

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

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

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 Перунка, 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

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

2016, том 8, № 3

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(3):1–112.

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>

Л Е К Ц И Я

Парфенов В.А.

Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания, применение пентоксифиллина	4
--	---

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я И М Е Т О Д И К И

Гагулин И.В., Гафаров В.В., Громова Е.А., Гафарова А.В., Панов Д.О.

Эпидемиологическое исследование жизненного истощения и нарушений сна у жителей Сибири	10
---	----

*Шарова Е.В., Зайцев О.С., Коробкова Е.В., Захарова Н.Е., Погосбекян Э.Л.,
Челяпина М.В., Фадеева Л.М., Потапов А.А.*

Анализ поведенческих и электроэнцефалографических коррелятов внимания в динамике восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы	17
---	----

Этенко Д.А., Громова О.А., Субботин А.В., Семенов В.А.

Комплексная терапия очаговой формы смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции	26
---	----

Юрченко Ю.Н., Юрченко А.Н., Смагина И.В.

Эпидемиология рассеянного склероза в Брянской области	31
---	----

Кичук И.В., Петрова Е.А., Митрофанов А.А., Соловьева Н.В., Вильянов В.Б.

Изменения показателей электроэнцефалограммы и концентрации серотонина при депрессивных и тревожных расстройствах	34
---	----

Рахматуллин А.Р., Бахтиярова К.З., Магжанов Р.В.

Кардиоинтервалография у больных рассеянным склерозом	39
--	----

Тарасова И.В., Кухарева И.Н., Барбараш О.Л.

Электроэнцефалографические маркеры нарушений когнитивного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца	43
--	----

Хайруллин И.Х., Есин Р.Г., Есин О.Р.

Когнитивные нарушения при сахарном диабете и артериальной гипертензии, возможность коррекции	48
--	----

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

Хемореактомный анализ сукцината этилметилгидроксипиридина	53
---	----

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

Менделевич Е.Г., Мухамеджанова Г.Р., Богданов Э.И.

Боковой амиотрофический склероз с расширением центрального канала спинного мозга по данным магнитно-резонансной томографии	61
---	----

*Сайфуллина Е.В., Магжанов Р.В., Марданова А.К., Прошлякова Т.Ю.,
Захарова Е.Ю., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н.*

Клинический случай взрослой формы болезни Ниманна–Пика типа С	66
---	----

Краснов В.С., Беденко А.С., Толоян Н.А., Скоромец А.А.

Продольно распространенный поперечный миелит, ассоциированный с интратекальным синтезом олигоклонального иммуноглобулина G и дефицитом витамина B ₁₂	71
--	----

О Б З О Р Ы

Шагбазян А.Э., Сергеев А.В., Евдокимова Е.М., Курбанбагамаева Р.Р., Табеева Г.Р.

Роль эмоциональных и поведенческих расстройств в формировании лекарственной зависимости у пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью (обзор)	76
---	----

Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Ушкалова А.В.

Воспроизведенные лекарственные средства и особенности их регулирования	82
--	----

Исайкин А.И., Иванова М.А., Кавелина А.В., Черненко О.А.

Дискогенная боль в пояснице	88
-----------------------------------	----

Меркин А.Г., Кажин В.А., Комаров А.Н., Фонарёв А.В., Приятель В.А., Никифоров И.А.

Профилактика цереброваскулярных заболеваний и когнитивных расстройств в психиатрической и неврологической практике (обзор литературы)	95
--	----

Овезов А.М., Пантелеева М.В., Князев А.В., Луговой А.В., Брагина С.В.

Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции	101
--	-----

Торшин И.Ю., Громова О.А., Семенов В.А., Гришина Т.Р.

Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований этифоксина	106
--	-----

LECTURE

Parfenov V.A.

Diagnosis and treatment of chronic cerebrovascular disease, use of pentoxifylline	4
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Gagulin I.V., Gafarov V.V., Gromov E.A., Gafarova A.V., Panov D.O.

Epidemiological study of vital exhaustion and sleep disorders in dwellers of Siberia	10
--	----

Sharova E.V., Zaitsev O.S., Korobkova E.V., Zakharova N.E., Pogosbekian E.L.,

Chelyapina M.V., Fadeeva L.M., Potapov A.A.

Analysis of behavioral and EEG correlatives of attention in the dynamics of recovery of consciousness following severe brain injury	17
--	----

Etenko D.A., Gromova O.A., Subbotin A.V., Semenov V.A.

Combination therapy for the focal form of mixed tick-borne encephalitis-Borrelia infection	26
--	----

Yurchenko Yu.N., Yurchenko A.N., Smagina I.V.

Epidemiology of multiple sclerosis in the Bryansk Region	31
--	----

Kichuk I.V., Petrova E.A., Mitrofanov A.A., Solovyeva N.V., Vilyanov V.B.

Changes in EEG indices and serotonin concentrations in depression and anxiety disorders	34
---	----

Rakhmatullin A.R., Bakhtiyarova K.Z., Magzhanov R.V.

Cardiointervallography in patients with multiple sclerosis	39
--	----

Tarasova I.V., Kukhareva I.N., Barbarash O.L.

EEG markers of cognitive impairments in patients with coronary artery disease	43
---	----

Khairullin I.Kh., Esin R.G., Esin O.R.

Cognitive impairment in diabetes mellitus and hypertension, a possibility of correction	48
---	----

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

Chemoreactome analysis of ethylmethylhydroxypyridine succinate	53
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Mendelevich E.G., Mukhamedzhanova G.R., Bogdanov E.I.

Amyotrophic lateral sclerosis with extension of the central canal of the spinal cord according to magnetic resonance imaging data	61
--	----

Saifullina E.V., Magzhanov R.V., Mardanova A.K., Proshlyakova T.Yu.,

Zakharova E.Yu., Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N.

A clinical case of adult onset Niemann–Pick disease type C	66
--	----

Krasnov V.S., Bedenko A.S., Totolyan N.A., Skoromets A.A.

Longitudinally extensive transverse myelitis associated with intrathecal synthesis of oligoclonal immunoglobulin G and with vitamin B ₁₂ deficiency	71
---	----

REVIEWS

Shagbazyan A.E., Sergeev A.V., Evdokimova E.M., Kurbanbagamaeva R.R., Tabeeva G.R.

The role of emotional and behavioral disorders in the development of drug dependence in patients with medication-induced headache (review)	76
---	----

Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Ushkalova A.V.

Generics and the specific features of their regulation	82
--	----

Isaikin A.I., Ivanova M.A., Kavelina A.V., Chernenko O.A.

Lumbar discogenic pain	88
------------------------------	----

Merkin A.G., Kazhin V.A., Komarov A.N., Fonarev A.V., Priyatel V.A., Nikiforov I.A.

Prevention of cerebrovascular diseases and cognitive impairment in psychiatric and neurological practice: A literature review	95
--	----

Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Knyazev A.V., Lugovoy A.V., Bragina S.V.

Cognitive dysfunction and general anesthesia: From pathogenesis to prevention and correction	101
--	-----

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Semenov V.A., Grishina T.R.

Systematic analysis of basic and clinical studies of etifoxine	106
--	-----

Парфенов В.А.

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

Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания, применение пентоксифиллина

«Хроническое цереброваскулярное заболевание» (ХЦВЗ) — один из распространенных диагнозов в отечественной неврологии, под которым в современной зарубежной литературе подразумеваются сосудистые когнитивные нарушения (СКН). Представлены данные литературы о диагностике и лечении ХЦВЗ (СКН). Результаты собственных исследований показывают, что под маской ХЦВЗ часто протекают другие заболевания (тревожные и депрессивные расстройства, первичная головная боль, периферическая вестибулопатия, болезнь Альцгеймера), которые, к сожалению, плохо диагностируются в нашей стране, поэтому пациенты не получают эффективного лечения.

При лечении ХЦВЗ (СКН) ведущее значение имеют коррекция факторов риска инсульта (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, достаточные физические нагрузки), нормализация артериального давления (прием антигипертензивных средств), снижение уровня холестерина в крови (прием статинов), антитромботическая терапия (антитромбоцитарные средства и антикоагулянты), а также использование лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции. Представлены данные об использовании пентоксифиллина у больных с ХЦВЗ, сосудистой деменцией.

Ключевые слова: хроническое цереброваскулярное заболевание; дисциркуляторная энцефалопатия; сосудистые когнитивные расстройства; пентоксифиллин.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов В.А. Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):4–9.

Diagnosis and treatment of chronic cerebrovascular disease, use of pentoxifylline

Parfenov V.A.

*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*

Chronic cerebrovascular disease (CCVD) is one of the most common diagnoses in Russian neurology, by which is meant vascular cognitive impairment (VCI) in modern foreign literature. There are data available in the literature on the diagnosis and treatment of CCVD (VCI). The results of the author's studies show that CCVD often masks other diseases (anxiety and depressive disorders, primary headache, peripheral vestibulopathy, and Alzheimer's disease) that are unfortunately poorly diagnosed in our country, so patients do not receive effective treatment. To modify risk factors for stroke (smoking and alcohol cessation, sufficient exercise), to normalize blood pressure (the use of antihypertensive medications), to reduce blood cholesterol levels (statins), to perform antithrombotic therapy (antiplatelet agents and anticoagulants), and to use cognitive enhancers are of key importance when treating patients with CCVD (VCI). There are data on the use of pentoxifylline in patients with CCVD, vascular dementia.

Keywords: chronic cerebrovascular disease; dyscirculatory encephalopathy; vascular cognitive impairment; pentoxifylline.

Contact: Vladimir Anatolievich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov V.A. Diagnosis and treatment of chronic cerebrovascular disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(3):4–9.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-4-9>

В отечественной клинической практике диагноз «хроническое цереброваскулярное заболевание» (ХЦВЗ), или «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП), часто устанавливается пациентам как в амбулаторных условиях, так и в стационаре [1]. В МКБ-10 имеется рубрика «Другие цереброваскулярные болезни», в которую в нашей стране относят это забо-

левание [2]. В современной зарубежной литературе диагноз ХЦВЗ практически отсутствует. Ранее под этим диагнозом часто подразумевалась сосудистая деменция или сосудистые когнитивные нарушения (СКН). Например, в статьях, опубликованных более 20 лет назад и посвященных применению пентоксифиллина при ХЦВЗ, отмечено, что в группу ХЦВЗ

Таблица 1. Недементные СКН

СКН	Легкие	Умеренные
Жалобы пациента и (или) его близких	Нарушения памяти и другие когнитивные расстройства	
Нейropsychологические методы исследования	Наличие легких когнитивных нарушений	Наличие умеренных когнитивных нарушений
Анамнез, клиническое обследование, КТ или МРТ головного мозга	Наличие факторов риска, признаков и проявлений цереброваскулярного заболевания; отсутствие данных, указывающих на другие заболевания, включая БА	
Оценка повседневной активности	Отсутствие выраженных нарушений повседневной активности и деменции	
Примечание. БА — болезнь Альцгеймера.		

