянное приспособление для разведения пальцев (рис. 2). Оттого, что ногти впииваются в ладонь, возникают болезненные ощущения, поэтому держит руку либо в деревянном приспособлении, либо надевает во время работы кожаную перчатку.

Из анамнеза известно, что в 18 лет, при прохождении военной службы в Афганистане, в результате разрыва бомбы внутри бронетранспортера получил тяжелейшую контузию, ожог правой руки, правой половины туловища, кожи лица и головы, рваную рану правой щеки. Примерно 1,5–2 ч находился без сознания, возможно, это был медикаментозный сон во время транспортировки в военный госпиталь. В госпитале провел 1 мес, после чего был демобилизован. Поступил в институт, окончил его с отличием.

При первичном осмотре (18.02.2015): на лице последствия ушной рваной раны. Эмоционально лабилен, в разговоре дружелюбен, проявляет интерес к собеседнику. Речь торопливая, громкая, дикция нечеткая. При разговоре жестикулирует левой рукой, правая (пораженная рука) «не участвует», при этом наблюдается приподнимание правого плеча. При ходьбе отмечаются элементы походки «на широкой базе» с размашистыми движениями рук и небольшим наклоном вперед.

Мимика оживлена, изредка наблюдается шмыганье носом, правая носогубная складка сглажена (последствия широкого длинного шрама вдоль носа — от верхней губы до уха глаза), подбородок несколько повернут вправо. Все мимические пробы выполняет удовлетворительно. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Зрачки равновеликие, отмечается невыраженный *arcus senilis*. Движения глазных яблок в полном объеме, легкий установочный нистагм при крайних отведениях, конвергенция не нарушена, глазные щели симметричны. Слух, глотание, фонация в норме. Кивательная мышца в покое визуально незначительно напряжена справа в области прикрепления к ключице, при пальпации с обеих сторон изменения мышеч-



Рис. 2. Самодельное устройство для разведения пальцев



Рис. 4. Компенсаторная поза в виде скрещивания III и IV пальцев



Рис. 3. Атрофии мышц кисти не наблюдается

ного тонуса не выявлено, ограничения движений в шее нет. Симптом Маринеску—Радовичи положителен справа. В позе Ромберга устойчив, координаторные пробы выполняет уверенно, тремора рук нет. Чувствительных нарушений на теле не выявлено.

Сухожильные рефлексы с руки и ног равновеликие, живые. Патологических кистевых и стопных знаков нет. Атрофии мышц конечностей нет (рис. 3). Мышечный тонус в верхних и нижних конечностях не изменен. Сила мышц кисти — 5 баллов. В пробах на оценку функции пальцев в мизинце правой кисти выявляется легкая слабость до 4,5 балла. Обращает на себя внимание, что если пациент скрещивает III–IV пальцы правой кисти, то ему чуть легче удерживать кисть в разогнутом состоянии (рис. 4). Активные движения рук сохранены в полном объеме, безболезненны (болезненных ощущений нет, ни спонтанных, ни при пальпации).

Важным этапом обследования больного с идиопатической дистонией, тем более психогенной, является видеозапись, позволяющая еще раз уточнить детали двигательного феномена [8]. В момент осмотра для углубленного клинико-неврологического анализа ПДР проведен ряд тестов.

Тест 1. Оценка двигательного феномена в кисти при выполнении моторного задания, длительность теста — 45 с. На момент удержания правой кисти (в состоянии покоя) на столе изолированно сгибается только дистальная фаланга указательного пальца, через несколько секунд сгибаются дистальные фаланги всех пальцев (рис. 5). Со слов пациента, «пальцы сгибаются сами по себе». Сгибание пальцев происходит в результате флексии только дистальных фаланг. При сгибании пальцев больной приподнимает кисть над столом, разводя пальцы веером, наблюдается феномен «затекивших пальцев» от оставшегося напряжения в кисти. Далее он пытается удерживать небольшие предметы (клей-карандаш), используя корректирующий жест (захват запястья правой кисти левой рукой), ослабляющий флексии пальцев. После чего сообщает, что имеется напряжение в области правого тенара, демонстрируя, что рука находится в «скрюченной» положении по типу «когтистой лапы» (рис. 6). При этом пациент может самостоятельно сгибать и разгибать пальцы кисти.



Рис. 5. Непроизвольное подгибание дистальных фаланг пальцев правой кисти



Рис. 8. Свободное удержание пластикового стаканчика левой рукой

Тест 2. Удержание мягкого пластикового стаканчика, длительность теста — 1 мин 30 с. В момент передачи стаканчика правая кисть приобретает форму «когтистой лапы». В течение 10–15 с пациент перебирает пальцами удерживаемый стаканчик, то сгибая, то разгибая их. После чего периодически отводит локоть правой руки в сторону, удерживая предплечье ровно. На 30-й секунде теста происходит «непроизвольное» сжатие стаканчика, и пациент удерживает его в сжатом состоянии около 5 с (рис. 7). Через несколько секунд он расслабляет пальцы и свободно удерживает стаканчик. Затем вновь происходит уже усиленное «непроизвольное» сжатие стаканчика. В течение всего теста наблюдается то расслабление, то чрезмерное сжатие кисти. Также в процессе тестирования отмечается влияние корректирующего жеста в виде касания левой рукой запястья правой кисти. При удержании стаканчика левой кистью изменения тонауса нет (рис. 8), при этом правую кисть пациент разгибает и свободно ее встряхивает. Кроме того, при удержании стаканчика в руке, находящейся в состоянии супинации (ладонью вверх), не наблюдается ни сги-



Рис. 6. Непроизвольное формирование «когтистой лапы»



Рис. 9. Свободное удержание пластикового стаканчика в правой кисти при супинации руки



Рис. 11. Выпрямление пальцев правой кисти левой рукой при письме



Рис. 7. Усиленное сжатие пластикового стаканчика при удержании в правой кисти



Рис. 10. Письмо сжатой в кулак кистью с использованием корректирующего жеста

бания пальцев, ни усиленного сжатия стаканчика (рис. 9).

Тест 3. Акт письма шариковой ручкой, длительность теста — 1 мин. В момент начала акта письма пациент сразу удерживает руку в неестественном положении, сильно подгибая большой и указательный пальцы и используя корректирующий жест в виде касания-подталкивания пишущей руки или усиленного прижимания листа бумаги левой рукой (рис. 10). Через 15 с после начала письма появляется необходимость сделать перерыв, встряхнуть кисть. Как только пациент кладет руку на стол, в течение нескольких секунд формируется «когтистая лапа».левой рукой пациент прижимает правую кисть к столу и удерживает ее в таком положении, чтобы разогнуть (рис. 11). При этом он может приподнять кисть над столом и удержать ее в согнутом положении, затем вновь продолжает писать. Пациент сообщает, что больше 2 мин писать не может, устает кисть, ее надо распрямить и встряхнуть. Почерк пациента ровный, разборчивый, петли букв хорошо сформированы. Рисование фигур, цифр не нарушено: пациент может свободно (без напряжения в кисти)

нарисовать мелкие фигуры (круг, квадрат, треугольник) сразу после написания текста.

При электронейромиографии (ЭНМГ; 06.09.2014) скорость проведения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам лучевого, локтевого и срединного нервов правой верхней конечности не нарушена. При МРТ головного мозга (16.06.2014) в 1,5 Тл режиме очаговая патология, признаки дисциркуляторной энцефалопатии не выявляются. При МРТ шейного отдела патологии также не отмечено: лордоз сохранен, протрузий нет, спинной мозг без повреждений. Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови на печеночные и почечные пробы, уровень глюкозы крови и холестерина без отклонений от нормы.

От дополнительных консультаций специалистов (психиатра) пациент в категорической форме отказался без объяснения причин. От назначения лекарственных препаратов также отказался.

Повторный осмотр (12.01.2016): характер жалоб прежний. Отрицательной динамики в неврологическом статусе не выявлено. В настоящее время занимает руководящую должность в учреждении.

Обсуждение. ПДР являются результатом психического, а не неврологического расстройства [11]. Категория недифференцированного соматоформного расстройства, о котором идет речь в данном наблюдении, используется в случаях, когда симптомы носят длительный нестойкий множественный характер, однако полная клиническая картина соматизированного расстройства не формируется [19]. В первую очередь в клинической картине ПДР у пациента имеется ряд особенностей, которые вносят дополнительные трудности в распознавание и трактовку проявлений данного страдания [22]. Психогенная дистония подразумевает наличие у пациента психогенных обстоятельств и характерных личностных расстройств, в то время как на практике истерические синдромы развиваются лишь у 20% больных с истерической личностью [14], а при тестировании таких пациентов в большинстве случаев отсутствуют различия в результатах психологических тестов [23]. Как правило, истерические двигательные расстройства сопровождаются снижением мышечного тонуса, отсутствием асимметрии рефлексов, отсутствием мышечной атрофии. Один из самых частых истерических неврологических феноменов — парезы. По сути этот своеобразный псевдопарез можно рассматривать как «локальный акинез», или паралич, движения, а не мышцы или группы мышц [14].

В зарубежной литературе используется термин «фиксированная дистония» [24], которая может включать проявления комплексного регионарного болевого синдрома (КРБС) и психогенной дистонии [25]. Нередко «фиксированная болезненная дистония кисти» упоминается в контексте с травмой (легкой степени у женщин [26]), повреждением «пораженной области» [27] и, как правило, сопряжена с развитием КРБС [24]. По данным ряда исследований, фиксированная дистония правой кисти чаще встречается у женщин (51 [28] — 85% [25] случаев), при этом более 50% этих больных имеют нервно-психическое расстройство. Фиксированная дистония кисти отмечается в 68% случаев. Наиболее часто аномальная установка кисти представлена сгибанием пальцев в межфаланговых или метакarpально-фаланговых суставах. В формировании фиксации чаще участвуют IV и V, нежели II и III пальцы кисти; большой палец вовле-

чен в наименьшей степени или вообще не участвует [27]. Улучшения состояния удается добиться менее чем у 25% пациентов, ремиссии основных симптомов — только у 6%, в 1/3 случаев наблюдается прогрессирование заболевания [25].

Представленный клинический случай является сложным с точки зрения не только трактовки проявлений двигательного феномена, но и глубины погружения пациента в собственную проблему. Пациент использует жесты-антагонисты, которые, согласно новой классификации (2013) «Общества по изучению двигательных расстройств» (*Movement Disorder Society's*) [29, 30], принято считать характерным признаком дистонии. Ни в анамнезе, ни в жалобах пациента не удалось выявить характерных для истерического расстройства симптомов (другие пароксизмальные состояния, нарушения голоса и речи [31], полиморфные психологические расстройства, множественные соматические жалобы, боль в пораженной конечности при пассивных движениях). Однако имеются другие типичные для психогенной дистонии особенности: внезапное начало с дистонией покоя, фиксированный спазм мышц, отсутствие характерной динамичности двигательного рисунка [2, 25, 27, 32, 33]. В данном случае наблюдается отрицательная диссоциация между предъявляемыми жалобами и клиническими проявлениями — единственной жалобой является моторный дефицит в правой кисти (непроизвольное сжимание в кулак), при этом в момент осмотра пациент демонстрирует ряд особенностей в проявлении этого феномена. Например, драматическое сведение пальцев кисти по типу «когтистой лапы». Другой двигательный феномен отмечается в момент письма — это элементы фокальной дистонии кисти (писчий спазм). У всех пациентов с идиопатическим писчим спазмом имеется некий ритуал-подготовка перед началом письма, характерная дистоническая поза кисти и пальцев, динамичность двигательного рисунка, изменение характерных черт почерка, которые могли сформироваться за время болезни. У нашего пациента отсутствуют характерные для писчего спазма проявления и этапность формирования дистонии [8].

Пациентом «разработана» целая система мероприятий, уменьшающих «непроизвольное» сжатие кисти в кулак (кожаные перчатки и самодельное устройство для разведения пальцев; удержание скрещенными III и IV пальцев и вычурное положение руки в положении супинации при удержании предмета). Каждый из этих феноменов крайне неудобен с точки зрения исполнения и удержания в таком положении. При наличии таких двигательных изменений в руке, существенно нарушающих жизнедеятельность, пациент отказывается от консультации психиатра и лечения. Отметим, что в неврологическом статусе при наличии демонстрируемых вынужденных «непроизвольных» поз кисти не отмечается какого-либо (по спастическому или пластическому типу) повышения мышечного тонуса в кисти и руке; нет асимметрии сухожильных рефлексов; отсутствует атрофия мышц кисти и предплечья; нет клинических признаков болевого синдрома или указаний на него в анамнезе. При ЭНМГ периферических нервов правой руки также не выявлено отклонений (хотя проведение ЭНМГ при психогенной дистонии нецелесообразно) [34].

Таким образом, наше клиническое наблюдение демонстрирует ПДР по типу фиксированной дистонии без болевого сопровождения.

1. Baizabal-Carvallo JF, Fekete R. Recognizing uncommon presentations of psychogenic (functional) movement disorders. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2015 Jan 21;5:279. doi: 10.7916/D8VM4B13. eCollection 2015.
2. Штульман ДР, Голубев ВЛ, Дюкова ГМ и др. Психогенная дистония. Неврологический журнал. 1997;(3):34-8. [Shtul'man DR, Golubev VL, Dyukova GM, et al. Psychogenic dystonia. *Nevrologicheskii zhurnal*. 1997;(3):34-8. (In Russ.)].
3. Дюкова ГМ, Голубев ВЛ. Психогенные двигательные расстройства в историческом аспекте. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройства движений. 2012;(1):21-7. [Dyukova GM, Golubev VL. Psychogenic movement disorders in historical perspective. *Byulleten' Natsional'nogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstroistva dvizhenii*. 2012;(1):21-7. (In Russ.)].
4. Hidasi Z, Salacz P, Csibri E. Movement disorders is psychiatric diseases. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2014 Dec; 16(4):205-11.
5. Factor SA, Podskalny GD, Molho ES. Psychogenic movement disorders: frequency, clinical profile, and characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Oct;59(4):406-12.
6. Lang AE. Psychogenic dystonia: a review of 18 cases. *Can J Neurol Sci*. 1995 May;22(2):136-43.
7. Шток ВН, Иванова-Смоленская ИА, Левин ОС, редакторы. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Москва: МЕДпресс-информ; 2002. 235 с. [Shtok VN, Ivanova-Smolenskaya IA, Levin OS, editors. *Ekstrapiramidnye rasstroistva. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu* [Extrapyramidal disorders. Guide to diagnosis and treatment]. Moscow: MEDpress-inform; 2002. 235 p.]
8. Шавловская ОА. Писчий спазм: клиника, диагностика, лечение. Дисс. докт. мед. наук. Москва; 2011. 349 с. [Shavlovskaya OA. Writer's cramp: clinical features, diagnosis, treatment. Diss. doct. med. sci. Moscow; 2011. 349 p.]
9. Jankovic J. «Psychogenic» versus «functional» movement disorders? That is the question. *Mov Disord*. 2014 Nov;29(13):1697-8. doi: 10.1002/mds.26040. Epub 2014 Sep 24.
10. La Faver K, Hallett M. Functional or psychogenic: what's the better name? *Mov Disord*. 2014 Nov;29(13):1698-9. doi: 10.1002/mds.26035. Epub 2014 Sep 21.
11. Cras P, Crosiers D. Psychogenic movement disorders. *Tijdschr Psychiatr*. 2015;57(2):104-8.
12. Thenganatt MA, Jankovic J. Psychogenic movement disorders. *Neurol Clin*. 2015 Feb;33(1):205-24. doi: 10.1016/j.ncl.2014.09.013.
13. Edwards MJ, Stone J, Lang AE. Functional/psychogenic movement disorders: Do we know what they are? *Mov Disord*. 2014 Nov;29(13):1696-7; discussion 1699-701. doi: 10.1002/mds.26039. Epub 2014 Oct 6.
14. Дюкова ГД. Конверсионные и соматоформные расстройства в общей медицинской практике. Медицинский совет. 2013;(2):50-8. [Dyukova GD. Conversion and somatoform disorders in general medical practice. *Meditinskii sovet*. 2013;(2):50-8. (In Russ.)].
15. Dallocchio C, Marangi A, Tinazzi M. Functional or psychogenic movement disorders: an endless enigmatic tale. *Front Neurol*. 2015 Feb 27;6:37. doi: 10.3389/fneur.2015.00037. eCollection 2015.
16. Edwards MJ, Stone J, Lang AE. From psychogenic movement disorder to functional movement disorder: it's time to change the name. *Mov Disord*. 2014 Jun;29(7):849-52. doi: 10.1002/mds.25562. Epub 2013 Jul 10.
17. Espay AJ, Lang AE. Phenotype-specific diagnosis of functional (psychogenic) movement disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Jun;15(6):32. doi: 10.1007/s11910-015-0556-y.
18. ICD-10 Version:2016 <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/V>
19. Пережогин ЛО. Соматоформные расстройства. Диагностика, лечение, профилактика. Клинические рекомендации. Москва; 2015. 22 с. [Perezhogin LO. *Somatoformnye rasstroistva. Diagnostika, lechenie, profilaktika. Klinicheskie rekomendatsii* [Somatoform disorders. Diagnosis, treatment, prevention. Clinical guidelines]. Moscow; 2015. 22 p.]
20. ICD-11 Beta Draft – Joint Linearization for Mortality and Morbidity Statistics <http://id.who.int/icd/entity/334423054>
21. Fahn S, Olanow CW. «Psychogenic movement disorders»: They are what they are. *Mov Disord*. 2014 Jun;29(7):853-6. doi: 10.1002/mds.25899. Epub 2014 May 5.
22. Hallett M. Functional (psychogenic) movement disorders – Clinical presentations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22 Suppl 1:S149-52. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.08.036. Epub 2015 Sep 3.
23. Van der Hoeven RM, Broersma M, Pijnenborg GH, et al. Functional (psychogenic) movement disorders associated with normal scores in psychological questionnaires: A case control study. *J Psychosom Res*. 2015 Sep;79(3):190-4. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.06.002. Epub 2015 Jun 14.
24. Hawley JS, Weiner WJ. Psychogenic dystonia and peripheral trauma. *Neurology*. 2011 Aug 2;77(5):496-502. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182287aaf.
25. Ibrahim NM, Martino D, van de Warrenburg BP, et al. The prognosis of fixed dystonia: a follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Sep;15(8):592-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.02.010. Epub 2009 May 12.
26. Katschnig P, Edwards MJ, Schwingenschuh P, et al. Mental rotation of body parts and sensory temporal discrimination in fixed dystonia. *Mov Disord*. 2010 Jun 15;25(8):1061-7. doi: 10.1002/mds.23047.
27. Schrag A, Trimble M, Quinn N, et al. The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. *Mov Disord*. 2008 Apr 15;23(5):646-52. doi: 10.1002/mds.21801.
28. Kamble NL, Pal PK. Electrophysiological evaluation of psychogenic movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22 Suppl 1:S153-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.016. Epub 2015 Sep 9.
29. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013 Jun 15;28(7):863-73. doi: 10.1002/mds.25475. Epub 2013 May 6.
30. Broussolle E, Laurencin C, Bernard E, et al. Early illustrations of geste antagoniste in cervical and generalized dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2015 Sep 21;5:332. doi: 10.7916/D8KD1X74. eCollection 2015.
31. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Speech and voice disorders in patients with psychogenic movement disorders. *J Neurol*. 2015 Nov;262(11):2420-4. doi: 10.1007/s00415-015-7856-7. Epub 2015 Jul 21.
32. Hinson VK, Cubo E, Comella CL, et al. Rating scale for psychogenic movement disorders: scale development and clinimetric testing. *Mov Disord*. 2005 Dec;20(12):1592-7.
33. Honing ML, Kon M. Dysfunctional postures of the hand as part of a conversion reaction. *J Hand Surg Br*. 1996 Apr;21(2):271-5.
34. Kamble N, Prashantha DK, Jha M, et al. Gender and age determinants of psychogenic movement disorders: a clinical profile of 73 patients. *Can J Neurol Sci*. 2016 Mar;43(2):268-77. doi: 10.1017/cjn.2015.365. Epub 2016 Jan 13.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Мокина Т.В.^{1,3}, Павлов Ю.И.², Залялова З.А.^{4,5}

¹БУ «Больница скорой медицинской помощи», Чебоксары, Чувашия; ²БУ «Республиканская клиническая больница», Чебоксары, Чувашия; ³кафедра психиатрии, медицинской психологии и неврологии ГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Минздрава России, Чебоксары, Чувашия; ⁴кафедры неврологии и реабилитации ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Республика Татарстан; ⁵Республиканский клиничко-диагностический Центр экстрапиримидной патологии и ботулинотерапии, Казань, Республика Татарстан

¹428015, Чебоксары, Московский проспект, 47; ²428015, Чебоксары, Московский проспект, 9; ³428015, Чебоксары, Московский проспект, 15; ⁴420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁵420061, Казань, ул. Н.Ершова, 65

Возможности применения компьютерной томографии в лечении комплексной цервикальной дистонии ботулиническим токсином типа А

Представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее возможности применения компьютерной томографии (КТ) в диагностике и лечении комплексной цервикальной дистонии (ЦД) ботулотоксином типа А (БТА). Неудовлетворительный результат лечения пациента на начальном этапе объясняется тем, что патологически активные глубокие мышцы шеи были недоступны для инъекции. Стандартный клинический осмотр в большинстве случаев не позволяет определить сочетание капут- и коллис-вариантов ЦД, что имело место у нашего пациента. При объективном осмотре выявлено смещение гортани влево относительно *incisura thyroidea superior*, что характерно для ротационного левостороннего капут-варианта ЦД, однако при КТ обнаружена комплексная ЦД (сочетание тортиколлеса и тортикапута влево). Проведение КТ шейного отдела позвоночника позволило визуализировать не только поверхностные, но и глубокие дистоничные мышцы шеи, уточнить схему ботулинотерапии, оценить разницу объемов здоровой и дистоничной нижней косой мышцы головы с последующим введением в нее ботулотоксина.

Даны оценка эффективности и безопасности терапии БТА при данной патологии, а также практические рекомендации по использованию КТ в диагностике и лечении комплексной ЦД.

Ключевые слова: комплексная цервикальная дистония; компьютерная томография; нижняя косая мышца головы; ботулинический токсин типа А.

Контакты: Татьяна Владимировна Мокина; tv_mokina@mail.ru

Для ссылки: Мокина ТВ, Павлов ЮИ, Залялова ЗА. Возможности компьютерной томографии в лечении комплексной цервикальной дистонии ботулиническим токсином типа А. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):68–73.

Possibilities of using computed tomography to treat mixed cervical dystonia with botulinum toxin type A

Mokina T.V.^{1,3}, Pavlov Yu.I.², Zalyalova Z.A.^{4,5}

¹Medical Emergency Care Hospital, Cheboksary, Chuvashia;

²Republican Clinical Hospital, Cheboksary, Chuvashia;

³Department of Psychiatry, Medical Psychology, and Neurology, I.N. Ulyanov Chuvash State University, Ministry of Health of Russia, Cheboksary, Chuvashia;

⁴Department of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Republic of Tatarstan;

⁵Republican Clinical Diagnostic Center for Extrapyramidal Pathology and Botulinum Toxin Therapy, Kazan, Republic of Tatarstan

¹47, Moskovsky Prospect, Cheboksary 428015; ²9, Moskovsky Prospect, Cheboksary 428015; ³15, Moskovsky Prospect, Cheboksary 428015;

⁴49, Butlerov St., Kazan 420012; ⁵65, N. Ershov St., Kazan 420061

The paper describes a clinical case demonstrating the possibilities of using computed tomography (CT) in the diagnosis and treatment of botulinum toxin type A (BTA) treatment of mixed cervical dystonia (CD). The poor result of initial treatment is due to the fact that the abnormally active deep muscles of the neck were beyond the reach of injection. Routine clinical examination cannot identify a concurrence of the caput and collis types of CD in most cases, which occurred in our patient. Objective examination revealed displacement of the larynx to the left from the *incisura thyroidea superior*, which was characteristic of the left-sided rotational caput type of CD; however, CT detected mixed CD (a concurrence of torticollis and torticaput in the left). Cervical spine CT could visualize not only the superficial, but also deep dystonic muscles of the neck, specify a botulinum toxin therapy regimen, and estimate a difference in the volumes of the normal or dystonic inferior oblique muscle of the head with further intramuscular administration of botulinum toxin.

The evaluation of the efficiency and safety of BTA therapy for this disease, as well as practical guidelines for the use of CT in the diagnosis and treatment of mixed CD are given.

Keywords: mixed cervical dystonia; computed tomography; m. Obliquus capitis inferior; botulinum toxin type A.

Contact: Tatiana Vladimirovna Mokina; tv_mokina@mail.ru

For reference: Mokina TV, Pavlov YuI, Zalyalova ZA. Possibilities of using computed tomography to treat mixed cervical dystonia with botulinum toxin type A. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(2):68–73.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-68-73>

Цервикальная дистония (ЦД), или спастическая кривошея, — хроническое заболевание ЦНС, характеризующееся клоническими или тоническими спазмами мышц шеи, в результате чего возникает постоянное или периодическое отклонение шеи и головы. ЦД является наиболее частым вариантом фокальной дистонии у взрослых [1–6].

Ранее классификация ЦД включала четыре клинических варианта: латеро-, антеро-, ретро- и тортиколлис. В 2009 г. Г. Райхель (клиника Парацельса, Цвиккау, Германия) дополнил и детализировал существующую классификацию, которая теперь включает 11 клинических вариантов ЦД: 4 коллис-типа, 4 капут-типа и 3 шифта, а при их сочетании наблюдается комплексная ЦД [7].

Нередко ЦД ассоциирована с тревогой, депрессией и осложняется мышечно-тоническим, корешковым болевым синдромом, плексопатией, деформацией шейного отдела позвоночника (ШОП) с развитием дисфагии и даже миелопатии, что ухудшает качество жизни пациентов и приводит к потере трудоспособности [8].

При ЦД инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) в стандартные поверхностные мышцы, такие как *m. sternocleidomastoideus*, *m. splenius capitis*, *m. levator scapulae*, *m. trapezius* and *scalene complex*, у большинства пациентов достаточно эффективны и не требуют применения вспомогательных средств. Несмотря на строго определенные схемы лечения ЦД, у 40% пациентов наблюдаются неудовлетворительные результаты, которые могут быть связаны с неверным выбором мышц, неточным подбором доз БТА, что особенно актуально при комплексной ЦД.

Ранее при стойкой резистентности к системной и локальной фармакотерапии прибегали к нейрохирургическим методам лечения ЦД. Хирургическое лечение сопряжено с высоким риском функциональных и структурных нарушений, часто эффективно только при повторных вмешательствах, носит временный характер и не избавляет пациента от ЦД [9]. Кроме того, нейрохирургические методы лечения ЦД являются дорогостоящими, в связи с чем не находят широкого применения в России [10].

При некоторых клинических вариантах ЦД, помимо терапии поверхностных мышц, требуется выполнение инъекций БТА в глубокие мышцы шеи, которые необходимо проводить под контролем электронейромиографии (ЭНМГ), ультразвукового исследования (УЗИ), фиброгастроуденоскопии (ФГДС) и компьютерной томографии (КТ).

КТ является наиболее информативной в лечении пациентов с ЦД. Анализ КТ-сканов позволяет по взаимному расположению шейных позвонков определить клинический вариант ЦД, наиболее эффективно распределить дозу БТА между патологически активными мышцами и безопасно провести терапию нижней косой мышцей головы. Нейровизуализация позволяет также оценить морфологическое состояние мышцы (склерозирование, петрификация, опухолевое поражение и др.). Пациентам с ЦД БТА

вводится под КТ-контролем в единственную мышцу — нижнюю косую мышцу головы, так как она не пальпируется и не определяется ни при УЗИ, ни при ЭНМГ. Эту мышцу можно хорошо рассмотреть и оценить только на КТ-срезах, что связано с ее глубоким залеганием. Магнитно-резонансная томография (МРТ) также позволяет оценить размер и глубину залегания мышц шеи, однако не подходит для проведения терапии у пациентов с ЦД из-за ферромагнетических свойств иглы, артефактов при выполнении инъекции и длительности выполнения процедуры. Максимально вводимая доза БТА 100 ЕД для данной мышцы составляет 25 ЕД. На сегодняшний день показаниями для проведения КТ являются следующие клинические варианты ЦД: латерокапут, тортикапут, ретрокапут и сагиттальный шифт [7, 11].

Возможности применения КТ в лечении комплексной ЦД БТА демонстрирует наше клиническое наблюдение.

Больной И., 53 лет (на момент появления симптомов заболевания), житель Чувашии. Болен с мая 2010 г., когда впервые появились насильственный болезненный поворот головы и шеи влево, горизонтальное дрожание головы, невозможность поворота головы вправо без применения корригирующих жестов. В качестве характерного корригирующего жеста применял прикосновение к подбородку правой рукой, что приводило к кратковременному уменьшению патологической установки головы и шеи с поворотом влево. Перечисленные симптомы вначале легко преодолевались, проявляясь лишь при физической и эмоциональной нагрузке, уменьшались в утреннее время, но постепенно начали затруднять повседневную деятельность. Пациент наблюдался у невролога по месту жительства с диагнозом «остеохондроз ШОП». На фоне амбулаторного лечения, включавшего мышечные релаксанты центрального действия (баклофен), антихолинэргические препараты (акинетон), бензодиазепины (клоназепам) с наращиванием доз, а также нестероидные противовоспалительные препараты, витамин- и физиотерапию, отмечено быстрое прогрессирование заболевания. К моменту обращения в клинику в сентябре 2010 г. поворот головы и шеи влево стал фиксированным.

При объективном осмотре выявлены: насильственный поворот головы и шеи влево, невозможность поворота головы вправо, тоническое напряжение и гипертрофия правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы, левой трапецевидной и левой ременной мышц головы, а также левой мышцы, поднимающей лопатку, ремитирующий дистонический горизонтальный тремор головы. На рис. 1 показано смещение метки влево, расположенной на *incisura jugularis*, относительно метки, расположенной на *incisura thyroidea superior*, что характерно для тортиколлиса влево. Оценка по шкале TWISTRS — 75 баллов.

В ходе исследования исключен вторичный генез ЦД. По данным МРТ головного мозга патологических изменений не выявлено. При электроэнцефалографии пароксизмальной и эпилептической активности не отмечено. Семейный анамнез по данному заболеванию не отягощен.



Рис. 1. Пациент И., 53 лет, латероколлиз до инъекции БТА. *Incisura thyroidea superior* (1) и *incisura jugularis* (2) повернуты друг относительно друга

Установлен клинический диагноз: первичная фокальная мышечная ЦД с наличием тортиколлиса влево, ассоциированная с горизонтальным тремором головы, осложненная умеренным болевым синдромом, III степени тяжести.

Учитывая низкую эффективность терапии на амбулаторном этапе, рекомендовано введение БТА в вовлеченные в патологический процесс мышцы шеи для улучшения произвольных движений головы вправо, уменьшения тремора и болевого синдрома.

В октябре впервые проведен курс ботулинотерапии в поверхностные мышцы шеи по протоколу лечения тортиколлиса (табл. 1) [12]. На 14-й день после введения БТА отмечалось улучшение состояния в виде уменьшения болевого синдрома и тремора головы. Поворот головы и шеи влево сохранялся, активные движения в ШОП вправо стали возможны при применении корригирующих жестов. Оценка по шкале TWISTRS — 43 балла.

Последующие курсы терапии с увеличением дозы БТА (на протяжении 3 лет проведено 7 курсов с интервалом в 4,5 мес) в поверхностные мышцы ШОП по стандартному протоколу тортиколлиса влево желаемого результата не дали. Принято решение о проведении ботулинотерапии под КТ-контролем.

На серии КТ ШОП выявлены: снижение высоты межпозвоночных дисков C_{IV-V} , C_{V-VI} , C_{VI-VII} ; остеофиты по передним отделам тел позвонков, массивные клювовидные остеофиты по передним отделам тел C_V , C_{VI} , C_{VII} с компримированием пищевода; небольшие задние остеофиты тел C_{VI} , C_{VII} ; хрящевые узлы по нижней замыкательной пластинке тела C_{VI} ; правосторонний сколиоз шейного отдела позвоночника; поворот головы, C_I , C_{II} влево; симметричное положение боковых масс C_I относительно тела C_{II} ; субхондральный остеосклероз замыкательных пластинок; отсутствие выпячивания межпозвоночных дисков в позвоночный канал; остеофиты, сужение суставных щелей унковертебральных суставов с сужением межпозвоночных отверстий на уровне C_{VI-VII} с обе-

Таблица 1. Схема инъекций (октябрь 2010 г.)

Мышца	Доза БТА ¹ , ЕД
Левая трапециевидная	60
Левая ременная головы	100
Правая грудино-ключично-сосцевидная	40
Всего	200

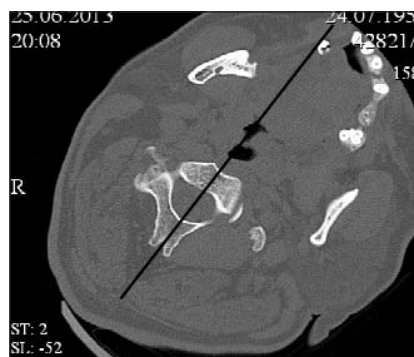


Рис. 3. КТ ШОП, выполненная в кс-стном окне на уровне axis у пациента И. C_I расположен в одном направлении с C_I , но с меньшим углом поворота влево, чем C_I (поворот влево)



Рис. 2. КТ ШОП, выполненная в кс-стном окне на уровне atlas у пациента И. C_I расположен в одном направлении с черепом (поворот влево)



Рис. 4. КТ ШОП, выполненная в кс-стном окне на уровне C_{VII} у пациента И. Наблюдается поворот C_{II} и C_{VII} относительно друг друга

их сторон; увеличение правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы, левой нижней косой и левой ременной мышц головы, левой мышцы, поднимающей лопатку; остеофиты, сужение суставных щелей атлантоосевого и межпозвоночных суставов.

Заключение: КТ-признаки выраженных дегенеративно-дистрофических изменений ШОП (остеохондроз, спондилоартроз, деформирующий спондилез, грыжа Шморля C_{VI} , артроз сустава Крювелье, унковертебральных суставов).

КТ шеи у нашего пациента позволила уточнить форму ЦД. Известно, что для тортикапута характерны поворот позвонков C_I и C_{II} относительно друг друга и одно направление C_{II} и C_{VII} ; для тортиколлиса — одно направление для C_I и C_{II} и поворот C_{II} относительно C_{VII} [7, 11].

Как показано на рис. 2–4, у пациента наблюдается поворот позвонков относительно друг друга на уровне как C_I и C_{II} , так и C_{II} и C_{VII} , что свидетельствует о сочетании тортиколлиса и тортикапута влево.

Таким образом, помимо тортиколлиса влево, выявленно-го при объективном осмотре, КТ шеи позволила визуализировать тортикапут влево, а также латероколлиз влево (рис. 5), сочетание которых расценено как комплексная ЦД.

На основании данных КТ поставлен клинический диагноз: первичная фокальная комплексная мышечная ЦД с наличием грубого тортикапута влево, грубого тортиколлиса влево, умеренного латероколлиса влево, ассоциированная с тремором головы, осложненная умеренным болевым синдромом, остеохонд-

¹Ксеомин, Merz Pharmaceuticals GmbH, Германия.