включены пациенты с когнитивными нарушениями, вызванными сосудистой патологией головного мозга [3, 4].

В отечественной неврологии и литературе термин «хроническое цереброваскулярное заболевание» совпадает с термином «дисциркуляторная энцефалопатия», которая рассматривается как хронически текущее сосудистое заболевание головного мозга (ХЦВЗ), проявляющееся расстройством его функций [1, 5]. Характерным признаком ХЦВЗ считаются лакуны и разрежение белого вещества головного мозга (лейкоареоз), наблюдаемые при рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) вокруг желудочков (перивентрикулярно) и под корой больших полушарий головного мозга (субкортикально).

Сосудистые когнитивные нарушения

В современной зарубежной литературе выделяют СКН, которые расцениваются как основное проявление ХЦВЗ [6–8]. СКН включает в себя легкие и умеренные СКН, а также сосудистую деменцию, которая в МКБ-10 определяется как следствие церебрального инфаркта или как цереброваскулярные расстройства, обусловленные артериальной гипертензией [2]. Выделяют сосудистую деменцию с острым началом, мультиинфарктную деменцию, подкорковую (субкортикальную) сосудистую деменцию и деменцию смешанного (неопределенного) типа [6]. Деменция с острым началом возникает в течение 1–3 мес после первого или (чаще) повторных инфарктов либо массивного кровоизлияния в мозг. Мультиинфарктная деменция обычно развивается постепенно после повторных малых инсультов. Для субкортикальной формы сосудистой деменции характерны наличие артериальной гипертензии и признаков (клинических и инструментальных) сосудистого поражения белого вещества полушарий головного мозга (лейкоареоз). Смешанная сосудистая деменция предполагается при сочетании церебральных инфарктов и поражения белого вещества полушарий головного мозга. Всем типам сосудистой деменции, за исключением деменции с острым началом, встречающейся относительно редко, предшествует период недементных СКН.

Критерии диагноза недементных СКН приведены в табл. 1.

СКН проявляются различными неврологическими нарушениями, часто наблюдается сочетание нескольких неврологических и neuropsychологических синдромов у одного больного [6–8]. Локализация и выраженность повреждения головного мозга играют основную роль в развитии этих синдромов. Для СКН типичны замедленность мышле-

ния, трудности переключения внимания, снижение критики, понижение фона настроения и эмоциональная лабильность. При локализации ишемических очагов или перенесенных кровоизлияний в определенных отделах головного мозга, ответственных за высшие психические функции, возникают первичные расстройства высших мозговых функций: афазия, апраксия, агнозия и др. В стадии сосудистой деменции часто встречается апраксия ходьбы – замедление ходьбы, укорочение и неравномерность шага, затруднение в начале движений, неустойчивость при поворотах и увеличение площади опоры.

Начальные проявления ХЦВЗ (ДЭП I стадии) соответствуют легким СКН, умеренные проявления ХЦВЗ (ДЭП II стадии) – умеренным СКН, выраженные проявления ХЦВЗ (ДЭП III стадии) – сосудистой деменции. Важно отметить, что в клинической практике, с одной стороны, под маской ХЦВЗ часто протекают другие неврологические или психические заболевания, с другой – часто не диагностируются не только начальные, но и выраженные проявления ХЦВЗ (ДЭП) [9]. Многие пациенты пожилого возраста, страдающие артериальной гипертензией, не обращаются к врачам в связи с имеющимися расстройствами памяти и других когнитивных функций, считая их «нормальными возрастными изменениями». При neuropsychологическом исследовании и по данным КТ или МРТ головного мозга у этих пациентов обнаруживаются типичные проявления ХЦВЗ (ДЭП) [9].

В табл. 2 представлены современные критерии диагностики ХЦВЗ (ДЭП).

Диагноз ХЦВЗ основывается на исключении других проявляющихся когнитивными нарушениями заболеваний, среди которых наиболее часто встречается БА [5–8]. Характерной особенностью ХЦВЗ (СКН) служит отсутствие свойственного БА амнестического («гиппокампаального») типа когнитивных нарушений. При БА наблюдаются нарушения памяти, преимущественно на события текущего дня («амнестический» тип когнитивных нарушений), прогрессирующее течение, приводящее постепенно к забыванию имен близких людей, названий предметов и событий прошлых лет. При КТ или МРТ у пациентов с БА выявляются атрофические изменения в теменной и височной долях головного мозга, сосудистые поражения мозга отсутствуют или выражены в легкой степени. На практике часто бывает сложно различить ХЦВЗ и БА, тем более часто наблюдается сочетание этих заболеваний у одного больного. В таких случаях диагноз БА может быть поставлен на основании выявления биологических маркеров заболевания (повышение концентрации бета-амилоида в головном мозге по данным позитронно-эмиссионной томографии, снижение содержа-

Таблица 2. Диагноз вероятного ХЦВЗ (ДЭП)

А, В плюс один из поддерживающих критериев Б или Г	
А. Наличие когнитивных нарушений неамнестического характера:	острое или ступенчатое развитие когнитивных нарушений в течение ≥ 6 мес со слов пациента или его родственников (окружения); нарушения когнитивных функций по данным нейропсихологического обследования
Б. Признаки сосудистого поражения головного мозга по данным МРТ или КТ: перенесенные инфаркты или кровоизлияния, бессимптомные лакуны, субкортикальный лейкоареоз	
В. Отсутствие клинических, анамнестических и нейровизуализационных данных, свидетельствующих о других неврологических заболеваниях	
Г. Сочетанные ишемические заболевания сердца и периферических артерий	

ния бета-амилоида в цереброспинальной жидкости и др.), а также генетических исследований.

Наличие головной боли и (или) вестибулярного головокружения нехарактерно для ХЦВЗ [6–8]. В тех случаях, когда у пациента с диагнозом ХЦВЗ имеются головная боль и (или) вестибулярное головокружение, возможны два варианта. В первом случае речь идет о сочетании ХЦВЗ и первичных головных болей (хроническая ежедневная головная боль, мигрень, головная боль напряжения, лекарственно-индуцированная, или абוזная, головная боль) и (или) вестибулярного заболевания (доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярная мигрень, болезнь Меньера или другая периферическая вестибулопатия). У таких пациентов чаще всего первичная головная боль и (или) вестибулярное заболевание служат поводом для обращения к неврологу, а при обследовании выявляются когнитивные нарушения и признаки сосудистой патологии головного мозга по данным КТ или МРТ. При втором варианте у пациента имеются только первичная головная боль и (или) вестибулярное заболевание, а диагноз ХЦВЗ поставлен ошибочно. К сожалению, в настоящее время большому числу пациентов зрелого или пожилого возраста, страдающих первичной головной болью и (или) вестибулярным головокружением, ошибочно ставят диагноз ХЦВЗ, при этом они не получают эффективного лечения [9].

Наличие у пациентов жалоб на несистемное головокружение, нарушение сна, снижение работоспособности может быть проявлением ХЦВЗ, однако в большинстве случаев они вызваны первичными депрессивными или тревожными расстройствами, в диагностике которых большое значение имеют оценка психического статуса, консультация психиатра [9]. Возможно сочетание ХЦВЗ и первичных тревожных и депрессивных расстройств, в таких случаях нередко возникает взаимное усиление симптомов, при ведении пациента требуется участие как невролога, так и психиатра, психотерапевта.

В настоящее время наблюдается чрезмерная диагностика ХЦВЗ. Во многом это связано с тем, что не проводятся как нейропсихологическое обследование, позволяющее выявить когнитивные расстройства, так и отоневрологическое (диагностика вестибулярных расстройств), специальный опрос для обнаружения первичной головной боли, диагностика тревожных и (или) депрессивных нарушений. Только наличие когнитивных нарушений служит основанием для диагностики ХЦВЗ (ДЭП), при этом часто у пациента с ХЦВЗ имеются сочетанные первичная головная боль, периферическая вестибулопатия, первичные тревожные и депрессивные расстройства и другие неврологические заболевания, и поводом

для обращения к неврологу служат проявления этих расстройств, а не симптомы ХЦВЗ. В таких случаях необходимо лечение не только ХЦВЗ, но и сочетанных заболеваний, и улучшение состояния пациентов чаще достигается при эффективном лечении сочетанных заболеваний. Следует отметить, что лечение ХЦВЗ в большинстве случаев имеет более существенное значение, потому что позволяет предупредить развития инсульта и когнитивных нарушений.

Лечение хронического цереброваскулярного заболевания

Лечение пациентов с ХЦВЗ (СКН) направлено на профилактику инсульта и прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии, улучшение когнитивных функций [6–8]. Ведущее значение имеет профилактика инсульта, которая основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении артериальной гипертензии, сахарного диабета и других заболеваний [10, 11].

Регулярные физические упражнения направлены на тренировку сердечно-сосудистой системы и (или) силу мышц, улучшение функциональных способностей пациента; они снижают риск развития как инсульта [10, 11], так и когнитивных нарушений [6–8]. Положительный эффект регулярных физических нагрузок может быть вызван снижением массы тела и артериального давления (АД), повышением толерантности к глюкозе, уменьшением содержания холестерина в сыворотке крови, при этом следует воздержаться от значительных физических нагрузок, особенно пациентам с заболеванием сердечно-сосудистой системы.

Нормализация АД у пациентов с артериальной гипертензией — одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта и когнитивных нарушений [10, 11]. Целевой уровень АД, которого следует добиваться при антигипертензивной терапии, индивидуален, целесообразно постепенное снижение АД, при этом в большинстве случаев не рекомендуется его снижение $< 130/80$ мм рт. ст. [11]. Выбор конкретного антигипертензивного средства во многом определяется сочетанными заболеваниями (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и др.). Для снижения АД могут быть использованы различные группы антигипертензивных средств, а также их комбинации; диуретики и комбинация диуретика с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рассматриваются как оптимальная терапия у пациентов, перенесших ишемический инсульт [11].

После перенесенной транзиторной ишемической атаки (ТИА) или ишемического инсульта требуется проведение антитромботической терапии, а также в большинстве слу-

чаев — использование статинов и у части пациентов — выполнение каротидной эндалтерэктомии [10, 11].

При перенесенных некардиоэмболических ишемических нарушениях мозгового кровообращения используют антитромбоцитарные средства (антиагреганты): ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75–325 мг/сут, клопидогрел (плавикс) по 75 мг/сут или комбинацию 25 мг АСК и 200 мг дипиридамола замедленного высвобождения (агренокс) 2 раза в сутки. При перенесенных кардиоэмболических нарушениях мозгового кровообращения применяют варфарин в суточной дозе от 2,5 до 10 мг под контролем международного нормализованного отношения (поддержание на уровне 2–3), при фибрилляции предсердий — новые непрямые антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан). Если пациент отказывается от приема антикоагулянтов или имеются противопоказания к их применению, рекомендуются антитромбоцитарные средства.

Большинству пациентов с ХЦВЗ (СКН), в патогенезе которого предполагается атеросклеротическое поражение церебральных артерий, показан прием статинов [12]. Назначение статинов пациентам с ХЦВЗ обосновано при сочетанной ишемической болезни сердца, сахарном диабете, перенесенном ишемическом инсульте или ТИА, высоком уровне холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови. Статины используются в дозах, позволяющих снизить уровень холестерина ЛПНП до 2,5 ммоль/л; применение статинов в больших дозах в сравнении со стандартными, например 80 мг аторвастатина вместо 20 мг, может привести к дополнительному снижению риска развития инсульта, что особенно важно у пациентов с высоким риском возникновения ишемического инсульта [11].

Каротидная эндалтерэктомия рекомендуется при выраженном стенозе (70–99% диаметра) внутренней сонной артерии (ВСА) на стороне заинтересованного полушария в ранние сроки (лучше в первые 2 нед), но не позднее 6 мес с момента ишемического инсульта или ТИА [10, 11]. Каротидная эндалтерэктомия может быть использована у пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА, и при умеренной степени стеноза ВСА (50–69% диаметра) в случае наличия дополнительных факторов риска инсульта (например, мужской пол) и отсутствия выраженных сочетанных заболеваний. Если пациент с ХЦВЗ не переносил ишемического инсульта или ТИА либо перенес их относительно давно (более 6 мес назад), то проведение каротидной эндалтерэктомии не рекомендуется, показано консервативное лечение с использованием больших доз статинов.

Результаты собственных наблюдений свидетельствуют о том, что в нашей стране относительно небольшая часть пациентов с ХЦВЗ (ДЭП) постоянно принимает антитромбоцитарные средства, статины, антигипертензивные средства для профилактики инсульта и когнитивных нарушений. Многие пациенты курсами (или регулярно) получают преимущественно препараты, улучшающие мозговое кровообращение и метаболические процессы в головном мозге, но при этом не используют в полной мере эффективные средства предупреждения инсульта и деменции.

При сосудистой деменции для улучшения когнитивных функций, повседневной активности показано назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы, уменьшающих холинергический дефицит, и (или) блокатора глутаматных рецепторов акатинола мемантина [6–8, 12]. В рандомизиро-

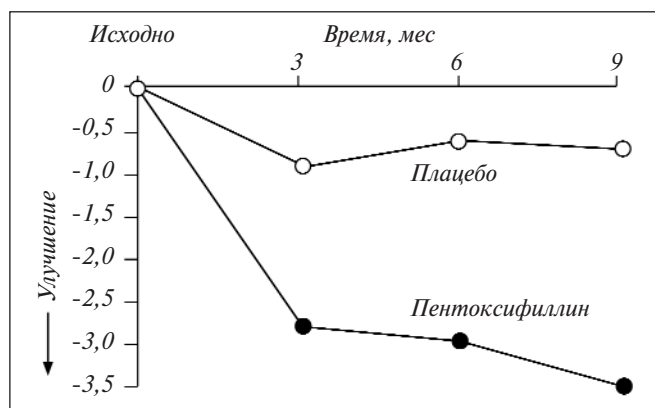
ванных плацебоконтролируемых исследованиях доказана эффективность донепизила и галантамина, эффективность ривастигмина остается дискуссионной [7, 8, 12]. Лечение ацетилхолинергическими средствами начинают с небольшой дозы, чтобы избежать осложнений со стороны желудочно-кишечной системы (тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита), дозу постепенно (в течение нескольких недель) увеличивают до терапевтической, которая составляет для донепизила 10 мг/сут в 2 приема, для галантамина 16–24 мг/сут в 2 приема. Мемантин в течение 1-й недели назначается в дозе 5 мг/сут однократно, на 2-й неделе — по 5 мг 2 раза в сутки, начиная с 3-й недели — по 10 мг 2 раза в сутки. Для улучшения когнитивных функций рекомендуются различные виды деятельности, стимулирующие умственную активность (когнитивное стимулирование).

Вопрос об эффективности каких-либо лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции при недементных СКН, остается дискуссионным [6–8, 12]. В нашей стране у больных с ХЦВЗ используется большое количество лекарственных средств, но только незначительная часть из них изучена при цереброваскулярных заболеваниях в плацебоконтролируемых рандомизированных исследованиях. К одним из таких лекарственных средств относится пентоксифиллин.

Применение пентоксифиллина

Пентоксифиллин (трентал) — производное метилксантина — синтезирован в Германии, с 1970 г. широко используется в клинической практике и в настоящее время остается одним из ведущих лекарственных средств у пациентов с синдромом перемежающейся хромоты, вызванной атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей [13, 14]. При назначении в терапевтических дозах (по 400 мг 3 раза в сутки) пентоксифиллин улучшает реологические свойства крови по нескольким механизмам: снижает вязкость крови (во многом вследствие уменьшения уровня фибриногена), повышает эластичность (деформируемость) эритроцитов, уменьшает их агрегацию [13, 14]. В более поздних исследованиях было показано, что пентоксифиллин способен подавлять активность циркулирующих мононуклеаров, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, а также угнетать синтез провоспалительных цитокинов, что позволяет предполагать его защитное действие в отношении повреждения различных тканей, в том числе головного мозга и сосудов [15]. Провоспалительные цитокины могут играть важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза [16], поэтому пентоксифиллин может сдерживать атеросклеротический процесс. Анализ результатов применения пентоксифиллина при различных заболеваниях и состояниях показал его хорошую переносимость, низкую частоту побочных эффектов; наиболее часто встречающиеся при приеме различных лекарственных средств желудочно-кишечные осложнения отмечаются при терапии пентоксифиллином менее чем у 3% пациентов; побочные эффекты чаще возникают у пожилых пациентов, особенно если они принимают большое количество различных лекарственных средств [13].

В начале применения пентоксифиллин широко использовался уже в остром периоде ишемического инсульта и ТИА. Анализ четырех двойных слепых плацебоконтролируемых исследований показал, что при назначении пентоксифиллина в остром периоде ишемического инсульта на-



Динамика когнитивных функций (по данным нейропсихологического обследования) у пациентов с выраженными СКН (мультиинфарктная деменция), принимавших пентоксифиллин или плацебо в течение 9 мес

блюдается тенденция к снижению смертности и инвалидности [17]. В последних североамериканских рекомендациях по ведению больного ишемическим инсультом отмечаются результаты использования пентоксифиллина, но делается заключение о том, что пока недостаточно данных, чтобы рекомендовать его, как и другие вазоактивные, ноотропные и метаболические лекарственные средства [18].

В нашей стране пентоксифиллин широко используется при ХЦВЗ, при этом в последние годы наблюдается повышенный интерес к его применению [19]. В нескольких исследованиях показано, что прием пентоксифиллина внутрь или парентерально достоверно увеличивает мозговой кровоток в среднем на 20%, при этом увеличение кровотока наиболее значительно в областях мозга, имеющих пониженное кровоснабжение [13]. Пентоксифиллин улучшает кровоснабжение головного мозга у пациентов пожилого возраста (60–74 лет), но это не доказано у людей старческого возраста (75 лет и старше), однако прием пентоксифиллина не вызывает синдрома «обкрадывания» [13].

Применение пентоксифиллина у пациентов с ХЦВЗ может снизить риск развития острых нарушений мозгового кровообращения. В одном из исследований пациенты, перенесшие обратимый ишемический дефицит, получали пентоксифиллин или только основную (антигипертензивную, антидиабетическую) терапию [20]. При длительном наблюдении (38 мес) было показано, что у пациентов, принимавших пентоксифиллин по 1200 мг/сут, достоверно снижается частота повторных церебральных ишемических событий. В другом исследовании установлено, что у больных, перенесших ТИА, применение пентоксифиллина по 1200 мг/сут в виде монотерапии или в комбинации с АСК более значительно снижает частоту повторных церебральных ишемических событий, чем прием только АСК или ее комбинации с дипиридамолом [21].

Эффективность пентоксифиллина в качестве средства, улучшающего когнитивные функции, отмечена еще в 1979 г. [3]. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 60 пациентов, состояние которых расценивалось как «хроническая цереброваскулярная недостаточность, связанная с возрастом», получали пентоксифиллин по 400 мг 3 раза в сутки или плацебо в течение 2 мес. Результаты исследования показали достоверное преимущество пентоксифиллина перед плацебо по ряду нейропсихологических тестов, отмечена хорошая его переносимость. Сходные результаты получены и еще в двух более поздних исследованиях, в которых оценивали эффективность пентоксифиллина у пациентов с ХЦВЗ [4, 22].

О положительном эффекте пентоксифиллина свидетельствуют и результаты самого большого по числу включенных пациентов исследования: при приеме препарата по 1200 мг в сутки отмечалось улучшение памяти и других когнитивных функций (по данным нейропсихологического исследования) у пациентов с выраженными СКН, вызванными мультиинфарктной деменцией [23]. В исследование было включено 289 пациентов, которые в течение 9 мес принимали пентоксифиллин или плацебо. Когнитивные функции оценивали каждые 3 мес, и уже через 3 мес наблюдалось достоверное преимущество в группе пациентов, принимавших пентоксифиллин, в сравнении с группой плацебо (см. рисунок). Положительный эффект в виде улучшения когнитивных функций отмечен через 6 и 9 мес лечения.

Метаанализ нескольких рандомизированных контролируемых двойных слепых исследований у пациентов с выраженными СКН (сосудистой деменцией) показал достоверное улучшение когнитивных функций при использовании пентоксифиллина [24]. В качестве возможных причин улучшения когнитивных функций у пациентов с СКН обсуждается улучшение кровоснабжения головного мозга, которое отмечено во многих исследованиях, посвященных оценке кровоснабжения головного мозга до и после лечения пентоксифиллином в стандартных дозах [24].