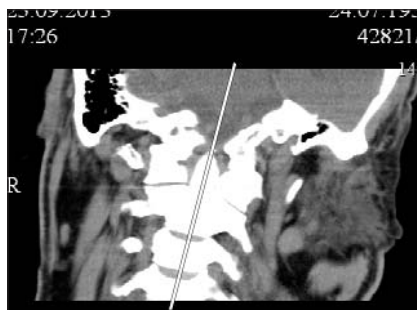


Рис. 5. КТ ШОП во фронтальной проекции, выполненная у пациента И. Продольные оси головы и шеи составляют одну линию

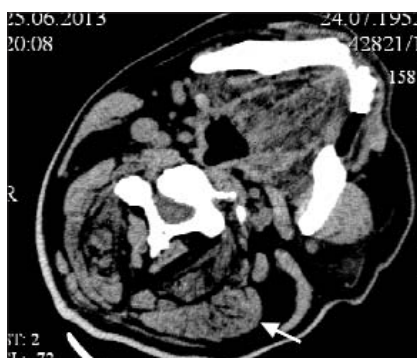


Рис. 6. КТ ШОП, выполненная у пациента И. Увеличение левой ременной мышцы головы (стрелка)

розом и спондилоартрозом ШОП, грыжей Шморля C_{VI} , артрозом унковертебральных суставов и сустава Крюгеля, деформирующим спондилезом шейного отдела позвоночника с развитием умеренной дисфагии, III степени тяжести.

КТ шеи дала возможность определить дистоничные мышцы и эффективно распределить между ними дозу БТА. Дистоничные мышцы при клинических вариантах ЦД представлены в табл. 2 в порядке их вовлеченности в патологический процесс [7].

Значительная гипертрофия левой нижней косой и левой ременной мышц головы, левой мышцы, поднимающей лопатку, правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы была выявлена у нашего пациента при проведении КТ шеи (рис. 6–9). Следовательно, протокол лечения различных вариантов ЦД может быть скорректирован у конкретного пациента с учетом данных КТ.

Измерение диаметра и объема обеих нижних косых мышц головы важно для выявления дистоничной мышцы. У пациента правая (здоровая) мышца имела диаметр 17 мм, объем 18,5 см³; левая (дистоничная) мышца — диаметр 21 мм, объем 19,8 см³ (см. рис. 8–9). Разница объемов дистоничной и здоровой мышц являлась достоверной и составила 1,3 см³ (>1,013 см³).

Таблица 2. Дистоничные мышцы при клинических вариантах ЦД

Тортикапут	Тортиколис	Латерокапут
1. m. Trapezius pars descendens 2. m. Splenius capitis 3. m. Obliquus capitis inferior 4. m. Semispinalis capitis 5. m. Sternocleidomastoideus 6. m. Longissimus capitis 7. m. Levator scapulae 8. m. Splenius cervicis	1. m. Semispinalis cervicis 2. m. Levator scapulae 3. m. Longissimus cervicis 4. m. Rhomboideus minor	1. m. Sternocleidomastoideus 2. m. Trapezius pars descendens 3. m. Splenius cervicis 4. m. Semispinalis capitis 5. m. Obliquus capitis inferior 6. m. Longissimus capitis 7. m. Splenius capitis 8. m. Levator scapulae

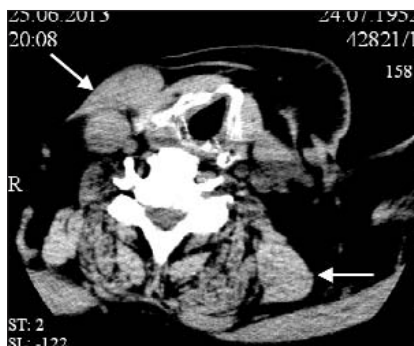


Рис. 7. КТ ШОП, выполненная у пациента И. Увеличение левой мышцы, поднимающей лопатку, и правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы (стрелки)

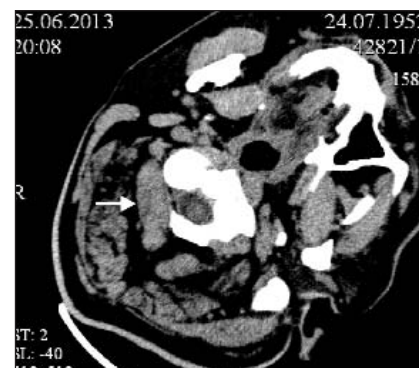


Рис. 8. КТ ШОП, выполненная на уровне правой нижней косой мышцы головы диаметром 17 мм (стрелка) у пациента И.

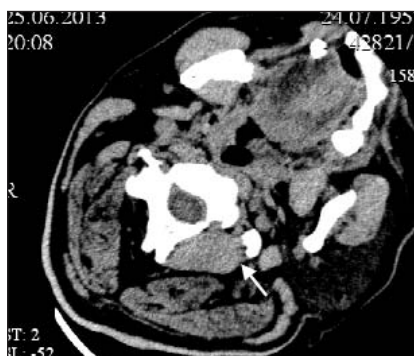


Рис. 9. КТ ШОП, выполненная на уровне левой нижней косой мышцы головы у пациента И. Мышца увеличена в диаметре до 21 мм и имеет выпуклые контуры (стрелка)

Таким образом, проведение КТ шеи способствует правильному выбору дистоничных мышц с последующим эффективным распределением доз БТА.

Инъекция в левую нижнюю косую мышцу головы ввиду глубины ее залегания была проведена под контролем КТ.

Схема инъекции с учетом данных КТ представлена в табл. 3.

Эффект после первого введения БТА в левую нижнюю косую мышцу головы в виде поворота головы вправо отмечен сразу после инъекции (рис. 10).

Через 2 нед больной смог самостоятельно держать голову по средней линии, регрессировали боль и тремор головы, значительно улучшились повседневная активность и качество жизни.

КТ шеи позволила выявить у больного сопутствующую патологию позвоночника и уточнить причину дисфагии. Дисфагия — самый частый побочный эффект, который наблюдается у пациентов с ЦД при инъекциях БТА в мышцы шеи, в большинстве случаев он связан с избыточной диффузией препарата в соседние глотательные мышцы. В данном случае дисфагия не была побочным эффектом ботулинотерапии, а обусловлена наличием массивных остеофитов, компримирующих пищевод, которые выявлены так же при КТ исследовании (рис. 11).

Таблица 3. Схема инъекций (июнь 2013 г.)

Мышца	Доза БТА ² , ЕД
Левая ременная головы	100
Левая нижняя косая головы	25
Левая, поднимающая лопатку	100
Правая грудино-ключично-сосцевидная	40
Левая трапецевидная	35
Всего	300



Рис. 11. КТ ШОП, выполненная в сагиттальной проекции у пациента И. По передним отделам тел С₅–С₇ наблюдаются массивные остеофиты (стрелка), которые частично сдавливают пищевод

Проведение КТ шеи позволило достичь целей ботулинотерапии у пациента с комплексной ЦД. С июня 2013 по май 2016 г. пациенту проведено 9 инъекций ксеомина в дозе 300 ЕД, через 4 мес наблюдался полный регресс симптоматики. Помимо клинического улучшения на фоне длительной ботулинотерапии, инъекции БТА в левую нижнюю косую мышцу головы на протяжении 3 лет (2013–2016 гг.) привели к уменьшению ее диаметра с 21 до 17 мм (что сопоставимо с размером здоровой правой мышцы), выпуклости ее контуров не отмечалось (рис. 12).

Таким образом, применение КТ ШОП в лечении ЦД способствовало достижению дистоничной нижней косой мышцей головы размеров аналогичной здоровой мышцы.

Обсуждение. Появление методов нейровизуализации позволило значительно улучшить диагностику многих заболеваний, в том числе ЦД. Сегодня эти методы широко применяются в различных областях медицины и являются рутинными, особенно в неврологической практике. В отечественной литературе имеются единичные публикации, посвященные применению метода КТ для лечения грушевидной мышцы, но не ЦД. В иностранной литературе можно встретить работы, посвященные клинко-радиологическим особенностям ЦД с описанием конкретных



Рис. 10. Пациент И. сразу после введения БТА в левую нижнюю косую мышцу головы (а) и через 2 нед после ботулинотерапии (б)



Рис. 12. КТ ШОП. Левая нижняя косая мышцы головы (стрелка) через 2 года после первого введения БТА. Диаметр мышцы – 17 мм (уменьшение на 4 мм), выпуклости контуров не отмечается

рекомендаций по коррекции ботулинотерапии и методов доступа к тем или иным мышцам с помощью КТ-контроля, приводятся также возможные трудности и осложнения; отмечено вовлечение глубоких мышц шеи, диагностированных при КТ у 3 пациентов с комплексной ЦД, однако не описаны способы проведения инъекции и дозы препарата, а также результаты ботулинотерапии [13]. Г. Райхель впервые доказал вовлечение нижней косой мышцы головы в патологический процесс при капут-вариантах ЦД и шифтах, описал технику инъекции в эту мышцу. Кроме того, при трудностях дифференциальной диагностики ротационных вариантов ЦД капут и коллис по положению гортани Г. Райхель рекомендовал проводить сравнение КТ-сканов на уровне С₁, С₂ и С₇ [7, 11, 14] и определил показания для терапии нижней косой мышцей головы: разница объемов дистоничной и здоровой мышц должна быть >1,013 см³ [15].

В настоящее время в большинстве регионов России методы нейровизуализации с целью уточнения формы ЦД и выбора патологически активных мышц, а также проведения инъекций в глубоко лежащие мышцы шеи не находят широкого применения. В результате пациентам с ЦД проводят многократные малоэффективные курсы ботулинотерапии. Неудовлетворенные результатами ботулинотерапии пациенты с ЦД в лучшем случае меняют специалиста, а в худшем – разочаровываются в данном методе лечения, считая его неэффективным и к тому же дорогостоящим.

В клиническом наблюдении представлены возможности применения метода КТ в диагностике и лечении комплексной ЦД БТА. Неудовлетворительный результат лечения на начальном этапе объясняется тем, что патологически активные глубокие мышцы шеи были недоступны для инъекции. Стандартный клинический осмотр в большинстве случаев не позволяет

²Ксеомин.

определить сочетание капут- и коллис-вариантов ЦД, что имело место у нашего пациента. При объективном осмотре выявлено смещение гортани влево относительно *incisura thyroidea superior* (см. рис. 1), что характерно для ротационного левостороннего капут-варианта ЦД, однако при сравнении КТ-срезов на уровне C₁, C₂, C₇ по методике Г. Райхеля выявлена комплексная ЦД (сочетание тортиколлиса и тортикапута влево). Проведение КТ ШОП позволило визуализировать не только поверхностные, но и глубокие дистоничные мышцы шеи [13], уточнить схему ботулинотерапии, оценить разницу объемов здоровой и дистоничной нижней косой мышцы головы (1,3 см³) с последующим введением в нее БТА [7, 15].

Ботулинотерапия — высокоэффективный и безопасный метод лечения ЦД. Терапия ЦД подразумевает проведение регулярных повторных инъекций ботулинического токсина, поэтому безопасность метода на протяжении длительного времени очень важна. Ксеомин в настоящее время является единственным доступным на рынке препаратом ботулинического нейротоксина, лишенным комплексобразующих белков и имеющим наиболее благоприятные антигенные свойства. При необходимости применения боль-

ших доз БТА препаратом первого выбора является ксеомин. Таким образом, регулярная плановая терапия ЦД препаратами БТА с КТ-контролем способствует клиническому улучшению и повышению качества жизни пациента, а также формированию приверженности ботулинотерапии.

Проведение КТ ШОП показано пациентам с комплексной ЦД с целью определения ее причины и клинической формы, выбора мышц-мишеней, распределения доз БТА между дистоничными мышцами, визуализации сопутствующей патологии позвоночника, а также выполнения инъекций под КТ-контролем. Регулярная плановая терапия ЦД БТА способствовала не только клиническому улучшению, но и уменьшению объема дистоничной мышцы до размеров аналогичной здоровой мышцы, что свидетельствует о высокой эффективности длительной ботулинотерапии. Решающими факторами для достижения эффекта являются правильная идентификация и выбор дистоничных мышц с обеспечением контроля над введением препарата. Комплексная ЦД встречается более чем у 60% пациентов с данной нозологией [7, 11], поэтому рекомендуется чаще применять КТ шеи для диагностики и лечения ЦД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Залялова ЗА. Высокие технологии в лечении экстрапирамидных заболеваний. Врач. 2010;(3):5-8. [Zalyalova ZA. High technologies in the treatment of extrapyramidal disorders. *Vrach*. 2010;(3):5-8. (In Russ.)].
2. Ласкави Р, Вогт Т. Ботулинический токсин типа А. Практическое руководство. Москва: МЕДпресс-информ; 2012. 104 с. [Laskavi R, Vogt T. Botulinicheskii toksin tipa A. *Prakticheskoe rukovodstvo* [Botulinum toxin type A. a practical guide]. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 104 p.]
3. Меллер ТБ, Райф Э. Атлас секционной анатомии человека. На примере КТ- и МРТ-срезов. Том 3. Позвоночник, конечности, суставы. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 319 с. [Meller TB, Raif E. *Atlas sektsionnoi anatomii cheloveka. Na primere KT-i MRT-srezov*. Vol. 3. Pozvonochnik, konechnosti, sustavy [Atlas of sectional human anatomy. On the examples of CT and MRI slices. Volume 3. Spine, extremities, joints]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 319 p.]
4. Орлова ОР, Тимербаева СЛ, Хаткова СЕ и др. Фокальные дистонии и их лечение препаратом Диспорт (ботулинический токсин типа А). Ботулотоксин-А — высокоэффективное средство в лечении фокальных дистоний. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(5):81-9. [Orlova OR, Timerbaeva SL, Khat'kova SE, et al. Focal dystonia and its treatment with Dysport (botulinum toxin type A). Botulinum toxin A is highly effective in the treatment of focal dystonias. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(5):81-9. (In Russ.)].
5. Jinnah HA, Stewart A. Diagnosis and Treatment of Dystonia. *Neurol Clin*. 2015 Feb;33(1):77-100. doi: 10.1016/j.ncl.2014.09.002.
6. Jankovic J, Adler CH, Charles D, et al. Primary results from the cervical dystonia patient registry for observation of OnabotulinumtoxinA efficacy (CD PROBE). *J Neurol Sci*. 2015 Feb 15;349(1-2):84-93. doi: 10.1016/j.jns.2014.12.030. Epub 2014 Dec 27.
7. Reichel G, Stenner A, Jahn A. The phenomenology of cervical dystonia. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2009 May;77(5):272-7. doi: 10.1055/s-0028-1109416. Epub 2009 May 5.
8. Тимербаева СЛ, редактор. Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание. Москва: Практическая медицина; 2014. 416 с. [Timerbaeva SL, editor. *Azbuka botulinoterapii: nauchno-prakticheskoe izdanie* [The ABC of botulinum toxin therapy: scientific and practical publication]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014. 416 p.]
9. Тюрников ВМ, Маркова ЕД, Добжанский НВ. Хирургическое лечение краниальной и цервикальной дистонии. Атмосфера. Нервные болезни. 2007;(3):28-32. [Tyurnikov VM, Markova ED, Dobzhanskii NV. Surgical treatment of cranial and cervical dystonia. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2007;(3):28-32. (In Russ.)].
10. Залялова ЗА. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;(3):85-9. [Zalyalova ZA. The modern classification of muscle dystonias, treatment strategy. *Zhurnal*
11. Райхель Г, Штеннер А, Ян А. Цервикальные дистонии: клинко-радиологические корреляции и рекомендации по коррекции ботулинотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(1):73-9. [Raikhel' G, Shtenner A, Yan A. Cervical dystonia: clinical and radiological correlations and recommendations for the correction of therapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(1):73-9. (In Russ.)].
12. Albanese A, Abbruzzese G, Dressler D, et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. *J Neurol*. 2015 Oct;262(10):2201-13. doi: 10.1007/s00415-015-7703-x. Epub 2015 Apr 1.
13. Bhidayasiri R. Treatment of complex cervical dystonia with botulinum toxin: Involvement of deep-cervical muscles may contribute to sub-optimal responses. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Nov;17 Suppl 1:S20-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.06.015.
14. Райхель Г. Терапевтическое руководство спастичность — дистонии. Бремен: УНИ-МЕД; 2013. [Raikhel' G. *Terapevticheskoe rukovodstvo spastichnost' — distonii* [Therapeutic guide spasticity — dystonia]. Bremen: UNI-MED; 2013.]
15. Finsterer J, Maeztu C, Revuelta GJ, et al. Collum-caput (COL-CAP) concept for conceptual anterocollis, anterocaput, and forward sagittal shift. *J Neurol Sci*. 2015 Aug 15;355(1-2):37-43. doi: 10.1016/j.jns.2015.06.015. Epub 2015 Jun 10.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Дмитренко Д.В., Строганова М.А., Шнайдер Н.А., Мартынова Г.П., Газенкамф К.А., Дюжакова А.В., Панина Ю.С.
ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России, Красноярск, Россия
660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Гистологическая классификация мезиального темпорального склероза

Мезиальный темпоральный склероз (МТС) является наиболее распространенной гистопатологической аномалией, встречающейся у пациентов с фармакорезистентной формой височной эпилепсии. За последние десятилетия, были предприняты различные попытки классифицировать варианты потери нейрональных клеток гиппокампа в зависимости от послеоперационного исхода. Однако консенсус в отношении единого международного определения и классификации МТС не достигнут. В статье описывается современная гистологическая классификация, основанная на модели полуколичественной потери клеток гиппокампа. Представлен обзор публикаций, посвященных гистологической классификации МТС.

Ключевые слова: мозг; гиппокамп; неврология; эпилептология; мезиальный темпоральный склероз; судороги; эпилепсия; классификация; гистология.

Контакты: Диана Викторовна Дмитренко; mart2802@yandex.ru

Для ссылки: Дмитренко ДВ, Строганова МА, Шнайдер НА и др. Гистологическая классификация мезиального темпорального склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):74–79.

Histological classification of mesial temporal sclerosis

*Dmitrenko D.V., Stroganova M.A., Shnaider N.A., Martynova G.P., Gazenkampf K.A., Dyuzhakova A.V., Panina Yu.S.
Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia
1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022*

Mesial temporal sclerosis (MTS) is the most common histopathology occurring in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy. Over the past decades, there have been various attempts to classify the variants of hippocampal neuronal cell loss in relation to postoperative outcome. However, no consensus on the common international definition and classification of MTS has been reached. The article describes the modern histological classification based on a semiquantitative hippocampal cell loss model. The publications dealing with the histological classification of mesial temporal sclerosis are reviewed.

Key words: brain; hippocampus; neurology; epileptology; mesial temporal sclerosis; seizures; epilepsy; classification; histology.

Contact: Diana Viktorovna Dmitrenko; mart2802@yandex.ru

For reference: Dmitrenko DV, Stroganova MA, Shnaider NA, et al. Histological classification of mesial temporal sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(2):74–79.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-74-79>

Мезиальный темпоральный склероз (МТС) является наиболее распространенной гистопатологической аномалией, обнаруженной у взрослых больных с фармакорезистентной формой височной эпилепсии [1, 2]. У пациентов, перенесших хирургическую резекцию гиппокампа различной этиологии, МТС выявлен в 33,6% случаев, а сочетанная патология (МТС и корковые мальформации, опухоли, сосудистые поражения, рубцовые изменения) — в 5,1% [3]. Тем не менее в настоящее время нет достоверной информации о распространенности мезиальной височной эпилепсии. На основании амбулаторного исследования взрослых пациентов с височной эпилепсией показано, что в 25% случаев при магнитно-резонансной томографии (МРТ) визуализирована атрофия гиппокампа [3, 4]. Доля пациентов с признаками атрофии гиппокампа, направленных в эпилептические центры для предоперационной оценки фармакорезистентности височной эпилепсии, составляет примерно 70% [4]. Также описаны семейные случаи МТС, но без преобладания стороны поражения и полового различия. О нейродегенеративном повреждении клеток гиппокампа сообщалось при

обследовании пожилых пациентов, не страдающих эпилепсией, но имеющих гипоксически-ишемическое поражение мезиальных отделов височных долей [5, 6].

Однако этиология МТС по-прежнему остается спорным вопросом, хотя большинство исследователей считают его приобретенной патологией многофакторного генеза.

Современная гипотеза А. Мейера предполагает, что инициирующее событие, травма или повреждение, в частности сложные и продолжительные фебрильные приступы на первом году жизни, способны в дальнейшем, спровоцировать развитие МТС [7]. Изолированный судорожный приступ, особенно продолжительный, или эпилептический статус, могут повредить незрелые клетки гиппокампа [8]. Экспериментально височная эпилепсия может быть индуцирована после длительного фебрильного приступа [9, 10], а такое крупное исследование, как FEBSTAT, подтвердило развитие МТС (в соответствии с МРТ-критериями) после фебрильного эпилептического статуса [11, 12]. Однако ни эпилептический статус, ни продолжительные повторные фебрильные приступы, в большинстве случаев не могут привести к развитию МТС,

вероятно, есть другие факторы, влияющие на его развитие. Существуют доказательства развития семейных форм фебрильных приступов и височной эпилепсии [13]. Установлено, что генотип *ApoEε4* связан с повышенным риском развития двустороннего МТС [13, 14], и в последнее время ряд исследователей считают, что МТС и фебрильные приступы обусловлены одной общей мутацией гена *SCN1A* [15, 16].

Доказано, чтобы поддерживать активацию иммунной системы, например регуляцию провоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ) 1β и его антагониста ИЛ1-RA, необходима экспрессия клеточной молекулы адгезии 1 (ICAM1) и калликреина в астроцитах, нейронах, глии гиппокампа [17, 18]. При МТС, нейронофагия или фокальная инфильтрация микроглии являются случайными находками. В- и Т-клеточная инфильтрация, как правило, незаметна в срезах ткани в периваскулярном положении [19]. Имеются подтверждения роли выраженного воспалительного ответа при височной эпилепсии в результате экспрессии генов [19]. Также доказано, что воспаление может спровоцировать развитие фебрильных приступов и повысить риск возникновения афебрильных приступов [20–22].

При тщательном изучении приступов был рассмотрен вопрос о возможном развитии локализованного острого или хронического воспаления в гиппокампе. При МТС всегда следует допускать возможность возникновения лимбического или аутоиммунного энцефалита, особенно если рассматривается дебют эпилепсии у взрослых [23]. При аутопсии гиппокампа пациента с височной эпилепсией был обнаружен вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6); ВГЧ-6 часто выделяется у пациентов, в анамнезе у которых имелся лимбический энцефалит [24, 25].

Настоящий обзор включает доступные публикации, посвященные гистологической классификации МТС у человека.

Литературный поиск. Данные, касающиеся МТС, были получены путем поиска в международных базах данных

(PubMed/MedLine, Clinical Key, Springer), а также в научной электронной библиотеке России (eLIBRARY.RU). Использовали источники на русском и/или английском языках, опубликованные с 2004 по 2015 г. включительно. В результате были изучены все медицинские публикации, в названиях, тексте или тезисах которых использовались ключевые слова: «склероз гиппокампа», «мезиальный темпоральный склероз» и «височная эпилепсия», «гистология», «фебрильные приступы», «классификация». Поиск по ключевым словам оказался наиболее практичным.

Выбор и качественная оценка публикаций. В обзор были включены исследования из упомянутых выше баз данных, с полным текстом, а также описания в виде тезисов (abstract), учитывая язык оригинала. Все найденные публикации подробно изучались. В список включали только те материалы, которые удовлетворяли критериям поиска.

В результате поиска данных литературы было установлено, что хирургическое лечение приводит к послеоперационной ремиссии приступов в течение 2 лет у 60–80% пациентов с фармакорезистентной височной эпилепсией [14, 15]. В ряде других исследований описаны менее благоприятные результаты; это поддерживает идею, что височная эпилепсия является гетерогенным состоянием с точки зрения особенностей сетевых свойств, а также степени и характера МРТ-структурных аномалий в ипсилатеральной височной доле или вне височной доли [23].

На самом деле, в нейропатологических исследованиях описаны различные модели гибели нейронов гиппокампа в основных слоях и смежных структурах височных долей при хирургическом исследовании мозга у пациентов с эпилепсией [22]. Вероятно, степень поражения гиппокампа и развитие МТС связаны с рядом таких факторов, как длительность течения эпилепсии, возраст ее дебюта, наличие в анамнезе сложных и длительных фебрильных приступов [6, 7, 26]. Частота приступов, их тяжесть, а также генетическая предрасположенность также могут повлиять на развитие МТС. Единая нейропатологическая классификация МТС может быть достаточно ценной для систематизации и дифференцировки гистопатологических изменений, а также способствовать улучшению ведения послеоперационного периода.

На основании известных данных, Комиссия по методам диагностики Международной лиги по борьбе против эпилепсии (ILAE) предложила единую систематизированную классификацию на основе качественных гистологических оценок, которые могли бы использоваться неврологами в большинстве лечебных учреждений. Система классификации ILAE была подтверждена независимыми исследованиями с использованием микроскопии, четко определяющей анатомические структуры гиппокампа (рис. 1). Эта система полезна для прогнозирования сопутствующих заболеваний, а также отдельных состояний, связанных с когнитивными нарушениями, такими как ухудшение памяти, расстройства настроения и др.

Гистологическая классификация МТС. Гистологически в коре гиппокампа выделяют четыре сегмента (CA1–CA4), которые различаются по размеру и количеству нервных клеток. Сегменты CA1 и CA2 содержат мелкие пирамидальные клетки, сегмент CA3 представляет собой широкую полосу пирамидальных нейронов. Сегмент CA4 образован свободно структурированными пирамидальными клетками, которые окружены U-образным темным швом серого вещества (ЗИ) [3].

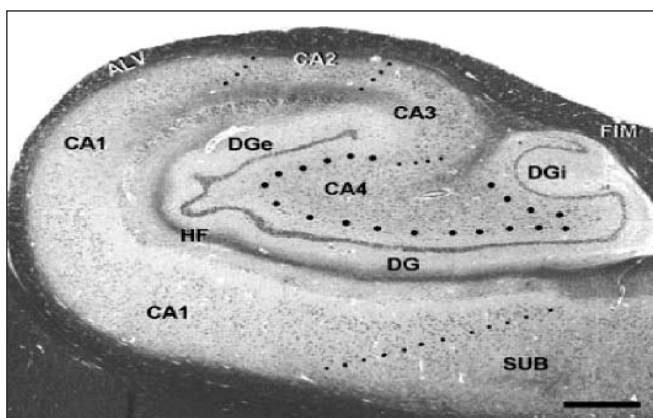


Рис. 1. Микроскопическое строение гиппокампа человека. Окрашивание посмертных образцов гиппокампа с использованием терминологии классификации ILAE: SUB – подлежащая ткань; CA1–CA4 – слои гиппокампа; DG – зубчатая извилина (ЗИ) с наружным (DGe) и внутренним (DGi) концами; HF – остаток борозды гиппокампа; FIM – бахромка гиппокампа. ALV – проток гиппокампа. Пунктирные линии – анатомические границы между слоями и другими структурами гиппокампа [адаптировано авторами, отчет Epilepsia©ILAE, 2004].

Классификация склероза гиппокампа (отчет ILAE [17, 18, 21], адаптировано Д.В. Дмитренко и соавт., 2015)

Классификация	Патологические модели потери нейрональных клеток и глиоза в подполях гиппокампа			
	тип 1	тип 2, преобладание CA1	тип 3, преобладание CA4	Только глиоз, без склероза
CA1	2	1–2	0–1	0
CA2	0–2	0–1	0–1	0
CA3	0–2	0–1	0–1	0
CA4	2	0–1	1–2	0
ЗИ	0–2	0–1	0–2	0–1

Примечание. Полуколичественное микроскопическое исследование на основе фиксированных формалином и парафином хирургических образцов (толщина 4–7 мкм), окрашенных гематоксилином и эозином.

Система подсчета гибели нейронов для CA1–CA4: 0 – нет очевидной потери нейронов или только умеренный астроглиоз; 1 – умеренная потеря нейронов и глиоз; 2 – тяжелая потеря нейронов (и фибриллярный астроглиоз). Стрелки указывают на переход к преобладающей потере нейрональных клеток в CA1 при МТС типа 2 и преобладающей потере клеток в CA4 при МТС типа 3.

Критерии изменений для ЗИ: нормальный слой гранулярных клеток – 0 баллов; дисперсия гранулярного слоя – 1 балл (может быть центральной); тяжелая потеря клеток гранулярного слоя – 2 балла (может быть центральной).

Основными гистопатологическими признаками МТС являются дегенерация и избирательная потеря пирамидальных нейронов, патологическая пролиферация интернейронных сетей и выраженная реакция глии. Такое патологическое изменение может наблюдаться в любом участке аммонова рога. Потеря нейронов гиппокампа всегда связана с тяжелым астроглиозом. Эта «согласованность» атрофических тканей привела к введению термина «склероз аммонова рога». Обращаясь к МТС, целесообразно называть только модель тяжелого астроглиоза, признавая, что реактивный астроглиоз может демонстрировать зависимость патологических изменений в образцах мозга от обратимой гипертрофии клеток с сохранением клеточных доменов формирования длительного рубца и перестройкой в структуре ткани [26].

Целевой группой ILAE предложена классификация, которая позволяет надежно распознавать все три типа МТС при визуальном гистопатологическом исследовании хирургических образцов (см. таблицу). Данная классификация показала полное совпадение мнений десяти независимых неврологов, которые использовали систему микроскопии виртуальных слайдов.

МТС типа 1. Это наиболее распространенный тип МТС (примерно 60–80% всех случаев височной эпилепсии в сочетании со склерозом гиппокампа), который характеризуется потерей более 80% клеток в сегменте CA1 [16]. В других сегментах также отмечается потеря нейрональных клеток, но не более 30–50% пирамидальных нейронов в CA2, 30–90% в CA3 и 40–90% в CA4. В ЗИ, как правило, отмечается поражение 50–60% гранулярных клеток (рис. 2, а). Такое распределение клеточных потерь внутри сегментов гиппокампа описано еще в конце XIX века. В связи с этим наблюдаются признаки синаптической реорганизации, которая в свою очередь тормозит передачу возбуждения по аксонам [20], иногда очаговая потеря клеток ЗИ сопровождается дисперсией гранулярных клеток (ДГК) [16, 17]. При ДГК отмечается расширение гранулярного слоя клеток более чем на 10 слоев, плохо определяется граница молекулярного слоя, и эктопические гранулярные клетки (изолированные, сгруппированные или двухслойные), отделенные от основ-

ного слоя, смешиваются с нейропилем. Важно отметить, что ДГК может с уверенностью быть определена только в области без кривизны ЗИ. В связи с большой изменчивостью в гранулярных клетках четкой связи патологии с клиническим исходом не установлено. Экспертами было принято решение, что любой патологический тип гранулярных клеток может присутствовать при МТС типа 1 (оценивается от 0 до 2 баллов).

МТС типа 2 (с преобладающей потерей нейрональных клеток и глиозом в CA1). Характеризуется преобладающей потерей нейронов в CA1 (см. рис. 2, б), охватывающей почти 80% пирамидальных клеток. В других слоях определяется умеренная потеря основных клеток (едва заметная при качественном микроскопическом исследовании) – в CA2 <20%, в CA3 <20% и в CA4 <25% клеток. Такая картина встречается редко, примерно в 5–10% всех хирургических случаев височной эпилепсии. Изменения в ЗИ могут включать в себя дисперсию гранулированных клеток, но, как правило, без выраженной потери клеток гиппокампа [17].

МТС типа 3 (с преобладающей потерей нейрональных клеток и глиозом в CA4). В этом случае отмечается преобладающая потеря клеток в CA4 (приблизительно 50% клеток) и ЗИ (35% клеток), в то время как в других сегментах гиппокампа потеря клеток менее выражена: в CA3 <30%, CA2 <25% и CA1 <20% (см. таблицу и рис. 2, в). Кроме того, данный вариант МТС обнаруживается примерно в 4–7,4% всех хирургических случаев височной эпилепсии [16]. МТС типа 3 наиболее часто наблюдается при сочетанной патологии ЦНС, такой как энцефалит Расмуссена, или другие поражения головного мозга [17, 18].

Нет склероза гиппокампа, только глиоз (не МТС). Несмотря на электрофизиологические доказательства генерации приступов в мезиальных отделах височной доли, при данной форме не показано значительной потери нейронов гиппокампа, а наблюдается только наличие клеток с реактивным глиозом [20] (см. рис. 2, г). Такая особенность была отмечена как при хирургическом, так и при нейропатологическом исследовании пациентов с височной эпилепсией, что противоречит классификации Уайлера, в которой разницу изменения

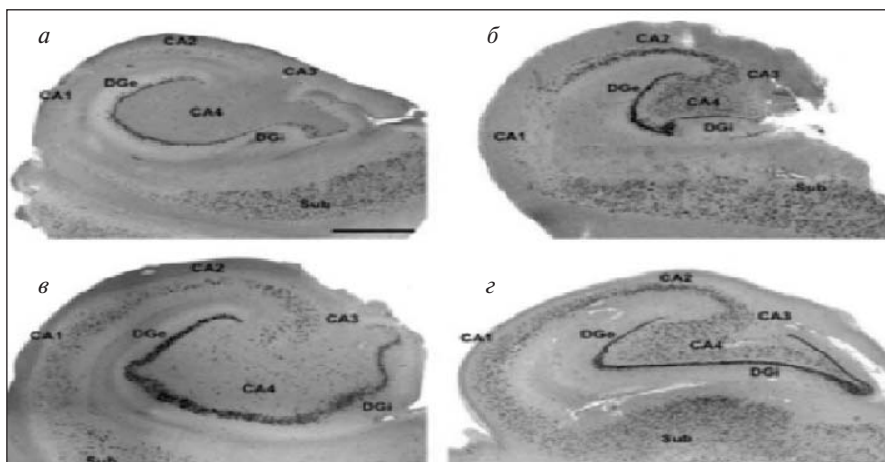


Рис. 2. Гистологические подтипы склероза гиппокампа у пациентов с височной эпилепсией на основе фиксированных формалином и парафином хирургических образцов (толщина 4–7 мкм), окрашенных гематоксилином и эозином [3, 10]. а – МТС типа 1. Потеря пирамидальных клеток в обоих сегментах CA1 и CA4; потеря гранулярных клеток по внутреннему краю ЗИ (DGc) и переход в подлежащую ткань (SUB) с сохранением клеток; б – МТС типа 2 (с преобладающей потерей нейронов и глиозом в CA1). Это наиболее редкая и нетипичная картина МТС, которая характеризуется потерей нейронов, связанных в первую очередь с CA1 по сравнению с другими сегментами, в которых повреждение часто не обнаруживается при визуальном осмотре (см. таблицу); в – МТС 3 типа (преобладают потеря нейронов и глиоз в CA4). Ограниченная гибель клеток в основном в CA4. Представлен хирургический образец, полученный от пациента с лимбическим энцефалитом и поздним дебютом височной эпилепсии; г – не МТС (нет склероза гиппокампа, только глиоз). Микроскопическое исследование не выявило значительной потери клеток во всех слоях гиппокампа

плотности нейронов на 10% уже следует расценивать как МТС 1 типа [25]. Примечательно, что не МТС часто представляет собой различные степени глиоза. Доказательством может служить возрастание передачи возбуждения по глии, опосредованное воспалением, что является критическим для модулирования и развития судорог. При этом изолированный глиоз может играть ключевую роль в патофизиологии повреждения гиппокампа, особенно у пациентов с височной эпилепсией без МТС [20, 24, 25]. Будущие патоморфологические исследования должны быть направлены на уточнение сложного взаимодействия между глией и нейронами и их влияния на морфологию гиппокампа.

ДГК. Впервые ДГК была описана К. Хаузер в 1990 г. ДГК развивается приблизительно в 50% всех случаев височной эпилепсии. Тем не менее не выявлено клинико-патологической корреляции с каким-либо прогностическим значением ДГК для послеоперационных результатов. Кроме того, ДГК описана при МТС типов 1, 2 и 3, а также может возникать у пациентов без потери нейрональных клеток гиппокампа (не МТС) [21, 27]. В настоящее время считается, что ДГК развивается в результате дефицита рилина в ЗИ гиппокампа. Наличие ДГК также связано с большой потерей клеток в хилусе ЗИ у пациентов старшего возраста при хирургическом лечении, а также при длительном течении эпилепсии [28]. Установлено, что гранулярные клетки участвуют в формировании пластичности памяти. Истощение этих клеток, в частности в области внутреннего лимба, может привести к ухудшению памяти у больных с височной эпилепсией. Необходимо продолжать исследования, чтобы подтвердить

зависимость между развитием ДГК и клиническими изменениями у пациентов с височной эпилепсией [29, 30].

Связь между гистологической картиной и данными МРТ. В течение последних десятилетий увеличение разрешающей способности МРТ (что отчасти привело к увеличению случаев успешного исхода хирургического лечения фармакорезистентных форм височной эпилепсии) позволяет в естественных условиях идентифицировать МТС. К классическим признакам МТС при нейровизуализации относятся заметная атрофия гиппокампа и повышенная интенсивность T2-сигнала на взвешенных изображениях, но при этом нельзя дифференцировать типы МТС [31, 32]. Количественная оценка объема гиппокампа более чувствительна, чем визуальная, и давно признана надежным маркером МТС. Действительно, степень атрофии коррелирует с тяжестью потери нейронов гиппокампа в сегментах, как ранее определено с помощью различных патологических градуировок и отражено в классификации Уайлера [33, 34]. Примечательно, что легкая степень атрофии гиппокампа была связана с МТС типов 1 и 2 по Уайлеру, которые представляют собой потерю плотности нейрональных кле-

ток приблизительно на 10–50%. Существуют значительные различия в степени, рисунке и региональном распределении МРТ-аномалий у пациентов с МТС: переднезадняя атрофия гиппокампа, атрофия энторинальной коры, миндалевидного тела и темпорополярной области [28]. Различные структурные изменения, влияющие на кору головного мозга в переднецентральных, височных и теменных областях, а также различные аномалии развития головного мозга могут негативно повлиять на исход операции [16]. Ограниченное разрешение текущих клинических протоколов исключает прямую визуализацию сегментов гиппокампа на МРТ-изображениях.

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (H1-MPC) в диагностике МТС. В основе H1-MPC лежит эффект «химического сдвига» резонансных частот ядер водорода (протонов) в составе различных химических соединений относительно резонансной частоты протона в молекуле воды. Это позволяет прижизненно неинвазивно идентифицировать различные естественные метаболиты в любом отделе головного мозга и определять их концентрацию [26, 34]. Анализ спектрограмм включает в себя определение наличия или отсутствия пиков основных церебральных метаболитов, а также вычисления соотношения амплитуд основных метаболитов показателей, величины интегральной площади пиков. Результаты H1-MPC представляются в виде спектрограммы метаболитов в единице объема вещества [26]. У здоровых людей для каждой анатомической области головного мозга характерна достаточно стабильная абсолютная концентрации основных метаболитов. H1-MPC у здоровых взрослых позволяет четко визуализи-

ровать 7 пиков метаболитов головного мозга [35]. Наиболее значимыми и выраженными являются пики концентрации N-ацетил-аспартата (NAA), холина (Cho) и креатина (Cr), а также инозитола (Ins), лактата (Lac), глутамата и глутамин-а (Glx), гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК, GABA). Важную роль в эпилептогенезе играют концентрации глутамата, ГАМК, но для эпилептического очага единственным статистически значимым изменением является уменьшение уровня NAA, а точнее, снижение соотношений NAA/Cho, NAA/Cr и NAA/Cr+Cho [35, 36]. Исследования показали, что статистически значимым для выявления эпилептического очага (совпадающего с данными электроэнцефалографии) является уменьшение показателя NAA/Cr+Cho <0,7 с чувствительностью метода в 100% при

наличии МТС и в 87% при выявлении его атрофии или криптогенном варианте [37, 38]. Таким образом, с помощью Н1-МРС можно определить анатомическую локализацию динамических метаболических процессов, а также наблюдать за прогрессированием МТС и результатами консервативного и хирургического лечения [39].

Можно сделать вывод, что для верификации и уточнения типа МТС необходимы комплексное обследование пациентов, включая оценку изменений с помощью полукоричественного гистопатологического анализа сегментов гиппокампа при полной его резекции у больных с фармакорезистентной формой височной эпилепсии, а также широкое внедрение в клиническую практику неинвазивных методов, в первую очередь Н1-МРС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thom M. Hippocampal sclerosis: progress since Sommer. *Brain Pathol.* 2009 Oct;19(4):565-72. doi: 10.1111/j.1750-3639.2008.00201.x. Epub 2008 Aug 29.
2. Blumcke I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009 May;15(1):34-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.02.033. Epub 2009 Feb 25.
3. Blumcke I, Coras R, Miyata H, Ozkara C. Defining clinico-neuropathological subtypes of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Pathol.* 2012 May;22(3):402-11. doi: 10.1111/j.1750-3639.2012.00583.x.
4. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet.* 2011 Oct 15;378(9800):1388-95. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60890-8.
5. Bernhardt BC, Worsley KJ, Kim H, et al. Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2009 May 19;72(20):1747-54. doi: 10.1212/01.wnl.0000345969.57574.f5. Epub 2009 Feb 25.
6. Bernhardt BC, Bernasconi N, Concha L, Bernasconi A. Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: reproducibility and relation to outcome. *Neurology.* 2010 Jun 1;74(22):1776-84. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e0f80a.
7. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol.* 2004 Jul;3(7):421-30.
8. Kumar G, Mittal S, Moudgil SS, et al. Histopathological evidence that hippocampal atrophy following status epilepticus is a result of neuronal necrosis. *J Neurol Sci.* 2013 Nov 15;334(1-2):186-91. doi: 10.1016/j.jns.2013.08.016. Epub 2013 Aug 16.
9. Dube C, Richichi C, Bender RA, et al. Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis. *Brain.* 2006 Apr;129(Pt 4):911-22. Epub 2006 Jan 30.
10. Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol.* 2014 Feb;75(2):178-85. doi: 10.1002/ana.24081. Epub 2014 Mar 1.
11. Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2004 Apr;17(2):161-4.
12. Cavalleri GL, Lynch JM, Depondt C, et al. Failure to replicate previously reported genetic associations with sporadic temporal lobe epilepsy: where to from here? *Brain.* 2005 Aug;128(Pt 8):1832-40. Epub 2005 May 11.
13. Kasperaviciute D, Catarino CB, Matarin M, et al. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. *Brain.* 2013 Oct;136(Pt 10):3140-50. doi: 10.1093/brain/awt233. Epub 2013 Sep 6.
14. Zarow C, Sitzer TE, Chui HC. Understanding hippocampal sclerosis in the elderly: epidemiology, characterization, and diagnostic issues. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008 Sep;8(5):363-70.
15. Serdaroglu G, Alpman A, Tosun A, et al. Febrile seizures: interleukin 1beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms. *Pediatr Neurol.* 2009 Feb;40(2):113-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.10.004.
16. Blumcke I, Pauli E, Clusmann H, et al. New clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2007 Mar;113(3):235-44. Epub 2007 Jan 13.
17. Coras R, de Boer OJ, Armstrong D, et al. Good interobserver and intraobserver agreement in the evaluation of the new ILAE classification of focal cortical dysplasias. *Epilepsia.* 2012 Aug;53(8):1341-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03508.x. Epub 2012 May 29.
18. Blumcke I, Thom M, Aronica E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia.* 2013 Jul;54(7):1315-29. doi: 10.1111/epi.12220. Epub 2013 May 20.
19. Aronica E, Gorter JA. Gene expression profile in temporal lobe epilepsy. *Neuroscientist.* 2007 Apr;13(2):100-8.
20. Schramm J, Lehmann TN, Zentner J, et al. Randomized controlled trial of 2.5-cm versus 3.5-cm mesial temporal resection-part 2: volumetric resection extent and subgroup analyses. *Acta Neurochir (Wien).* 2011 Feb;153(2):221-8. doi: 10.1007/s00701-010-0901-5. Epub 2010 Dec 18.
21. Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 2004 Jun;45(6):695-714.
22. Шнайдер НА, Мартынова ГП, Строганова МА и др. Фебрильные приступы как триггер мезиального височного склероза: клинический случай. Проблемы женского здоровья. 2015;10(1):69-78. [Shneider NA, Martynova GP, Stroganova MA, et al. Febrile seizures as a trigger of mesial temporal sclerosis: a clinical case. *Problemy zhenskogo zdorov'ya.* 2015;10(1):69-78. (In Russ.)].
23. Строганова МА, Шнайдер НА, Мартынова ГП, Дюжакова АВ. Роль полиморфизма гена IL1b в развитии фебрильных приступов у детей (обзор). Вестник новых медицинских технологий. 2015;22(3):183-8. [Stroganova MA, Shneider NA, Martynova GP, Dyuzhakova AV. The role of the IL1b gene polymorphism in the development of febrile seizures in children (review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii.* 2015;22(3):183-8. (In Russ.)].
24. Попова ТЕ, Шнайдер НА, Петрова ММ и др. Герпес-вирус-ассоциированные поражения центральной и периферической нервной системы: два клинических случая. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):28-34. [Popova TE, Shneider NA, Petrova MM, et al. Herpesvirus-associated central and peripheral nervous system involvement: two clinical cases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(2):28-34. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-28-34
25. Шнайдер НА, Панина ЮС, Попова ТЕ. Клинический случай псевдотуморозного хронического паранефекционного лимбического энцефалита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(3):49-54. [Shneider NA, Panina YuS, Popova TE. A clinical case of pseudotumorous chronic parainfectious limbic encephalitis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology,*

- Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(3):49-54. (In Russ.)). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-49-54>
26. Федин АИ, Алиханов АА, Генералов ВО. Мезиальный височный склероз. Современное состояние проблемы. Альманах клинической медицины. 2006;(13):159-69. [Fedin AI, Alikhanov AA, Generalov VO. Mesial temporal sclerosis. Current state of the problem. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2006;(13):159-69. (In Russ.)].
27. Niehusmann P, Mittelstaedt T, Bien CG, et al. Presence of human herpes virus 6 DNA exclusively in temporal lobe epilepsy brain tissue of patients with history of encephalitis. *Epilepsia*. 2010 Dec;51(12):2478-83. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02741.x. Epub 2010 Oct 13.
28. Lurton D, El Bahh B, Sundstrom L, Rougier A. Granule cell dispersion is correlated with early epileptic events in human temporal lobe epilepsy. *J Neurol Sci*. 1998 Feb 5;154(2):133-6.
29. Katona I, Freund TF. Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat Med*. 2008 Sep;14(9):923-30. doi: 10.1038/nm.f.1869. Epub 2008 Sep 5.
30. Goffin K, Van Paesschen W, Van Laere K. In vivo activation of endocannabinoid system in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain*. 2011 Apr;134(Pt 4):1033-40. doi: 10.1093/brain/awq385. Epub 2011 Feb 8.
31. Ludanyi A, Eross L, Czirjak S, et al. Downregulation of the CB1 cannabinoid receptor and related molecular elements of the endocannabinoid system in epileptic human hippocampus. *J Neurosci*. 2008 Mar 19;28(12):2976-90. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4465-07.2008.
32. Magloczky Z, Toth K, Karlocai R, et al. Dynamic changes of CB1-receptor expression in hippocampi of epileptic mice and humans. *Epilepsia*. 2010;51(3): 115-20.
33. Wyler AR, Dohan FC, Schweitzer JB, Berry AD. A grading system for mesial temporal pathology (hippocampal sclerosis) from anterior temporal lobectomy. *Epilepsy*. 1992;5(4):220-5.
34. Salmenpera T, Kalviainen R, Partanen K, et al. MRI volumetry of the hippocampus, amygdala, entorhinal cortex, and perirhinal cortex after status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2000 Jul;40(2-3):155-70.
35. Ринк ПА. Магнитный резонанс в медицине. Москва: ГЭОТАР-МЕДИА; 2003. 256 с. [Rink PA. *Magnitnyi rezonans v meditsine* [Magnetic resonance in medicine]. Moscow: GEOTAR-MEDIA; 2003. 256 p.]
36. Труфанов ГЕ, Тютин ЛА, редакторы. Магнитно-резонансная спектроскопия: Руководство для врачей. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2008. 239 с. [Trufanov GE, Tyutina LA, editors. *Magnitno-rezonansnaya spektroskopiya: Rukovodstvo dlya vrachei* [Magnetic resonance spectroscopy: a Guide for physicians]. Saint-Petersburg: ELBI-SPb; 2008. 239 p.]
37. Базилевич СН, Одинак ММ, Дыскин ДЕ и др. Результаты структурной и функциональной нейровизуализации у пациентов с эпилептическими приступами при цереброваскулярных заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Эпилепсия (приложение к журналу). 2008;108(2):33-9. [Bazilevich SN, Odinak MM, Dyskin DE, et al. The results of structural and functional neuroimaging in patients with epileptic seizures in cerebrovascular diseases. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Epilepsiya (Suppl)*. 2008;108(2):33-9. (In Russ.)].
38. Одинак ММ, Базилевич СН, Дыскин ДЕ, Прокудин МЮ. Возможности и опыт применения функциональных методов нейровизуализации в эпилептологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010;2(3):45-50. [Odinak MM, Bazilevich SN, Dyskin DE, Prokudin MYu. Capabilities and experience of the application of functional neuroimaging techniques in epileptology. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2010;2(3):45-50. (In Russ.)].
39. Bjartmar C, Battistuta J, Terada N, et al. N-acetylaspartate is an axon-specific marker of mature white matter in vivo: a biochemical and immunohistochemical study on the rat optic nerve. *Ann Neurol*. 2002 Jan;51(1):51-8.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Кустова М.А., Толмачев А.П., Шамалов Н.А.

НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Влияние церебролизина на восстановление двигательной функции в процессе медицинской реабилитации

Ишемический инсульт (ИИ) характеризуется высокими распространенностью, а также смертностью и инвалидизацией больных. Терапия, направленная на коррекцию одного биохимического или молекулярного этапа ишемического повреждения клеток, не приводит к успеху при инсульте, что указывает на необходимость изучения мультимодальной терапии, действующей на несколько связанных патофизиологических звеньев.

Представлены опубликованные в январе 2016 г. результаты рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового исследования CARS, в котором продемонстрирован положительный эффект церебролизина по сравнению с плацебо по первичному критерию эффективности, шкале ARAT (тест оценки функции руки) и общему исходу спустя 90 дней после начала заболевания. В исследование включали преимущественно пациентов с умеренным или тяжелым ИИ (средний исходный балл по National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS — 9).

Особенностями исследования CARS по сравнению с другими клиническими испытаниями нейропротекторов явились исходное планирование более узких конечных критериев эффективности (восстановление двигательной функции руки, тогда как во многих исследованиях главной целью было снижение летальности), а также стандартизированная программа реабилитации в обеих группах лечения. Ранее в подобных исследованиях характер и объем реабилитационных мероприятий не учитывались, хотя такие мероприятия могут оказать существенное влияние на исход инсульта.

Исследование CARS является первым среди ранее проведенных клинических испытаний нейропротекторов, в котором достигнута первичная цель (восстановление двигательной функции), что открывает новые возможности для медикаментозной поддержки реабилитационных мероприятий у больных ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт; реабилитация; нейропротекторы; церебролизин; исследование CARS.

Контакты: Николай Анатольевич Шамалов; shamalovn@gmail.com

Для ссылки: Кустова МА, Толмачев АП, Шамалов НА. Влияние церебролизина на восстановление двигательной функции в процессе медицинской реабилитации. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):80–86.

Effect of cerebrolysin on motor function restoration during medical rehabilitation

Kustova M.A., Tolmachev A.P., Shamalov N.A.

Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Ischemic stroke (IS) is characterized by high prevalence, mortality, and disability rates. Therapy aimed to correct one biochemical or molecular stage of ischemic cell injury fails to treat stroke, suggesting that it is necessary to study multimodality therapy affecting several related pathophysiological components.

The paper gives the January 2016 results of the randomized placebo-controlled multicenter study CARS that demonstrates the positive effect of cerebrolysin versus placebo according to the primary efficiency criterion, the Action Research Arm Test (ARAT) scale, and total outcome 90 days after disease onset. The investigation enrolled mainly patients with moderate or severe IS (the mean National Institutes of Health Stroke Scale score was 9 at baseline).

The specific features of the CARS study versus those of other clinical trials of neuroprotectors were the initial planning of narrower end criteria of efficiency (arm motor function recovery whereas the major goal of many investigations was to reduce mortality rates), as well as a standardized rehabilitation program in both treatment groups. Such investigations did not previously take into account the nature and volume of rehabilitation measures although the latter may have a substantial impact on the outcome of stroke.

The CARS study is the first among the previously conducted clinical trials of neuroprotectors, which has attained the primary objective (to restore motor function), which opens up fresh opportunities for the medical support of rehabilitation measures in patients with IS.

Keywords: *ischemic stroke; rehabilitation; neuroprotectors; cerebrolysin; CARS study.*

Contact: *Nikolai Anatolyevich Shamalov; shamalov@gmail.com*

For reference: *Kustova MA, Tolmachev AP, Shamalov NA. Effect of cerebrolysin on motor function restoration during medical rehabilitation. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(2):80–86.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-80-86>

Ишемический инсульт (ИИ) является проблемой чрезвычайной медицинской и социальной значимости вследствие его высокой распространенности, а также смертности и инвалидизации таких больных [1]. Внутривенный тромболизис с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA), а также метод тромбоэкстракции являются наиболее эффективными в лечении ИИ в первые часы после его развития [2], однако реперфузионная терапия проводится не более чем 20–30% пациентов [3–5]. Несмотря на положительные результаты экспериментальных исследований нейропротекторов [6], эффективность данной группы препаратов в клинических исследованиях не подтверждена [7–9], что может быть связано с неадекватными моделями ишемии у животных [10], а также с дизайном исследований с участием человека. Терапия, направленная на коррекцию одного биохимического или молекулярного этапа патофизиологического каскада ишемического повреждения клеток, не приводит к успеху при инсульте, что говорит о необходимости изучения мультимодальной терапии, включающей лекарственные соединения, действующие на несколько связанных патофизиологических звеньев. Одним из таких мультимодальных препаратов является церебролизин, представляющий собой комплекс низкомолекулярных нейропептидов (<10 кДа) и свободных аминокислот, получаемых из головного мозга свиньи с помощью стандартного производственного процесса. В ряде экспериментальных исследований было показано, что церебролизин эффективно влияет на эксайтотоксичность, подавляет образование свободных радикалов, активацию микроглии/нейровоспаление и активацию калпаина/апоптоз и, кроме того, проявляет нейротрофическую активность: способствует спраутингу нейронов, повышает выживаемость клеток и стимулируют нейрогенез [11–15].

Церебролизин изучали в нескольких клинических исследованиях в остром периоде ИИ [16–19], однако эти исследования проводились на небольшой выборке — преимущественно от 50 до 200 рандомизированных пациентов. Ретроспективный подгрупповой анализ (n=252), основанный на данных более масштабного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования CASTA выявил тенденцию к снижению летальности и улучшению состояния у пациентов с более тяжелым инсультом, получавших церебролизин (при поступлении балл по National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS >12) [20]. Терапию в указанных клинических исследованиях начинали в первые 12–48 ч после развития инсульта и обычно проводили в течение 10 дней, более длительное применение препарата ранее не изучалось. В январе 2016 г. были опубликованы результаты проспективного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового исследования CARS («Церебролизин и восстановление после инсульта»), целью которого явилось изучение эффективности и безопасности церебролизина в период восстано-

вления после инсульта на фоне проведения реабилитационных мероприятий [21].

В исследовании CARS церебролизин или плацебо в суточной дозе 30 мл вводили 1 раз в сутки на протяжении 21 дня инфузионно в течение 20 мин, в период от 24 до 72 ч с момента развития инсульта. Каждому пациенту, включенному в исследование, проводилась стандартизированная программа реабилитации длительностью в 21 день (5 дней в неделю по 2 ч в сутки), состоявшая из массажа и пассивных и активных движений верхними и нижними конечностями. После выписки пациенты продолжали занятия 2 раза по 15 мин 3 дня в неделю. Продолжительность исследования для каждого пациента составляла 90 дней.

В исследование включали пациентов 18–80 лет с полусферным ИИ (верифицированным при помощи компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии) объемом >4 см³. У пациентов, включенных в исследование, до инсульта не наблюдалось значимых нарушений (балл до инсульта по модифицированной шкале Рэнкина [МШР] составлял 0–1), в течение предыдущих 3 мес они не переносили инсульта, балл теста оценки функции руки [22] (ARAT) составлял <50 (оценка в диапазоне от 0 [функциональная активность отсутствует] до 57 [нарушения отсутствуют]), а балл по коммуникационной шкале Гудгласса и Каплана [23, 24] был >2 (из расчета от 0 [тяжелая афазия] до 5 [минимальная афазия]). Пациентов исключали из исследования по следующим причинам: прогрессирующий или нестабильный инсульт; наличие в анамнезе или во время исследования активного неврологического или психического заболевания; значимая алкогольная или наркотическая зависимость в течение предыдущих 3 лет; заболевание печени, почек, сердца или легких в поздних стадиях; ожидаемая выживаемость <1 года; значительное снижение сознания на момент рандомизации; любое состояние, которое представляет собой противопоказание для введения церебролизина, в том числе аллергия; беременность или период грудного вскармливания; участие в другом исследовании инсульта или восстановления после инсульта.

Первичным критерием эффективности в исследовании CARS являлось изменение балла по шкале ARAT [22]. Данную шкалу использовали для оценки двигательной активности верхних конечностей от начала терапии (исходный уровень) до 90-го дня. Вторичными критериями эффективности были: изменения скорости ходьбы (тест на скорость ходьбы), функции тонкой моторики (тест с девятью отверстиями и стержнями), общего неврологического дефицита (NIHSS), уровня нарушений или зависимости в повседневной жизни (индекс Бартел, МШР), степени афазии (коммуникационная шкала Гудгласса и Каплана) [23, 24], степени игнорирования (тест вычеркивания линий, тест на выявление пропусков), качества жизни (опросник SF-36), сводный балл физического компонента и сводный балл психического компонента) и степени депрессии (гериатри-

Таблица 1. Исходные демографические характеристики пациентов

Параметр	Всего (n=208)	Церебролизин (n=104)	Плацебо (n=104)
Мужчины, n (%)	133 (63,9)	70 (67,3)	63 (60,6)
Правши, n (%)	199 (95,7)	99 (95,2)	100 (96,2)
Средний возраст, годы (СО)	64,0 (10,2)	64,9 (9,8)	63,0 (10,6)
Средний ИМТ, кг/м ² (СО)	27,4 (4,2)	27,2 (4,1)	27,6 (4,3)
Среднее время до начала лечения, ч (СО)*	53,2 (12,3)	51,9 (12,7)	54,6 (11,7)
Тромболитическая терапия, n (%)	4 (1,9)	2 (1,9)	2 (1,9)
Наличие факторов риска, n (%):			
АГ	173 (83,2)	86 (82,7)	87 (83,7)
гиперлипидемия	105 (50,5)	55 (52,9)	50 (48,1)
СД	39 (18,8)	19 (18,3)	20 (19,2)
аритмия	54 (26,0)	26 (25,0)	28 (26,9)
ИБС	83 (39,9)	38 (36,5)	45 (43,3)
Курение в прошлом/в настоящее время	67 (32,2)	33 (31,8)	34 (32,7)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; СО — стандартное отклонение (здесь и в табл. 2); * — СО, рассчитанное с момента начала инсульта; АГ — артериальная гипертензия (здесь и в табл. 3); СД — сахарный диабет; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

ческая шкала депрессии), начиная от исходного уровня до 21-го дня (последний день, когда вводили исследуемый препарат) и 90-го дня.

С апреля 2008 г. по сентябрь 2010 г. в исследование было включено 208 пациентов. Все пациенты получили минимум 1 дозу исследуемого препарата или плацебо (104 — церебролизин и 104 — плацебо), 12 пациентов преждевременно прекратили участие в исследовании: из-за наличия нежелательных явлений (НЯ), связанных с церебролизин (n=2) и плацебо (n=5); по собственному желанию (церебролизин, n=2; плацебо, n=2) или по административным причинам (плацебо, n=1). Исходные характеристики пациентов в группах церебролизина и плацебо были сопоставимы (табл. 1 и 2). Средний возраст больных составил 64 года, мужчин было 63,9%, средний балл по шкале NIHSS при поступлении — 9,2 (медиана — 8,0).

Анализ первичного критерия эффективности показал увеличение балла по шкале ARAT с $10,1 \pm 15,9$ (0,0; 21,5) при включении в исследование (среднее $\pm$ СО, медиана, МКР) до $40,7 \pm 20,2$ (51,0; 28,0) на 90-й день в группе, получавшей церебролизин, и с $10,7 \pm 16,5$ (2,0; 18,0) до $26,5 \pm 21,0$ (27,0; 44,0) в группе плацебо (рис. 1, а). Средние абсолютные изменения баллов по шкале ARAT на 90-й день после инсульта по сравнению с исходными значениями составили $30,7 \pm 19,9$ (32,0; 36,5) в группе церебролизина и $15,9 \pm 16,8$ (11,0; 22,0) в группе плацебо. Увеличение балла по шкале ARAT наблюдалось у 96 (92,3%) из 104 пациентов из группы церебролизина по сравнению с 85 (84,2%) из 101 пациента из группы плацебо. Непараметрический анализ продемонстрировал превосходство церебролизина над плацебо на 90-й день (рис. 1, б).

Таблица 2. Исходные показатели критериев эффективности

Критерий эффективности	Церебролизин (n=104)	Плацебо (n=101)
ARAT (паретичная сторона): среднее $\pm$ СО медиана (МКР)	$10,1 \pm 15,9$ 0,0 (21,5)	$10,7 \pm 16,5$ 2,0 (18,0)
NIHSS: среднее $\pm$ СО медиана (МКР)	$9,1 \pm 3,2$ 8,0 (4,0)	$9,2 \pm 3,2$ 8,0 (5,0)
Индекс Бартел: среднее $\pm$ СО медиана (МКР)	$35,5 \pm 24,9$ 30,0 (40,0)	$35,4 \pm 24,6$ 30,0 (40,0)
МШР: среднее $\pm$ СО медиана (МКР)	$3,9 \pm 0,8$ 4,0 (0,0)	$3,9 \pm 0,8$ 4,0 (1,0)

Примечание. МКР — межквартильный размах.

Анализ вторичных критериев эффективности позволил также выявить существенные различия между группами, получавшими церебролизин и плацебо, по другим шкалам. Хорошая степень функционального восстановления (от 0 до 1 балла по МШР) зарегистрирована у 42,3% пациентов в группе церебролизина по сравнению с 14,9% в группе плацебо, аналогичные результаты получены по МШР (от 0 до 2 баллов; рис. 2).

Умеренное превосходство церебролизина наблюдалось по 6 из 12 критериев эффективности, включая ARAT, NIHSS, индекс Бартел, МШР, SF-36 (общий физический компонент) и шкалу депрессии (гериатрическая шкала депрессии; рис. 3). Незначительное превосходство церебролизина было продемонстрировано с помощью теста скорости ходьбы, теста с девятью отверстиями и стержнями, коммуникационной шкалы Гудгласса и Каплана и SF-36 (общий психический компонент).

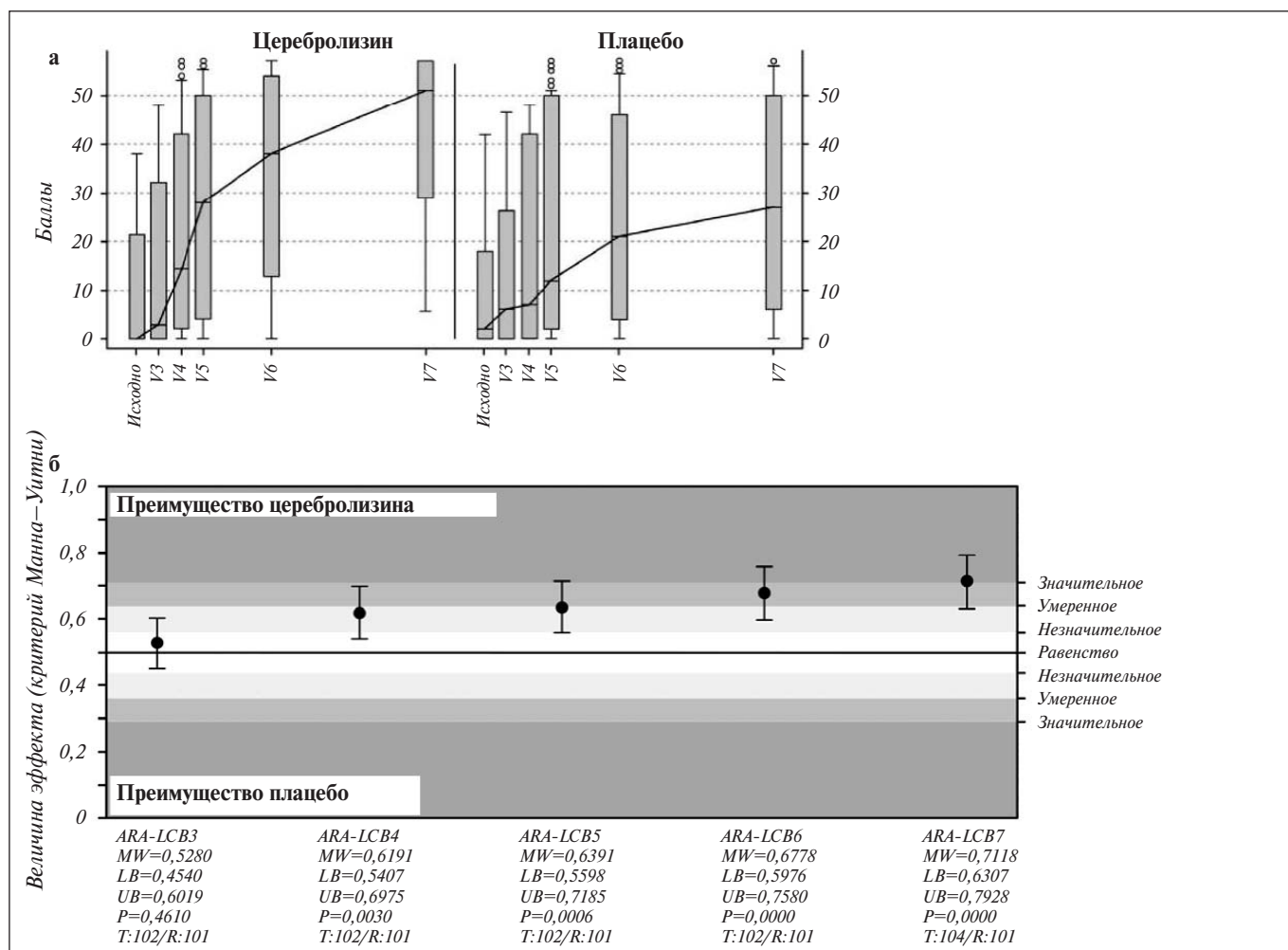


Рис. 1. Динамика показателей по шкале ARAT при применении церебролизина (30 мл/сут) и плацебо, представленная в виде коробчатых диаграмм для 7-го (V3), 14-го (V4) и 21-го (V5) дня от начала терапии (начальная точка) и 42-го (V6) и 90-го (V7) дня после инсульта (а). Величина изменений по шкале ARAT относительно исходного показателя в популяции больных. Анализ проведен с помощью критерия Вилкоксона–Манна–Уитни (б)

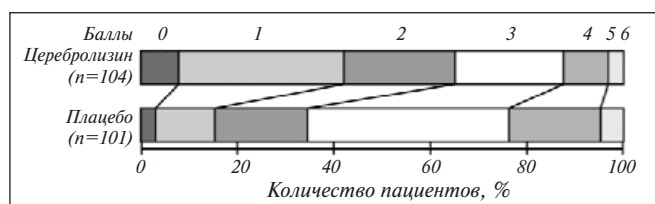


Рис. 2. Распределение баллов по МШР. Кумулятивный процент (церебролизин по сравнению с плацебо): 8,65 по сравнению с 2,97 (0), 42,31 по сравнению с 14,85 (1), 65,38 по сравнению с 33,66 (2), 88,46 по сравнению с 75,25 (3), 98,08 по сравнению с 96,04 (4) и 100,0 по сравнению с 100,0 (5)

У 69,2% пациентов, получавших церебролизин, зарегистрировано по меньшей мере одно НЯ по сравнению с 71,2% пациентов в группе плацебо. Большинство НЯ имели легкую степень (в группе церебролизина – 76,1%, плацебо – 69,8%). Наиболее часто возникавшие во время лечения НЯ, описанные не менее чем у 5% пациентов в любой группе, приведены в табл. 3. У 3 (2,9%) пациентов из

группы церебролизина и у 7 (6,7%) из группы плацебо зарегистрированы серьезные нежелательные явления (СНЯ), ни одно из которых, не было расценено как связанное с исследуемыми препаратами (табл. 4). СНЯ в группе церебролизина включали: тяжелую периферическую ишемию, почечные колики (умеренной интенсивности) и острый инфаркт миокарда. Все эти СНЯ разрешились в течение исследования. В группе плацебо умерли 4 (3,8%) пациента. Причинами летальных исходов явились сепсис с острой почечной недостаточностью и комой, сепсис с полиорганной недостаточностью, ишемия кишечника, субдуральная и внутримозговая гематома. В группе, получавшей церебролизин, летальных исходов не было.

Таким образом, результаты рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового исследования CARS продемонстрировали положительный эффект церебролизина по сравнению с плацебо по первичному критерию эффективности, шкале ARAT и общему исходу спустя 90 дней.

В данном исследовании принимали участие преимущественно пациенты с умеренным или тяжелым инсультом

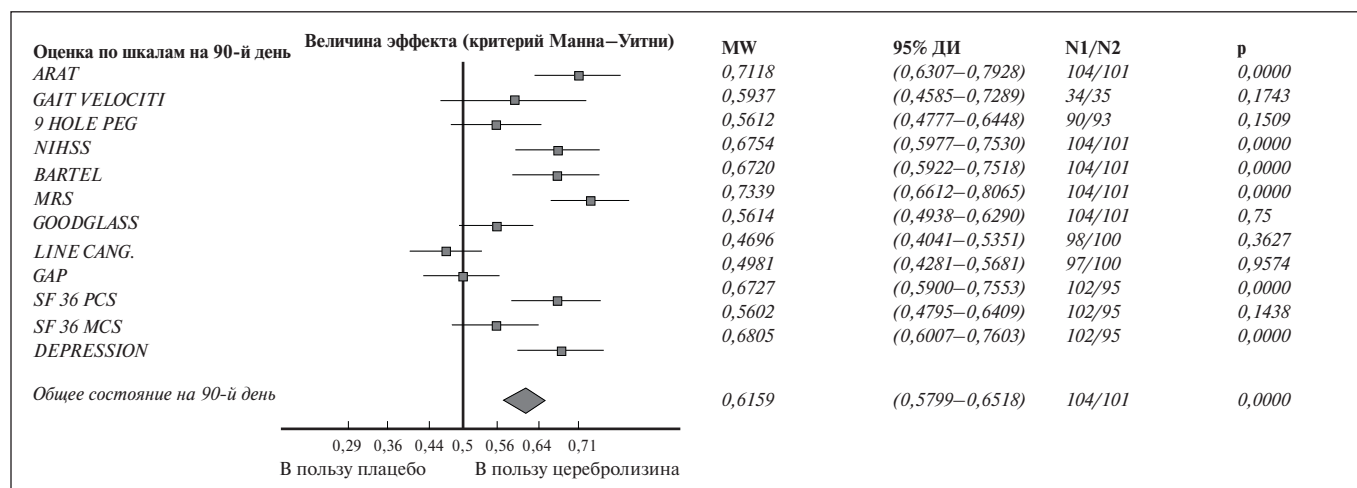


Рис. 3. Оценка по шкалам на 90-й день. Величина эффекта (критерий Манна–Уитни, MW) для отдельных и комбинированных параметров эффективности (процедура Вэй–Лачин) отражает изменения относительно исходного уровня в модифицированной популяции в соответствии с рандомизацией (перенос данных последнего наблюдения, n=205). Анализы проведены с использованием многофакторного теста Вилкоксона. MRS – модифицированная шкала Рэнкина; MCS – сводный компонент психического здоровья; PCS – сводный компонент физического здоровья (качества жизни). ДИ – доверительный интервал

(средний исходный балл по шкале NIHSS – 9), так как гипотезообразующий анализ в подгруппах в исследовании CASTA [20] выявил тенденцию к более высоким результатам после терапии церебролизин у пациентов с баллом по шкале NIHSS >12 (n=246). Данный подгрупповой анализ показал, что после терапии церебролизин у пациентов наблюдается улучшение балла по шкале NIHSS на 3 пункта на 90-й день по сравнению с группой плацебо, и выявил величину эффекта, указывающую на умеренное превосходство церебролизина по сравнению с плацебо для всех доменов комбинированной конечной точки (NIHSS, индекс Бартел и МШР).