Таким образом, диагноз ХЦВЗ основывается на данных не только МРТ или КТ, но и нейропсихологического обследования, которое позволяет выявить когнитивные нарушения неамнестического типа и исключить другие заболеваний (БА, тревожные и депрессивные расстройства, первичная головная боль, периферическая вестибулопатия), часто ошибочно принимаемые за проявления ХЦВЗ. При ведении пациентов с ХЦВЗ ведущее значение имеют коррекция факторов риска инсульта (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, достаточные физические нагрузки), нормализация АД (прием антигипертензивных средств), снижение уровня холестерина в крови (прием статинов), антитромботическая терапия (антитромбоцитарные средства и антикоагулянты), а также использование лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин ИВ, Парфенов ВА, Скоромец АА, Яхно НН. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Яхно НН, редактор. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Т.1. Москва: Медицина; 2005. С. 231–302. [Damulin IV, Parfenov VA,

Skoromets AA, Yakhno NN. Circulatory disorders in the brain and spinal cord. In: Yakhno NN, editor. *Bolezni nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlya vrachei* [Diseases of the nervous system. A guide for physicians]. Vol.1. Moscow: Meditsina; 2005. P. 231–302.]

2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. (МКБ-10). Женева; 1995. [International statistical classification of diseases and problems related to health. Tenth revision. (ICD-10). Geneva; 1995.]

3. Harwart D. The treatment of chronic cerebrovascular insufficiency. A double-blind study with pentoxifylline ('Trental' 400). *Curr Med Res Opin.* 1979;6(2):73-84.
4. Blume J, RiIhlmann KU, de la Haye R, et al. Treatment of chronic cerebrovascular disease in elderly patients with pentoxifylline. *J Med.* 1992;23(6):417-32.
5. Шмидт ЕВ. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1985;(9):1281-8. [Shmidt EV. Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 1985;(9):1281-8. (In Russ.)].
6. O'Brien J, Ames D, Gustafson L, et al, editors. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. 2nd edition. Martin Dunitz; 2004.
7. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011 Sep;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
8. Levine DA, Langa KM. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications. *Neurotherapeutics.* 2011 Jul; 8(3):361-73. doi: 10.1007/s13311-011-0047-z.
9. Неверовский ДВ, Случевская СФ, Парфенов ВА. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия психосоматика. 2013;5(2):38-42. [Neverovskii DV, Sluchevskaya SF, Parfenov VA. Differential diagnosis of dyscirculatory encephalopathy in outpatient practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013;5(2):38-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2411
10. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
11. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014 Jul;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.
12. Baskys A, Hou AC. Vascular dementia: Pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin Interv Aging.* 2007;2(3):327-35.
13. Frampton JE, Brogden RN. Pentoxifylline (Oxpentifylline) A review of its therapeutic efficacy in the management of peripheral vascular and cerebrovascular disorders. *Drugs Aging.* 1995 Dec;7(6):480-503.
14. McCarty MF, O'Keefe JH, DiNicolantonio JJ. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. *Open Heart.* 2016 Feb 8;3(1): e000365. doi: 10.1136/openhrt-2015-000365. eCollection 2016.
15. Hohenberger P, Latz E, Kettelhack C, et al. Pentoxifyllin attenuates the systemic inflammatory response induced during isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor- α and melphalan. *Ann Surg Oncol.* 2003 Jun;10(5):562-8.
16. Okazaki S, Sakaguchi M, Miwa K, et al. Association of Interleukin-6 with the progression carotid atherosclerosis (a 9-year follow-up study). *Stroke.* 2014 Oct;45(10):2924-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005991. Epub 2014 Aug 19.
17. Bath PM, Bath-Hextall FJ. Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD000162.
18. Lauch ES, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the AHA/ASA. *Stroke.* 2013 Mar;44(3):870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a. Epub 2013 Jan 31.
19. Широков ЕА. Второе пришествие пентоксифиллина в превентивную кардионеврологию. Русский медицинский журнал. 2013;(5):1-3. [Shirokov EA. The second coming of pentoxifylline in prevention cardioneurology. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2013;(5):1-3. (In Russ.)].
20. Ott E, Fazekas F, Valetitsch H, et al. The rationale of rheological pharmacological therapy. *Clinical Hemorheology.* 1986;(6):35-40.
21. Herskovits E, Famulari A, Tamaroff L, et al. Preventive treatment of cerebral transient ischemia: comparative randomized trial of pentoxifylline versus conventional antiaggregants. *Eur Neurol.* 1985;24(1):73-81.
22. Black RS, Barclay LL, Nolan KA, et al. Pentoxifylline in cerebrovascular dementia. *J Am Geriatr Soc.* 1992 Mar;40(3):237-44.
23. The European Pentoxifylline Multi-infarct Dementia (EPMID) Study Group. European pentoxifylline multi-infarct dementia study. *Eur Neurol.* 1996;36(5):315-21.
24. Sha M, Callahan C. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2003 Jan-Mar;17(1):46-54.

Поступила 30.08.2016

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

Гагулин И.В.^{1,2}, Гафаров В.В.^{1,2}, Громова Е.А.^{1,2}, Гафарова А.В.^{1,2}, Панов Д.О.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», Новосибирск, Россия;

²ФГБНУ «Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний», Новосибирск, Россия
^{1,2}630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Эпидемиологическое исследование жизненного истощения и нарушений сна у жителей Сибири

Цель исследования — изучение распространенности жизненного истощения (ЖИ) и нарушений сна, структуры нарушений сна у жителей Сибири (Новосибирск) в возрасте 45–69 лет с разным уровнем ЖИ.

Пациенты и методы. В рамках проспективного когортного исследования HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial Factors In Eastern Europe) в 2003–2005 гг. обследована случайная репрезентативная выборка женского населения 45–69 лет двух районов Новосибирска ($n=2401$). В рамках следующего скринирующего исследования обследована случайная репрезентативная выборка мужского населения 45–69 лет двух районов Новосибирска ($n=1770$). Вся выборка составила 4171 жителей: мужчин — 42,4%, женщин — 57,6%. Средний возраст мужчин составил $56,5 \pm 7,01$ года, женщин — $56,3 \pm 7,07$ года. Отклик достигал 61%.

Тестирование проводили с помощью вопросников The Maastricht Questionnaire (MQ; short version, 14-item) для оценки ЖИ (Vital Exhaustion) и C. D. Jenkins и соавт. «4-item Jenkins Sleep Questionnaire» (JSQ) — для изучения нарушений качества и продолжительности сна.

Результаты. Ведущими факторами, определяющими ЖИ, были: частота возникновения усталости, прерывистый сон, недостаток сил, степень раздражения, чувство изнеможения и усталости. Установлена высокая распространенность ЖИ и нарушений сна в обследованной популяции. Выявлена тесная связь высокого уровня ЖИ с нарушениями как качества, так и продолжительности сна.

Заключение. Высокая частота в новосибирской популяции нарушений качества и продолжительности сна, превышающая иногда в 2 раза эти показатели в других популяциях, связана с высоким распространением среди населения депрессии, тревоги, ЖИ, враждебности. Следствием этого является высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний. Расстройство сна может быть причиной ЖИ.

Важно своевременно проводить психотерапевтическую диагностику этих состояний с последующей их коррекцией.

Ключевые слова: эпидемиология; популяционное исследование; жизненное истощение; нарушения сна.

Контакты: Гафаров Валерий Васильевич; valery.gafarov@gmail.com

Для ссылки: Гагулин ИВ, Гафаров ВВ, Громова ЕА и др. Эпидемиологическое исследование жизненного истощения и нарушений сна у жителей Сибири. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):10–16.

Epidemiological study of vital exhaustion and sleep disorders in dwellers of Siberia

Gagulin I.V.^{1,2}, Gafarov V.V.^{1,2}, Gromov E.A.^{1,2}, Gafarova A.V.^{1,2}, Panov D.O.^{1,2}

¹Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia; ²Interdepartmental Laboratory for Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Novosibirsk, Russia

^{1,2}175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk 630089

Objective: to study the prevalence of vital exhaustion (VE) and sleep disorders, the pattern of the latter in 45–69-year-old Novosibirsk dwellers (Siberia) with different levels of VE.

Patients and methods. A random representative sample of 45–69-year-old women ($n=2401$) from two Novosibirsk districts were examined within the 2003–2005 HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial Factors In Eastern Europe) prospective cohort study. Another random representative sample of 45–69 men ($n=1770$) from two Novosibirsk districts were examined within a subsequent screening study. The entire sample consisted of 4171 residents: men and women were 42.4% and 57.6%, respectively. The mean age of the men was 56.5 ± 7.01 and that of the women was 56.3 ± 7.07 . The response rate was as high as 61%.

Testing was carried out using the short 14-item version of the Maastricht Questionnaire (MQ) to evaluate VE and the 4-item Jenkins Sleep Questionnaire (JSQ) to investigate sleep quality and duration.

Results. The leading determinants of VE were the incidence of fatigue, interrupted sleep, lethargy, the degree of irritability, and a feeling of exhaustion and tiredness. The population examined was found to have a high prevalence of VE and sleep disorders. There was a close correlation between high VE and impaired sleep quality and duration.

Conclusion. The high rate of impaired sleep quality and duration in the Novosibirsk population, which is sometimes twice greater than that in other populations, is associated with the high prevalence of depression, anxiety, VE, and hostility among the population. This is due to the high prevalence of cardiovascular diseases. A sleep disorder may cause VE.

It is important to promptly establish a psychotherapeutic diagnosis of these conditions, followed by their subsequent correction.

Keywords: epidemiology; population-based study; vital exhaustion; sleep disorders.

Contact: Valeri Vasilyevich Gafarov; valery.gafarov@gmail.com

For reference: Gagulin IV, Gafarov VV, Gromov EA, et al. Epidemiological study of vital exhaustion and sleep disorders in dwellers of Siberia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(3):10–16.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-10-16>

Жизненное истощение (ЖИ) — сочетание усталости, недостатка энергии, чувства безнадежности, потери интереса в сексуальной сфере и повышенной раздражительности. В проспективном исследовании психологических продромов острых коронарных событий и внезапной смерти, в котором использовали психологический тест The Maastricht Questionnaire (MQ; оценивает чувство жизненной усталости и депрессии), показано, что увеличение баллов в этом тесте повышает риск новых коронарных событий в течение 10 мес [1]. Часто ЖИ связано с сердечно-сосудистыми жалобами и наличием ишемической болезни сердца (ИБС) [2], сочетание ЖИ с депрессией увеличивают риск новых сердечно-сосудистых событий [3].