Исследование CARS также подтверждает результаты предыдущего

Таблица 3. Наиболее часто регистрируемые НЯ ($\geq 5\%$ пациентов; популяция для оценки безопасности); n (%)

НЯ	Церебролизин (n=104)	Плацебо (n=104)
Инфекция мочевыводящих путей	13 (12,5)	17 (16,3)
Депрессия	11 (10,6)	10 (9,6)
Бессонница	6 (5,8)	4 (3,8)
Атеросклероз сонной артерии	5 (4,8)	5 (4,8)
Головная боль	6 (5,8)	3 (2,9)
Стеноз сонной артерии	6 (5,8)	2 (1,9)
АГ	9 (8,7)	12 (11,5)
Гепатит с явлениями цитолиза	10 (9,6)	8 (7,7)
Боль в верхней части живота	6 (5,8)	4 (3,8)

Таблица 4. Показатели безопасности (популяция для анализа безопасности)

Параметр безопасности	Всего (n=208)	Церебролизин (n=104)	Плацебо (n=104)
Средняя продолжительность применения, сут	20,4	20,5	20,3
Пациенты с НЯ, n (%)	146 (70,2)	72 (69,2)	74 (71,2)
в том числе:			
связанными с терапией	44 (21,2)	22 (21,2)	22 (21,2)
приведшими к отмене терапии	7 (3,4)	2 (1,9)	5 (4,8)
Количество НЯ, n	400	201	199
Пациенты с СНЯ, n (%)	10 (4,8)	3 (2,9)	7 (6,7)
в том числе:			
связанными с терапией	0	0	0
приведшими к отмене терапии	6 (2,9)	1 (1,0)	5 (4,8)
Количество СНЯ, n	16	3	13
Случаи смерти пациентов, n (%)	4 (1,9)	0	4 (3,8)

Примечание. НЯ – нежелательное явление, которое возникло впервые или усилилось после начала терапии.

исследования W. Lang и соавт. [19], в котором церебролизин вводили в течение 10 дней после системного тромболизиса, после чего отмечалось выраженное улучшение в первые 30 дней после начала заболевания. Однако с течением времени различия между двумя группами исчезали и становились незначимыми через 90 дней после начала инсульта (0 баллов по МШР имели 30,4% пациентов из группы церебролизина по сравнению с 23,7% пациентов из группы плацебо), отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности (1 балл по МШР) наблюдалось у 21,4% пациентов из группы, получавшей церебролизин, и у 28,8% пациентов, получавших плацебо. Положительный эффект церебролизина в исследовании CARS наблюдался в течение более длительного периода лечения, составившего 21 день, кроме того, выявлены более низкие темпы полного восстановления пациентов из группы плацебо. Низкий уровень спонтанного восстановления в группе плацебо может быть связан с включением пациентов с умеренным или тяжелым инсультом (средний исходный балл по шкале NIHSS – 9).

Сложно напрямую сравнивать результаты исследования CARS с предыдущими исследованиями церебролизина, так как в данном исследовании в обеих группах ак-

тивно проводились реабилитационные мероприятия. Кроме того, раннее начало восстановительной терапии, возможно, оказало влияние на наблюдавшиеся исходы, что проявилось в более быстром начальном улучшении клинического состояния.

В целом особенностями исследования CARS по сравнению с другими клиническими испытаниями нейропротекторов явились исходное планирование более узких конечных критериев эффективности (восстановление двигательной функции руки, тогда как во многих исследованиях главной целью было снижение летальности), а также стандартизированная программа реабилитации в обеих группах лечения (как правило, ранее в подобных исследованиях характер и объем реабилитационных мероприятий не учитывались, хотя такие мероприятия могут оказать существенное влияние на исход инсульта).

Таким образом, исследование CARS является первым среди ранее проведенных клинических испытаний нейропротекторов, в котором была достигнута первичная цель (восстановление двигательной функции), что открывает новые возможности для медикаментозной поддержки реабилитационных мероприятий у больных с ИИ.

ЛИТЕРАТУРА

- Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 2013 Aug 1;369(5):448-57. doi: 10.1056/NEJMr1201534.
- Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al., on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46:3020-3035. *Stroke*. 2015;46:3020-3035 Published online before print June 29, 2015, doi: 10.1161/STR.0000000000000074
- Saver JL, Smith EE, Fonarow GC, et al. GWTG- Stroke Steering Committee and Investigators. The «golden hour» and acute brain ischemia: presenting features and lytic therapy in >30,000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. *Stroke*. 2010 Jul;41(7):1431-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.583815. Epub 2010 Jun 3.
- Zahuranec DB, Majersik JJ. Percentage of acute stroke patients eligible for endovascular treatment. *Neurology*. 2012 Sep 25;79(13 Suppl 1):S22-5.
- Шамалов НА. Проблемы и перспективы реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в России. *Фарматека*. 2015;302(9):14-9. [Shamalov NA. Problems and prospects of reperfusion therapy in ischemic stroke in Russia. *Farmateka*. 2015;302(9):14-9. (In Russ.)].
- O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, et al. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol*. 2006 Mar;59(3):467-77. doi: 10.1002/ana.20741
- Kaur H, Prakash A, Medhi B. Drug therapy in stroke: from preclinical to clinical studies. *Pharmacology*. 2013;92(5-6):324-34. doi: 10.1159/000356320. Epub 2013 Dec 12.
- Xu SY, Pan SY. The failure of animal models of neuroprotection in acute ischemic stroke to translate to clinical efficacy. *Med Sci Monit Basic Res*. 2013 Jan 28;19:37-45.
- Tymianski M. Novel approaches to neuroprotection trials in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013 Oct;44(10):2942-50. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000731. Epub 2013 Sep 10.
- Hossmann KA. The two pathophysiologies of focal brain ischemia: implications for translational stroke research. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012 Jul;32(7):1310-6. doi: 10.1038/jcbfm.2011.186. Epub 2012 Jan 11.
- Masliah E, Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today (Barc)*. 2012 Apr;48 Suppl A:3-24. doi: 10.1358/dot.2012.48(Suppl.A).1739716.
- Hartbauer M, Hutter-Paier B, Skofitsch G, Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons. *J Neural Transm (Vienna)*. 2001;108(4):459-73.
- Zhang L, Chopp M, Meier DH, et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):1965-72. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000831. Epub 2013 May 21.
- Gutmann B, Hutter-Paier B, Skofitsch G, et al. In vitro models of brain ischemia: the peptidergic drug cerebrolysin protects cultured chick cortical neurons from cell death. *Neurotox Res*. 2002 Feb;4(1):59-65. doi: 10.1080/10298420290007637.
- Darsalia V, Heldmann U, Lindvall O, Kokaia Z. Stroke-induced neurogenesis in aged brain. *Stroke*. 2005 Aug;36(8):1790-5. Epub 2005 Jul 7. doi: 10.1161/01.STR.0000173151.36031.be.
- Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Губский ЛВ и др. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование безопасности и эффективности церебролизина для лечения острого ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Прил. Инсульт). 2004;(S11):51-5. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Gubskii LV, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of safety and efficacy of Cerebrolysin for treating acute ischaemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* (Suppl. Stroke). 2004;(S11):51-5. (In Russ.)].
- Ladurner G, Kalvach P, Moessler H; Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm (Vienna)*. 2005 Mar;112(3):415-28. Epub 2004 Dec 7. doi: 10.1007/s00702-004-0248-2.
- Ziganshina LE, Abakumova T, Kuchaeva A. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;(4):CD007026. doi: 10.1002/14651858.CD007026.pub2.
- Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, Fleet D; Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int J Stroke*. 2013 Feb;8(2):95-104. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x. Epub 2012 Sep 26.

20. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, et al; Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*. 2012 Mar;43(3):630-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628537. Epub 2012 Jan 26.
21. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS). A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*. 2016 Jan;47(1):151-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009416. Epub 2015 Nov 12.
22. Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res*. 1981;4(4):483-92. doi: 10.1097/00004356-198112000-00001.
23. Posteraro L, Formis A, Grassi E, et al. Quality of life and aphasia. Multicentric standardization of a questionnaire. *Eura Medicophys*. 2006 Sep;42(3):227-30.
24. Goodglass H, Kaplan E. The Assessment of Aphasia and Related Disorders. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1983.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Нейрометаболическая терапия в восстановительном периоде ишемического инсульта: влияние на качество жизни и когнитивные функции

В первые 6–24 мес после ишемического инсульта (ИИ) почти всегда наблюдается некоторое восстановление нарушенных неврологических функций (восстановительный период инсульта). В статье обсуждаются механизмы, обуславливающие данный процесс (нейрогенез, нейропластичность, реадaptация) и возможные подходы к медикаментозной поддержке церебральных репаративных процессов. Представлены данные о частоте и этиологии постинсультных когнитивных нарушений (КН), которые являются одним из важных факторов, негативно влияющим на исход реабилитационных мероприятий. Приведены результаты недавнего исследования эффективности нейрометаболического препарата цитиколина в восстановительном периоде ИИ. Показано, что на фоне использования цитиколина отмечаются достоверный регресс КН и улучшение качества жизни пациентов, впервые перенесших ИИ.

Ключевые слова: инсульт; когнитивные нарушения; качество жизни; цитиколин.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com

Для ссылки: Захаров ВВ, Вахнина НВ, Громова ДО. Нейрометаболическая терапия в восстановительном периоде ишемического инсульта: влияние на качество жизни и когнитивные функции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):87–93.

Neurometabolic therapy in the recovery period of ischemic stroke: impact on quality of life and cognitive functions

Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Gromova D.O.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021*

Some recovery of impaired neurological functions (a stroke recovery period) is almost always observed within the first 6–24 months after ischemic stroke (IS). The paper discusses the mechanisms responsible for this process (neurogenesis, neuroplasticity, and readaptation) and possible approaches to the drug support of cerebral reparative processes. It presents data on the rate and etiology of poststroke cognitive impairments (CI) that are one of the important factors that negatively influence the outcome of rehabilitation measures. The results obtained from a recent study of the efficacy of the neurometabolic agent citicoline in the recovery period of IS are given. The use of citicoline is shown to cause a significant regression of CI and to improve quality of life in patients who have sustained IS for the first time.

Keywords: stroke; cognitive impairments; quality of life; citicoline.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com

For reference: Zakharov VV, Vakhnina NV, Gromova DO. Neurometabolic therapy in the recovery period of ischemic stroke: Impact on quality of life and cognitive functions. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(2):87–93.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-87-93>

Сосудистые заболевания головного мозга представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной клинической неврологии. За последнее десятилетие заболеваемость инсультом среди взрослого населения России несколько снизилась, однако продолжает оставаться одной из наиболее высоких в мире. По эпидемиологическим данным, в нашей стране ежегодно фиксируется 3,4 новых случая инсульта на 1000 населения в год, а острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) находятся на 2-м месте среди причин смертности, опережая онкологические заболевания и уступая лишь кардиальной патологии.

Для многих людей стойкая инвалидизация, бытовая беспомощность и зависимость от ухаживающих лиц представляются еще большей катастрофой, чем даже сама смерть. По статистике, инсульт лидирует в списке причин стойкой инвалидизации: 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить и лишь 8% способны вернуться к прежней работе [1, 2]. Очевидно, что утрата самостоятельности и необходимость в посторонней помощи приводят к существенному ухудшению качества жизни не только пациента, но и его родственников, ло-

Таблица 1. *Международные исследования распространенности КН после инсульта*

Страна, год, источник	Число наблюдений	Методы исследования	Результаты
Нидерланды, 2004 [4]	176	КШОПС, нейропсихологические тесты	Деменция – 10,8%, недементные КН – 71,1%
Норвегия, 2011 [5]	206	КШОПС, нейропсихологические тесты	Деменция – 19,6%, недементные КН – 37,5%
Франция, 2014 [3]	220	КШОПС, Монреальский когнитивный тест	Деменция – 7,7%, недементные КН – 40%
Австралия, 2004 [6, 7]	198	КШОПС, клинические критерии диагноза	Деменция – 12,5%, недементные КН – 37,5%
Австралия, 2006 [8]	272	КШОПС, нейропсихологические тесты	Деменция – 21,3%, недементные КН – 37,5%
США, 2004 [9]	212	Клинические критерии диагноза	Деменция – 19,3%
США, 2014 [10]	415	КШОПС, шкалы повседневной деятельности	Деменция – 31%
Сингапур, 2002 [11]	252	КШОПС, нейропсихологические тесты	Деменция – 4%, недементные КН – 40%
Индия, 2013 [12]	281	КШОПС, шкалы повседневной деятельности	Деменция – 13,9%, недементные КН – 6,1%
Россия [13]	100	КШОПС, нейропсихологические тесты	Деменция – 30%, КН – 53%

Примечание. КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса.

жаты тяжелым социально-экономическим бременем на общество в целом.

Одной из важных причин утраты или снижения профессиональной и социально-бытовой компетентности пациентов, перенесших инсульт, являются нарушения высших мозговых функций. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, приблизительно у 4–31% пациентов, выживших после ОНМК, развивается деменция [3–13], еще у 6–53% выявляются когнитивные нарушения (КН), выходящие за пределы возрастной нормы, но не достигающие выраженности деменции [3–8, 10–13] (табл. 1). При этом постинсультные КН гетерогенны по происхождению: они развиваются вследствие как локального поражения головного мозга, так и декомпенсации предшествующего сосудистого, нейродегенеративного или иного церебрального поражения. Поэтому выраженные КН могут наблюдаться и после относительно нетяжелого инсульта с небольшим объемом повреждения головного мозга. По данным Н.Н. Яхно и соавт., у 90% больных с постинсультной когнитивной дисфункцией ретроспективно можно было предполагать наличие патологических отклонений в познавательной сфере еще до ОНМК [14].

Основные стратегии ведения пациентов с инсультом

Целью ведения пациентов с инсультом является уменьшение смертности и инвалидизации. К настоящему времени абсолютно доказана эффективность внутривенного тромболитического лечения, используемого в первые 4,5 ч после развития инсульта, в отношении функционального исхода. Активно разрабатываются, исследуются и внедряются в прак-

тику методы внутриартериального тромболитического лечения и механической экстракции тромба в первые часы ишемического инсульта (ИИ). Теоретически указанные методы терапии могут иметь большую эффективность и большее терапевтическое окно. Однако они требуют значительно более сложного технического оснащения [1, 2].

В меньшей степени оправдали ожидания нейропротективные стратегии. До сегодняшнего дня нет ни одного препарата, который был бы безусловно рекомендован международным научным сообществом для нейропротекции в острейшем периоде ИИ. Однако весьма интересные данные получены в отношении цитиколина¹. Так, в исследовании ICTUS было показано, что цитиколин достоверно превосходил плацебо у пациентов с нетяжелым инсультом (балл по National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS <14), у лиц старше 70 лет и у пациентов, не получавших тромболитическую терапию [15]. Проведенный впоследствии метаанализ, включавший 4 крупных исследования цитиколина при ИИ, подтвердил его эффективность в отношении функционального восстановления при начале терапии в первые 24 ч после развития неврологической симптоматики (ОШ² 1,14; 95% ДИ³ 1,0–1,3) [15].

Целью ведения пациентов в постинсультном периоде – профилактика повторных нарушений мозгового кровообращения и нейрореабилитация. К настоящему времени алгоритмы и рекомендации по вторичной профилактике детально разработаны на основании результатов крупных международных рандомизированных исследований (табл. 2). Тем не ме-

¹Цераксон®, ООО «Такеда Фармасьютикалс».

²ОШ – отношение шансов.

³ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2. Основные направления профилактики повторного ИИ

антигипертензивная терапия	Медикаментозная профилактика антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия	гиполипидемическая терапия
Целевое АД <140/90 мм рт. ст. (в отсутствие стенозов церебральных артерий), достигается постепенно (с учетом переносимости). Предпочтительны препараты с длительным периодом полувыведения	При некардиоэмболическом ИИ – АСК, комбинация АСК и дипиридамола, клопидогрел; при кардиоэмболическом ИИ – варфарин (целевое МНО – 2–3), при неклапанной фибрилляции предсердий – дабигатран, ривароксабан, апиксабан	Аторвастатин до 80 мг/сут, розувастатин до 40 мг/сут Целевые показатели: холестерин ЛПНП <1,8 ммоль/л, холестерин ЛПВП >1 ммоль/л
Немедикаментозная профилактика Отказ от курения, уменьшения употребления алкоголя, рациональное питание, физическая активность		

Примечание. АД – артериальное давление; АСК – ацетилсалициловая кислота; МНО – международное нормализованное отношение; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

нее, оценить эффективность реабилитационных мероприятий, направленных на уменьшение уже имеющегося функционального дефекта, методологически значительно труднее. Это связано с понятными трудностями создания «платцебо-контроля» и применения слепого метода при исследовании немедикаментозных способов реабилитации, необходимостью индивидуального подхода, этическими проблемами. Поэтому современные рекомендации по нейрореабилитации большей частью базируются на данных открытых ретроспективных наблюдений, построенных по принципу «случай-контроль» [16]. Подобные наблюдения с позиций доказательной медицины уступают проспективным рандомизированным исследованиям. Вместе с тем необходимость и целесообразность реабилитационного лечения пациентов, перенесших инсульт, не вызывают сомнений. Наиболее важно проведение реабилитационных мероприятий в восстановительном периоде инсульта, который, по общепринятым представлениям, составляет первые 24 мес. При этом темпы регресса неврологических расстройств максимальны в самые ранние сроки после развития инсульта – в первые 6 мес (ранний восстановительный период) и несколько снижаются через 7–24 мес (поздний восстановительный период). Некоторый регресс неврологической симптоматики, в том числе проявлений дисфагии, возможен и в более отдаленные сроки.

Механизмы восстановления неврологических функций в постинсультном периоде

Понимание конкретных нейрофизиологических механизмов, обуславливающих регресс неврологических расстройств после инсульта, имеет большое значение для выработки научно обоснованного подхода к нейрореабилитации и медикаментозной терапии в восстановительном периоде.

В настоящее время обсуждаются следующие *основные механизмы восстановления неврологических функций* [17, 18]:

- уменьшение выраженности локального отека, снятие диашиза (функционального паралича жизнеспособных нейронов), восстановление нормальной активации коры головного мозга со стороны стволочно-подкорковых структур; данные процессы отвечают за регресс симптоматики главным образом в первые дни после инсульта;

- активация репаративных процессов головного мозга; как известно, нервная ткань является изменяемой; структурно-функциональные свойства нейронов значительно

меняются в течение жизни соответственно изменениям внешней или внутренней среды; способность нервной ткани, в том числе головного мозга, к изменениям принята обозначать как *нейропластичность*; данное свойство имеет первостепенное значение для обучения, приобретения новых знаний и навыков, а также для репарации после повреждения головного мозга, в том числе в результате ОНМК; физиологические процессы, обуславливающие нейропластичность, в наибольшей степени отвечают за положительные изменения в неврологическом статусе пациента в восстановительном периоде после острого церебрального повреждения (6–24 мес);

- реадаптация, приспособление к имеющемуся дефекту; например, пациент может активнее использовать здоровую конечность, которая начинает выполнять часть функций паретичной; при этом уменьшение степени функционального дефекта не зависит от выраженности неврологической симптоматики; реадаптация не ограничена какими-либо временными рамками, поэтому обучение пациентов, помощь в приспособлении к имеющемуся дефекту актуальны в любое время после инсульта.

Как уже было отмечено, регресс неврологической симптоматики в восстановительном периоде инсульта обусловлен пластичностью нервной ткани. Данное фундаментальное свойство нервной системы связано, во-первых, со способностью к образованию новых нейронов (нейрогенез) и, во-вторых, с изменениями микроструктурных и функциональных свойств существующих нейронов. По экспериментальным данным, церебральная ишемия и гипоксия сама по себе сопровождается компенсаторной активацией нейрогенеза [19–21]. Другим активирующим фактором, как следует из экспериментальных наблюдений, является так называемая обогащенная внешняя среда. В экспериментах на животных она создается путем полимодальной сенсорной стимуляции (зрительной, слуховой, тактильной), повышенной двигательной активностью, в том числе игровой, достаточным питанием [22, 23]. Можно обоснованно предположить, что и у человека проведение реабилитационных мероприятий, мотивирование к активному участию в них, положительное эмоциональное подкрепление также моделируют «обогащенную» среду и способствует усилению процессов нейрогенеза в восстановительном периоде ИИ.

Однако нейрогенез – не единственный и не главный репаративный механизм. Число образующихся в результате

этого процесса нейронов очень мало в сравнении с общей массой головного мозга. Поэтому существенно большее значение для восстановления нарушенных неврологических функций после инсульта имеет микроструктурная и функциональная перестройка зрелых и давно сформированных нейронов. Хорошо известно, что в процессе жизнедеятельности клетки головного мозга могут изменять число дендритов, шипиков, образовывать новые синапсы [17, 24]. Исследования свидетельствуют, что структурно-функциональная перестройка на клеточном уровне весьма активно происходит в противоположном полушарии головного мозга, в отделах симметричных очагу поражения [17, 25–30]. Цель этих процессов – формирование новых нейрональных сетей, выполняющих необходимую для индивида функцию.

На микроструктурном и нейрофизиологическом уровнях в основе нейрореабилитации после инсульта лежат те же изменения, которые обуславливают когнитивный процесс, т. е. приобретение новых знаний и навыков в течение жизни. Это позволяет уподобить восстановительный период инсульта активному обучению индивида, который заново учится управлять своим телом. Возможно, именно поэтому существует определенная связь между уровнем когнитивных способностей и прогнозом восстановительного периода в отношении функционального исхода [17, 31–33]. Кроме того, наличие когнитивного снижения может существенно затруднять коммуникацию с пациентом, часто сопровождается снижением мотивации, что также отрицательно влияет на эффективность нейрореабилитационных мероприятий. Таким образом, в восстановительном периоде инсульта исключительно важно поддерживать когнитивные функции пациентов.

Медикаментозная терапия и нейрореабилитация

В силу методологических трудностей до настоящего времени не выработано единых рекомендаций по медикаментозной нейрореабилитации в восстановительном периоде инсульта. Патогенетически обоснованы и широко используются в нашей стране лекарственные средства, которые позитивно влияют на клеточные механизмы нейрореабилитации и улучшают когнитивные функции. Так, весьма перспективным для использования в восстановительном периоде инсульта является цитиколин, который прошел ряд серьезных клинических исследований и имеет многолетний позитивный опыт практического применения у пациентов, перенесших инсульт.

Таблица 3. *Предикторы качества жизни у пациентов, перенесших ИИ [41]*

Предиктор	Качество жизни (EuroQol-5D, %)	p
Пол: мужчины женщины	67±27 58±29	0,03
Возраст Уровень образования	R* = -0,156 R* = 0,081	0,046 0,3
Курение: нет да	62±27 64±31	0,7
Дислипидемия: нет да	63±26 62±31	0,8
Употребление алкоголя: нет да	64±29 58±27	0,3
Сахарный диабет: нет да	64±28 59±29	0,3
АГ: нет да	67±26 59±29	0,08
Фибрилляция предсердий: нет да	64±27 53±35	0,2
ИБС: нет да	62±27 64±31	0,5
Заболевание периферических артерий: нет да	64±28 43±30	0,047
Тяжесть неврологических расстройств	R*=-0,188	0,016

*R – коэффициент корреляции.

Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) является аналогом эндогенного вещества, которое служит источником для синтеза фосфолипидов клеточных, в том числе нейрональных, мембран: фосфатидилхолина, сфингомиелина, а также основного структурного фосфолипида внутренней мембраны митохондрий кардиолипина. Препарат обладает двумя основными механизмами действия. Во-первых, будучи источником фосфолипидов для синтеза нейрональных мембран, он способствует активации клеточных процессов, обуславливающих функциональную перестройку нервной ткани (нейрональную пластичность). Во-вторых, цитиколин является предшественником ацетилхолина. Как известно, активация ацетилхолинергической системы играет исключительно важную роль в процессах устойчивости и концентрации внимания, а также запоминания новой информации. Поэтому усиление синтеза ацетилхолина на фоне поступления экзогенного цитиколина способствует улучшению памяти и внимания. Кроме того, в эксперименте показано, что под влиянием цитиколина активируются также другие нейротрансмиттерные сис-

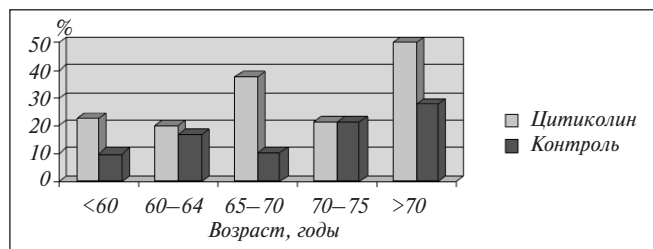


Рис. 1. Влияние цитиколина на качество жизни пациентов после ИИ [41]

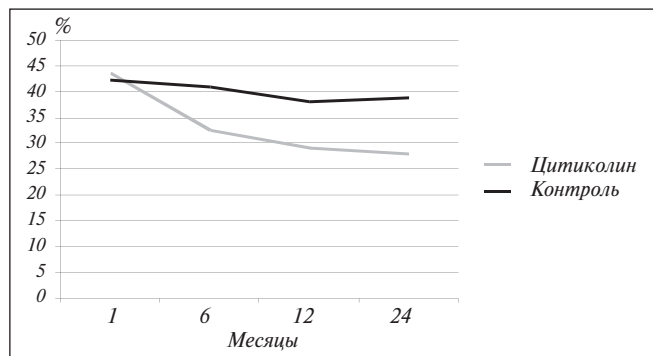


Рис. 2. Влияние цитиколина на когнитивные функции после ИИ [41]

темы: дофаминергическая, серотонинергическая и др. Это способствует положительным изменениям в других когнитивных, а также в эмоционально-аффективной и поведенческой сферах. Таким образом, цитиколлин удовлетворяет основным требованиям к лекарственным средствам, используемым в восстановительном периоде острого церебрального повреждения: он активирует клеточные механизмы нейропластичности и благоприятно действует на когнитивные функции [34–40].

Высокая эффективность цитиколина в отношении когнитивных функций и качества жизни пациентов, перенесших инсульт, недавно убедительно продемонстрирована в исследовании J. Alvarez-Sabin и соавт. [41]. Данная работа является продолжением крупного контролируемого исследования, в котором участвовали 347 пациентов, впервые перенесшие ИИ и получавшие цитиколлин в течение 12 мес. Далее изучалось состояние 163 пациентов, завершивших программу двухлетнего наблюдения. Средний возраст пациентов составил $67,5 \pm 10,7$ года, 83 (50,9%) из них были женского пола; 60,1% имели артериальную гипертензию (АГ), 40,5% — гиперлипидемию, 30,9% — сахарный диабет, 29,4% были курильщиками, 12,3% страдали фибрилляцией предсердий. Тяжесть перенесенного ОНМК по NIHSS варьировала от 10 до 16 баллов (в среднем — 13 баллов). У 86 (52,8%) пациентов в восстановительном периоде инсульта проводилась терапия цераксоном по 1000 мг/сут перорально (терапевтическая группа), 77 (47,2%) пациентов не получали нейрометаболической терапии (контрольная группа). Терапевтическая и контрольная группы не различались достоверно по возрасту, половому составу, распространенности тех или иных сосудистых факторов риска, тяжести перенесенного инсульта. В обеих группах по индивидуальным показаниям проводились профилактика повторных наруше-

ний мозгового кровообращения и немедикаментозные нейрореабилитационные мероприятия.

Наблюдение носило открытый ретроспективный характер («случай-контроль»). В качестве критериев эффективности нейрометаболической терапии фигурировали шкала качества жизни (EuroQol-5D) и интегральная шкала оценки когнитивных функций (global cognitive impairment scale). Последний показатель рассчитывался как средний процент от максимального балла по стандартным когнитивным тестам, используемым в том или ином центре.

Независимо от проводимой терапии у женщин, впервые перенесших ИИ, оценка качества жизни оказалась достоверно ниже, чем у мужчин. С более низким качеством жизни был также ассоциирован более пожилой возраст пациентов: увеличение возраста на 10 лет в среднем было ассоциировано с ухудшением качества жизни на 5% по 100% шкале. Негативно влияли на оценку качества жизни также выраженная неврологическая симптоматика (по NIHSS) и наличие заболеваний периферических артерий. В то же время уровень образования, наличие или отсутствие сосудистых факторов риска (курение, употребление алкоголя, дислипидемия, сахарный диабет, АГ, фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца — ИБС) не оказывали достоверного влияния на оценку качества жизни (табл. 3).

После окончания 2-летнего наблюдения применение цитиколина в восстановительном периоде инсульта оказалось достоверным и независимым предиктором более высокого качества жизни во всех возрастных группах, за исключением пациентов 70–75 лет (рис. 1).

Результаты исследования свидетельствовали также о благоприятном воздействии цитиколина на когнитивные функции. В начале наблюдения когнитивные показатели в терапевтической и контрольных группах были приблизительно одинаковыми. В дальнейшем, на фоне терапии цитиколином, отмечено достоверное улучшение когнитивных функций, в то время как в контрольной группе изменение по интегральной когнитивной шкале было несущественным и статистически недостоверным. Обращает на себя внимание, что улучшение когнитивных функций продолжалось в течение не только первого, но и второго года после перенесенного ОНМК, когда самостоятельное улучшение данного показателя едва ли ожидаемо (рис. 2).

За 2 года наблюдения у 13 (8%) из 163 пациентов развился повторный инсульт. Число случаев повторного инсульта не было связано с проводимой нейрометаболической терапией. В терапевтической группе число случаев повторного инсульта составило 7 (8,1%), а в контрольной — 6 (7,8%).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о целесообразности использования цераксона в восстановительном периоде инсульта. На фоне указанной нейрометаболической терапии отмечается улучшение качества жизни и когнитивного статуса. Последнее имеет исключительно большое значение для нейрореабилитации, так как повышает обучаемость и мотивацию пациентов, облегчает возможности их эффективной коммуникации с персоналом. Вероятно, в основе положительного действия цитиколина на качество жизни и когнитивные функции пациентов, перенесших инсульт, лежат активация церебральных репаративных процессов и увеличение церебральной ацетилхолинергической нейротрансмиссии. Препарат показал хороший профиль безопасности и переносимости у пациен-

тов, перенесших инсульт, в том числе старших возрастных групп с различными сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АГ, ИБС, фибрилляция предсердий, заболевания периферических артерий и др.).

Клиническая эффективность цитиколина при сосудистых КН продемонстрирована ранее в ряде других исследований, в том числе с использованием двойного слепого метода. Показано, что на фоне назначения цераксона 600–1000 мг/сут в течение нескольких месяцев постоянно или повторными прерывистыми курсами продолжительность не менее 3 нед отмечается статистически достоверное и клинически значимое улучшение памяти, других когнитивных функций и положительная динамика в эмоционально-поведенческой сфере. При этом частота возникновения нежелательных явлений не отличалась существенно от таковой при использовании плацебо [42–45].

Исходя из механизма действия, положительный эффект цитиколина в отношении когнитивных функций не является специфичным только для сосудистой патологии головного мозга. Действительно, к настоящему времени накоплен положительный опыт использования препарата при

болезни Альцгеймера, которая, как известно, характеризуется ацетилхолинергической недостаточностью. Показано, что при болезни Альцгеймера с синдромом легкой или умеренной деменции цераксон в дозе 1000 мг/сут в течение 1–3 мес способствует улучшению ориентировки пациентов во времени и пространстве и положительной динамике когнитивных функций в целом [46–48]. Эти данные имеют большое значение, так как в части случаев постинсультных КН весьма существен вклад сопутствующего нейродегенеративного процесса [49].

В заключение следует отметить, что восстановительный период инсульта, особенно ранняя его фаза, имеет исключительно большое значение для качества жизни пациента в дальнейшем. Именно в это время наиболее велик риск повторных ишемических событий и наиболее активно протекают церебральные репаративные процессы. Поэтому восстановительный период инсульта — очень ответственный как для пациента, так и для врача период, когда необходимо активно проводить мероприятия по вторичной профилактике, нейрореабилитацию и лечение, направленное на улучшение в когнитивной и эмоционально-аффективной сферах.

ЛИТЕРАТУРА

- Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insul't* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
- Стаховская ЛВ, Котова СВ. Инсульт. Руководство для врачей. Москва: МИА; 2014. 400 с. [Stakhovskaya LV, Kotova SV. *Insul't. Rukovodstvo dlya vrachei* [Stroke. A guide for physicians]. Moscow: MIA; 2014. 400 p.]
- Jacquin A, Binquet C, Rouaud O, et al. Post-stroke cognitive impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke. *J Alzheimers Dis*. 2014;40(4):1029–38. doi: 10.3233/JAD-131580.
- Rasquin SM, Verhey FR, van Oostenbrugge RJ, et al. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Nov;75(11):1562–7.
- Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, et al. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;32(6):401–7. doi: 10.1159/000335361. Epub 2012 Feb 3.
- Srikanth VK, Anderson JF, Donnan GA, et al. Progressive dementia after first-ever stroke: a community-based follow-up study. *Neurology*. 2004 Sep 14;63(5):785–92.
- Srikanth VK, Thrift AG, Saling MM, et al. Increased risk of cognitive impairment 3 months after mild to moderate first-ever stroke: a Community-Based Prospective Study of Nonaphasic English-Speaking Survivors. *Stroke*. 2003 May;34(5):1136–43. Epub 2003 Apr 17.
- Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(5–6):275–83. Epub 2006 Feb 10.
- Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 2004 Jun;35(6):1264–8. Epub 2004 Apr 29.
- Lisabeth LD, Sanchez BN, Baek J, et al. Neurological, functional, and cognitive stroke outcomes in Mexican Americans. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1096–101. doi: 10.1161/STROKEA-HA.113.003912. Epub 2014 Mar 13.
- Tham W, Auchus AP, Thong M, et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients. *J Neurol Sci*. 2002 Nov 15;203–204:49–52.
- Das S, Paul N, Hazra A, et al. Cognitive dysfunction in stroke survivors: a community-based prospective study from Kolkata, India. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Nov;22(8):1233–42. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.03.008. Epub 2012 Jun 19.
- Вербицкая СВ, Парфенов ВА. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции. Неврологический журнал. 2008;13(4):45–7. [Verbitskaya SV, Parfenov VA. Clinical experience of the use of memantine in post-stroke dementia. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2008;13(4):45–7. (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Вахнина НВ, Никитина ЛЮ. Когнитивные нарушения после инсульта и их лечение мемантином. Клиническая геронтология. 2005;11(8):49–52. [Parfenov VA, Vakhnina NV, Nikitina LY. Cognitive impairment after stroke and their treatment with memantine. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005;11(8):49–52. (In Russ.)].
- Davalos A, Alvarez-Sabin J, Castillo J, et al. Citicoline trial on acute stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomized, multicenter, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012 Jul 28;380(9839):349–57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7. Epub 2012 Jun 11.
- The management of stroke rehabilitation group. VA/DoD clinical practice guideline for the management of stroke rehabilitation in the primary care setting. West Virginia medical institute incorporation; 2003. 56 p.
- Дамулин ИВ. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;109(4):4–8. [Damulin IV. The basic mechanisms of neuroplasticity and their clinical significance. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;109(4):4–8. (In Russ.)].
- Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. 325 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001. 325 p.]
- Liu J, Solway K, Messing RO, Sharp FR. Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils. *J Neurosci*. 1998 Oct 1;18(19):7768–78.
- Sharp FR, Liu J, Bernabeu R. Neurogenesis following brain ischemia. *Brain Res Dev Brain Res*. 2002 Mar 31;134(1–2):23–30.
- Sun X, Zhang QW, Xu M, et al. New striatal neurons form projections to substantia nigra in adult rat brain after stroke. *Neurobiol Dis*. 2012 Jan;45(1):601–9. doi: 10.1016/j.nbd.2011.09.018. Epub 2011 Oct 8.
- Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*. 1997 Apr 3;386(6624):493–5.

23. Rizzi S, Bianchi P, Guidi S, et al. Impact of environmental enrichment on neurogenesis in the dentate gyrus during the early postnatal period. *Brain Res*. 2011 Sep 30;1415:23-33. doi: 10.1016/j.brainres.2011.08.007. Epub 2011 Aug 9.
24. Ярыгин КН, Ярыгин ВН. Нейрогенез в центральной нервной системе и перспективы регенеративной неврологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(1):4-13. [Yarygin KN, Yarygin VN. Neurogenesis in the Central nervous system and prospects of regenerative neurology. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(1):4-13. (In Russ.)].
25. Tillerson JL, Miller GW. Forced limb-use and recovery following brain injury. *Neuroscientist*. 2002 Dec;8(6):574-85.
26. Nieto-Sampedro M, Nieto-Dias M. Neural plasticity: changes with age. *J Neural Transm (Vienna)*. 2005 Jan;112(1):3-27. Epub 2004 Jun 18.
27. World Health Organization. Neuroplasticity and repair in the central nervous system. *Implications for Health Care*. Geneva: WHO; 1983. P. 56.
28. Gage FH. Structural plasticity of the adult brain. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004 Jun;6(2):135-41.
29. Butefisch CM. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke. *Neuroscientist*. 2004 Apr;10(2):163-73.
30. Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain*. 2001 Jun;124(Pt 6):1171-81.
31. Васильев АС, Бабенков НВ, Носенко ЕМ и др. Реабилитация и ведение больных с полужарным инсультом в свете новой концепции патогенеза постинсультного двигательного дефицита. Клинический вестник. 2001;(2):34-7. [Vasil'ev AS, Babenkov NV, Nosenko EM, et al. Rehabilitation and management of patients with hemispheric stroke in the light of the new concept of the pathogenesis of post-stroke motor deficit. *Klinicheskii vestnik*. 2001;(2):34-7. (In Russ.)].
32. Дамулин ИВ, Кононенко ЕВ. Статолокомоторные нарушения у больных с полужарным инсультом. Клиническая геронтология. 2007;13(8):42-9. [Damulin IV, Kononenko EV. Statolocomotor disorders in patients with hemispheric stroke. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2007;13(8):42-9. (In Russ.)].
33. Кадыков АС, Шахпаронова НВ. Реабилитация после инсульта. Русский медицинский журнал. 2003;11(25):1390-4. [Kadykov AS, Shakhparonova NV. Rehabilitation after a stroke. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;11(25):1390-4. (In Russ.)].
34. Gutierrez-Fernandez M, Rodriguez-Frutos B, Fuentes B, et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int*. 2012 Feb;60(3):310-7. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015. Epub 2011 Dec 30.
35. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev Neurol*. 2011 Mar 14;52 Suppl 2:S1-S62.
36. Arenth PM, Russell KC, Ricker JH, Zafonte RD. CDP-choline as a biological supplement during neurorecovery: a focused review. *PM R*. 2011 Jun;3(6 Suppl 1):S123-31. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.03.012.
37. Akasaki K, Uchida K, Fujikawa R, et al. Neuroprotective effects of citidine-5'-diphosphocholine on impaired spatial memory in a rat model of cerebrovascular dementia. *J Pharmacol Sci*. 2011;116(2):232-7. Epub 2011 May 25.
38. Secades J, Frontera G. CDP-choline: Pharmacological and clinical review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1995 Oct;17 Suppl B:1-54.
39. Hurtado O, Lizasoain I, Moro MA. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline. *Stroke*. 2011 Jan;42(1 Suppl):S33-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597435. Epub 2010 Dec 16.
40. Weiss GB. Metabolism and actions of CDP-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Sci*. 1995;56(9):637-60.
41. Alvarez-Sabin J, Santamarina E, Maisterra O, et al. Long-term treatment with citicoline prevents cognitive decline and predicts quality of life after first ischemic stroke. *Int J Mol Sci*. 2016 Mar 16;17(3). pii: E390. doi: 10.3390/ijms17030390..
42. Agnoli A, Bruno G, Fioravanti M. Therapeutic approach to senile memory impairment: a double-blind clinical trial with CDP choline. In: Wurtman RJ, Corkin S, Growden JH, editors. *Alzheimer's Disease: Proceedings of the Fifth Meeting of the International Study Group on the Pharmacology of Memory Disorders Associated with Aging*. Boston, MA: Birkhauser;1989. P. 649-54.
43. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000269.
44. Abad-Santos F, Novalbos-Reina J, Gallego-Sandin S, Garcia AG. Tratamiento del deterioro cognitivo leve: utilidad de la citicolina. *Rev Neurol*. 2002 Oct 1-15;35(7):675-82.
45. Caamargo J, Gomez MJ, Franco A, Cacabelos R. Effects of CDP-choline on cognition and cerebral hemodynamics in patients with Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1994 Apr;16(3):211-8.
46. Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, et al. Doubleblind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfusion. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1999 Nov;21(9):633-44.
47. Franco-Maside A, Caamano J, Gomez MJ, Cacabelos R. Brain mapping activity and mental performance after chronic treatment with CDP-choline in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1994 Oct;16(8):597-607.
48. Fernandez-Novoa L, Alvarez XA, Franco-Maside A, et al. CDP-choline-induced blood histamine changes in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1994 May;16(4):279-84.
49. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive impairments]. Moscow: Remedium; 2014. 192 p.]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Минздрава России, Красноярск, Россия

660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение

Вальпроевая кислота (ВК) применяется в эпилептологии для основного и вспомогательного контроля простых и комплексных фокальных припадков, абсансов, генерализованных тонико-клонических припадков и миоклонуса. В последние годы накоплены сведения о случаях хронической передозировки ВК за счет ее кумуляции в крови. Данные состояния описаны при приеме как высоких, так и среднетерапевтических доз препаратов ВК у пациентов с генетически обусловленным замедлением метаболизма. Представлены современные методы клинической и лабораторной диагностики и коррекции хронической интоксикации при приеме препаратов ВК на догоспитальном, госпитальном и восстановительном этапах лечения. Авторы отметили важность персонализированного подхода к дозированию и прогнозированию нежелательных реакций, ассоциированных с приемом препаратов ВК.

Ключевые слова: вальпроевая кислота; эпилепсия; токсичность; нежелательные реакции; коррекция.

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер; NASchnaider@yandex.ru

Для ссылки: Шнайдер НА, Дмитренко ДВ. Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):94–99.

Chronic valproic acid intoxication in epileptology: diagnosis and treatment

Shnaider N.A., Dmitrenko D.V.

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia

1, Partisan Zheleznyak, Krasnoyarsk 660022

Valproic acid (VA) is used in epileptology for the basic and additional control of simple and complex focal seizures, absences, generalized tonic-clonic seizures, and myoclonus. Information has been recently stored on cases of chronic overdosage of VA due to its blood accumulation. These conditions are described in the use of both high and average therapeutic doses of VA preparations in patients with a genetically determined delay in metabolism. The paper presents current methods for clinical and laboratory diagnosis and correction of chronic intoxication when valproic acid preparations are administered during the prehospital, hospital and rehabilitation phases of treatment. The authors note that a personalized approach is of importance for dose adjustment and prediction of unwanted adverse drug reactions associated with the use of VA preparations.

Keywords: valproic acid; epilepsy; toxicity; adverse reactions; correction.

Contact: Natalia Alekseevna Shnaider; NASchnaider@yandex.ru

For reference: Shnaider N.A., Dmitrenko D.V. Chronic valproic acid intoxication in epileptology: Diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(2):94–99.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-94-99>

Вальпроевая кислота (ВК, 2-пропилвалериановая кислота) применяется главным образом в эпилептологии для основного и вспомогательного контроля простых и комплексных фокальных (психомоторных) припадков, абсансов, генерализованных тонико-клонических припадков и миоклонуса. Использование препаратов ВК в качестве антиконвульсантов было одобрено в США в 1978 г. В нашей стране на сегодняшний день доступны препараты ВК как для перорального, так и для внутривенного применения, включая натриевую соль ВК (ацедипрол, вальпарин, депакин, конвулекс, энкорат и др.), кальциевую соль ВК (конвульсофин) и магниевую соль ВК (дипромал). Число зарегистрированных в Российской Федерации генерических копий оригинального препарата (депакин), в том числе с нелинейной фармакокинетикой, ежегодно увеличивается, что еще раз подчеркивает важность рассматриваемой проблемы. В последние годы накоплены сведения о случаях хронической

передозировки препаратов ВК за счет кумуляции ВК в крови. Данные состояния описаны при приеме как высоких, так и среднетерапевтических доз ВК у пациентов с генетически обусловленным замедлением ее метаболизма [1].

ВК изменяет метаболизм жирных кислот, ослабляет их бета-окисление в митохондриях и нарушает цикл мочевины, что приводит к гипераммониемии. При наличии других метаболических расстройств страдает функция внутренних органов (гепатит, панкреатит, гемодинамические нарушения, острая почечная недостаточность) и систем (гипераммониемическая энцефалопатия). Результат серьезной токсичности препаратов ВК из-за нарушения метаболических процессов — развитие цитотоксического отека головного мозга, агgravация эпилептических припадков и/или возникновение эпилептического статуса [2]. Посредством сложных механизмов ВК снижает уровень L-карнитина, что приводит к уменьшению транспорта и накоплению жирных

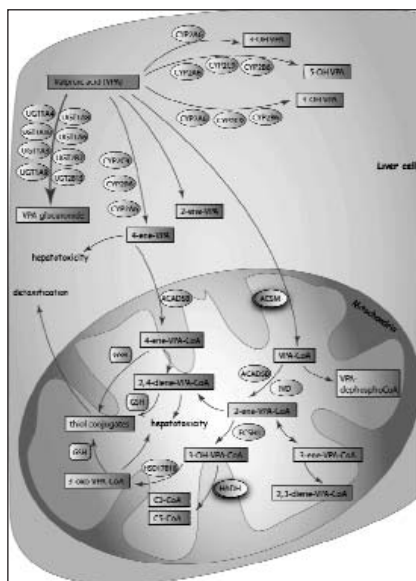


Рис. 1. Гены-кандидаты, участвующие в фармакокинетике ВК, и конечные продукты метаболизма ВК [7]

кислот в цитоплазме. Этот процесс может вызвать развитие жирового гепатоза печени. При хронической интоксикации препаратами ВК снижение уровня L-карнитина в сыворотке происходит по двум различным механизмам. Во-первых, ВК соединяется с L-карнитином, формируя вальпроил-карнитин, который свободно выделяется с мочой. Во-вторых, при длительном приеме ВК снижается почечная реабсорбция свободного карнитина и ацилкарнитина. В конечном счете влияние дефицита L-карнитина на митохондриальный метаболизм ВК в гепатоцитах приводит к нарушению синтеза АТФ. Этим объясняется и развитие гипераммониемии, ВК-индуцированной гипераммониемической энцефалопатии, аггравации эпилептических приступов и эпилептического статуса с поведенческими и когнитивными нарушениями и в итоге — отека головного мозга [3]. Нарушение обмена L-карнитина возможно при длительном приеме как среднетерапевтических, так и высоких доз препаратов ВК, а также в случаях острой интоксикации ВК.

Кроме того, ВК приводит к нарушению фолатного цикла и как следствие — к нарушению репродуктивной функции у женщин детородного возраста, что важно помнить при лечении пациенток-носительниц однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов фолатного цикла, таких как ген, кодирующий метилентетрагидрофолатредуктазу (5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene, *MTHFR*) и его полиморфные аллельные

Таблица 1. *Метаболиты ВК [8]*

Субстрат	Энзим	Метаболит
ВК	Цитохром P450 2C9 Цитохром P450 2A6 Цитохром 450 2B6	4-ene-Valproic acid
ВК	Цитохром P450 3A5 Цитохром P450 2A6 Цитохром P450 2C9 Цитохром P450 2B6	5-Hydroxyvalproic acid
ВК	Цитохром P450 3A5 Цитохром P450 2A6	3-Hydroxyvalproic acid
ВК	Цитохром P450 3A5 Цитохром P450 2A6 Цитохром P450 2C9 Цитохром P450 2B6	4-Hydroxyvalproic acid
ВК	UDP-глюкуроносульфотрансфераза 1–9 UDP-глюкуроносульфотрансфераза 1–3 UDP-глюкуроносульфотрансфераза 1–4 UDP-глюкуроносульфотрансфераза 1–10 UDP-глюкуроносульфотрансфераза 1–8 UDP-глюкуроносульфотрансфераза 1–6 UDP-глюкуроносульфотрансфераза 2B7 UDP-глюкуроносульфотрансфераза 2B15	Valproic acid β-O-glucuronide
ВК	Недоступен	2-ene-Valproic acid
ВК	Недоступен	(3Z)-2-Propylpent-3-enoic acid (3Z-Ene-VPA)
ВК	Недоступен	(3E)-2-Propylpent-3-enoic acid (3E-Ene-VPA)
ВК	Недоступен	Valproic acid CoA
4-ен-Вальпроевая кислота	Недоступен	2,4-Diene-VPA
4-Гидроксивальпроевая кислота	Недоступен	2-n-Propyl-4-oxopentanoic acid
2-n-Пропил-4-оксопентановая кислота	Недоступен	2-Propylsuccinic acid
5-Гидроксивальпроевая кислота	Недоступен	2-Propylglutaric acid
3-Гидроксивальпроевая кислота	Недоступен	3-Oxovalproic acid
2-ен-Вальпроевая кислота	Недоступен	3-Hydroxyvalproic acid

варианты *c.665 C>T (Ala222Val)* и *c.1286 A>C (Glu429Ala)*, а также ген, кодирующий метионинсинтазу (5-methyltetrahydrofolate-homocysteineS-methyltransferase gene, *MTR*) — полиморфизм *c.2756 A>G (Asp919Gly)*, и ген, кодирующий, редуктазу метионинсинтазу (methionine synthase reductase gene, *MTRR*) — полиморфизм *c.66 A>G (Ile22Met)* [4].

Таблица 2. Стратификация групп риска развития НР на фоне приема препаратов ВК [9]

Группа	Риск	Генотип	Характеристика группы
1-я	Низкий	CYP2C9*1/*1	«Распространенные метаболизаторы» ВК — гомозиготные носители дикого полиморфного аллельного варианта гена <i>CYP2C9</i>
2-я	Средний	CYP2C9*1/*2 CYP2C9*1/*3	«Медленные метаболизаторы» ВК — гетерозиготные носители мутантных аллельных вариантов гена <i>CYP2C9</i>
3-я	Высокий	CYP2C9*2/*2 CYP2C9*3/*3 CYP2C9*2/*3	«Сверхмедленные метаболизаторы» ВК — гомозиготные носители мутантных полиморфных аллельных вариантов гена <i>CYP2C9</i> или их гетерозиготной комбинации (компаунд-гетерозиготы)

Препараты ВК обычно быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В течение 1–4 ч после приема зарегистрированы пиковые концентрации ВК в сыворотке крови. В то же время в исследованиях у здоровых добровольцев показано, что даже при использовании оригинального препарата ВК в разных лекарственных формах (таблетки, гранулы с пролонгированным действием, сироп) выявляются существенные различия его максимально наблюдаемой концентрации (C_{max}) и времени максимального накопления (T_{max}) в плазме. Для решения вопроса о снижении дозы препаратов ВК или продолжении терапии рекомендуется проводить последовательные измерения концентрации ВК в сыворотке, чтобы определить, безопасно ли данное лечение. При серьезной передозировке препаратов ВК с замедленным высвобождением время от приема до достижения максимальной концентрации в крови может достигать 20 ч [5]. ВК метаболизируется в печени посредством конъюгации с глюкуроновой кислотой и окисления в митохондриях (рис. 1), менее 5% ее выделяется в неизменном виде с мочой. Многие метаболиты ВК — биологически активные вещества, которые потенцируют ее клинический эффект. Однако они могут приводить и к хронической интоксикации с развитием нежелательных реакций (НР) как раз тогда, когда уровень ВК в сыворотке крови уже возвращается к нормальному. Метаболиты ВК не меняют уровень кислотности сыворотки крови и обычно не определяются при терапевтическом лекарственном мониторинге (ТЛМ; табл. 1) [6]. Но токсичные метаболиты ВК — промежуточный (3-ОН-ВРА) и конечные (4-е-е-ВРА, 4-ОН-ВРА и 5-ОН-ВРА) — могут обнаруживаться в сыворотке крови и моче у пациентов с хронической интоксикацией ее препаратами.

Период полураспада ВК варьирует от 5 до 20 ч, он может быть большим у новорожденных, пожилых людей, пациентов с генетически детерминированным замедленным метаболизмом ВК («медленные метаболизаторы»), т. е. гомо- или гетерозиготных носителей ОНП генов изоферментов цитохрома P450 печени, прежде всего полиморфизмов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* (табл. 2) [1, 9], у пациентов с заболеваниями печени. Период полураспада ВК у детей — от 4 до 14 ч, у взрослых — от 8 до 17 ч. Показана большая вариабельность периода полураспада ВК в зависимости от того, принимались ли одновременно лекарственные средства или пищевые продукты, которые могли замедлить ее всасывание или моторику ЖКТ (например, антихолинергические или наркотические препараты, грейпфрутовый сок). ВК снижает моторику ЖКТ и желчевыводящих путей, приводя к явлениям холестаза и запору.

Референсные значения терапевтической концентрации ВК в сыворотке крови колеблются от 350 до 690 мкмоль/л (50–100 мкг/мл). При проведении ТЛМ в различных лабораториях применяются разные единицы измерения. Чтобы преобразовать традиционные единицы (мкг/мл) в Международную систему единиц (СИ, мкмоль/л), необходимо умножить традиционные единицы на коэффициент, равный 6,934. Чтобы преобразовать единицы СИ в традиционные единицы, следует разделить их на 6,934. Например, 50 мкг/мл — это $50 \times 6,934 = 346,7$ мкмоль/л и 690 мкмоль/л — это $690 / 6,934 = 99,51$ мкг/мл.

Регистрация интоксикации

В Российской Федерации, в соответствии с официальными нормативными актами Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, руководители медицинских учреждений должны предоставлять в Росздравнадзор информацию о развитии НР или неэффективности лекарственных средств. Существуют и региональные нормативные акты. Например, согласно Приказу Министерства здравоохранения Красноярского края №17-11/8986 от 9 июля 2009 г. «О предоставлении информации о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств» врач обязан заполнить экстренное сообщение о побочном действии или неэффективности лекарственных препаратов и направить его в управление Росздравнадзора по Красноярскому краю [10]. К сожалению, в настоящее время в большинстве регионов страны эти нормативные акты выполняются не в полной мере как в первичном звене здравоохранения, так и в специализированных противоэpileптических центрах.

При сборе анамнеза необходимо учитывать информацию не только о дозе и времени приема препаратов ВК, но и о количестве и точном времени приема пищи. Также важно документировать все случаи возникновения НР. Сопутствующая лекарственная терапия (лекарственная и наркотическая зависимость) может исказить или замаскировать признаки интоксикации ВК, поэтому при назначении препаратов ВК необходимо учитывать любую сопутствующую лекарственную терапию, а также фито-, гомеопатическую терапию, биологически активные добавки. При констатации факта развития НР необходимо точно описывать форму выпуска препарата ВК (например, капсулы, микросферы, сироп, таблетки с замедленным высвобождением, раствор для инъекций) и его дозу. Например, лекарственные формы с замедленным высвобождением могут вызвать существенную задержку достижения пиковой концентрации ВК в сыворотке крови во время передозировки. Рекомендуется фиксиро-

вать информацию и об оставшейся (или неиспользованной) части лекарства во флаконе. Если пациент находится в коме или не может точно вспомнить количество принятых таблеток, следует вычесть это количество из первоначального количества таблеток во флаконе, выданном аптекой. Несоответствие между реально отсутствующим объемом и объемом, который должен был бы отсутствовать, если бы предписанный режим приема соблюдался, обеспечивает грубую оценку количества принятого пациентом лекарства.

Наиболее частые НР со стороны ЦНС — сонливость, потеря контроля над эпилептическими приступами (их аггравация), раздражительность, агрессия, головокружение, головная боль, расстройство равновесия (атаксия), отек головного мозга, угнетение уровня сознания. Кроме того, часто регистрируется тремор пальцев кистей, реже — хореоформные гиперкинезы. Необходимо уточнять информацию о развитии расстройств со стороны ЖКТ (диспепсия, изжога, подташнивание, рвота, анорексия, запор), поскольку эти симптомы наиболее часто встречаются при хронической интоксикации ВК. В случае серьезных передозировок препаратов ВК может наблюдаться артериальная гипотония, в том числе резистентная к форсированному внутривенному введению жидкостей и вазопрессорных веществ. НР со стороны кожи и ее придатков в случаях хронической передозировки препаратов ВК — диффузная алопеция, ониходистрофия. Случаи возникновения НР со стороны мочеполовой системы редки. При офтальмологическом исследовании при интоксикации ВК могут диагностироваться сужение полей зрения, миоз и нистагм [11].

Лабораторная диагностика

ТЛМ уровня ВК в сыворотке крови — важный метод диагностики хронической интоксикации у пациентов с эпилепсией. Развитие НР при субтерапевтической и терапевтической концентрации ВК в сыворотке крови описано лишь в 20% случаев и связано с появлением в крови токсичных продуктов ее метаболизма. Однако в настоящее время в отечественной практике исследование уровня токсичных продуктов метаболизма ВК в крови не проводится. Хроническая интоксикация препаратами ВК может быть также генетически детерминирована вследствие изменения скорости ее метаболизма при мутации генов изоферментов CYP450 (ведущая роль отводится мутациям гена CYP2C9) [12]. Определенный риск кумуляции ВК в сыворотке крови может наблюдаться и при снижении уровня сывороточного альбумина (при кишечных инфекциях у детей, мальабсорбции, голодании, включая случаи диеты у девушек и женщин молодого возраста с резким ограничением в рационе белков животного происхождения), а также во II и III триместрах беременности [4]. Пациенты, особенно старших возрастных групп, принимающие ВК, часто получают сопутствующую терапию, в том числе препараты, метаболизирующиеся изоферментами CYP2C9, CYP2D6 и другими изоферментами цитохрома P450 печени, участвующими в метаболизме ВК, что увеличивает риск развития хронической интоксикации.

Рекомендуется проводить динамический клинический анализ крови с оценкой уровня тромбоцитов (на развитие НР на фоне приема ВК указывают тромбоцитопения и агранулоцитоз), биохимические исследования крови (о нестабильности настроения у больных на фоне передозировки препаратов ВК свидетельствует снижение уровня

лития, о ВК-индуцированных НР — гипернатриемия и гипокальциемия). Например, гипернатриемия часто ассоциирована с хронической (абсолютной или относительной) передозировкой натриевой соли ВК. Реже диагностируется гипонатриемия (вторичное проявление синдрома нарушения секреции антидиуретического гормона), которая описана только в исследованиях ВК *in vitro*. Возможно выявление как гипо-, так и гиперфосфатемии. Колебания уровня глюкозы в крови ассоциированы с нарушением функции поджелудочной железы на фоне хронической интоксикации ВК. Показан биохимический скрининг состояния ферментативной функции печени. Полезны мониторинг состояния гемостаза, включая исследование уровня растворимых фибриномерных комплексов, протромбинового времени и международного нормализованного отношения, а также исследование газов крови, уровня липазы, гормонального статуса и тестов на беременность (у женщин фертильного возраста). В редких случаях, на фоне хронической интоксикации ВК, развивается нелактатный метаболический ацидоз (при уровне ВК в сыворотке крови >450 мкг/мл). В ряде случаев используется оценка осмолярности крови, так как небольшой размер молекулы ВК теоретически может способствовать повышению осмолярного давления при увеличении ее концентрации в сыворотке крови >1000 мкг/мл.

Нейрофизиологический метод диагностики интоксикации ВК — электроэнцефалография (ЭЭГ), позволяющая зарегистрировать как нарастание мощности эпилептиформной активности и аггравацию эпилептических приступов, так и смещение пиковой спектральной мощности альфа-ритма в сторону тета-ритма (развитие энцефалопатии и когнитивных нарушений). Редукция альфа-ритма и нарастание медленноволновой активности (тета- и дельта-ритм) указывают на развитие отека мозга. Следует помнить о риске возникновения нарушений сердечного ритма и проводимости на фоне хронической интоксикации ВК, хотя ВК можно использовать и в качестве антиаритмического средства при желудочковой экстрасистолии, но только в дозах, не превышающих терапевтические [9].

Лечение хронической интоксикации

Лечение острой и выраженной хронической интоксикации ВК можно разделить на несколько этапов: догоспитальный, госпитальный и восстановительный.

Догоспитальный этап:

1. Коррекция жизнеугрожающих состояний — купирование эпилептического приступа или статуса, психомоторного возбуждения, гиперкинезов, пароксизмального нарушения сердечного ритма.

2. Обеспечение кислородом (открыть форточку, расстегнуть или снять стесняющую одежду), кислородотерапия (при наличии технической возможности у некоторых пациентов используют кислородную подушку или кислородный генератор, в тяжелых случаях, при развитии острой дыхательной недостаточности, после прибытия скорой медицинской помощи проводят интубацию).

3. Установка внутривенного катетера в локтевую или (реже) в подключичную вену для проведения инфузионной терапии ввиду высокого риска развития неконтролируемой артериальной гипотензии на фоне выраженного интоксикационного синдрома.

4. Получение информации о возможности передозировки препаратов ВК от пациента (если он в сознании) и его родственников, друзей или коллег (по мере возможности). Следует уточнить количество принятых или применяемых препаратов ВК, включая разовую и суточную дозы, торговое название и дозу в 1 таблетке или капсуле, последнюю дату и время приема и т. д. Флаконы, блистеры или пакетики должны быть по возможности доставлены в стационар для проведения экспертизы.

5. Скрининг-контроль уровня сахара в крови (прикроватный тест) или болюсное внутривенное введение (в/в) 10–20 мл декстрозы, если невозможно провести прикроватное тестирование уровня сахара в крови.

6. При выявлении клинических признаков дыхательной недостаточности (поверхностное дыхание, небольшая экскурсия грудной клетки) у пациента, находящегося в сопоре или коме, — использование парентерального раствора налоксона в/в медленно в течение 2–3 мин, внутримышечно или подкожно (начальная доза — 0,4 мг), при необходимости — повторное введение препарата с интервалом в 3–5 мин до появления сознания и восстановления спонтанного дыхания (максимальная суточная доза — 10 мг; начальная доза у детей — 0,005–0,01 мг/кг).

Госпитальный этап (палата интенсивной терапии или реанимационное отделение круглосуточного стационара):

1. Обеспечение поддержки жизненно важных функций дыхания и кровообращения (санация верхних дыхательных путей, респираторная поддержка, внутривенная инфузия жидкостей).

2. В случае развития дыхательной и сердечно-легочной недостаточности — искусственная вентиляция легких, дефибриляция, циркуляторная поддержка и другие реанимационные мероприятия.

3. Дезинтоксикационная терапия: при сохранении глотания — назначение активированного угля (оптимальное отношение дозы активированного угля к токсину — 10:1), который эффективен даже спустя 1–2 ч после приема препаратов ВК, особенно с замедленным высвобождением. Промывание кишечника (очистительная или сифонная клизма) может быть полезно только в случае одномоментного разового приема высокой дозы ВК с замедленным высвобождением.

4. Выведение ВК из организма: гемодиализ и гемоперфузия уменьшают период полувыведения ВК, удаляют ее токсичные метаболиты (3-ОН-VPA, 4-ene-VPA, 4-ОН-VPA, 5-ОН-VPA, аммиак). Рекомендуются последовательное проведение гемотрансфузии и гемодиализа, что позволяет уменьшить период полураспада ВК с 13 до 1,7 ч во время проведения гемодиализа [13]. Восстановление уровня сознания, купирование поведенческих и когнитивных нарушений отмечаются в течение 20–22 ч после проведения такого лечения, но четкие критерии для начала гемодиализа не установлены [14]. Гемодиализ противопоказан при нестабильной гемодинамике, неустойчивом метаболическом ацидозе, резистентном к инфузионной терапии. Ряд авторов считает, что гемодиализ необходимо начинать до начала дезинтоксикационной терапии [15]. Гемодиализ показан при уровне ВК в сыворотке >850–1000 мкг/мл, когда высок риск летального исхода [16].

5. При сопорозном и коматозном состоянии на фоне передозировки препаратов ВК применение налоксона па-

рентерально в высоких дозах (до 30 мг/сут). В этом случае налоксон действует как антагонист опиатных рецепторов ВК [11], но данные об эффективности налоксона при развитии ВК-индуцированной комы противоречивы. В ряде случаев при назначении всего двух доз налоксона пациенты с уровнем ВК в крови >400 мкг/л выходили из комы. В других наблюдениях при серьезной интоксикации ВК (уровень в крови до 850 мкг/л) применение налоксона было неэффективно.

6. Применение препаратов L-карнитина. Такая терапия клинически обоснованна. L-карнитин — активная форма карнитина, важный кофактор β -окисления жирных кислот в митохондриях гепатоцитов [17]. Его назначение показано при гипераммониемии, гипераммониемической энцефалопатии, печеночной недостаточности, цитотоксическом отеке головного мозга [18]. По мере нормализации уровня карнитина повышается уровень β -окисления токсичных метаболитов ВК, снижается их концентрация в крови и моче [19]. Восполнение уровня карнитина полезно и с профилактической целью при длительном приеме ВК, так как уменьшает риск развития ВК-индуцированных токсических поражений печени [20]. Разовая и суточная дозы L-карнитина подбираются индивидуально, исходя из конкретной клинической ситуации. Большинство авторов придерживаются мнения, что L-карнитин следует назначать всем пациентам с хронической интоксикацией ВК (даже без признаков нарушения ферментативной функции печени по данным биохимического скрининга и без гипераммониемии).

7. В стандарты медицинской помощи при хронической интоксикации ВК должны входить консультации невролога, медицинского психолога, нефролога, нейрохирурга, реаниматолога и токсиколога (в тяжелых случаях) [21], психиатра (с целью выявления возможной предрасположенности к суициду или решения вопроса о стойком нарушении дееспособности).

Восстановительный этап

После стабилизации состояния пациента переводит на долечивание в неврологический стационар (или в терапевтическое отделение), а затем на амбулаторное лечение под наблюдением невролога с оформлением листа временной нетрудоспособности. В зависимости от тяжести состояния (по показаниям) проводят замену противоэpileптических препаратов или снижают их дозу под динамическим контролем уровня ВК в сыворотке крови (пиковая и остаточные концентрации). Прогноз при хронической интоксикации ВК зависит от длительности и тяжести интоксикационного синдрома, дозы препаратов ВК, сроков проведения дезинтоксикационной терапии и стратегии терапии в амбулаторных и госпитальных условиях, а также от характера дальнейшего поддерживающего лечения. В восстановительном периоде или при менее выраженном хроническом интоксикационном синдроме, ассоциированном с длительным приемом ВК, возможно применение не только препаратов левокарнитина, но и гепатопротекторов, включая тиотриазолин, оказывающий позитивное влияние на стабилизацию метаболической функции гепатоцитов и улучшающий реологию желчи [22]. Тиотриазолин — производное 1, 2, 4-триазолов — высокоэффективное лекарственное средство. Препарат обладает противовоспалительным, антиоксидантным, антиангинальным, мембраностабилизирующим, противовоспалительным и иммуномодулирующим

щим эффектом. Тиотриазолин усиливает компенсаторную активацию анаэробного гликолиза и процессы окисления в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного фонда АТФ. За счет входящих в его молекулу тиола серы и третичного азота тиотриазолин активирует антиоксидантную систему, уменьшая негативное влияние свободных радикалов [23, 24]. Препарат предотвращает разрушение гепатоцитов, снижает степень жировой инфильтрации и распространение центростремительного некроза печени, способствует процессам репаративной регенерации гепатоцитов, нормализует в них белковый, углеводный, липидный и пигментный обмен, увеличивает скорость синтеза и выделения желчи,

нормализует ее химический состав. Тиотриазолин быстро купирует клинические симптомы лекарственной токсической реакции, подавляет синдром цитолиза и холестаза, что приводит к снижению уровня ферментов, нормализации биохимических показателей.

Таким образом, выбор рациональной дозы препаратов ВК с учетом фармакогенетических и фармакокинетических особенностей пациента, настороженность в отношении раннего выявления ВК-индуцированных НР и своевременная коррекция явлений хронической интоксикации позволяют сделать противосудорожную терапию эффективной и безопасной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес ВГ, Бочков НП, редакторы. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 248 с. [Kukes VG, Bochkov NP, editors. *Klinicheskaya farmakogenetika: Uchebnoe posobie* [Clinical pharmacogenomics: study guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 248 p.]
2. Пилогина МС. Пути метаболизма препаратов вальпроевой кислоты и карбамазепина. Вестник Клинической больницы №51. 2010;3(10):52-5. [Pilyugina MS. Paths of metabolism of valproic acid drugs and carbamazepine. *Vestnik Klinicheskoi bol'nitsy №51*. 2010;3(10):52-5. (In Russ.)].
3. Wadzinski J, Franks R, Roane D, et al. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. *J Am Board Fam Med*. 2007 Sep-Oct;20(5):499-502.
4. Шнайдер НА, Пилогина МС, Дмитренко ДВ и др. Структура и частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема противосудорожных препаратов у женщин, больных эпилепсией. Проблемы женского здоровья. 2011;6(2):22-6. [Shnaider NA, Pilyugina MS, Dmitrenko DV, et al. The structure and incidence of adverse drug reactions of antiepileptic drugs in women with epilepsy. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2011;6(2):22-6. (In Russ.)].
5. Graudins A, Aaron CK. Delayed peak serum valproic acid in massive divalproex overdose-treatment with charcoal hemoperfusion. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996;34(3):335-41.
6. Eyer F, Felgenhauer N, Gempel K, et al. Acute valproate poisoning: pharmacokinetics, alteration in fatty acid metabolism, and changes during therapy. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Aug;25(4):376-80.
7. <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165964265>
8. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00313>
9. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Шаповалова ЕА и др. Фармакогенетические особенности метаболизма препаратов вальпроевой кислоты: учебное пособие. Красноярск: Оперативная полиграфия; 2015. 75 с. [Dmitrenko DV, Shnaider NA, Shapovalova EA, et al. *Farmakogeneticheskie osobennosti metabolizma preparatov val'proevoi kisloty: uchebnoe posobie* [Pharmacogenetic features of the metabolism of drugs valproic acid: a tutorial]. Krasnoyarsk: Operativnaya poligrafiya; 2015. 75 p.]
10. Шнайдер НА, Бочанова ЕН, Зырянов СК и др. Использование регистра пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами для анализа побочных эффектов противосудорожных препаратов. Современные проблемы науки и образования. 2016;(2):1-6. [Shnaider NA, Bochanova EN, Zyryanov SK, et al. The use of a register of patients with epilepsy and epileptic syndromes for the analysis of side effects of antiepileptic drugs]. *Modern problems of science and education*. 2016;(2):1-6. (In Russ.)]. <http://www.science-education.ru/article/view?id=24254>
11. Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(6):789-801.
12. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА. Исследование полиморфизма гена CYP2C9 у женщин, принимающих вальпроаты. Медицинская генетика. 2015;(10):36-42. [Dmitrenko DV, Shnaider NA. The study of CYP2C9 gene polymorphism in women taking valproates. *Meditsinskaya genetika*. 2015;(10):36-42. (In Russ.)].
13. Tank JE, Palmer BF. Simultaneous «in series» hemodialysis and hemoperfusion in the management of valproic acid overdose. *Am J Kidney Dis*. 1993 Aug;22(2):341-4.
14. Meek MF, Broekroelofs J, Yska JP, et al. Valproic acid intoxication: sense and non-sense of haemodialysis. *Neth J Med*. 2004 Oct;62(9):333-6.
15. Kane SL, Constantiner M, Staubus AE, et al. High-flux hemodialysis without hemoperfusion is effective in acute valproic acid overdose. *Ann Pharmacother*. 2000 Oct;34(10):1146-51.
16. Kay TD, Playford HR, Johnson DW. Hemodialysis versus continuous veno-venous hemodiafiltration in the management of severe valproate overdose. *Clin Nephrol*. 2003 Jan;59(1):56-8.
17. Perez A, McKay CA. Role of carnitine in valproic acid toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41(6):899; author reply 901-2.
18. Ishikura H, Matsuo N, Matsubara M, et al. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. *J Anal Toxicol*. 1996 Jan-Feb;20(1):55-8.
19. Caraccio TR, Mofenson HC. Carnitine. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41(6):897; author reply 901-2.
20. LoVecchio F, Thole D, Bagnasco T. Delayed absorption of valproic acid, resulting in coma. *Acad Emerg Med*. 2002 Dec;9(12):1464.
21. Khoo SH, Leyland MJ. Cerebral edema following acute sodium valproate overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1992;30(2):209-14.
22. Налетов АВ, Чурилина АВ, Богатырева ЕВ. Опыт применения препарата «Тиотриазолин» в терапии детей с хроническими запорами. Архив клінічної та експериментальної медицини. 2011;20(2):168-72. [Naletov AV, Churilina AV, Bogatyreva EV. The experience of use of «Thiotriazoline» in the treatment of children with chronic constipation. *Arkhiv klinichnoi ta eksperimental'noi meditsini*. 2011;20(2):168-72. (In Russ.)].
23. Козловский ВИ, Коневалова НЮ, Козловская СП. Новый цитопротектор тиотриазолин. Вестник фармации. 2007;38(4):55-9. [Kozlovskii VI, Konevalova NYu, Kozlovskaya SP. New cytoprotector thiotriazolin. *Vestnik farmatsii*. 2007;38(4):55-9. (In Russ.)].
24. Савченко МА, Ярмолович ВВ, Власенкова ЕС, Борис МА. Применение тиотриазолина в амбулаторной практике: опыт и перспективы. Медицинские новости. 2013;9(228):69-74. [Savchenko MA, Yarmolovich VV, Vlasenkova ES, Boris MA. Application of thiotriazoline in outpatient practice: experience and perspectives. *Meditsinskie novosti*. 2013;9(228):69-74. (In Russ.)].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Науменко А.А., Вахнина Н.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Болезнь Альцгеймера под маской инсульта

Когнитивные нарушения (КН) часто выявляются у пациентов после инсульта. Нередко в их основе лежит нейродегенеративный процесс, чаще всего — болезнь Альцгеймера (БА). Инсульт может способствовать манифестации клинически бессимптомной БА, усугубить имевшийся до инсульта когнитивный дефект либо просто проявить существовавшие до инсульта КН.