Для выяснения независимой (от характера сна, депрессии и физической активности) связи между ИБС и ЖИ S.R. Cole и соавт. [4] провели исследование чувства истощения у 5053 мужчин. За 12 лет наблюдения от ИБС умерло 25% мужчин. Установлено, что ЖИ связано с риском смерти от ИБС у мужчин. К аналогичному выводу пришли и другие авторы, которые показали, что ЖИ — независимый от депрессии и тревоги предиктор ИБС у мужчин, но не у женщин [5].

Установлено, что ЖИ являлось одним из психосоциальных факторов, в 4 раза увеличивающих смертность от ИБС у мужчин в Литве по сравнению с этим показателем у мужчин в Швеции (LiVicordia study) [6]. В другом исследовании, посвященном изучению ЖИ у лиц с острым коронарным синдромом, выявлено, что в 75% случаев острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии отмечался и более высокий уровень психологического истощения, чем у больных без патологии [7].

Расстройства сна широко распространены. Так, в США хроническими расстройствами сна страдают от 50 до 70 млн взрослого населения [8]. Эти расстройства связаны с психическими нарушениями, хроническими заболеваниями, травмами и смертностью [8, 9]. Многолетние исследования показывают умеренный рост инсомнии у населения Британии [10]. В 12-месячном исследовании новых случаев инсомнии установлено, что у тех, кто ранее не страдал инсомнией, в 15% случаев в течение года развиваются нарушения сна, связанные, как правило, с тревогой, депрессией или болью [11]. Похожая тенденция прослежена и в финской популяции в 33-летнем наблюдении самооценки продолжительности (менее 7–8 ч) и качества сна [12]. К сожалению, подобных популяционных работ в отечественной литературе мы не встретили.

Целью настоящего исследования было изучение распространенности ЖИ и нарушений сна, структуры нарушений сна у жителей Сибири (Новосибирск) в возрасте 45–69 лет с разным уровнем ЖИ.

Пациенты и методы. В рамках проспективного когортного исследования HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial Factors In Eastern Europe) [13] в 2003–2005 гг. обследована случайная репрезентативная выборка женско-

го населения 45–69 лет двух районов Новосибирска (n=2401). В рамках следующего скринирующего исследования обследована случайная репрезентативная выборка мужского населения 45–69 лет двух районов Новосибирска (n=1770). Вся выборка составила 4171 жителей: мужчин — 42,4%, женщин — 57,6%. В возрасте 45–54 лет было 756 (42,7%) мужчин и 1076 (44,8%) женщин; 55–64 лет — 696 (39,3%) мужчин и 906 (37,7%) женщин; 65–69 лет — 318 (18,1%) мужчин и 419 (17,5%) женщин. Средний возраст мужчин составил 56,5±7,01 года, женщин — 56,3±7,07 года. Отклик достигал 61%.

Тестирование проводили с помощью вопросников The Maastricht Questionnaire (MQ; short version, 14-item) для оценки ЖИ (Vital Exhaustion) и C.D. Jenkins и соавт. [14] «4-item Jenkins Sleep Questionnaire» (JSQ) для определения нарушений качества и продолжительности сна, валидированных для российской популяции в ходе проведения крупномасштабного эпидемиологического исследования в рамках программы BO3 MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) и подпрограммы MOPSY (MONICA-Psychosocial Optional Study) [15, 16]. Респондентам предлагалось самостоятельно ответить на вопросы теста (оценивали самочувствие в настоящее время). Максимально можно было набрать 14 баллов.

Кодирование вопросника JSQ, оценивающего нарушения сна, проводилось по следующему алгоритму: в 1–4-м вопросах теста выяснялось «качество сна»; в 5-м вопросе — «продолжительность сна». Вопросы теста характеризовали нарушения качества и продолжительности сна в течение последнего месяца перед обследованием. Нарушение качества сна оценивали в баллах: не бывает — 0; бывает в течение 1–3 дней — 1; в течение 4–7 дней — 2; в течение 8–14 дней — 3; в течение 15–21-го дня — 4; в течение 22 дней и более — 5. Максимальная оценка — 20 баллов. Баллы по 1–4-му вопросам теста суммировали и разбивали на категории: от 0 до 4 баллов — незначительные нарушения качества сна (категория 1); от 5 до 9 баллов — умеренные (категория 2); от 10 до 14 баллов — выраженные (категория 3); от 15 до 20 баллов — экстремальные (категория 4). Нарушения продолжительности сна оценивали следующим образом: 5 и менее часов в день в течение месяца — экстремальные (категория 4); от 6 до 7 ч в день — выраженные (категория 3); от 8 до 9 ч в день — умеренные (категория 2); 10 ч и более — незначительные (категория 1). Фактически к нарушениям продолжительности сна мы относили категории 4 и 1 — сон менее 5 ч или более 10 ч. Результаты оценивали как по фактическим ответам 1–4-й вопросы теста, так и по категориям нарушений сна — «качество сна» (1–4-й вопросы теста) и «продолжительность сна» (5-й вопрос).

Статистический анализ проведен с помощью пакета компьютерных программ SPSS 11,5 [17] и Epi Info 7 [18]. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 . Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Таблица 1. Распределение ответов на вопросы теста MQ (оценка уровня ЖИ) у мужчин и женщин 45–69 лет

№	Вопрос	«да»						Ответ «нет»						«не знаю»					
		мужчины п	женщины п	%	мужчины п	женщины п	%	мужчины п	женщины п	%	мужчины п	женщины п	%	мужчины п	женщины п	%	мужчины п	женщины п	%
1.	Как часто вы чувствуете себя уставшим? $\chi^2=51,04$, $p<0,0000$	860	48,6	1433	59,7	632	35,7	660	27,5	278	15,7	308	12,8						
2.	Как часто у вас бывают тревожные сновидения? $\chi^2=7,39$, $p<0,0247$	477	26,9	729	30,4	1080	61	1425	59,4	213	12	247	10,3						
3.	Вы несколько раз просыпаетесь среди ночи? $\chi^2=12,13$, $p<0,0023$	897	50,7	1324	55,1	739	41,8	875	36,4	134	7,6	202	8,4						
4.	Часто вы чувствуете себя полностью ослабленным? $\chi^2=25,57$, $p<0,00000$	362	20,5	648	27	1097	62	1330	55,4	311	17,6	423	17,6						
5.	Я точно чувствую себя в расцвете лет $\chi^2=0,2$, $p<0,904$	465	26,3	616	25,7	878	49,6	1201	50	427	24,1	584	24,3						
6.	Вы чувствуете, что в последнее время многое не доводите до конца? $\chi^2=8,3$, $p<0,0156$	584	33	773	32,2	841	47,5	1232	51,3	345	19,5	396	16,5						
7.	Вы считаете, что подошли к концу жизненного пути? $\chi^2=2,79$, $p<0,247$	157	8,9	240	10	1189	67,2	1557	64,8	424	24	604	25,2						
8.	Мне нравится заниматься сексом столько, сколько всегда $\chi^2=168,78$, $p<0,00000$	716	40,5	526	21,9	706	39,9	1294	53,9	348	19,7	581	24,2						
9.	Некоторые вещи (события) раздражают вас в настоящее время больше, чем раньше? $\chi^2=0,48$, $p<0,784$	739	41,8	984	41	806	45,5	1096	45,6	225	12,7	321	13,4						
10.	Вы когда-нибудь ощущали свое тело, как батарейку, потерявшую энергию? $\chi^2=8,12$, $p<0,0172$	612	34,6	904	37,7	843	47,6	1037	43,2	315	17,8	460	19,2						
11.	Хотелось ли вам временами умереть? $\chi^2=1,99$, $p<0,369$	370	20,9	526	21,9	1194	67,5	1626	67,7	206	11,6	249	10,4						
12.	Чувствуете ли вы в последнее время, что жизнь требует больше сил, чем у вас осталось? $\chi^2=23,87$, $p<0,00000$	811	45,8	1281	53,4	686	38,8	782	32,6	273	15,4	38	14,1						
13.	Вы чувствуете себя угнетенным? $\chi^2=8,35$, $p<0,0153$	492	27,8	761	31,7	968	54,7	1216	50,6	310	17,5	424	17,7						
14.	Вы когда-нибудь просыпались с чувством изнеможения и усталости? $\chi^2=9,39$, $p<0,00914$	697	39,4	1059	44,1	837	47,3	1042	43,4	236	13,3	300	12,5						

Исследование прошло экспертизу локального комитета по биомедицинской этике (протокол № 4 от 15.10.2009 г.).

Результаты. В табл. 1 представлены ответы мужчин и женщин на вопросы теста MQ. По частоте положительных ответов на 14 вопросов теста первые 5 позиций заняли следующие пункты вопросника: 1) вопрос №1 о частоте возникновения усталости — 48,6% мужчин и 59,7% женщин ($p<0,00000$); 2) вопрос №3 о прерывистом сне — 50,7% мужчин и 55,1% женщин ($p<0,021$); 3) вопрос №12 о недостатке сил — 45,8% мужчин и 53,4% женщин ($p<0,000016$); 4) вопрос №14 о чувстве изнеможения и усталости — 39,4% мужчин и 44,1% женщин ($p<0,052$); 5) вопрос №9 о степени раздражения — 41,8% мужчин и 41% женщин ($p<0,523$). На 13-м и последнем 14-м месте стоят вопросы №11 о появляющемся временами желании умереть — 20,9% мужчин и 21,9% женщин ($p<0,205$) и вопрос №7 об ощущении конца жизненного пути — 8,9% мужчин и 10% женщин ($p<0,87$).

Ответы на вопросы теста 5 — «ощущения полноты сил», 6 — «доведение дел до конца», 7 — «конец жизненного пути», 9 — «раздражение вещами или событиями», 10 — «тело, как батарейка, потерявшая энергию», 11 — «мысли о смерти» у мужчин и женщин были примерно одинаковыми и достоверно не различались. На остальные вопросы теста женщины достоверно чаще, чем мужчины, давали положительный ответ. Наибольшие различия между мужчинами и женщинами получены в 8-м вопросе теста, отражающем интимную сторону жизни: мужчины чаще, чем женщины (40,5% против 21,9%), отмечали удовлетворенность интимными отношениями, женщины же чаще указывали на проблемы в этой сфере (53,9 против 39,9%; $p<0,00000$).

Распространенность высокого уровня ЖИ у обследованных 45–69 лет составила 28,3% (табл. 2). Видно, что женщины по сравнению с мужчинами имеют достоверно более высокий уровень выраженного (30,6% против 25,3%) и умеренного (56,7% против 53,5%) ЖИ ($p<0,0000$). Распространенность ЖИ в группе 45–69-летних жителей Новосибирска достаточно высока, при этом 83,6% из них имеют средний или высокий уровень ЖИ. У женщин средний и высокий уровень ЖИ встречается чаще, чем у мужчин (87,3 и 78,8%; $p<0,0000$).