В статье обсуждаются эпидемиология, факторы риска, патогенез постинсультных КН, современные методы их диагностики, а также симптоматическое и патогенетическое лечение. Наиболее информативный метод диагностики КН после инсульта — нейропсихологическое обследование, которое необходимо проводить на ранних этапах постинсультного периода (при условии ясного сознания пациента). К самым распространенным скрининговым тестам относятся краткая шкала оценки психического статуса (наиболее чувствительна для оценки когнитивной дисфункции при деменциях альцгеймеровского типа) и монреальская когнитивная шкала. Для выявления БА на доклинических стадиях используются магнитно-резонансная томография головного мозга, позитронно-эмиссионная томография, исследование цереброспинальной жидкости, генетическое тестирование. Профилактические мероприятия включают в себя регулярную физическую активность, правильное питание, достаточный уровень умственной нагрузки. Важна также профилактика инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Основные группы препаратов для лечения БА и сосудистых КН — ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты N-метил-D-аспартат-рецепторов. Целесообразно более раннее назначение глутаматергической и ацетилхолинергической терапии пациентам с выраженными КН, не связанными с эмоциональными расстройствами и нарушением сознания. Препаратом, который можно расценивать не только как симптоматическое, но и как патогенетическое средство, является акатинол мемантин.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; сосудистые когнитивные нарушения; постинсультные когнитивные нарушения; сосудистая деменция; глутаматергическая система; ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы; антагонисты NMDA-рецепторов; акатинол мемантин.

Контакты: Наталья Васильевна Вахнина; nvakhnina71@mail.ru

Для ссылки: Науменко АА, Вахнина НВ. Болезнь Альцгеймера под маской инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):100–106.

Alzheimer's disease under the mask of stroke

Naumenko A.A., Vakhnina N.V.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021*

Cognitive impairments (CIs) are common in poststroke patients. The basis for this condition is frequently a neurodegenerative process and most often Alzheimer's disease (AD). Stroke may promote the manifestation of clinically asymptomatic AD, worsen prestroke cognitive deficit or merely manifest prestroke CIs.

The paper discusses the epidemiology, risk factors, and pathogenesis of poststroke CIs, current methods for its diagnosis, as well as symptomatic and pathogenetic treatment. The most informative method for the diagnosis of poststroke CIs is neuropsychological examination that should be made in the early poststroke period (if the patient's consciousness is clear). The most common screening tests include mini-mental state examination (the most sensitive to evaluate cognitive dysfunction in Alzheimer type dementias) and the Montreal cognitive assessment. Magnetic resonance imaging of the brain, positron emission tomography, cerebrospinal fluid examination, and genetic testing are used to reveal AD at its preclinical stages. Preventive measures include regular physical activity, a balanced diet, and sufficient mental workload. The prevention of stroke and other cardiovascular diseases are also important.

The major groups of drugs used to treat AD and vascular CIs are acetylcholinesterase inhibitors and N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. It is expedient to use glutamatergic and acetylcholinergic therapy earlier in patients with obvious CIs that are unassociated with emotional problems and disturbance of consciousness. Akatinol memantine is a drug that can be regarded not only as a symptomatic but also pathogenetic agent.

Keywords: Alzheimer disease; vascular cognitive impairments; poststroke cognitive impairments; vascular dementia; glutamatergic system; central acetylcholinesterase inhibitors; N-methyl-D-aspartate receptor antagonists; akatinol memantine.

Contact: Natalia Vasilyeva Vakhnina; nvakhnina71@mail.ru

For reference: Naumenko AA, Vakhnina NV. Alzheimer's disease under the mask of stroke. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(2):100–106.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-100-106>

Инсульт входит в первую тройку основных причин смертности населения (его распространенность составляет 460–560 случаев на 100 тыс. в год) и приводит к инвалидизации у значительной части пациентов. По некоторым данным, только 20% пациентов, выживших после инсульта, возвращаются к работе [1]. Одной из причин инвалидизации после инсульта являются когнитивные нарушения (КН), при этом риск развития умеренных КН (УКН) составляет 37–71% [1–9], тяжелых КН (деменции) – 4–40% [2, 10–14].

Часто причиной КН у больных после инсульта является сопутствующая болезнь Альцгеймера (БА). Это генетически детерминированное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежит гибель нейронов больших полушарий головного мозга, проявляющаяся снижением памяти и других когнитивных функций (речь, праксис, гнозис, интеллект) [15]. Патогенез заболевания сводится к формированию патологического нерастворимого амилоидного белка альфа-бета-42, который откладывается в веществе головного мозга и образует сенильные бляшки. В последующем такой амилоидоз способствует формированию нейрофибриллярных сплетений, вызывая гибель нейронов [16].

БА – самая частая причина нарушений памяти в пожилом возрасте. Ее распространенность достаточно высока, по прогнозам ВОЗ, к 2050 г. заболеваемость БА существенно возрастет – этим заболеванием будут страдать примерно 100 млн человек. Интересно, что есть страны с низким уровнем распространенности БА, например Индия и Нигерия [17, 18]. Причина такого явления неизвестна, но высказывается предположение о более низкой степени отложения амилоида в веществе головного мозга у жителей этих стран. Данных о наличии невосприимчивости к БА в разных популяциях к настоящему времени нет.

Факторы риска

К факторам риска отложения амилоида относятся:

- генетическая предрасположенность: ген, кодирующий АПП (21-я хромосома), пресенилин 1 (14-я хромосома), пресенилин 2 (1-я хромосома), *АПОЕ 4*;
- возраст;
- сердечно-сосудистые заболевания: артериальная гипертензия (АГ); сахарный диабет (СД); гиперхолестеринемия; инсульт;
- гипергомоцистеинемия;
- черепно-мозговая травма;
- низкий уровень образования;
- выраженные тревожно-депрессивные расстройства в течение жизни.

Некоторые исследователи отмечают общность факторов риска БА и сосудистых КН, при этом факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний могут усугублять процесс амилоидоза, влияя на скорость развития и течение БА [19–22]. Кроме того, сама БА из-за наличия церебральной амилоидной ангиопатии способствует повышению риска возникновения инсульта [23]. К факторам риска сосудистых КН относятся: возраст, низкая физическая активность, низкий уровень образования, нарушение сердечного ритма, АГ, патология свертываемости крови, абдоминальное ожирение, гиперлипидемия, СД, изменения сосудистой стенки иной этиологии (например, васкулиты), наличие в анамнезе инфаркта миокарда и инсульта.

В целом сосудистые КН формируются после инсульта с поражением стратегически важных зон (базальных ганглиев, таламуса, гиппокампа, ствола головного мозга и лобных долей); мультиинфарктного поражения белого вещества и подкорковых структур головного мозга; большого объема поражения вследствие инсульта; диффузного поражения белого вещества (лейкоареоз).

КН, совпадающие по времени дебюта с развитием инсульта и сохраняющиеся спустя 3 мес, получили название «постинсультные КН». Однако инсульт может не только способствовать формированию КН, но и являться пусковым фактором клинической манифестации или усугубления КН другого генеза, наиболее часто – БА. И в этом случае речь идет уже не о постинсультных КН, а о формировании клинически выраженной стадии БА [23].

Зачастую инсульт усугубляет КН, имевшиеся до его развития. Так, R. Barba и соавт. [24] установлено, что КН часто предшествуют инсульту. В исследовании участвовали 324 пациента, перенесших инсульт; у 15% из них деменция манифестировала до развития инсульта. Пациенты с тяжелыми КН были достоверно более старшего возраста, в основном женского пола, чаще имели низкий уровень образования, длительный анамнез сердечно-сосудистой патологии и сосудистых факторов риска, более выраженную церебральную атрофию (преимущественно в височных отделах) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Также у пациентов с деменцией при использовании методов нейровизуализации выявлена большая распространенность лейкоареоза. Следовательно, значительная часть деменций обусловлена не исключительно сосудистым поражением головного мозга, а его сочетанием с нейродегенеративным процессом. Пациенты с деменцией имели худший прогноз, более высокую смертность, что вполне объяснимо, если рассматривать деменцию как декомпенсацию когнитивных функций, вызванную поражением большого объема мозгового вещества.

По данным ретроспективного анализа выраженности КН, у 26% пациентов, перенесших инсульт, КН имелись до его развития, после перенесенного инсульта выраженность КН существенно нарастала; у 60% КН появились через 3 мес после инсульта [25, 26]. Подробный анализ качественных характеристик КН продемонстрировал их соответствие критериям БА в 32% случаев в постинсультном периоде. Можно сделать вывод, что в трети случаев КН, наблюдаемые после инсульта, – это не следствие инсульта, а клиническая манифестация текущего нейродегенеративного процесса.

На частое сочетание сосудистого и дегенеративного процессов указывают и данные морфологических исследований. Так, при клинко-морфологическом сопоставлении были выявлены сенильные бляшки и нейрофибриллярные клубочки у 77% пациентов с прижизненным диагнозом сосудистой деменции, в то время как лакунарные инфаркты и лейкоареоз наблюдались у 16–48% пациентов с прижизненным диагнозом БА [23, 27–30].

М.А. Чердак и Н.Н. Яхно [19] оценивали роль сосудистых и нейродегенеративных факторов в развитии постинсультных КН у 120 пациентов (64 женщины и 56 мужчин в возрасте 55–85 лет), перенесших ишемический инсульт. Выявлено, что КН после инсульта часто сопровождалось изменениями в эмоциональной сфере, такими как депрессия и апатия, а также нарушениями поведения. Эти КН

имели тенденцию к спонтанному уменьшению в случае их сосудистого генеза, чего нельзя сказать о КН альцгеймеровского типа. Так, лучше всего восстанавливались нейродинамические и управляющие функции, в то время как первичные нарушения памяти оставались неизменными или нарастали. Типичным симптомом, характерным для пациентов как с сосудистым, так и с амнестическим вариантом УКН, является ухудшение памяти [31–34]. Гиппокамп – структура, отвечающая за переход информации из кратковременной в долговременную память. Анатомически и функционально гиппокамп состоит из раздельных структур. Влияют ли изменения определенных зон гиппокампа на развитие подкорковых КН и, если да, то имеется ли разница в этих изменениях между амнестическими и сосудистыми КН, остается неясным. В исследовании Х. Li и соавт. [33] участвовали 26 пациентов с подкорковыми сосудистыми УКН (псУКН), 26 пациентов с амнестическим вариантом УКН (аУКН) и 26 испытуемых соответствующей по полу, возрасту и уровню образования группы контроля. Автоматизированным методом сегментации гиппокампа оценивали объем нескольких гиппокампальных зон, включая аммонов рог (СА:1–4), зубчатую извилину гиппокампа (DG), опорную структуру гиппокампа (*subiculum*) и зону около нее (*presubiculum*). У пациентов с псУКН выявлена меньшая атрофия гиппокампа в отличие от пациентов с аУКН, несмотря на отсутствие значительных различий в баллах по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) между этими группами.

Диагностика

К наиболее информативным методам диагностики КН после инсульта относится нейропсихологическое обследование, обязательным условием проведения которого является ясное сознание пациента.

КН сосудистого и нейродегенеративного генеза различаются по характеру и преобладающим симптомам. Для сосудистых КН наиболее характерными являются брадифрения, снижение концентрации внимания, расстройства управляющих лобных функций, связанные с нарушением лобно-подкорковых связей. Для БА типичны нарушения памяти по гиппокампальному типу.

Нейропсихологические характеристики нарушений памяти по гиппокампальному типу [35]:

- значительная разница между непосредственным и отсроченным воспроизведением;
- неэффективность подсказок при запоминании и воспроизведении;
- нарушения припоминания информации в заданиях с множественным выбором;
- посторонние «вплетения» при воспроизведении.

К самым распространенным скрининговым тестам относятся КШОПС (наиболее чувствительна для оценки когнитивной дисфункции при деменциях альцгеймеровского типа) и монреальская когнитивная шкала. Последняя более информативна по сравнению с КШОПС у пациентов после инсульта, так как лучше выявляет когнитивные симптомы лобной дисфункции. Однако данные шкалы могут не определить достоверных нарушений когнитивных функций у пациентов с высоким уровнем образования [36]. Такое заключение логически обосновывается теорией когнитивного резерва. Некоторые авторы разграничивают понятия церебрального и когнитивного резерва. Анатомические особен-

ности вместимости черепа, размер головного мозга, плотность нейронов и синапсов между ними относятся к церебральному резерву. Под термином «когнитивный резерв» понимают возможность увеличения объема и эффективности существующих и формирования новых нейронных путей, которые раньше не вовлекались в решение поставленной задачи. Отсюда понятно, что у людей с высоким когнитивным резервом отмечаются большее число нейронных связей, большая гибкость когнитивных процессов и, вероятно, относительно поздняя клиническая манифестация, в том числе подтвержденная результатами тестирования по шкалам [37]. Нельзя не упомянуть, что с момента формирования амилоидоза до появления развернутой клинической картины БА проходит не менее 10–15 лет [15].

С возрастом в связи с уничтожением неактивных нейронов путем апоптоза компенсаторные возможности головного мозга снижаются [10, 38]. Формирование 1–2 лакунарных инфарктов при наличии у пациента бессимптомной стадии БА ведет к более ранней клинической манифестации тяжелых КН [10, 39–41].

Оценить этиологию КН помогает также ретроспективный анализ с помощью «Опросника родственника о когнитивном снижении у пожилого человека» (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly, IQCODE) [42]. Н. Henon и соавт. [43] при использовании этого опросника у пациентов с постинсультной деменцией констатировали наличие доинсультных КН у каждого 3-го обследованного. По данным отечественных авторов, в России этот показатель составлял 90%, причем у каждого 4-го пациента выявлялись выраженные КН, достигавшие степени деменции [44, 45].

Остается решить вопрос об оптимальном времени проведения нейропсихологического тестирования при появлении КН после инсульта. Данные скринингового определения когнитивных функций в первые дни после развития инсульта были сопоставимы с результатами более подробного обследования, проведенного через несколько недель [12, 46]. Можно сделать вывод о необходимости нейропсихологического тестирования на более ранних этапах постинсультного периода (при условии ясного сознания пациента).

Для выявления БА на доклинических стадиях используются и другие методы диагностики:

- МРТ головного мозга, с помощью которой можно обнаружить атрофию медиальных отделов височной доли [47], миндалины, гиппокампа [48–51], задней части поясной извилины [52];
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), которая позволяет выявить снижение метаболизма глюкозы в указанных отделах;
- ПЭТ с питтсбургской субстанцией В, которая дает возможность объективизировать отложение амилоида в головном мозге [53];
- исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), которое помогает определить маркеры заболевания на додементных стадиях (увеличение концентрации тау-протеина, уменьшение концентрации фрагмента амилоидного белка альфа-бета-42);
- генетическое обследование [54].

Последние два метода особенно актуальны у пациентов с наследственной предрасположенностью к БА [15].

Профилактика

Профилактические мероприятия включают в себя:

— регулярную физическую нагрузку. Точные механизмы воздействия двигательной активности на когнитивные функции неизвестны, однако обсуждаются такие положительные ее стороны, как профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, позитивное влияние на ткани мозга путем оксигенации церебральных нейронов, изменение чувствительности инсулиновых рецепторов и толерантности нервных клеток к глюкозе [23, 55];

— правильное питание. Показана средиземноморская диета, богатая овощами, фруктами и рыбой, с меньшим потреблением мяса и животных жиров. Влияние диеты на течение клинически выраженной БА не установлено. В исследовании, в котором в течение 6 лет наблюдали 3700 пожилых людей, было установлено, что употребление большого количества овощей сочетается с меньшим риском развития КН [56]. В то же время у пациентов с БА питание, богатое антиоксидантами, значимо не повлияло на скорость прогрессирования и выраженность КН [57]. Изучались также биомаркеры КН в ЦСЖ при изменении питания. В исследование было включено 49 человек: 20 здоровых взрослых, средний возраст — $69,3 \pm 7,4$ года и 29 пациентов с УКН, средний возраст — $67,6 \pm 6,8$ года. Наблюдение проводилось в течение 4 нед. Диета с низким содержанием жиров способствовала увеличению концентрации бета-амилоида в ЦСЖ, у здоровых испытуемых отмечен обратный эффект. Концентрация аполипопротеина Е в ЦСЖ, наоборот, увеличивалась при потреблении продуктов с низким содержанием жиров, но уменьшалась при диете с высоким содержанием жиров в обеих группах. Уровень инсулина в ЦСЖ у пациентов с УКН увеличивался при соблюдении диеты с низким содержанием жиров, в то время как в группе здоровых людей он снижался при высоком содержании жиров в рационе [58].

— достаточный уровень умственной нагрузки;

— профилактика инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний: коррекция АГ, СД, гиперхолестеринемии, гипергомоцистеинемии, нарушений сердечного ритма [59].

Лечение

Основные группы препаратов для лечения БА и сосудистых КН — ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов. Дискуссионным остается вопрос о сроках назначения этих препаратов. По мнению ряда авторов, поскольку КН после инсульта зачастую вызваны не самим инсультом, а его сочетанием с нейродегенеративным процессом, целесообразно более раннее назначение глутаматергической и ацетилхолинэргической терапии пациентам с выраженными КН, не связанными с эмоциональными расстройствами и нарушением сознания [10, 12, 44, 45, 60].

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Их эффективность при легкой и умеренной деменции при БА показана во многих клинических исследованиях [61], эти препараты рекомендованы ВОЗ в качестве препаратов первой линии для лечения данного заболевания.

При деменции смешанного и сосудистого генеза результаты терапии препаратами данной группы были несколько хуже. Наибольший эффект в плане улучшения когнитивных функций получен при сосудистой деменции подкоркового типа, при сочетании с нейродегенеративным

заболеванием и в более старшей возрастной группе. При этом уменьшение КН не всегда сочеталось с улучшением общего клинического состояния [62].

Терапию препаратами этой группы следует проводить длительно. При этом показателем эффективности является не только улучшение когнитивных функций, но и отсутствие прогрессирования заболевания в течение не менее 3 мес. Если эффект не достигнут, препарат следует заменить на другой ингибитор ацетилхолинэстеразы; с учетом дозозависимого эффекта следует стремиться к использованию максимально переносимых доз препаратов. Для профилактики нежелательных явлений терапии, возникающих, как правило, на пике концентрации препарата [63], разработаны пролонгированные формы (трансдермальная, пероральная) ингибиторов ацетилхолинэстеразы [23].

Антагонисты NMDA-рецепторов. Познавательная деятельность обеспечивается благодаря созданию новых нейронных систем, изменению числа дендритов, шипиков и образованию новых синапсов [64–66]. При различных патологических процессах в глутаматергических синапсах происходит нарушение формирования нормальной синаптической передачи. Нейродегенеративные заболевания и цереброваскулярная патология вызывают повышение активности церебральной глутаматергической системы [67–69], при цереброваскулярной патологии и БА это приводит к нарушению физиологического паттерна синаптической передачи, затрудняя процессы обучения, а также к истощению энергетических ресурсов клетки, повреждению и гибели нейронов [67–69]. Дозированное уменьшение активности глутаматергической системы может способствовать улучшению когнитивных функций [66].

Применение антагониста NMDA-рецепторов акатинола мемантина способствует нормализации синаптической передачи, дозированно повышая порог чувствительности постсинаптической мембраны [68–70]. Препарат характеризуется минимальным количеством побочных эффектов и ограниченным спектром противопоказаний, что является преимуществом при терапии пациентов с соматической патологией.

По данным ряда исследований, антагонисты NMDA-рецепторов оказывают также опосредованное влияние на синтез ацетилхолина. Доказана эффективность акатинола у пациентов с умеренной и выраженной деменцией; при его использовании в стадии легкой деменции отмечено улучшение сразу нескольких показателей. Эффект такой терапии проявляется в воздействии не только на когнитивные, но и на поведенческие расстройства [15].

При назначении акатинола мемантина в восстановительном периоде инсульта, по данным некоторых исследователей, отмечалось уменьшение выраженности КН и инвалидизации пациентов [45, 71]. Имеются также экспериментальные данные об использовании акатинола мемантина в остром периоде церебральной ишемии: наблюдался регресс нарушений познавательных и других неврологических функций [72]. Акатинол оказывает положительный эффект при синдроме УКН, особенно в отношении управляющих лобных функций [73–74].

Таким образом, определение причины развития постинсультных КН — сложный процесс, требующий учета возможной роли не только самого инсульта, но и сопутствующего нейродегенеративного заболевания. Наиболее целе-

сообразно более раннее (в доинсультном периоде) выявление нарушений познавательных функций. Однако даже при выявлении КН после развития инсульта врач имеет возможность назначить препараты, характеризующиеся хорошей эффективностью и переносимостью при КН как сосудистой, так и нейродегенеративной этиологии. Одним из та-

ких препаратов, который можно расценивать не только как симптоматическое, но и как патогенетическое средство, является акатинол. Существенного уменьшения риска развития нарушений познавательных функций позволяет добиться и профилактика КН, инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 298 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 298 p.]
2. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Громова ДО, Тараповская АА. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта. Медицинский совет. 2015;(10):14-21. [Zakharov VV, Vakhnina NV, Gromova DO, Tarapovskaya AA. Diagnosis and treatment of cognitive impairment after stroke. *Meditsinskii sovet*. 2015;(10):14-21. (In Russ.).]
3. Rasquin SM, Verhey FR, van Oostenbrugge RJ, et al. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Nov;75(11):1562-7.
4. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, et al. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;32(6):401-7. doi: 10.1159/000335361. Epub 2012 Feb 3.
5. Srikanth VK, Anderson JF, Donnan GA, et al. Progressive dementia after first-ever stroke: a community-based follow-up study. *Neurology*. 2004 Sep 14;63(5):785-92.
6. Srikanth VK, Thrift AG, Saling MM, et al. Increased risk of cognitive impairment 3 months after mild to moderate first-ever stroke: a Community-Based Prospective Study of Nonaphasic English-Speaking Survivors. *Stroke*. 2003 May;34(5):1136-43. Epub 2003 Apr 17.
7. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(5-6):275-83. Epub 2006 Feb 10.
8. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 2004 Jun;35(6):1264-8. Epub 2004 Apr 29.
9. Lisabeth LD, Sanchez BN, Baek J, et al. Neurological, functional, and cognitive stroke outcomes in Mexican Americans. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1096-101. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003912. Epub 2014 Mar 13.
10. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Инсульт и когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(2):8-16. [Zakharov VV, Vakhnina NV. Stroke and cognitive disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(2):8-16. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-141>
11. Вахнина НВ. Профилактика и лечение постинсультных когнитивных нарушений. Эффективная фармакотерапия. 2014;42(4):32-9. [Vakhnina NV. Prevention and treatment of post-stroke cognitive impairment. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;42(4):32-9. (In Russ.).]
12. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Особенности ведения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. Атмосфера. Нервные болезни. 2011;(3):14-20. [Zakharov VV, Vakhnina NV. Management of patients with post-stroke cognitive impairment. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2011;(3):14-20. (In Russ.).]
13. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009 Nov;8(11):1006-18. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4. Epub 2009 Sep 24.
14. Tham W, Auchus AP, Thong M, et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients. *J Neurol Sci*. 2002 Nov 15;203-204:49-52.
15. Преображенская ИС, Науменко АА. Патогенез, диагностика и терапия болезни Альцгеймера. Медицинский совет. Неврология. 2015;(5):46-54. [Preobrazhenskaya IS, Naumenko AA. Pathogenesis, diagnosis and therapy of Alzheimer's disease. *Meditsinskii sovet. Nevrologiya*. 2015;(5):46-54. (In Russ.).]
16. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции, руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. С. 53-75. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii, rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia, a guide for physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. P. 53-75.]
17. Chandra V, Ganguli M, Pandav R, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in rural India: the Indo-US study. *Neurology*. 1998 Oct;51(4):1000-8.
18. Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, et al. Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities. Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA*. 2001 Feb 14;285(6):739-47.
19. Чердак МА, Яхно НН. Постинсультные когнитивные расстройства. Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского. 2013;(1):31-7. [Cherdak MA, Yakhno NN. Post-stroke cognitive disorders. *Zhurnal nevrologii im. B.M. Man'kovskogo*. 2013;(1):31-7. (In Russ.).]
20. Мхитарян ЭА, Преображенская ИС. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. Неврологический журнал. 2006;11(1):31-6. [Mkhitarian EA, Preobrazhenskaya IS. Alzheimer's disease and cerebrovascular disorders. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(1):31-6. (In Russ.).]
21. Kalaria RN. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000 Mar-Apr;21(2):321-30.
22. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ*. 2008 Feb 26;178(5):548-56. doi: 10.1503/cmaj.070796.
23. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. С. 1-106. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: *Remedium*; 2014. P. 1-106.]
24. Barba R, Castro MD, del Mar Morin M, et al. Prestroke dementia. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11(3):216-24.
25. Преображенская ИС. Постинсультные когнитивные расстройства: причины, клинические проявления, лечение. Фарматека. 2013;(9):49-53. [Preobrazhenskaya IS. Postinsul'tnye kognitivnye rasstroistva: prichiny, klinicheskie proyavleniya, lechenie. *Farmateka*. 2013;(9):49-53. (In Russ.).]
26. Чердак МА, Парфенов ВА. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт: обзор. Неврологический журнал. 2011;16(6):37-44. [Cherdak MA, Parfenov VA. Cognitive dysfunction in patients with ischemic stroke: a review. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2011;16(6):37-44. (In Russ.).]
27. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002 Oct-Dec;16(4):203-12.
28. Fu C, Chute DJ, Farag ES, et al. Comorbidity in dementia: an autopsy study. *Arch Pathol Lab Med*. 2004 Jan;128(1):32-8.
29. Hulette CM. Brain banking in the United States. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003 Jul;62(7):715-22.
30. Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF, et al. Vascular dementia in a population-based autopsy study. *Arch Neurol*. 2003 Apr;60(4):569-75.
31. Левин ОС. Когнитивные нарушения в практике невролога. Москва: МедПресс-информ; 2006. [Levin OS. *Kognitivnye narusheniya v praktike nevrologa* [Cognitive impairments in the practice of neurologist].

- Moscow: MedPress-inform; 2006.]
32. Парфенов ВА. Артериальная гипертензия и инсульт. Неврологический журнал. 2001;(6):4–7. [Parfenov VA. Hypertension and stroke. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2001;(6):4–7. (In Russ.)].
 33. Li X, Li D, Li Q, et al. Hippocampal subfield volumetry in patients with subcortical mild cognitive impairment. *Sci Rep*. 2016 Feb 15;6:20873. doi: 10.1038/srep20873.
 34. Kim GH, Lee JH, Seo SW, et al. Hippocampal volume and shape in pure subcortical vascular dementia. *Neurobiol Aging*. 2015 Jan;36(1):485–91. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.009. Epub 2014 Sep 28.
 35. Захаров ВВ. Когнитивные нарушения после инсульта: медико-социальная значимость и подходы к терапии. Нервные болезни. 2015;(2):2–8. [Zakharov VV. Cognitive impairment after stroke: medical and social significance and approaches to therapy. *Nervnye bolezni*. 2015;(2):2–8. (In Russ.)].
 36. Wu Y, Wang M, Ren M, et al. The effects of educational background on Montreal Cognitive Assessment screening for vascular cognitive impairment, no dementia, caused by ischemic stroke. *J Clin Neurosci*. 2013 Oct;20(10):1406–10. doi: 10.1016/j.jocn.2012.11.019. Epub 2013 Jul 24.
 37. Brickman AM, Siedlecki KL, Stern Y. Cognitive and Brain reserve. In: Depp CA, Jeste DV, editors. *Successful Cognitive and Emotional Aging*. Arlington, USA: American Psychiatric Publishing, Inc; 2010. P. 157–172.
 38. Яхно НН, Лавров АЮ. Изменения центральной нервной системы при старении. В кн.: Завалишин ИА, Яхно НН, Гаврилова СИ, редакторы. *Нейродегенеративные болезни и старение (Руководство для врачей)*. Москва; 2001. С. 242 – 61. [Yakhno NN, Lavrov AYU. Changes of the Central nervous system during aging. In: Zavalishin IA, Yakhno NN, Gavrilova SI, editors. *Neirodegenerativnyye bolezni i starenie (Rukovodstvo dlya vrachei)* [Neurodegenerative diseases and aging (Manual for doctors)]. Moscow; 2001. P. 242 – 61.]
 39. Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997 Mar 12;277(10):813–7.
 40. Singh-Manoux A, Marmot MG, Glymour M, et al. Does cognitive reserve shape cognitive decline? *Ann Neurol*. 2011 Aug;70(2):296–304. doi: 10.1002/ana.22391. Epub 2011 May 11.
 41. Zahodne LB, Glymour MM, Sparks C, et al. Education does not slow cognitive decline with aging: 12-year evidence from the victoria longitudinal study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011 Nov;17(6):1039–46. doi: 10.1017/S1355617711001044. Epub 2011 Sep 19.
 42. Jorm A. The informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr*. 2004 Sep;16(3):275–93.
 43. Henon H, Durieu I, Lebert F, et al. Influence of pre-stroke dementia on early and delayed mortality in stroke patients. *J Neurol*. 2003 Jan;250(1):10–6.
 44. Вахнина НВ, Никитина ЛЮ, Парфенов ВА. Постинсультные когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прил. Инсульт. 2008;(22):16–21. [Vakhnina NV, Nikitina LYu. Post-stroke cognitive impairment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Suppl. Stroke*. 2008;(22):16–21. (In Russ.)].
 45. Парфенов ВА, Вахнина НВ, Никитина ЛЮ. Когнитивные нарушения после инсульта и их лечение мемантином. Клиническая геронтология. 2005;11(8):49–52. [Parfenov VA, Vakhnina NV, Nikitina LYu. Cognitive impairment after stroke and their treatment with memantine. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005;11(8):49–52. (In Russ.)].
 46. Климов ЛВ, Парфенов ВА. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта. Неврологический журнал. 2006;(11 Прил. 1):53–6. [Klimov LV, Parfenov VA. Cognitive impairment in acute period of ischemic stroke. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;(11 Suppl. 1):53–6. (In Russ.)].
 47. Scahill RI, Schott JM, Stevens JM, et al. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: Unbiased analysis of rapid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 Apr 2;99(7):4703–7.
 48. Lehericy S, Baulac M, Chiras J, et al. Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994 May;15(5):929–37.
 49. Chan D, Fox NC, Scahill RI, et al. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2001 Apr;49(4):433–42.
 50. Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, et al. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2001 Sep-Oct;22(5):747–54.
 51. Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, et al. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8):1188–96.
 52. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239–59.
 53. Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE. Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Apr;2(4):a006213. doi: 10.1101/cshperspect.a006213.
 54. Whitwell JL. Longitudinal imaging: change and causality. *Curr Opin Neurol*. 2008 Aug;21(4):410–6. doi: 10.1097/WCO.0b013e32830719d4.
 55. Парфенов ВА. Профилактика болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(3):8–13. [Parfenov VA. Prevention of Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(3):8–13. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-159>
 56. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*. 2006 Oct 24;67(8):1370–6.
 57. Del Parigi A, Panza F, Capurso C, Solfrizzi V. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia. *Brain Res Bull*. 2006 Mar 15;69(1):1–19. Epub 2005 Nov 21.
 58. Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, et al. Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2011 Jun;68(6):743–52. doi: 10.1001/archneurol.2011.125.
 59. Парфенов ВА, Науменко АА, Преображенская ИС. Лекарственные и нелекарственные методы лечения болезни Альцгеймера. Фарматека. 2015;(7):72–9. [Parfenov VA, Naumenko AA, Preobrazhenskaya IS. Lekarstvennyye i nelekarstvennyye metody lecheniya bolezni Al'tsgeimera. *Farmateka*. 2015;(7):72–9. (In Russ.)].
 60. Вахнина НВ, Захаров ВВ. Опыт применения ривастигмина (экселона) в лечении постинсультных когнитивных нарушений. Неврологический журнал. 2009;14(4):42–6. [Vakhnina NV, Zakharov VV. Experience of use of rivastigmine (Exelon) in the treatment of post-stroke cognitive impairment. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2009;14(4):42–6. (In Russ.)].
 61. Преображенская ИС, Громова ДО. Некоторые аспекты терапии нейродегенеративных деменций. Медицинский совет. 2014;(10):36–42. [Preobrazhenskaya IS, Gromova DO. Some aspects of the therapy of neurodegenerative dementia. *Meditsinskii sovet*. 2014;(10):36–42. (In Russ.)].
 62. Baskys A, Hou AC. Vascular dementia: pharmacological treatment and perspectives. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):327–35.
 63. Oertel W, Ross JS, Eggert K, et al. Rationale for transdermal drug administration in Alzheimer's disease. *Neurology*. 2007 Jul 24;69(4 Suppl 1):S4–9.
 64. Дамулин ИВ, Кононенко ЕВ. Статолокомоторные нарушения у больных с полусферным инсультом. Клиническая геронтология. 2007;13(8):42–9. [Damulin IV, Kononenko EV. Statolocomotor disorders in patients with hemispheric stroke. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2007;13(8):42–9. (In Russ.)].
 65. Ярыгин КН, Ярыгин ВН. Нейрогенез в центральной нервной системе и перспективы регенеративной неврологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012;112(1): 4–13. [Yarygin KN, Yarygin VN. Neurogenesis in the Central nervous system and prospects of regenerative neurology. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(1): 4–13. (In Russ.)].
 66. Захаров ВВ. Глутаматергическая терапия в восстановительном периоде после ишемического инсульта. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2014;(4):6–14. [Zakharov VV. Glutamatergic therapy in the rehabilitative period after ischemic stroke. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2014;(4):6–14. (In Russ.)].
 67. Гаврилова СИ. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Москва: Пульс; 2003. 320 с.