В табл. 3 можно видеть распределение ЖИ по трем возрастным группам в зависимости от пола. Показано, что с возрастом доля мужчин и женщин со средним уровнем ЖИ увеличивается, а доля лиц с высоким уровнем ЖИ снижается. Причем это снижение происходит за счет уменьшения высоких показателей ЖИ у женщин (с 33,1% в возрастной

Таблица 2. Распространенность ЖИ у мужчин и женщин 45–69 лет ($\chi^2=57,7$, $p=0,00000$)

ЖИ	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	п	%	п	%	п	%
Незначительное	376	21,2	305	12,7	681	16,3
Умеренное	947	53,5	1361	56,7	2308	55,3
Выраженное	447	25,3	735	30,6	1182	28,3
Всего	1770	100,0	2401	100,0	4171	100,0

Таблица 3. Распространенность ЖИ у мужчин и женщин в трех возрастных группах

Показатель	45–54 года		Возрастная группа 55–64 года		65–69 лет	
	п	%	п	%	п	%
Оба пола						
ЖИ:						
незначительное	336	18,3	250	15,6	95	12,9
умеренное	956	52,2	910	56,8	442	60,0
выраженное	540	29,5	442	27,6	200	27,1
всего	1832	100,0	1602	100,0	737	100,0
$\chi^2=12,49$, $p=0,0009$						
Мужчины						
ЖИ:						
незначительное	186	24,6	140	20,1	50	15,7
умеренное	386	51,1	379	54,5	182	57,2
выраженное	184	24,3	177	25,4	86	27,0
всего	756	100,0	696	100,0	318	100,0
$\chi^2=11,45$, $p=0,02196$						
Женщины						
ЖИ:						
незначительное	150	13,9	110	12,1	45	10,7
умеренное	570	53,0	531	58,6	260	62,1
выраженное	356	33,1	265	29,2	114	27,2
всего	1076	100,0	906	100,0	419	100,0
$\chi^2=12,42$, $p=0,0145$						

группе 45–54 лет до 27,2% в возрастной группе 65–69 лет; $p<0,0145$). И наоборот, у мужчин отмечается рост высокого уровня ЖИ в старших возрастных группах (с 24,8% в возрастной группе 45–54 года до 27,0% в возрастной группе 65–69 лет; $p<0,0216$).

Анализ нарушений качества сна у мужчин и женщин 45–69 лет в зависимости от уровня ЖИ представлен в табл. 4. Видно, что качество сна во всех категориях тесно связано с уровнем ЖИ: чем выше уровень ЖИ, тем чаще встречаются проблемы с качеством сна. Так, при высоком уровне ЖИ выраженные или экстремальные нарушения качества сна имелись в 41% случаев, в то время как при низком уровне ЖИ — только в 3,9% ($p<0,0000$).

При оценке нарушений продолжительности сна в зависимости от уровня ЖИ у обследованных 45–69 лет установлено, что при высоком уровне ЖИ такие нарушения наблюдались достоверно чаще, чем при низком. Причем имело место как увеличение продолжительности сна более 10 ч, так и ее уменьшение до менее 5 ч в сутки. В целом нарушения продолжительности сна отмечены в 12,7% случаев при высоком уровне ЖИ и в 2,9% при низком ($p<0,0000$).

Таблица 4. *Нарушения качества и продолжительности сна в зависимости от уровня ЖИ в группе мужчин и женщин 45–69 лет*

Показатель	незначительное		ЖИ умеренное		выраженное	
	п	%	п	%	п	%
Нарушение качества сна, баллы						
1. Незначительное <4	444	65,2	1077	46,7	242	20,5
2. Умеренное >4 и ≤9	210	30,8	851	36,9	448	37,9
3. Выраженное >9 и ≤14	22	3,2	303	13,1	345	29,2
4. Экстремальное >14	5	0,7	77	3,3	147	12,4
Всего	681	100,0	2308	100,0	1182	100,0
$\chi^2=595,12, p=0,000000$						
Нарушение продолжительности сна, ч						
1. Незначительное ≥10	7	1,0	34	1,5	29	2,5
2. Умеренное 8–9	312	45,8	834	36,1	395	33,4
3. Выраженное 6–7	349	51,2	1351	58,5	637	53,9
4. Экстремальное ≤5	13	1,9	89	3,9	121	10,2
Всего	681	100,0	2308	100,0	1182	100,0
$\chi^2=109,26, p=0,000000$						

Таблица 5. *Нарушения качества сна в зависимости от уровня ЖИ у мужчин и женщин 45–69 лет*

Нарушение качества сна, баллы	незначительное		ЖИ умеренное		выраженное	
	п	%	п	%	п	%
Мужчины						
1. Незначительное <4	247	65,7	437	46,1	108	24,2
2. Умеренное >4 и ≤9	118	31,4	366	38,6	174	38,9
3. Выраженное >9 и ≤14	7	1,9	120	12,7	115	25,7
4. Экстремальное >14	4	1,1	24	2,5	50	11,2
Всего	376	100,0	947	100,0	447	100,0
$\chi^2=234,17, p=0,000000$						
Женщины						
1. Незначительное <4	197	64,6	640	47,0	134	18,2
2. Умеренное >4 и ≤9	92	30,2	485	35,6	274	37,3
3. Выраженное >9 и ≤14	15	4,9	183	13,4	230	31,3
4. Экстремальное >14	1	0,3	53	3,9	97	13,2
Всего	305	100,0	1361	100,0	735	100,0
$\chi^2=354,368, p=0,000000$						

Определяли также различия в уровнях ЖИ в зависимости от категорий нарушения сна отдельно у мужчин и женщин. Данные табл. 5 свидетельствуют о том, что как у мужчин, так и у женщин высокий уровень ЖИ тесно связан с нарушениями качества сна.

Среди мужчин с высоким уровнем ЖИ 36,9% имели высокий уровень нарушений качества сна, с низким уровнем ЖИ — только 3% ($p<0,0000$), а среди женщин — соответственно 45,2 и 5,2% ($p<0,0000$).

Из данных табл. 6 видно, что как у мужчин, так и у женщин с высоким уровнем ЖИ также чаще встречаются и выраженные нарушения продолжительности сна. Мужчины с высоким уровнем ЖИ достоверно чаще (13,7%) имеют проблемы с продолжительностью сна (сон менее 5 ч и более 10 ч), у мужчин с низким уровнем ЖИ такие нарушения наблюдаются в 2,4% случаев ($p<0,0000$). Похожая картина отмечается и у женщин: продолжительность сна нарушена у 12,1% обследованных с высоким уровнем ЖИ и только у 3,6% с низким уровнем ЖИ ($p<0,0000$).

Обсуждение. Как показали проведенные нами ранее исследования ЖИ (программа ВОЗ MONICA и подпрограммы MOPSY), в 1994 г. у мужчин 25–64 лет распространенность ЖИ была очень высокой — 67% (средний уровень — 52,4%, высокий уровень — 14,6%). В других исследованиях мы выяснили, что уровень ЖИ достигает максимума у лиц с низким уровнем образования и у занимающихся тяжелым неквалифицированным физическим трудом. Также отмечено, что высокий уровень ЖИ в большем проценте случаев сочетался с высокими уровнями депрессии, враждебности, личностной тревожности, нарушениями сна, низкой социальной поддержкой [19–22]. В ряде исследований новосибирской популяции мы подтвер-

дили связь между психологическими факторами, ЖИ, нарушениями сна и риском развития артериальной гипертензии или инфаркта миокарда [23–25].

Мужчины с высоким уровнем ЖИ испытывают значительный стресс на рабочем месте и в семье, увеличивают интенсивность курения, не изменяют питания и ограничивают свою физическую активность, доля лиц с ИБС выше при наличии высокого уровня ЖИ, чем без него. Риск развития инсульта также увеличивается у мужчин с высоким уровнем ЖИ в группах разведенных, имеющих незаконченное среднее, начальное образование, рабочих среднего и тяжелого физического труда, пенсионеров, руководителей [25].

Анализ результатов настоящего исследования показал, что в сибирской популяции 45–69 лет высокий уровень ЖИ имеют 28% обследованных, причем у женщин он выше, чем у мужчин (30,6% против 25,3%), а средний или высокий уровень ЖИ — 83,6%. У женщин ЖИ в этих категориях встречается чаще, чем у мужчин — 87,3 и 78,8% соответственно. Данные настоящего исследования показывают рост высоко-

го и среднего уровней ЖИ у мужчин по сравнению с 1994 г., даже с учетом оценки в разных возрастных группах.

Ведущими позициями, определяющими ЖИ, были: частота возникновения усталости, прерывистый сон, недостаток сил, чувство изнеможения и усталости, степень раздражения. Мужчины чаще, чем женщины (40,5% против 21,9%), отмечали удовлетворенность интимной жизнью. Женщины чаще мужчин указывали на проблемы в этой сфере. С возрастом доля мужчин и женщин со средним уровнем ЖИ увеличивается, а доля лиц с высоким уровнем ЖИ снижается у женщин и увеличивается у мужчин.

При анализе структуры нарушений сна у мужчин и женщин в зависимости от уровня ЖИ выявлена тесная связь ЖИ как с нарушениями качества, так и продолжительности сна. Чем выше уровень ЖИ, тем чаще встречаются нарушения сна. У женщин с высоким уровнем ЖИ чаще, чем у мужчин, отмечаются нарушения качества и продолжительности сна.

Заключение. Таким образом, высокая распространенность в новосибирской популяции нарушений как качества, так и продолжительности сна, превышающая иногда в 2 раза эти показатели в других популяциях, связана с значительным распространением среди населения депрессии, тревоги, ЖИ, враждебности. Следствием этого является высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний [26–28]. Расстройство сна может быть причиной ЖИ.

Учитывая значительную частоту высокого уровня ЖИ и его тесную связь с нарушениями сна в популяции, важно

Таблица 6. *Нарушения продолжительности сна в зависимости от уровня ЖИ у мужчин и женщин 45–69 лет*

Нарушение продолжительности сна, ч	незначительное		ЖИ умеренное		выраженное	
	п	%	п	%	п	%
Мужчины						
1. Незначительное ≥ 10	3	0,8	12	1,3	15	3,4
2. Умеренное 8–9	172	45,7	368	38,9	146	32,7
3. Выраженное 6–7	195	51,9	531	56,1	240	53,7
4. Экстремальное ≤ 5	6	1,6	36	3,8	46	10,3
Всего	376	100,0	947	100,0	447	100,0
$\chi^2=56,73$, $p=0,00000$						
Женщины						
1. Незначительное ≥ 10	4	1,3	22	1,6	14	1,9
2. Умеренное 8–9	140	45,9	466	34,2	249	33,9
3. Выраженное 6–7	154	50,5	820	60,2	397	54,0
4. Экстремальное ≤ 5	7	2,3	53	3,9	75	10,2
Всего	305	100,0	1361	100,0	735	100,0
$\chi^2=57,51$, $p=0,00000$						

своевременно проводить психотерапевтическую диагностику этих состояний с последующей их коррекцией. В настоящее время разработаны эффективные психологические методы лечения инсомнии. Важно помочь пациентам изменить отношение к себе и своей жизни. Психосоциальное тестирование должно быть включено в комплексное обследование населения для определения групп вмешательства и последующей оценки эффективности профилактических программ.