- [Gavrilova SI. *Farmakoterapiya bolezni Al'tsgeimera* [Pharmacotherapy of Alzheimer's disease]. Moscow: Pul's; 2003. 320 p.]
68. Дамулин ИВ. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Москва; 2002. 85 с.
- [Damulin IV. *Bolezn' Al'tsgeimera i sosudistaya dementsiya* [Alzheimer's disease and vascular dementia]. Moscow; 2002. 85 p.]
69. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. 325 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001. 325 p.]
70. Areosa SA, Sheriff F, McShane R. Memantine for dementia. *The Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD003154.
71. Petrilli S, Durufle A, Nicolas B, et al. Prognostic factors in recovery of the ability to walk after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2002 Nov-Dec;11(6):330-5.
72. Kleiser B, Diepers M, Geiger S, et al. Combined therapy with flunarizine and memantine of experimental intracerebral hematoma in rats. *Neurol Psych*. 1995;(3):219-224.
73. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭА. Эффективность мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал*. 2010;15(2):52-8. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Mkhitarian EA. The efficacy of memantine in patients with non-demental cognitive disorders. Results of a multicenter clinical observations. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2010;15(2):52-8. (In Russ.)].
74. Левин ОС, Юнищенко НА, Дударова МА. Эффективность акатинола мемантина при умеренно выраженном когнитивном расстройстве. *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 2009;(7):36-42. [Levin OS, Yunishchenko NA, Dudarova MA. The effectiveness of akatinol memantine in patients with moderate cognitive disorder. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im S.S. Korsakova*. 2009;(7):36-42. (In Russ.)].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Кутлубаев М.А.^{1,2}

¹Отделение неврологии Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, Уфа, Башкортостан;
²кафедра неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Башкирский государственный
 медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Башкортостан
¹450005, ул. Достоевского, 132, Уфа, Башкортостан; ²450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3

Роль лобно-подкорковых связей в развитии обсессивно-компульсивных расстройств

Представлен краткий обзор исследований, посвященных роли нарушений лобно-подкорковых связей в развитии обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР). Приведены данные о частоте неврозоподобных симптомов спектра ОКР при неврологических заболеваниях.

Развитие ОКР связано с нарушением баланса между активностью прямого (активирующего) и косвенного (тормозящего) путей корково-стрио-таламо-корковой петли обратной связи. Эти данные подтверждаются результатами нейровизуализационных и нейропсихологических исследований пациентов с ОКР. Высока частота симптомов ОКР при органических поражениях головного мозга. ОКР могут быть проявлением неврологических заболеваний, поэтому их своевременное выявление — важный аспект работы невролога. Лечение пациентов с неврозоподобными расстройствами спектра ОКР в рамках неврологических заболеваний требует мультидисциплинарного подхода с участием невролога, психиатра/психотерапевта, психолога. Необходимо сочетание патогенетического лечения основного заболевания и его неврозоподобных проявлений.

Ключевые слова: обсессивно-компульсивное расстройство; неврологические заболевания; лобно-подкорковые связи.

Контакты: Мансур Амирович Кутлубаев; mansur.kutlubaev@yahoo.com

Для ссылки: Кутлубаев М.А. Роль лобно-подкорковых связей в развитии обсессивно-компульсивных расстройств. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):107–112.

The role of frontal-subcortical circuits in the development of obsessive-compulsive disorders

Kutlubaev M.A.^{1,2}

¹Department of Neurology, G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Bashkortostan;

²Department of Neurology with Courses of Neurosurgery and Medical Genetics, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Bashkortostan

¹132, Dostoevsky St., Ufa 450005, Bashkortostan;

²3, Lenin St., Ufa 450000, Bashkortostan

The paper presents a concise review of investigations into the role of impaired frontal-subcortical circuits in the development of obsessive-compulsive disorder (OCD). It gives data on the frequency of neurosis-like symptoms of the OCD spectrum in neurological diseases.

The development of OCD is associated with an imbalance between the activity of the direct (activating) and indirect (inhibitory) pathways of the cortico-striatal-thalamo-cortical feedback loop. These data are confirmed by the results of neuroimaging and neuropsychological studies in patients with OCD. The frequency of OCD symptoms is high in organic brain lesions. OCD may be a manifestation of neurological diseases so their timely detection is an important aspect of a neurologist's work. The treatment of patients with neurosis-like disorders of the OCD spectrum within neurological diseases requires a multidisciplinary approach with the participation of a neurologist, a psychiatrist/psychotherapist, and a psychologist. It is necessary to combine pathogenetic treatment of the underlying disease and its neurosis-like manifestations.

Keywords: obsessive-compulsive disorder; neurological diseases; frontal-subcortical circuits.

Contact: Mansur Amirovich Kutlubaev; mansur.kutlubaev@yahoo.com

For reference: Kutlubaev M.A. The role of frontal-subcortical circuits in the development of obsessive-compulsive disorders. Nevrologiya, neuropsychiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(2):107–112.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-107-112>

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) — широко распространенное заболевание, частота которого достигает 1–3%. Эта форма невротического расстройства занимает 4-е место по распространенности среди психических заболеваний в мире [1].

Обсессии могут проявляться непреодолимыми, возникающими вопреки воле пациента, мыслями (например, о загрязнении, о возможной потере самоконтроля и др.), образами (например, сцены насилия) или желаниями (например, дотронуться до кого-либо). Они являются источником психологического дистресса и тревоги. Попытки подавить или игнорировать обсессии с помощью других мыслей или дейст-

вий приводят к развитию компульсий. Например, пациент постоянно моет руки (компульсия), чтобы избавиться от мысли об их загрязнении (обсессия), или считает про себя, чтобы нейтрализовать навязчивое желание выполнить какое-то нежелательное для него действие (например, дотронуться до какого-то предмета). Компульсии приводят к временному снижению психологического дискомфорта, который вызывают обсессии. Вследствие этого происходит закрепление связи между развитием обсессии и реакцией на нее в виде компульсии, формируется «порочный круг» [1, 2]. Развитие ОКР зачастую способствует возникновению депрессии и может стать причиной инвалидизации пациента [1].

Симптомы ОКР развиваются не только при психогенных расстройствах, но и при органических поражениях головного мозга. Их частота высока, в частности при экстрапиримидных расстройствах и эпилепсии. В настоящее время получены убедительные данные, указывающие на важную роль поражения лобно-подкорковых связей в развитии ОКР. Данная концепция может объяснить возникновение симптомов ОКР на фоне как невроза, так и органического неврозоподобного состояния [1–3]. В первом случае поражение лобно-подкорковых связей — фоновый фактор, который приводит к развитию заболевания только в сочетании с социально-психологическими факторами, во втором случае нейроанатомические факторы играют ведущую роль.

В данной статье представлен краткий обзор исследований, посвященных роли нарушений лобно-подкорковых связей в развитии ОКР. Приведены данные о частоте неврозоподобных симптомов спектра ОКР при неврологических заболеваниях.

Нейроанатомические особенности лобно-подкорковых связей

Условно выделяют пять основных лобно-подкорковых (корково-стриато-таламо-корковых) петель обратной связи (см. таблицу). Четыре из них (моторная, глазодвигательная, дорсолатеральная и латеральная орбитофронтальная) связаны с дорсальной стриопаллидарной системой, а пятая (лимбическая) — с вентральной стриопаллидарной системой. В каждой петле выделяют два основных пути — прямой (активирующий, с положительной обратной связью) и непрямой (тормозящий, с отрицательной обратной связью) [4, 5].

В норме в прямом пути глутаминергические нейроны лобной коры оказывают возбуждающее действие на стриатум, что в свою очередь усиливает ГАМК-ергическое¹ тормозное влияние последнего на внутренний сегмент бледного шара и черное вещество, что уменьшает ГАМК-ергическое тормозное влияние этих структур на таламус. В итоге происходит усиление глутаматергического возбуждающего влияния таламуса на кору головного мозга (рис. 1) [2].

В непрямом пути структуры стриатума, возбуждаемые корой, оказывают тормозящее влияние на наружный сегмент бледного шара, уменьшая тормозящее влияние последнего на нейроны субталамического ядра, которое оказывают возбуждающее влияние на нейроны внутреннего сегмента бледного шара и черного вещества. Последние оказывают тормозящее действие на таламус и как следствие — снижают активность коры головного мозга (рис. 2) [2].

В функционировании непрямого пути наряду с глутамином важная роль принадлежит таким нейромедиаторам, как дофамин, серотонин и ГАМК. Оба пути тесно связаны между собой и функционируют как единая система: активность прямого (возбуждающего) пути строго контролируется ингибирующими влияниями непрямого пути.

Фронтостриарная модель развития симптомов ОКР

На основании клинических и нейровизуализационных данных была сформулирована фронтостриарная модель развития симптомов ОКР. Согласно ей, в развитии

симптомов ОКР участвуют три из пяти корково-стрио-таламо-корковых петель обратной связи: лимбическая (аффективная), латеральная орбитофронтальная (вентральная когнитивная) и дорсолатеральная (дорсальная когнитивная). У пациентов с симптомами ОКР имеет место гиперфункция первых двух петель. В них преобладает активность прямого (активирующего) пути и как следствие — происходит повышение активности нейронов стриатума, что уменьшает активность таламуса и коры. Клинически это проявляется аффективными нарушениями (повышенной тревожностью) и повторяющимися действиями в результате ослабления тормозной реакции. В то же время активность дорсолатеральной петли снижается, т. е. преобладает активность непрямого пути (уменьшаются ингибирующее влияние таламуса и активности коры), происходит снижение когнитивного контроля над поведенческими и эмоциональными реакциями пациента. В результате нарушения баланса между активностью названных петель обратной связи развиваются типичные симптомы ОКР. Правомочность фронтостриарной модели развития симптомов ОКР подтверждена в ряде исследований.

Структурно-функциональные нарушения в головном мозге при ОКР

Исследования роли структурно-функциональных нарушений при ОКР начались после широкого внедрения в клиническую практику методов нейровизуализации. В ранних исследованиях с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с ОКР продемонстрирована атрофия хвостатого ядра, которое входит в состав стриатума и играет важную роль в функционировании лобно-подкорковых связей [6]. Однако исследования с применением методов структурной нейровизуализации не могли убедительно доказать наличие связи между анатомическими изменениями в головном мозге и развитием симптомов ОКР. Этот вопрос был отчасти решен после внедрения в практику методов функциональной нейровизуализации [7]. С помощью этих методов было показано значительное повышение метаболической активности в головке хвостатого ядра, латеральном и медиальном отделах орбитофронтальной коры, в области передней поясной извилины при ОКР [8–11]. В последнем случае высокая активность наблюдалась не только в состоянии покоя, но и при провокации симптомов ОКР [12]. Более совершенные методики функциональной МРТ также позволили продемонстрировать нарушения кортико-стриарных связей у пациентов с ОКР и выявить корреляцию между нарушением определенных связей и клиническими симптомами [13]. Так, симптомы агрессии были вызваны нарушением связей между вентральными отделами стриатума, амигдалой и вентромедиальными отделами лобной коры; симптомы, связанные с сексуальной и религиозной сферами, расстройством вентральных стриоинсулярных связей, а симптомы накопительства нарушением вентральных и дорсальных связей стриатума с лобной корой [13].

Параллельно исследования с использованием магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) выявили у пациентов с ОКР признаки биохимических изменений в лобно-подкорковой области. В ряде работ продемонстрировано снижение уровня N-ацетиласпартата, показателя целостности нейронов, в области поясной извилины и стриатума

¹ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

Основные характеристики лобно-подкорковых петель обратной связи

Петля	Корковый центр	Анатомические особенности	Функции	Патологические синдромы
Моторная	Первичная моторная, дополнительная моторная и соматосенсорная кора	Внутренний сегмент бледного шара, вентральные и вентромедиальные ядра таламуса	Контроль произвольных движений	Нарушение произвольных движений
Глазодвигательная	Дополнительная глазодвигательная кора	Хвостатое ядро, вентральные и дорсомедиальные ядра таламуса	Произвольные движения глаз, визуальный поиск	Глазодвигательные нарушения
Дорсолатеральная	Дорсолатеральная префронтальная кора	Хвостатое ядро, вентральные и дорсомедиальные ядра таламуса	Когнитивные исполнительные функции	Когнитивные нарушения ¹
Латеральная орбитофронтальная	Латеральная орбитофронтальная кора	Вентральный и вентромедиальный отделы головки хвостатого ядра, вентральные и дорсомедиальные ядра таламуса	Контроль поведения, инстинктов, эмоций	Поведенческие нарушения (расторможенность, эмоциональная лабильность), ОКР
Лимбическая	Передняя поясная извилина, медиальные отделы орбитофронтальной коры, гиппокамп	<i>Nucl. accumbens</i> , дорсомедиальные ядра таламуса	Мотивация, драйв, спонтанность	Апатико-абулический синдром

Примечание. ¹Нарушение абстрактного мышления, способности концептуализировать, планировать, организовывать и оценивать результат действия.

[14] при ОКР. Есть данные об уменьшении уровня глутамата в поясной извилине и повышении содержания глутамата и глутамина в орбитофронтальной коре при ОКР. В одном исследовании у пациентов с ОКР отмечалось увеличение уровня глутамина и глутамата в области головки хвостатого ядра, а уменьшение выраженности симптомов на фоне лечения пароксетином приводило к снижению пика глутамина и глутамата по данным МРС [15]. Однако некоторые авторы не обнаружили изменений при проведении МРС у пациентов с ОКР [15]. Противоречивость результатов указывает на технические погрешности в проведении исследований и необходимость дальнейших изысканий в этом направлении.

Значительный интерес представляют экспериментальные работы последних лет с использованием методов оптогенетики, которые позволяют активировать определенные клетки в живом организме с помощью светового излучения. Активация нейрональных волокон, соединяющих орбитофронтальную кору и полосатое тело у животных, приводила к развитию повторяющихся поведенческих паттернов, например умывания. Вместе с тем активация латеральной орбитофронтальной коры и полосатого тела у животных с симптомами ОКР за счет делеции гена *Dlgap3* вызывала подавление повторяющихся поведенческих паттернов [16].

Иммунологические аспекты

Важную роль подкорковых структур в развитии ОКР продемонстрировали иммунологические исследования. Они показали, что у пациентов с ОКР в 5 раз выше вероятность выявления антител к нейронам базальных ганглиев, чем в общей популяции [17]. Эти цифры были сопоставимы с таковыми у пациентов с неврологическими заболеваниями (хорея Сиденгама, болезнь Туретта), которые сопровождаются развитием симптомов ОКР. Роль аутоиммунных ме-

ханизмов в развитии ОКР подтверждается его высокой частотой у пациентов с системной красной волчанкой: в 10–15 раз чаще, чем в среднем в популяции [18].

Лечение

Результаты приведенных выше исследований нашли подтверждение в работах, посвященных лечению ОКР. Методы функциональной нейрохирургии, которые стали внедряться в практику в последние десятилетия, продемонстрировали, что разрушение поясной извилины — цингулотомия [19] и разобщение корково-стрио-таламо-корковой петли [20] позволили уменьшить симптомы ОКР у пациентов с фармакорезистентными формами заболевания. В данном случае целью вмешательства было не разрушение участка повышенной нейрональной активности, а восстановление баланса между петлями обратной связи.

Фармакотерапия с использованием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и когнитивно-поведенческая психотерапия позволяют уменьшить выраженность симптомов ОКР. Клиническое улучшение коррелирует с уменьшением метаболической активности в орбитофронтальной коре и хвостатом ядре по данным функциональной нейровизуализации [21–27].

Глубокая стимуляция передней ножки внутренней капсулы, полосатого тела, *nucl. accumbens* и субталамического ядра у пациентов с фармакорезистентными формами ОКР имела успех примерно в половине случаев [27]. Использование частичного агониста NMDA-рецепторов D-циклосерина также позволило уменьшить выраженность симптомов ОКР и тревоги [28].

Нейропсихологические исследования

Лобно-подкорковые структуры тесно связаны с когнитивной сферой, в частности с реализацией исполнительных (экзекутивных, регуляторных, ранее известных как

«лобные») функций. Исходя из этого можно предположить, что поражение корково-стрио-таламо-корковых петель у пациентов с ОКР, вероятно, будет проявляться и нарушениями исполнительных функций, таких как торможение реакции, принятие решений, переключение с одного задания на другое, планирование и др.

Реакция торможения оценивалась с помощью теста Струпа, теста «да-нет», и только в части работ выявлены изменения у пациентов с ОКР [29–32]. Метаанализ исследований, в которых реакция торможения оценивалась с помощью теста «стоп-сигнал», показал, что у пациентов с ОКР в среднем отмечалось снижение значений в этом тесте [28]. Способность принимать решения оценивалась с помощью карточного Айова-теста (Iowa gambling test) и отсроченного задания с денежным стимулом (Monetary incentive delayed task). Снижение показателей указанных тестов у пациентов с ОКР было связано с активацией левой префронтальной коры и левого хвостатого ядра по данным нейровизуализации [33, 34].

Нейропсихологические исследования пациентов с ОКР и их кровных родственников также выявили снижение показателей тестов, оценивающих способность к планированию, принятию решений, переключению с одного задания на другое, вербальную и невербальную отсроченную память [35–37]. В целом большинство нейропсихологических исследований подтвердило наличие у пациентов с ОКР мягких когнитивных нарушений, потенциально связанных с поражением лобно-подкорковых связей. Однако в некоторых работах получен отрицательный результат, что, вероятно, указывает на различную степень поражения конкретных структур лобно-подкорковой области при ОКР.

Очаговые микросимптомы при ОКР

Роль органического поражения головного мозга при ОКР подтверждается высокой частотой микроочаговых симптомов у пациентов с данным заболеванием. Метаанализ 15 исследований (498 пациентов с ОКР и 500 испытуемых группы контроля), показал, что при ОКР микроочаговая симптоматика встречается значительно чаще, чем в популяции в целом (Hedges g 1,27; 95% ДИ 0,80–1,75). Выявленная микросимптоматика была связана с различными системами (координаторная, чувствительная, аксиальные рефлекс) и отмечалась как в правых, так и левых частях тела [38].

Симптомы ОКР при органических поражениях головного мозга

Симптомы ОКР нередко наблюдаются при неврологических заболеваниях [1]. Например, частота симптомов ОКР при височно-долевой эпилепсии составляет 15–22%, при других формах она относительно ниже. Связь между височно-долевой эпилепсией и симптомами ОКР многие исследователи объясняют важной ролью лимбической системы в патогенезе обоих заболеваний. Определенная роль в развитии симптомов ОКР может принадлежать приему противосудорожных препаратов [39, 40].

При рассеянном склерозе частота симптомов ОКР достигает 16%. Факторами риска развития симптомов ОКР в этом случае являются высокий уровень инвалидизации по расширенной шкале оценки инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), большая длительность забо-

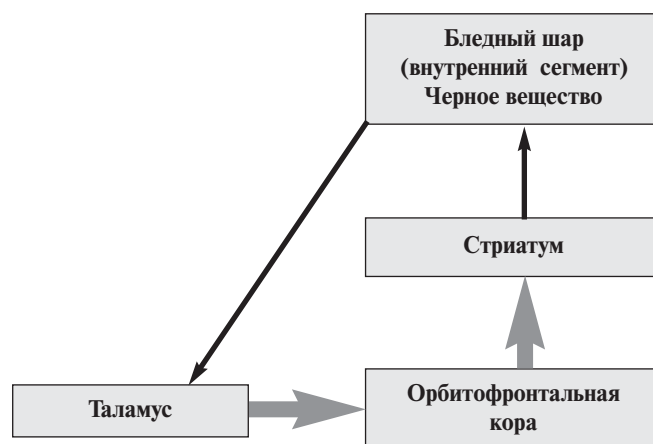


Рис. 1. Прямой путь латеральной орбитофронтальной петли. Здесь и на рис. 2: толстые стрелки — возбуждающие влияния, тонкие стрелки — тормозящие пути. Объяснение — в тексте



Рис. 2. Непрямой путь латеральной орбитофронтальной петли. Объяснение — в тексте

левания, а также особенности клинической картины (поражение черепных нервов, мозжечковая недостаточность, вегетативная дисфункция) [41]. В другом исследовании была отмечена связь между снижением объема серого вещества в лобно-височной области и развитием симптомов ОКР [42].

Симптомы ОКР часто встречаются при болезни Паркинсона, но попытки выявить факторы риска их развития дали противоречивые результаты [43, 44]. При данном заболевании выделяют особый вариант — импульсивно-компульсивное расстройство, которое проявляется как неспособность управлять своим поведением с искушением выполнять действия, которые могут быть вредными для самого пациента или окружающих. Оно может проявляться гиперсексуальностью, патологической игроманией, компульсивным переоданием, шопингом, пандингом (бесцельные повторяющиеся действия), синдромом дофаминовой дезрегуляции [45, 46].

При синдроме Туретта симптомы ОКР наряду с тиками входят в число основных проявлений заболевания. Исходя из данных, полученных в клинических и нейровизуализационных исследованиях, была сформулирована гипотеза, согласно которой развитие синдрома Туретта связано с гиперактивностью группы нейронов в стриатуме. В зависимости от вовлечения конкретных петель развиваются простые тики (активация моторной петли), сложные тики (активация премоторной коры, добавочной моторной коры, поясной извилины), обсессии и компульсии (активация орбитофронтальной петли) [47].

Симптомы ОКР могут наблюдаться после черепно-мозговых травм, инсульта, энцефалита, операций на головном мозге [48–54].

Таким образом, повреждение лобно-подкорковых связей играет важную роль в развитии симптомов ОКР. При неврологических заболеваниях в основе развития обсессивно-компульсивной симптоматики, вероятно, лежит дисбаланс между прямым и непрямым путями корково-стрио-таламо-корковых петель, обусловленный церебральными микро- и макроструктурными изменениями вследствие ишемии, воспаления/демиелинизации или дегенерации.

При ОКР как невротическом расстройстве дисфункция лобно-подкорковых связей, по-видимому, чаще вызвана нейромедиаторными нарушениями. В частности, предложена нейроэпигенетическая модель развития ОКР, согласно которой заболевание развивается в результате сочетания определенных наследственных и средовых факторов. Такие факторы, как нежелательные явления в пренатальном периоде, психосоциальный стресс, травмы и воспалительные заболевания, могут изменять через эпигенетические механизмы экспрессию генов, связанных с активностью серотонинергической, допаминергической и глутаминергической нейромедиаторных систем. Необходимы дальнейшие исследования этиологии и патогенеза ОКР.

Симптомы ОКР могут быть проявлением неврологических заболеваний, поэтому их своевременное выявление является важным аспектом работы невролога. Лечение пациентов с неврозоподобными расстройствами спектра ОКР в рамках неврологических заболеваний требует мультидисциплинарного подхода с участием невролога, психиатра/психотерапевта, психолога. Необходимо сочетание патогенетического лечения основного заболевания и его неврозоподобных проявлений.

ЛИТЕРАТУРА

- Grant JE. Obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med*. 2014 Aug 14;371(7):646–53. doi: 10.1056/NEJMcп1402176.
- Pauls DL, Abramovitch A, Rauch SL, Geller DA. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Jun;15(6):410–24. doi: 10.1038/nrn3746.
- Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2000 Sep;23(3):563–86.
- Milad MR, Rauch SL. Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends Cogn Sci*. 2012 Jan;16(1):43–51. doi: 10.1016/j.tics.2011.11.003. Epub 2011 Dec 2.
- Luxenberg JS, Swedo SE, Flament MF, et al. Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder determined with quantitative x-ray computed tomography. *Am J Psychiatry*. 1988 Sep;145(9):1089–93.
- Robinson D, Wu H, Munne RA, Ashtari M, et al. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 May;52(5):393–8.
- Burguiere E, Monteiro P, Mallet L, et al. Striatal circuits, habits, and implications for obsessive-compulsive disorder. *Curr Opin Neurobiol*. 2015 Feb;30:59–65. doi: 10.1016/j.conb.2014.08.008. Epub 2014 Sep 19.
- Baxter LR Jr. Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 1992 Dec;15(4):871–84.
- Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;(35):26–37.
- Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, et al. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(3):525–49. Epub 2007 Oct 17.
- Fitzgerald KD, Welsh RC, Stern ER et al. Developmental alterations of frontal-striatal-thalamic connectivity in obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011 Sep;50(9):938–948.e3. doi: 10.1016/j.jaac.2011.06.011. Epub 2011 Jul 31.
- Koch K, Wagner G, Schachtzabel C, et al. White matter structure and symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res*. 2012 Feb;46(2):264–70. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.10.016. Epub 2011 Nov 17.
- Harrison BJ, Pujol J, Cardoner N, et al. Brain corticostriatal system and the major clinical symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2013 Feb 15;73(4):321–8. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.10.006. Epub 2012 Nov 28.
- Brennan BP, Rauch SL, Jensen JE, Pope HG Jr. A critical review of magnetic resonance spectroscopy studies of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2013 Jan 1;73(1):24–31. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.06.023. Epub 2012 Jul 24.
- Rosenberg DR, MacMaster FP, Keshavan MS, et al. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000 Sep;39(9):1096–103.
- Burguiere E, Monteiro P, Feng G, Graybiel AM. Optogenetic stimulation of lateral orbitofronto-striatal pathway suppresses compulsive behaviors. *Science*. 2013 Jun 7;340(6137):1243–6. doi: 10.1126/science.1232380.
- Pearlman DM, Vora HS, Marquis BG, et al. Anti-basal ganglia antibodies in primary obsessive-compulsive disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2014 Jul;205(1):8–16. doi: 10.1192/bjp.bp.113.137018.
- Slatery MJ, Dubbert BK, Allen AJ, et al. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Psychiatry*. 2004 Mar;65(3):301–6.
- Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, et al. Prospective long-term follow up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2002 Feb;159(2):269–75.
- Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th Ed.. Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 4884 p.
- Baxter LR Jr, Schwartz JM, Bergman KS, et al. Caudate glucose metabolic-rate changes with both drug and behavior-therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Sep;49(9):681–9.
- Saxena S, Brody AL, Maidment KM, et al. Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Dec;21(6):683–93.
- Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR Jr, et al. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Feb;53(2):109–13.
- Freyer T, Klöppel S, Tüscher O, et al. Frontostriatal activation in patients with obsessive-compulsive disorder before and after cognitive behavioral therapy. *Psychol Med*. 2011

- Jan;41(1):207-16. doi: 10.1017/S0033291710000309. Epub 2010 Mar 18.
25. Saxena S, Brody AL, Ho ML, et al. Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Am J Psychiatry*. 2003 Mar;160(3):522-32.
26. Saxena S, Gorbis E, O'Neill J, et al. Rapid effects of brief intensive cognitive-behavioral therapy on brain glucose metabolism in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2009 Feb;14(2):197-205. doi: 10.1038/sj.mp.4002134. Epub 2008 Jan 8.
27. de Koning PP, Figee M, van den Munckhof P, et al. Current status of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a clinical review of different targets. *Curr Psychiatry Rep*. 2011 Aug;13(4):274-82. doi: 10.1007/s11920-011-0200-8.
28. Norberg MM, Krystal JH, Tolin DF. A meta-analysis of D cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy. *Biol Psychiatry*. 2008 Jun 15;63(12):1118-26. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.01.012. Epub 2008 Mar 7.
29. Abramovitch A, Dar R, Schweiger A, Hermesh H. Neuropsychological impairments and their association with obsessive-compulsive symptom severity in obsessive-compulsive disorder. *Arch Clin Neuropsychol*. 2011 Jun;26(4):364-76. doi: 10.1093/arclin/acr022. Epub 2011 Apr 14.
30. Penades R, Catalan R, Rubia K, et al. Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *Eur Psychiatry*. 2007 Sep;22(6):404-10.
31. Boone KB, Philpott L. Neuropsychological characteristics of nondepressed adults with obsessive-compulsive disorder. *Cogn. Behav. Neurol*. 1991;(4): 96-109.
32. Rao, NP, Reddy YC, Kumar KJ, et al. Are neuropsychological deficits trait markers in OCD? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Aug 1;32(6):1574-9. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.05.026. Epub 2008 Jun 8.
33. Figee M, Vink M, de Geus F, et al. Dysfunctional reward circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2011 May 1;69(9):867-74. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.12.003. Epub 2011 Jan 26.
34. Jung WH, Kang DH, Han JY, et al. Aberrant ventral striatal responses during incentive processing in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2011 May;123(5):376-86. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01659.x. Epub 2010 Dec 22.
35. Bienvenu OJ, Samuels JF, Wuyek LA, et al. Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder, and what, if any, are spectrum conditions? A family study perspective. *Psychol Med*. 2012 Jan;42(1):1-13. doi: 10.1017/S0033291711000742. Epub 2011 May 13.
36. Chamberlain SR, Fineberg NA, Menzies LA, et al. Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2007 Feb;164(2):335-8.
37. Rajender G, Bhatia MS, Kanwal K, et al. Study of neurocognitive endophenotypes in drug-naïve obsessive-compulsive disorder patients, their first-degree relatives and healthy controls. *Acta Psychiatr Scand*. 2011 Aug;124(2):152-61. doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01733.x. Epub 2011 Jun 16.
38. Jaafari N, Fernandez de la Cruz L, Grau M, et al. Neurological soft signs in obsessive-compulsive disorder: two empirical studies and meta-analysis. *Psychol Med*. 2013 May;43(5):1069-79. doi: 10.1017/S0033291712002012. Epub 2012 Aug 30.
39. Isaacs KL, Philbeck JW, Barr WB, et al. Obsessive-compulsive symptoms in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004 Aug;5(4):569-74.
40. Kaplan PW. Obsessive-compulsive disorder in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011 Nov;22(3):428-32. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.07.029. Epub 2011 Sep 1.
41. Foroughipour M, Behdani F, Hebrani P, et al. Frequency of obsessive-compulsive disorder in patients with multiple sclerosis: A cross-sectional study. *J Res Med Sci*. 2012 Mar;17(3):248-53.
42. Tinelli E, Francia A, Quartuccio EM, et al. Structural Brain MR Imaging Changes Associated with Obsessive-Compulsive Disorder in Patients with Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Feb;34(2):305-9. doi: 10.3174/ajnr.A3210. Epub 2012 Jul 19.
43. Harbisetar V, Pal PK, Janardhan Reddy YC, Thennarasu K. Is there a relationship between Parkinson's disease and obsessive-compulsive disorder? *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 Mar;11(2):85-8.
44. Alegret M, Junque C, Valdeoriola F, et al. Obsessive-compulsive symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Mar;70(3):394-6.
45. Weintraub D. Impulse control disorders in Parkinson's disease: prevalence and possible risk factors. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15 Suppl 3:S110-3. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70794-1.
46. Никитина АВ, Федорова НВ. Импульсивно-компульсивный синдром при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; (7 Вып. 2):32-8. [Nikitina AV, Fedorova NV. Impulsive-compulsive syndrome in Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;(7 Pt. 2):32-8. (In Russ.)].
47. Singer HS. Neurobiology of Tourette syndrome. *Neurol Clin*. 1997 May;15(2):357-79.
48. Wu MS, Horng B, Storch EA. A case report on obsessive-compulsive disorder and low-grade astrocytomas. *Ann Clin Psychiatry*. 2013 Nov; 25(4):309-10.
49. Kumar V, Chakrabarti S, Modi M, Sahoo M. Late-onset obsessive compulsive disorder associated with possible gliomatosis cerebri. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4 Pt 2): 636-9. doi: 10.1080/15622970903036846.
50. Hegde A, Ghosh A, Grover S, et al. Arachnoid cyst masquerades as late onset obsessive-compulsive disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014 Jan-Feb;36(1):125.e7-9. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.09.002. Epub 2013 Oct 29.
51. Liu J, Zhang X, Liu J. Obsessions appear after the removal of a brain tumor in the right frontal lobe. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014 Jul-Aug;36(4):450.e3-4. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2014.02.007. Epub 2014 Mar 5.
52. Rogers MP, Mendoza AY. Development of obsessive-compulsive disorder after brain tumor surgery and radiation. *Psychosomatics*. 1994 Jul-Aug;35(4):402-6.
53. Pewter SM, Williams WH, Haslam C, et al. Neuropsychological and psychiatric profiles in acute encephalitis in adults. *Neuropsychol Rehabil*. 2007 Aug-Oct;17(4-5):478-505.
54. Grados MA, Vasa RA, Riddle MA, et al. New onset obsessive-compulsive symptoms in children and adolescents with severe traumatic brain injury. *Depress Anxiety*. 2008;25(5):398-407.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Вышлова И.А., Карпов С.М., Стародубцев А.И.

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия
Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

Нейроиммунологические механизмы формирования хронического болевого синдрома

Рассматриваются механизмы формирования хронической боли в нижней части спины. Отмечено участие в развитии болевого синдрома трех патофизиологических механизмов: ноцицептивного, нейрогенного (невропатического) и психогенного. Показана роль клеточных и молекулярных изменений в заднем роге спинного мозга, соматосенсорном и дизрегуляторном механизме невропатической боли. Важную роль в формировании боли играют иммунологические процессы, в том числе нейрогуморальные (серотонинергические), гормональные (половые гормоны, специфические белки). Обобщение и изучение данных механизмов находит отражение в подходах к терапии болевых синдромов и, следовательно, требует анализа и дальнейшего исследования.

Ключевые слова: ноцицептивная, невропатическая, психогенная боль; иммунологические механизмы.

Контакты: Ирина Андреевна Вышлова; irisha2801@yandex.ru

Для ссылки: Вышлова ИА, Карпов СМ, Стародубцев АИ. Нейроиммунологические механизмы формирования хронического болевого синдрома. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):113–116.

Neuroimmunological mechanisms of chronic pain syndrome

Vyshlova I.A., Karpov S.M., Starodubtsev A.I.

Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia, Stavropol Russia

310, Mir Street, Stavropol 355017

The article considers the mechanisms of chronic low back pain. Three pathophysiological mechanisms: nociceptive, neurogenic (neuropathic), and psychogenic are noted to be involved in the development of pain syndrome. The role of cellular and molecular changes in the posterior horn and in the somatosensory dysregulated mechanism of neuropathic pain is shown. Immunological processes, including neurohumoral (serotonergic) and hormonal (sex hormones and specific proteins) ones, play an important role in the development of pain. The generalization and further study of these mechanisms are embodied in approaches to therapy for pain syndromes and hence these require analysis and further investigation.

Keywords: nociceptive, neuropathic, psychogenic pain; immunological mechanisms.