Работа частично поддержана грантом Фонда Wellcome Trust (064947/ Z/ 01/ Z и WT081081A1A).

Работа частично поддержана грантом Российского гуманитарного научного фонда № 14-06-00227.

ЛИТЕРАТУРА

- Appels A. Psychological prodromata of myocardial infarction and sudden death. *Psychother Psychosom.* 1980;34(2-3):187-95.
- Kopp MS, Falger PR, Appels A, et al. Depressive symptomatology and vital exhaustion are differentially related to behavioral risk factors for coronary artery disease. *Psychosom Med.* 1998 Nov-Dec;60(6):752-8.
- Vroeghe EM, Zuidersma M, de Jonge P. Vital exhaustion and somatic depression: the same underlying construct in patients with myocardial infarction? *Psychosom Med.* 2012 Jun;74(5):446-51.
- Cole SR, Kawachi I, Sesso HD, et al. Sense of exhaustion and coronary heart disease among college alumni. *Am J Cardiol.* 1999 Dec 15;84(12):1401-5.
- Lindeberg SI, Rosvall M, Estergren PO. Exhaustion predicts coronary heart disease independently of symptoms of depression and anxiety in men but not in women. *J Psychosom Res.* 2012 Jan;72(1):17-21. doi: 10.1016/j.jpsychores.2011.09.001. Epub 2011 Oct 8.
- Kristenson M, Kucinskiene Z, Bergdahl B, et al. Increased psychosocial strain in Lithuanian versus Swedish men: the LiVicordia study. *Psychosom Med.* 1998 May-Jun;60(3):277-82.
- Pignatelli C, Patti G, Cantin B, et al. Role of different determinants of psychological distress in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Sep;32(3):613-9.
- Institute of Medicine. Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.
- Ram S, Seirawan H, Kumar SK, Clark GT. Prevalence and impact of sleep disorders and sleep habits in the United States. *Sleep Breath.* 2010 Feb;14(1):63-70. doi: 10.1007/s11325-009-0281-3. Epub 2009 Jul 24.
- Calem M, Bisla J, Begum A, et al. Increased prevalence of insomnia and changes in hypnotics use in England over 15 years: analysis of the 1993, 2000, and 2007 national psychiatric morbidity surveys. *Sleep.* 2012 Mar 1;35(3):377-84. doi: 10.5665/sleep.1700.
- Morphy H, Dann KM, Lewis M, et al. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. *Sleep.* 2007 Mar;30(3):274-80.
- Kronholm E, Partonen T, Laatikainen T, et al. Trends in self-reported sleep duration and insomnia-related symptoms in Finland from 1972 to 2005: a comparative review and re-analysis of Finnish population samples. *J Sleep Res.* 2008 Mar;17(1):54-62. doi: 10.1111/j.1365-2869.2008.00627.x.
- UCL department of epidemiology and public health Central and Eastern Europe research group HAPIEE study. <http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee-cohort.htm>.
- Jenkins CD, Stanton BA, Niemeryk SJ, Rose RM. A scale for the estimation of sleep problems in clinical research. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(4):313-21.
- WHO MONICA psychosocial optional study. Suggested measurement instruments. Copenhagen: World Health Organization; 1988. 167 p.
- WHO MONICA Project prepared by Kuulasmaa K, et al. Baseline population survey data book. MONICA Memo 178 A. Helsinki; 1990. 97 p.
- Bühl A, Zöfel P. SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. 2005. 608 p.

18. Epi Info 7 is public domain statistical software for epidemiology developed by Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in Atlanta, Georgia (USA). <http://www.cdc.gov/epiinfo/>
19. Gagulin IV, Gafarov AV, Gafarov VV, Pak VA. Breathes vital exhaustion and its relationship with other psychosocial factors and coronary heart disease. *World of Science, Culture, Education*. 2010;22(3):178–80.
20. Gafarov VV, Gromova YeA, Kabanov YuN, Gagulin IV. A Person and his interaction with social environment: unbeaten track. Novosibirsk: SB RAMS; 2008. 280 p.
21. Gafarov VV, Pak VA, Gagulin IV, Gafarova AV. Psychology of health for the Russian population. Novosibirsk: SB RAMS; 2002. 360 p.
22. Gafarov VV, Pak VA, Gagulin IV, Gafarova AV. Epidemiology and prevention of chronic noninfectious diseases during 20 years and during the period of social-economic crisis in Russia. Novosibirsk: SB RAMS; 2000. 284 p.
23. Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV. Sleep disturbances and risk of myocardial infarction. *Klin Med (Mosk)*. 2006;84(4):28–30.
24. Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, et al. Sleep disturbances and 14-year risk of hypertension in 25–64 years old males (an epidemiological study based on the WHO program «Monica-Psychosocial»). *Clinical Research*. 2009;4(15):431–5.
25. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Гафарова АВ и др. Жизненное истощение и риск развития инсульта в открытой популяции мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ MONICA-психосоциальная). Бюллетень сибирской медицины. 2009;(1)Тематический выпуск:19–23. [Gafarov VV, Gromova EA, Gafarova AV, et al. Vital exhaustion and risk development of the stroke in general population men in 25–64 years old (epidemiological investigation of basis program WHO MONICA-psychosocial). *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2009;(1) Thematic issue:19–23. (In Russ.)].
26. Centers for disease control and prevention. morbidity and mortality weekly report. Unhealthy sleep-related behaviors – 12 States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 Mar 4;60(8):233–8.
27. Gostautas AA, Glazunov IS, Leonavicus AS, Baubinene AV, Grabauskas VI. Attitude of men aged 45–59 years to health and diseases prevention (Preventive Study in Kaunas). *Cor Vasa*. 1984;26(13):182–9.
28. Gagulin IV, Gafarov VV. Men's attitude to health status issues: a three-year epidemiological study of the non-organized population of an industrial center in Western Siberia. *Ter Arkh*. 1994;66(1):42–5.

Поступила 20.07.2016

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.

Шарова Е.В.¹, Зайцев О.С.², Коробкова Е.В.¹, Захарова Н.Е.², Погосбекян Э.Л.², Челябинина М.В.¹,
Фадеева Л.М.², Потапов А.А.²

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия; ²ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

¹117485 Москва, ул. Бултерова, 5А; ²125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16

Анализ поведенческих и электроэнцефалографических коррелятов внимания в динамике восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы

Цель исследования — определение поведенческих проявлений и электроэнцефалографических коррелятов модально-неспецифического внимания (ВН) на клинической модели тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ).

Пациенты и методы. Обследовано 35 пациентов с ТЧМТ в динамике посткоматозного восстановления психической деятельности, а также 23 здоровых испытуемых (контрольная группа). У пациентов анализировали поведенческие проявления ВН от комы до ясного сознания. Исследовали изменения паттерна электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и показателей ее когерентности в фоне и при активизации разных форм ВН (ориентировочная реакция на звуковой тон и открывание глаз, непроизвольное и произвольное зрительное) с использованием специально разработанных компьютеризированных приемов. Сравнивали особенности связанных с ВН изменений межполушарной когерентности ЭЭГ (MnKогЭЭГ) с данными диффузионно-тензорной 3Т-трактографии мозолистого тела (МТ).

Результаты. Показано, что нарушения ВН являются существенным, «осевым расстройством» у больных с тяжелым травматическим повреждением мозга. Выявлены качественные и количественные различия связанных с ВН изменений паттерна ЭЭГ и MnKогЭЭГ при обратимом и хроническом бессознательном состоянии, подтвержденные статистически. Значимым прогностическим благоприятным признаком оказалось наличие реактивных изменений межполушарных связей ЭЭГ, включая лобные, уже на самых ранних этапах, характеризующихся отсутствием четких внешних проявлений сознания.

Установлена значимая корреляция между степенью сохранности трактов МТ (прежде всего, клюва, передней части корпуса, а также валика) и связанной с ВН реактивностью MnKогЭЭГ, что отражает определенную, хотя и нежесткую, структурную детерминированность последней.

Ключевые слова: внимание; посттравматические бессознательные состояния; электроэнцефалография.

Контакты: Елена Васильевна Шарова; ESharova@nsi.ru

Для ссылки: Шарова ЕВ, Зайцев ОС, Коробкова ЕВ и др. Анализ поведенческих и электроэнцефалографических коррелятов внимания в динамике восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):17–25.

Analysis of behavioral and EEG correlatives of attention in the dynamics of recovery of consciousness following severe brain injury
Sharova E.V.¹, Zaitsev O.S.², Korobkova E.V.¹, Zakharova N.E.², Pogosbekian E.L.², Chelyapina M.V.¹, Fadeeva L.M.², Potapov A.A.²

¹Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

²Acad. N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹5A, Butlerov St., Moscow 117485;

²16, Fourth Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047

Objective: to determine the behavioral manifestations and electroencephalographic correlates of modality-nonspecific attention using a clinical model of severe brain injury (SBI).

Patients and methods. 35 patients with SBI in the dynamics of post-coma recovery of mental activity (a study group) and 23 healthy subjects (a control group) were examined. The behavioral manifestations of NSA from coma to clear consciousness were analyzed in the patients. Changes in the pattern of EEG and in the indices of its coherence in the presence and activation of different forms of attention (an orienting response to the sound and eye opening; involuntary and voluntary visual forms), by applying specially developed computerized techniques, were investigated. The features of associated with attention changes in interhemispheric EEG coherence (IHC) with the data of 3T diffusion tensor tractography of the corpus callosum (CC) were compared.

Results. Attention disorders were shown to be essential and an «axial disorder» in patients with SBI. There were statistically confirmed qualitative and quantitative differences attention-associated changes in the EEG pattern and IHC in reversible and chronic unconsciousness. The important favorable prognostic sign proved to be reactive changes in interhemispheric EEG relations, including frontal ones characterized by

the absence of clear external manifestations of consciousness in the very earliest stages.