Contact: Irina Andreevna Vyshlova; irisha2801@yandex.ru

For reference: Vyshlova IA, Karpov SM, Starodubtsev AI. Neuroimmunological mechanisms of chronic pain syndrome. Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(2):113–116.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-113-116>

По происхождению различают ноцицептивную, нейрогенную (невропатическую) и психогенную боль [1, 2]. Хроническая боль в нижней части спины может формироваться с участием всех трех патофизиологических механизмов. Восприятие повреждающих стимулов осуществляется ноцицепторами — болевыми рецепторами, которые в виде свободных нервных окончаний широко представлены в коже, подкожной ткани, надкостнице, суставах, мышцах, внутренних органах [3]. В основе развития первичной гипералгезии лежит феномен сенситизации ноцицепторов (повышение чувствительности ноцицепторов к влиянию повреждающих стимулов) вследствие действия веществ, обладающих провоспалительным эффектом (простагландины, цитокины, биогенные амины, нейрокинины и др.). Эти вещества поступают из поврежденной ткани, плазмы крови, а также из периферических терминалей С-ноцицепторов, взаимодействуют с рецепторными белками, расположенными на мембране ноцицепторов, запускают каскад биохимических реакций, вызывающих развитие «нейрогенного воспале-

ния», расширение сосудов и увеличение их проницаемости, высвобождение из тучных клеток и лейкоцитов простагландинов, цитокинов и биогенных аминов. Вследствие этого нервное волокно становится более возбудимым и более чувствительным к внешним раздражителям [1, 4]. Вторичная гипералгезия возникает в результате центральной сенситизации (повышения возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС). Патофизиологической основой сенситизации ноцицептивных нейронов дорсальных рогов спинного мозга являются длительное деполаризующее влияние глутамата и нейрокининов, выделяющихся из центральных терминалей ноцицептивных афферентов вследствие постоянной интенсивной импульсации, исходящей из зоны поврежденных тканей, а также выделение глияльными и иммунными клетками цитокинов, хемокинов и факторов роста [4]. Возникающая в результате этого повышенная возбудимость ноцицептивных нейронов может сохраняться длительное время, способствуя расширению площади гипералгезии и распространению ее на здоровые ткани. Кроме того,

отмечается повышение возбудимости ноцицептивных нейронов в ядрах таламуса и соматосенсорной коры больших полушарий. Таким образом, периферическое повреждение запускает целый каскад патофизиологических процессов, затрагивающих всю ноцицептивную систему — от тканевых рецепторов до корковых нейронов, вызывая в них стойкие изменения возбудимости, которые проявляются повышением болевой чувствительности. При заживлении ткани будет также исчезать феномен периферической и центральной сенситизации, и наоборот, чем длительнее сохраняется повреждение, тем длительнее ощущается боль [5].

В некоторых исследованиях показано, что развитие невропатической боли связано с клеточными и молекулярными изменениями в заднем роге спинного мозга, ведущими к активации клеток микроглии и астроцитов, и изменениями про- и противовоспалительных цитокинов [6–9].

Формирование отраженной мышечной боли связано с возбуждением соседних с иннервирующими пораженную мышцу сегментов спинного мозга, вероятно, вследствие неактивных синаптических контактов между мышцами и нейронами соответствующих сегментов спинного мозга. Открытие этих синапсов при центральной сенситизации приводит к возбуждению нейронов, в норме не реагирующих на мышечную афферентацию, при этом боль может распространяться на соседние области, относящиеся к зоне иннервации нейронов, анатомически не связанных с пораженной мышцей [10]. Невропатическая боль — это боль, возникающая вследствие прямого повреждения соматосенсорной системы [11].

Периферическая невропатическая боль (ПНБ) — результат различных воздействий, в том числе травматического повреждения нерва, диабетической невропатии, невропатии при ВИЧ и лекарственно-индуцированной невропатии [12]. Невропатическая боль чаще обусловлена поражением корешка при его компрессии, отеке, ишемии и формировании интраневрального воспаления [13]; раздражение корешка может быть результатом попадания химических медиаторов и воспалительных цитокинов, образующихся в процессе микроповреждения дегенеративно измененного диска, в эпидуральное пространство, что ведет к развитию ирритативного болевого синдрома без признаков грыжи диска [14]. Кроме того, у пациентов с компрессионной радикулопатией часто формируются рефлекторные скелетно-мышечные нарушения, например мышечно-тонические синдромы (в ответ на изменение двигательного стереотипа или для иммобилизации пораженного двигательного сегмента), которые при длительном сохранении сами могут становиться дополнительными источниками ноцицептивной болевой импульсации [13].

Патофизиологической основой невропатических болевых синдромов являются нарушения механизмов генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга [1]. Повреждение нервов приводит к структурно-функциональным преобразованиям в нервном волокне: увеличивается количество натриевых каналов на мембране нервного волокна, появляются новые нетипичные рецепторы и зоны генерации эктопической импульсации, возникает механическая чувствительность, создаются условия для перекрестного возбуждения нейронов дорсального ганглия. Все это формирует

неадекватную реакцию нервного волокна на раздражение, способствуя существенному изменению паттерна передаваемого сигнала.

При миофасциальном болевом синдроме в спазмированной мышце развивается локальная ишемия, что усиливает активацию ноцицепторов мышечного волокна. Усиленный поток болевой импульсации от данной мышцы, поступающий в клетки задних рогов соответствующего сегмента спинного мозга, увеличивает активность передних мотонейронов, что ведет к еще большему спазму мышцы. Таким образом, мышечное напряжение, которое первоначально носило защитный характер и обеспечивало иммобилизацию пораженного отдела позвоночника, приводит к тому, что запускается порочный круг «боль — мышечный спазм — боль» [15–17].

У пациентов с невропатической болью структурные преобразования в ноцицептивной системе более значительны и включают формирование локусов эктопической активности в поврежденных нервах и выраженные изменения в интеграции ноцицептивных, температурных и тактильных сигналов в ЦНС. Кроме того, патологические процессы, наблюдаемые в ноцицептивных структурах периферической нервной системы и ЦНС, в ходе развития любого болевого синдрома тесно взаимосвязаны. Отмечается гибель тормозных интернейронов, инициируются нейропластические процессы, приводящие к новым межнейронным контактам тактильных и ноцицептивных афферентов, повышается эффективность синаптической передачи [18]. В этих условиях наблюдается формирование особого болевого симптомокомплекса, который клинически проявляется комбинацией негативных и позитивных симптомов в виде частичной или полной потери чувствительности (в том числе болевой) с одновременным возникновением в зоне поражения неприятных, зачастую ярко выраженных болевых ощущений в виде аллодинии, гипералгезии, дизестезии, гиперпатии [19, 20].

Таким образом, невропатическая боль, помимо соматосенсорного, имеет еще дизрегуляторный механизм, в частности существует предрасположенность к развитию патологических процессов, которые при повреждении структур соматосенсорной нервной системы приводят к возникновению невропатической боли. На это указывают данные о существовании у крыс различных генетических линий высокой и низкой устойчивости к развитию невропатического болевого синдрома после перерезки седалищного нерва [21]. Существует определенная дисфункция нейроиммунно-гуморальных систем организма, не способных обеспечить адекватное приспособление к нагрузкам [18, 22]. Кроме того, в генезе хронических болевых синдромов имеет значение и дисфункция серотонинергической системы [23]. Противоболевое действие серотонина реализуется путем усиления нисходящего торможения сегментарного ноцицептивного входа, морфологическим субстратом которого является задняя группа ядер шва, содержащая серотонинергические нейроны. При снижении уровня серотонина ослабевают эффекты стимуляции серого вещества около водопровода и опиатная анальгезия. Электрофизиологические исследования показали, что ионофорез серотонина подавляет ответ клеток задних рогов спинного мозга на болевые стимулы [24]. Большое значение придается изучению функционального состояния симпатико-адреналовой системы у па-

циентов с острым и хроническим болевыми синдромами, особенно оценке эффективности обезболивания.

При хроническом болевом синдроме происходит активация симпатико-адреналовой системы. Экскреция адреналина, норадреналина и дофамина у больных зависит от характера хронического болевого синдрома [25].

В последние годы в неврологии сложилось новое направление, которое изучает гендерные аспекты хронической боли, — гендерная неврология, основанная на понимании роли половых гормонов в патогенезе любой боли у представителей обоих полов, включая, безусловно, и хроническую боль [26]. По данным С.С. Palmeira и соавт. [27], пол влияет на восприятие боли и ответ на некоторые классы анальгетиков. Исследования, проведенные в последние годы, наглядно демонстрируют активные и разнонаправленные взаимодействия между всеми тремя видами половых гормонов (эстрогены, гестагены, андрогены) у мужчин и женщин в механизмах болевой рецепции и перцепции, что в целом предопределяет известные в настоящее время гендерные особенности хронических болевых синдромов [28].

Ноцицептивный механизм принимает участие в формировании боли при инициации иммунного воспаления [29, 30].

Существуют иммунологические механизмы развития ПНБ, которые запускаются воспалительной реакцией и активацией глиальных клеток в соответствующих сегментах спинного мозга [31, 32].

Определенная роль в развитии ПНБ принадлежит специфическим белкам, так, взаимодействие CD200 (мембранного гликопротеина из надсемейства иммуноглобулинов) с его рецептором CD200R играет существенную роль в поддержании баланса клеток микроглии, их дисбаланс имеет значение в патогенезе нейровоспалительных и нейродегенеративных заболеваний [4, 33].

Экспериментальные исследования показали, что интратекальное введение крысам CD200R1 вызывает у них быстрое ослабление глиальной активации и синтеза провоспалительных цитокинов спинного мозга, что приводит к уменьшению невропатической боли после экспериментального повреждения нерва [31].

Таким образом, в формировании болевого ощущения участвуют различные механизмы, важную роль в хронизации болевого синдрома имеет иммунологический компонент, что необходимо учитывать при изучении патогенеза заболевания и выборе терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кукушкин МЛ, Хитров НК. Общая патология боли. Москва: Медицина; 2004. 144 с. [Kukushkin ML, Khitrov NK. *Obshchaya patologiya boli* [General pathology of pain]. Moscow: Meditsina; 2004. 144 p.]
2. Merskey H, Bogduk N, editors. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms prepared by International Association for the Study of Pain, Task Force on Taxonomy. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994. 222 p.
3. McMahon SB, Koltzenburg M, editors. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5th ed. Elsevier Churchill Livingstone; 2005. 1239 p.
4. Wang XJ, Ye M, Zhang YH, Chen SD. CD200-CD200R regulation of microglia activation in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2007 Sep;2(3): 259-64. Epub 2007 May 18.
5. Кукушкин МЛ. Механизмы развития и принципы этиопатогенетической терапии хронической боли. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(2);89-94. [Kukushkin ML. Mechanisms of development and principles of etiopathogenetic therapy of chronic pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(2);89-94. (In Russ.)].
6. Milligan ED, Twining C, Chacur M, et al. Spinal glia and proinflammatory cytokines mediate mirror-image neuropathic pain in rats. *J Neurosci*. 2003 Feb 1;23(3):1026-40. DOI:10.1186/1744-8069-4-65
7. Yamamoto Y, Terayama R, Kishimoto N, et al. Activated microglia contribute to convergent nociceptive inputs to spinal dorsal horn neurons and the development of neuropathic pain. *Neurochem Res*. 2015 May;40(5):1000-12. doi: 10.1007/s11064-015-1555-8. Epub 2015 Mar 18.
8. Gao YJ, Ji RR. Chemokines, neuronal-glial interactions, and central processing of neuropathic pain. *Pharmacol Ther*. 2010 Apr;126(1):56-68. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.01.002. Epub 2010 Feb 1.
9. Moalem G, Tracey DJ. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. *Brain Res Rev*. 2006 Aug;51(2):240-64. Epub 2006 Jan 4.
10. Mense S. Peripheral and central mechanisms of musculoskeletal pain. Pain. 2008, an updated review. Seattle: IASP Press; 2008. P. 55-62.
11. Treede RD, Jensen TS, Campbell GN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research diagnostic purposes. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1630-5. Epub 2007 Nov 14.
12. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*. 2006 Oct 5;52(1): 77-92.
13. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Back pain]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 368 p.]
14. Kraemer J. Intervertebral disk diseases causes, diagnosis, treatment, and prophylaxis. 2nd ed. New York: Thieme medical publishers; 1990.
15. Вознесенская ТГ, Вейн АМ. Головная боль напряжения. Consilium medicum. 1999;(2):63-6. [Voznesenskaya TG, Vein AM. Tension-type headache. *Consilium medicum*. 1999;(2):63-6. (In Russ.)].
16. Fischer J. Schmerztherapie mit Lokalanästhetika. Thieme; 2000. 192 p.
17. Парфенов ВА. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;1(1):19-22. [Parfenov VA. Low back pain: causes, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(1): 19-22. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-17
18. Крыжановский ГН, редактор. Дисрегуляторная патология. Москва: Медицина; 2002. 632 с. [Kryzhanovskii GN, editor. *Dizregulyatsionnaya patologiya* [Disregulation disease]. Moscow: Meditsina; 2002. 632 p.]
19. Данилов АБ, Давыдов ОС. Нейропатическая боль. Москва: Боргес; 2007. 192 с. [Danilov AB, Davydov OS. *Neuropaticheskaya bol'* [Neuropathic pain]. Moscow: Borges; 2007. 192 p.]
20. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006 Nov;13(11):1153-69. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.
21. Пшеничникова МГ, Смирнова ВС, Графова ВН и др. Устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линии август и популяции вистар, обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессовому воздействию. Боль. 2008;(2);13-6. [Pshennikova MG, Smirnova VS, Grafova VN, et al. Resistance to the development of neuropathic pain syndrome in rats of August line and Wistar, which have different innate resistance to stressful effect. *Bol'*. 2008;(2);13-6. (In Russ.)].
22. Акмаев ИГ, Гриневич ВВ. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2001;(1):22-32. [Akmaev IG, Grinevich VV. From neuroendocrinology to neuroimmunoendocrinology. *Byulleten' eksperi-*

- mental'noi biologii i meditsiny*. 2001;(1):22-32. (In Russ.)].
23. Шутов АА, Каракулова ЮВ, Батуева ЕА и др. Место серотонинергической системы в патогенезе хронических болевых синдромов. Пермский медицинский журнал. 2011;(6):5-10. [Shutov AA, Karakulova YuV, Batueva EA, et al. The place of the serotonergic system in the pathogenesis of chronic pain syndromes. *Permskii meditsinskii zhurnal*. 2011;(6):5-10. (In Russ.)].
24. Калужный ЛВ. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. Москва: Медицина; 1984. 215 с. [Kalyuzhnyi LV. *Fiziologicheskie mekhanizmy regulyatsii bolevoi chuvstvitel'nosti* [Physiological mechanisms of regulation of pain sensitivity]. Moscow: Meditsina; 1984. 215 p.]
25. Котова МА, Пузин МН, Боднева СЛ и др. Исследование роли биологически активных соединений в формировании болевого синдрома при невралгии тройничного нерва и невропатии тройничного нерва. Клиническая неврология. 2010;(2);3-5. [Kotova MA, Puzin MN, Bodneva SL i dr. Investigation of the role of biologically active compounds in the formation of pain in trigeminal neuralgia. *Klinicheskaya nevrologiya*. 2010;(2);3-5. (In Russ.)].
26. Defrin R, Shramm L, Eli I. Gender role expectations of pain is associated with pain tolerance limit but not with pain threshold. *Pain*. 2009 Sep;145(1-2):230-6. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.028. Epub 2009 Jul 16.
27. Palmeira CC, Ashmawi HA, Possolde P. Sex and pain perception and analgesia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011 Nov-Dec;61(6):814-28. doi: 10.1016/S0034-7094(11)70091-5.
28. Тюзиков ИА. Эндокринологические аспекты патогенеза и фармакотерапии синдрома хронической урогенитальной неинфекционной боли у женщин. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2014;1(9):4-16. [Tyuzikov IA. Endocrinological aspects of pathogenesis and pharmacotherapy of chronic noninfectious urogenital pain syndrome in women. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;1(9):4-16. (In Russ.)].
29. Kaneyama S, Nishida K, Takada T, et al. Fas ligand expression on human nucleus pulposus cells decreases with disc degeneration processes. *J Orthop Sci*. 2008 Mar;13(2):130-5. DOI: 10.1007/s00776-007-1204-4
30. Takada T, Nishida K, Doita M, Kurosaka M. Fas ligand exists on intervertebral disc cells: a potential molecular mechanism for immune privilege of the disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002 Jul 15;27(14):1526-30. DOI: 10.1002/jor.22274
31. Hernangomez M, Klusakova I, Joukal M, et al. CD200R1 agonist attenuates glial activation, inflammatory reactions, and hypersensitivity immediately after its intrathecal application in a rat neuropathic pain model. *J Neuroinflammation*. 2016 Feb 18;13:43. doi: 10.1186/s12974-016-0508-8.
32. Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Jul;6(7):521-32.
33. Walker DG, Dalsing-Hernandez JE, Campbell NA, Lue LF. Decreased expression of CD200 and CD200 receptor in Alzheimer's disease: a potential mechanism leading to chronic inflammation. *Exp Neurol*. 2009 Jan;215(1):5-19. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.09.003. Epub 2008 Sep 24.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Лаш Н.Ю., Бойко А.Н.

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Глатирамера ацетат 40 мг/мл: обзор результатов клинических исследований GALA и GLACIER

Рассеянный склероз (РС) — демиелинизирующее заболевание ЦНС, поражающее преимущественно людей молодого трудоспособного возраста, в связи с чем проблема лечения РС приобретает особую актуальность. В статье представлен обзор основных клинических исследований дозировки глатирамера ацетата (ГА) — 40 мг/мл подкожно, 3 раза в неделю — GALA (Glatiramer Acetate Low-frequency Administration study) и GLACIER (Glatiramer Acetate low frequency safety and patient Experience).

Результаты III фазы многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого в параллельных группах исследования ГА в дозе 40 мг с меньшей (3 раза в неделю) частотой инъекций (GALA) опубликованы в 2013 г. В исследовании принимали участие 142 центра из 17 стран, в том числе 17 российских центров. В исследовании GALA были доказаны эффективность, безопасность и хорошая переносимость ГА 40 мг 3 раза в неделю у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующей формой РС (PPPC). Профиль безопасности ГА 40 мг полностью соответствовал хорошо известному профилю безопасности ГА 20 мг.

Новое исследование GLACIER было инициировано для оценки безопасности и переносимости лечения ГА 40 мг 3 раза в неделю по сравнению с ГА 20 мг ежедневно. Исследование GLACIER подтвердило лучший профиль переносимости терапии ГА 40 мг 3 раза в неделю по сравнению с ГА 20 мг ежедневно у пациентов с PPPC.

ГА 40 мг/мл 3 раза в неделю был одобрен к применению в США, а также в Великобритании и ряде других европейских стран для лечения больных с PPPC. В Российской Федерации ГА 40 мг одобрен к применению в сентябре 2015 г.

Ключевые слова: рассеянный склероз; глатирамера ацетат; исследования GALA и GLACIER.

Контакты: Наталия Юрьевна Лаш; lashn@mail.ru

Для ссылки: Лаш НЮ, Бойко АН. Глатирамера ацетат 40 мг/мл: обзор результатов клинических исследований GALA и GLACIER. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):117–120.

Glatiramer acetate 40 mg/ml: A review of the results of GALA and GLACIER clinical studies

Lashch N.Yu., Boiko A.N.

*Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997*

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the CNS, which affects mainly young able-bodied people; in this connection the problem of MS treatment assumes particular relevance. The paper reviews the main GALA (Glatiramer Acetate Low-frequency Administration) and GLACIER (Glatiramer Acetate low frequency safety and patient Experience) clinical studies of subcutaneous glatiramer acetate (GA) 40 mg/ml three times per week (TIW).

The results of the Phase III GALA multicenter randomized placebo-controlled parallel-group study of GA 40 mg injections administered less frequently (TIW) were published in 2013. The study involved 142 centers from 17 countries, including 17 Russian centers. The GALA study proved the efficacy, safety, and good tolerability of GA 40 mg TIW in patients with relapsing-remitting MS (RRMS). The safety profile of GA 40 mg was completely consistent with the well-known profile of GA 20 mg.

The new GLACIER study was initiated to evaluate the efficiency and tolerability of treatment with GA 40 mg TIW versus GA 20 mg every day. This study confirmed that the tolerability profile of therapy with GA 40 mg TIW was better than that of GA 20 mg every day in patients with RRMS. GA 40 mg/ml TIW was approved for use in the USA, the United Kingdom, and a number of European countries for the treatment of patients with RRMS. In the Russian Federation, GA 40 mg was approved for use in September 2015.

Keywords: multiple sclerosis; glatiramer acetate; GALA and GLACIER studies.

Contact: Natalia Yuryevna Lashchi; lashn@mail.ru

For reference: Lashch NYu, Boiko AN. Glatiramer acetate 40 mg/ml: A review of the results of GALA and GLACIER clinical studies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(2):117–120.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-117-120>

Рассеянный склероз (РС) остается одной из актуальных проблем неврологии. На фоне стойкой мировой тенденции к увеличению числа больных РС, преимущественно

молодого трудоспособного возраста, вопросы лечения таких пациентов приобретают особую актуальность. Современные достижения в диагностике и терапии РС дают паци-

ентам надежду на долгую и активную жизнь [1]. Несмотря на существенный прогресс в понимании механизмов развития РС и внедрение в клиническую практику иммуномодулирующих препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), продолжается поиск новых лекарственных средств.

Первыми ПИТРС были низкодозные и высокодозные β -интерфероны (β -ИНФ) и глатирамера ацетат (ГА). Они применяются уже более 20 лет и являются препаратами первой линии терапии, их эффективность, безопасность и хорошая переносимость доказаны в длительных, непрерывных наблюдательных клинических исследованиях [2–4]. Порядок назначения, отмены, мониторингирования эффективности и безопасности ПИТРС содержится в рекомендациях Всероссийского общества неврологов и в утвержденной Росздравнадзором Российской Федерации технологии лечения РС с использованием ПИТРС [5].

ГА¹ — полипептид, состоящий из смеси 4 синтетических аминокислот: глутамина, лизина, аланина и тирозина.

Кополимер был разработан в Институте им. Вейцмана (Израиль) в 60-х годах прошлого столетия как аналог основного белка миелина [6]. ГА образует связь с главным комплексом гистосовместимости и является ложной мишенью для активированных аутоагрессивных Т-лимфоцитов. ГА стимулируется рост ГА-специфичных Т-клеточных клонов (Th₂-тип). Th₂-клетки способны проникать через гематоэнцефалический барьер и уменьшать воспаление в ЦНС за счет выделения противовоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ4, ИЛ10), трансформирующего фактора роста β (ТРФ β), а также нейротрофических факторов (мозговой нейротрофический фактор — BDNF, фактор роста нервов и т. д.) [7].

В 1991 г. в США было начато многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование (III фазы) применения Копаксона® в дозе 20 мг (ГА 20 мг) ежедневно у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС (РРРС). Результаты исследования показали значимое снижение количества обострений РС и хороший профиль безопасности. В европейско-канадском исследовании через 9 мес терапии ГА установлено достоверное уменьшение числа обострений (на 33%) и числа активных очагов в белом веществе по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ; на 29%) [8]. Клиническая эффективность терапии ГА постоянна на протяжении всего периода лечения, что подтверждается данными 20-летнего наблюдательного исследования [9]. Длительное ежедневное применение препарата Копаксон®-Тева 20 мг/мл у пациентов с РС показало его безопасность и хорошую переносимость.

В 2013 г. опубликованы результаты III фазы многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого в параллельных группах исследования ГА в дозе 40 мг с более редкой частотой инъекций — 3 раза в неделю (Glatiramer Acetate Low-frequency Administration study, GALA) [10]. В исследовании принимали участие 142 центра из 17 стран, в том числе 17 российских центров. В исследование вошли пациенты в возрасте от 18 до 55 лет с РРРС (согласно критериям Мак Дональда, 2010) и степенью инвалидизации $\leq 5,5$ по шкале Куртцке. Пациенты были рандомизированы в две группы в соотношении 2:1. Больные 1-й группы получали

инъекции ГА 40 мг/мл 3 раза в неделю, 2-й группы — плацебо (ПЛ). Продолжительность двойной слепой фазы исследования составила 12 мес. В исследование было отобрано 1524 пациента, рандомизировано 1404, из них 943 пациента получали ГА 40 мг 3 раза в неделю и 461 пациент — ПЛ. Полностью закончили участие в двойной слепой фазе исследования 93% пациентов из группы ПЛ и 91% пациентов из группы ГА. Как показали результаты исследования, частота подтвержденных обострений снизилась на 34% в группе ГА 40 мг по сравнению с группой ПЛ (0,331 и 0,505 соответственно; $p < 0,0001$). Период до наступления первого обострения был значительно продолжительнее в группе ГА 40 мг по сравнению с группой ПЛ (393 и 377 дней соответственно, ОР² 0,606; 95% ДИ³ 0,493–0,744; $p < 0,0001$). При этом большинство пациентов в группе ГА 40 мг не имели обострений в течение 12 мес по сравнению с группой ПЛ (77,0 и 65,5% соответственно). В группе ГА 40 мг наблюдалось снижение на 35% частоты тяжелых обострений при сопоставлении с группой ПЛ (0,331 и 0,466, соответственно; ОР 0,644; 95% ДИ 0,526–0,790; $p < 0,0001$).

По данным МРТ головного мозга, которую выполняли до начала и через 6 и 12 мес терапии, у пациентов из группы ГА 40 мг зафиксировано уменьшение количества гадолиний-накапливающих очагов на T1-изображениях (на 44,8%) и новых или увеличивающихся очагов на T2-изображениях (на 34,7%) по сравнению с группой ПЛ ($p < 0,0001$).

Профиль нежелательных реакций (НР), которые отмечались у пациентов, соответствовал хорошо известному профилю безопасности при лечении ГА 20 мг ежедневно. Наиболее частыми были реакции в месте инъекции препарата, которые отмечались у 35,5% пациентов в группе ГА 40 мг (эритема — у 20,9%, боль — у 10,4%, зуд — у 5,9% и т. д.), по сравнению с таковыми в группе ПЛ (5,0%). Немедленные постинъекционные реакции развились у 7,6% пациентов, получавших ГА 40 мг, и у 1,7% пациентов из группы ПЛ. При этом НР имели легкую или среднюю степень тяжести. Не выявлено клинически значимых изменений лабораторных показателей, электрокардиограммы, артериального давления и пульса. Не отмечалось увеличения случаев инфекционных или онкологических заболеваний.

Таким образом, в исследовании GALA были доказаны эффективность, безопасность и хорошая переносимость ГА 40 мг 3 раза в неделю. Профиль безопасности ГА 40 мг полностью соответствовал хорошо известному профилю безопасности ГА 20 мг.

Новое исследование GLACIER (Glatiramer Acetate low frequency safety and patient Experience) было инициировано для оценки безопасности и переносимости лечения ГА 40 мг 3 раза в неделю по сравнению с ГА 20 мг ежедневно. В исследование вошли пациенты, которые уже находились на терапии ГА 20 мг ежедневно не менее 6 мес до момента включения в исследование [11]. GLACIER — открытое рандомизированное исследование с параллельными группами, в котором приняли участие специалисты из 31 центра США. Пациенты с РРРС (по критериям Мак Дональда, 2010) и степенью инвалидизации по шкале Куртцке $\leq 5,5$, без обострений заболевания в течение 60 дней до включения в исследование и получающие терапию ГА 20 мг ежедневно более

¹Копаксон®, Тева (Израиль).

²ОР — отношение рисков.

³ДИ — доверительный интервал.

6 мес, были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1. Пациенты 1-й группы продолжили терапию ГА 20 мг ежедневно ($n=101$), а пациенты 2-й группы были переведены на ГА 40 мг 3 раза в неделю ($n=108$). У пациентов из группы ГА 40 мг зарегистрировано на 50% меньше НР, связанных с инъекциями в течение года, чем у пациентов из группы ГА 20 мг (70,4, и 35,3 соответственно; 95% ДИ 0,34–0,74; $p=0,0006$). Общее количество случаев НР, связанных с инъекциями, во 2-й группе было в 2 раза меньше – 2670, чем в 1-й группе у продолжавших прием ГА 20 мг ежедневно, – 5770. При этом НР средней и тяжелой степени реже отмечались в группе пациентов, находящихся на лечении ГА 40 мг (9,1%), по сравнению с группой ГА 20 мг (18,8%). Частота реакций в месте инъекции препарата (боль, эритема, зуд, отечность) была значительно меньше в группе ГА 40 мг. Описаны единичные кожные некрозы и липодистрофии в месте инъекций без значимой разницы в частоте их развития между двумя группами.

По данным опросника TSQM-9 (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9), пациенты из группы ГА 40 мг более высоко оценили удобство терапии по сравнению с пациентами, получавшими ГА 20 мг ($p=0,0006$).

Исследование GLACIER подтвердило лучший профиль переносимости терапии ГА 40 мг 3 раза в неделю по сравнению с ГА 20 мг ежедневно у пациентов с РППС.

ГА 40 мг/мл 3 раза в неделю был одобрен к применению в США [12] и ряде европейских стран (включая Великобританию [10]) для лечения больных с РППС. В Российской Федерации ГА 40 мг одобрен к применению в сентябре 2015 г.

Дополнительные исследования подтвердили нейропротективный эффект ГА 40 мг. В исследовании GALA проводилась оценка трансформации активных очагов при МРТ на Т1-изображениях (гипоинтенсивные очаги, или «черные дыры», развитие которых связывают с прогрессированием

инвалидизации у пациентов с РППС). По сравнению с группой ПЛ у пациентов, получавших ГА 40 мг, отмечено значительное уменьшение среднего количества очагов (0,31 против 0,45; $p=0,0258$) и доли новых очагов (15,8 против 19,6%; $p=0,006$), которые трансформировались в «черные дыры». Таким образом, лечение ГА 40 мг позволяет значительно сократить количество не только «активных» Т1-очагов, накапливающих гадолиний, и новых Т2-очагов, но и количество новых Т1-гипоинтенсивных очагов, или «черных дыр», отражающих процесс нейродегенерации [10, 13, 14].

На 2-м Европейском неврологическом конгрессе (Копенгаген, 28–31 мая 2016) были представлены результаты голландского проспективного открытого анонимного опроса пациентов, получающих Копаксон®-Тева и Копаксон® 40. Онлайн-опрос проведен после 4-й и 8-й недель лечения ГА: почти все пациенты назвали лечение ГА 40 мг предпочтительным по сравнению с инъекциями ГА 20 мг, кроме того, была продемонстрирована достоверно более высокая приверженность терапии ГА 40 мг 3 раза в неделю по сравнению с ежедневными инъекциями ГА 20 мг [15].

Эффективность и безопасность терапии Копаксон®-Тева 20 мг/мл ежедневно у пациентов с РППС хорошо изучена в многочисленных клинических и постмаркетинговых исследованиях. Клинические исследования ГА 40 мг/мл продемонстрировали лучший профиль безопасности и переносимости по сравнению с дозой 20 мг, что проявилось в уменьшении на 50% количества НР связанных с инъекциями ($p<0,0006$). По данным опросника качества жизни TSQM-9, пациенты более высоко оценили удобство применения ГА 40 мг по сравнению с ГА 20 мг ($p=0,0006$), что может улучшить приверженность пациентов лечению и привести к лучшим клиническим результатам, принимая во внимание длительность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева ЕИ, Завалишин ИА, Бойко АН, редакторы. Рассеянный склероз. Клиническое руководство. Москва: Реал Тайм; 2011. 528 с. [Guseva EI, Zavalishin IA, Boiko AN, editors. *Rasseyannyi skleroz. Klinicheskoe rukovodstvo* [Multiple sclerosis. Clinical guide]. Moscow: Real Taim; 2011. 528 p.]
2. Uitdehaag B, Constantinescu C, Cornelisse P, et al. Impact of exposure to interferon beta-1a on outcomes in patient with relapsing-remitting multiple sclerosis: exploratory analyses from the PRISMS long-term follow up study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 Jan;4(1):3-14. doi: 10.1177/1756285610391693.
3. Бойко АН, Давыдовская МВ, Демина ТЛ и др. Эффективность и переносимость глатирамера ацетата (копаксона) при длительном использовании: 10-летний опыт Московского городского центра рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(2):86-92. [Boiko AN, Davydovskaya MV, Demina TL, et al. Efficacy and tolerability of glatiramer acetate (Copaxone) in long-term use: 10-year experience of the Moscow city center of multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(2):86-92. (In Russ.)].
4. Jonson KP, Ford CC, Lisakk RP, Wolinsky JS. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta Neurol Scand*. 2005 Jan;111(1):42-7.
5. Рекомендации Всероссийского общества неврологов для проведения курса лечения препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;109(7):129-34. [Recommendations all-Russian society of neurologists to course of treatment with drugs that modify the progress of multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;109(7):129-34. (In Russ.)].
6. Teiteibaum D, Meshorer A, Hirshfeld T, et al. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by synthetic polypeptide. *Eur J Immunol*. 1973 May;3(5):279-86.
7. Arnon R. Does glatiramer acetate induce neurogenesis in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurol*. 2007;254(Suppl.2):41-6.
8. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging measured disease activity and burden in patient with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol*. 2001 Mar;49(3):290-7.
9. Ford C, Ladkani D. Twenty years of continuous treatment of multiple sclerosis with glatiramer acetate 20 mg daily: long-term clinical results of the US open-label extension study. Presented at the 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); 2-5 October 2013; Copenhagen, Denmark.
10. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013 Jun;73(6):705-13. doi: 10.1002/ana.23938. Epub 2013 Jun 28.
11. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, et al. GLACIER: An openlabel, randomized,

multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three times weekly versus 20 mg daily in patient with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Jul;4(4):370-6. doi: 10.1016/j.msard.2015.06.005.

Epub 2015 Jun 14.

12. Teva Pharmaceuticals USA Inc. Copaxone (glatiramer acetate injection): prescribing information. Philadelphia (PA): Teva Pharmaceuticals; 2014.

13. Boster AL, Ford CC, Neudorfer O, Gilgun-Sherki Y. Glatiramer acetate: long-term safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev. Expert Rev Neurother*. 2015 Jun;15(6):575-86. doi: 10.1586/14737175.2015.1040768. Epub 2015 Apr 30.

14. Zivadinov R, Dwyer M, Barkay H, et al. Effect of glatiramer acetate three-times weekly on the evolution of new, active multiple sclerosis lesions into T1-hypointense «black holes»: a post hoc magnetic resonance imaging analy-

sis. *J Neurol*. 2015 Mar;262(3):648-53. doi: 10.1007/s00415-014-7616-0.

Epub 2014 Dec 27.

15. Zuurbier KWM, Reijts-Scheijgrond M, Visser LH. Dutch online survey Patient Reported Outcomes (PROs) MS:Improvement medication Adherence after switch of daily glatiramer acetate 20 mg/mL to 3x per week 40 mg/mL 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen. May 28-31 2016, P31164.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.



29-30 ноября 2016 года состоится XV Ассамблея «Здоровье Москвы». Местом проведения форума станет Международный выставочный центр «Крокус Экспо», Москва.

Ассамблея – итоговый научно-практический форум московского здравоохранения, в котором традиционно принимают участие свыше 4 тысяч врачей и специалистов отрасли, представителей научно-медицинской сферы, руководителей и сотрудников федеральных и ведомственных лечебных учреждений, преподавателей и ученых национально-исследовательских университетов и центров.

Организаторы

Правительство Москвы

Департамент здравоохранения города Москвы

НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

Целевая аудитория:

главные врачи, организаторы здравоохранения, директора НИИ, заведующие отделениями, научные сотрудники, врачи и специалисты следующих направлений: терапия, кардиология, гастроэнтерология, неврология, ревматология, пульмонология, нефрология, инфекционные болезни, педиатрия, неонатология, хирургия, акушерство и гинекология, урология, травматология и ортопедия, нейрохирургия, анестезиология и реаниматология, оториноларингология, стоматология, онкология, дерматовенерология, психиатрия и психотерапия, фтизиатрия и аллергология, гематология, наркология, фармакология, репродуктология, комбустиология, рентгенология и радиология, лабораторные исследования и др.

Основные направления научной программы

- Модернизация сферы здравоохранения и фармацевтической отрасли в России.
- Совершенствование системы обязательного медицинского страхования и ее законодательные изменения в 2016 году.
- Специализированная медицинская помощь.
- Интеграция программ модернизации и оптимизации структуры современных ЛПУ.
- Современные модели непрерывного медицинского образования в России.
- Юридические и правовые аспекты деятельности врача и медицинского персонала.
- Научно-практическая деятельность специалистов.
- Профилактика, диагностика, лечение и реабилитация различных заболеваний и пр.

Выставка

В рамках Ассамблеи будет организована выставка современных достижений и медицинских технологий, используемых на практике в лечебных учреждениях Департамента здравоохранения города Москвы.

Секретариат Ассамблеи

тел.: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70,

e-mail: info@moscowhealth.ru

Подробнее о мероприятии: www.moscowhealth.ru

KST
ИНТЕРФОРУМ

Конгресс-оператор:

ООО «КСТ Интерфорум»