There was a significant correlation between the preservation of CC tracts (primarily, the rostrum, anterior portion, and splenium) and attention-related reactivity of IHC, which reflects the specific, though nonrigid, structural determinacy of the latter.

Keywords: attention; posttraumatic unconsciousness; electroencephalography.

Contact: Elena Vasilyevna Sharova; ESharova@nsi.ru

For reference: Sharova EV, Zaitsev OS, Korobkova EV, et al. Analysis of behavioral and EEG correlatives of attention in the dynamics of recovery of consciousness following severe brain injury. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(3):17–25.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-17-25>

Исследование функции внимания (ВН) в динамике нарушенного и восстанавливающегося сознания становится все более актуальным [1–3]. Именно внешние признаки ВН (непроизвольные движения глаз, слежение взглядом, фиксация взора) относятся к числу первых значимых показателей выхода из комы, появления и прояснения сознания [4, 5], которые в значительной степени определяют успешность восстановления сознания при церебральной патологии [6, 7].

Дополнительного изучения требует морфофункциональный субстрат обеспечения разных видов модально-неспецифического ВН при угнетении сознания. Имеющиеся представления о связи непроизвольного ВН с состоянием регуляторных структур стволового уровня (продолговатый и средний мозг), а произвольного ВН с состоянием медиобазальных отделов лобных и височных долей [8] уточняются и дополняются данными о существовании полушарных систем модально-неспецифического ВН (префронтальная и задняя, париетальная) [9]; схемой избирательной модуляции активности коры при произвольном селективном ВН фронтоталамической регуляторной системой, включающей медиодорзальное ядро таламуса и префронтальную кору в качестве «стержня» [10]. Известны также премоторные теории ВН [11, 12], предполагающие, что движения глаз и сдвиги ВН обеспечиваются тесно связанными механизмами с участием, помимо премоторных отделов коры, верхних бугров четверохолмия и задних отделов теменной коры.

Среди электрографических маркеров ВН широко используется метод длиннолатентных вызванных потенциалов [13–16]. Вместе с тем далеко не исчерпаны возможности электроэнцефалографии, с которой начиналась электрофизиология ВН [17–18]. К числу маркеров разных видов ВН относят повышение локальной пространственной синхронизации на электроэнцефалограммах (ЭЭГ) [8, 19] и высокочастотную (30–170 Гц) ЭЭГ-активность [20, 21], специфику поведения других ритмов [22, 23], а также особенности топографии изменений ЭЭГ при оценке ВН, отражающие участие различных активирующих подсистем мозга [24].

Ранее нами был предложен методический алгоритм для ЭЭГ-исследования модально-неспецифического ВН человека (произвольное и непроизвольное, ориентировочная реакция) и выявлен ряд ЭЭГ-марке-

ров у здоровых взрослых [25]. К их числу отнесена топография изменений внутри- и особенно межполушарных когерентных связей ЭЭГ (МпКогЭЭГ): однонаправленная реактивность лобно-полюсных и передневисочных связей в контексте фронтоталамической активации, реципрокная реактивность при ориентировочной реакции в контексте фронтоталамических и гиппокампальных взаимодействий [10, 26]. Наряду с диффузным ослаблением когерентных связей отмечено более локальное их усиление в области представительства «работающего» анализатора, совпадающее с зоной повышения оксигенации крови по данным функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) [25].

Цель исследования — оценка поведенческих проявлений и ЭЭГ-коррелятов разных видов модально-неспецифического ВН в динамике восстановления психической деятельности от комы до ясного сознания на клинической модели тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ).

Пациенты и методы. Основную группу составили 35 пациентов с ТЧМТ, сопровождавшейся угнетением сознания, в процессе восстановления психической деятельности. Возраст больных варьировал от 8 до 60 лет (в среднем 28 лет). По данным комплексного клинического обследования (неврологического, психиатрического, компьютерная томография, МРТ) у всех пациентов было выявлено многокомпонентное и множественное поражение мозга: различные варианты ушибов с отеком, внутричерепные гематомы с дислокацией в сочетании с диффузно-аксональным поражением. По клиническим шкалам оценивали текущий клинический статус и уровень сознания [4, 27–29], а также исход болезни через 1 год после травмы [2, 30].

На момент первого исследования у 25 пациентов диагностированы разные формы посткоматозного бессоз-

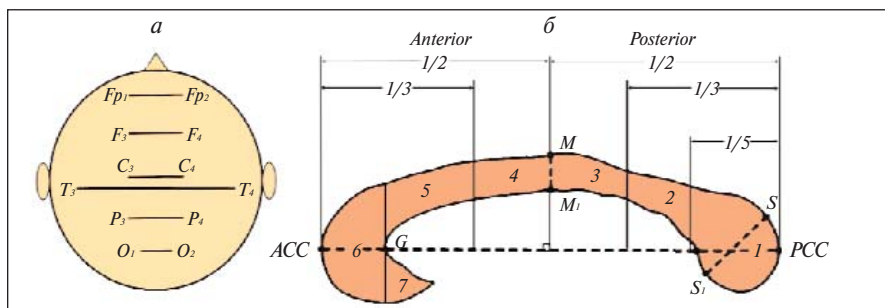


Рис. 1. Схема регионов оценки количественных структурно-функциональных показателей МпКогЭЭГ (а) и МТ (б)

1 – валик, 2 – перешеек, 3 – задняя, 4 – средняя и 5 – передняя части ствола (корпуса), 6 – колено, 7 – клюв

Таблица 1. Корреляция реактивности MnKогЭЭГ при активизации ВН со шкалами сознания и исхода во всех наблюдениях

Реактивность MnKогЭЭГ	ШКГ			Сознание			Исход по ШКГ			Обратимость ПКБС		
	K _{ког}	95% ДИ	р	K _{ког}	95% ДИ	р	K _{ког}	95% ДИ	р	K _{ког}	95% ДИ	р
O ₁ -O ₂	0,36	0,050	0,01	0,26	0,01	0,50	0,22	0,105	0,105	0,04	0,46	0,782
P ₃ -P ₄	0,50	0,007	0,15	0,46	0,23	0,66	0,35	0,009	0,009	0,13	0,57	0,364
C ₃ -C ₄	0,36	0,052	-0,02	0,47	0,23	0,66	0,47	0,000	0,000	0,36	0,23	0,006
F ₃ -F ₄	0,48	0,010	0,14	0,46	0,24	0,65	0,50	0,000	0,000	0,27	0,67	0,048
Fp ₁ -Fp ₂	0,44	0,015	0,13	0,40	0,18	0,61	0,51	0,000	0,000	0,26	0,69	0,049
T ₃ -T ₄	0,63	0,000	0,44	0,50	0,18	0,71	0,48	0,000	0,000	0,17	0,70	0,215

Примечание. Здесь и в табл. 2–3: ШКГ – шкала комы Глазго; K_{ког} – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; ДИ – доверительный интервал. Жирным выделены наибольшие значения коэффициента корреляции.

Таблица 2. Корреляция реактивности MnKогЭЭГ при активизации ВН со шкалами сознания и исхода у пациентов с ПКБС

Реактивность MnKогЭЭГ	Исход по ШКГ			Обратимость ПКБС		
	K _{ког}	р	95% ДИ	K _{ког}	р	95% ДИ
O ₁ -O ₂	0,32	0,038	0,04 0,58	0,12	0,460	-0,19 0,43
P ₃ -P ₄	0,51	0,001	0,26 0,73	0,20	0,228	-0,11 0,49
C ₃ -C ₄	0,63	0,000	0,41 0,79	0,44	0,003	0,17 0,66
F ₃ -F ₄	0,57	0,000	0,33 0,76	0,34	0,032	0,03 0,60
Fp ₁ -Fp ₂	0,48	0,001	0,22 0,69	0,20	0,215	-0,15 0,49
T ₃ -T ₄	0,54	0,000	0,21 0,77	0,18	0,259	-0,09 0,39

нательного состояния (ПКБС) длительностью от 2 мес до 7 лет, выход из которого характеризовался появлением понимания речи и устойчивого выполнения инструкций. У 11 пациентов ПКБС оказалось хроническим или малообратимым: у 5 осталось состояние akinетического мутизма, у 6 – состояние с минимальными проявлениями сознания в виде неустойчивого выполнения отдельных элементарных инструкций (мутизм с пониманием речи). У остальных пациентов ПКБС длилось до 7 мес, при этом наблюдалась разная степень дальнейшего восстановления психической деятельности – от появления собственной речевой активности (дезинтеграция речи) до пограничных (со здоровьем) легких когнитивных и эмоционально-личностных нарушений.

Группу контроля составили 23 здоровых испытуемых в возрасте 18–34 лет (средний возраст 24,3±5,6 года). Все они дали письменное согласие на участие в исследовании, одобренное этическим комитетом Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.

При регистрации ЭЭГ использовали стандартизированные компьютерные приемы активизации ВН [25]: для произвольного ВН – появляющееся без предварительной инструкции на темном экране в случайном временном порядке красное пятно; для произвольного ВН – хаотически перемещающийся по экрану красный шар, за которым испытуемому, независимо от состояния, предлагалось следить глазами. Исследовали ориентировочную ЭЭГ-реакцию на открывание глаз,

а также на предъявление меняющихся по частоте (250, 500, 1000 Гц) звуковых сигналов интенсивностью 60 Дб при закрытых глазах. Наряду с этим у пациентов с ПКБС и отсутствием речевого контакта использовали и более широкий индивидуализированный спектр приемов для выявления поведенческих эквивалентов разных форм ВН, которые контролировали с помощью фото- или видеосъемки.

ЭЭГ регистрировали по международной схеме 10–20% по 18 каналам монополярно (относительно ушных индифферентных электродов) с полосой пропускания 0,3–35 Гц в состоянии покоя с закрытыми глазами и при активизации разных видов ВН. Проводили качественную оценку паттерна ЭЭГ в фоне и при афферентации с локализацией эквивалентных дипольных источников ее отдельных составляющих по программе Brainloc [31]. Количественные ЭЭГ-корреляты ВН оценивали на основе сравнения ее когерентных характеристик в фоне с состояниями ВН, а также разных состояний ВН друг с другом с использованием статистического пакета программ В.Г. Воронова – О.М. Гриндель [32] и непараметрического критерия Манна – Уитни. Когерентность ЭЭГ (KогЭЭГ) рассчитывали для всех возможных сочетаний пар областей коры по диапазонам основных физиологических ритмов (дельта, тета, альфа, бета) и в полосе 0,5–20 Гц.

Результаты электрофизиологических исследований при патологии сопоставляли с нормативными данными, а также с данными комплексного клинического обследования больного. В частности, был проведен

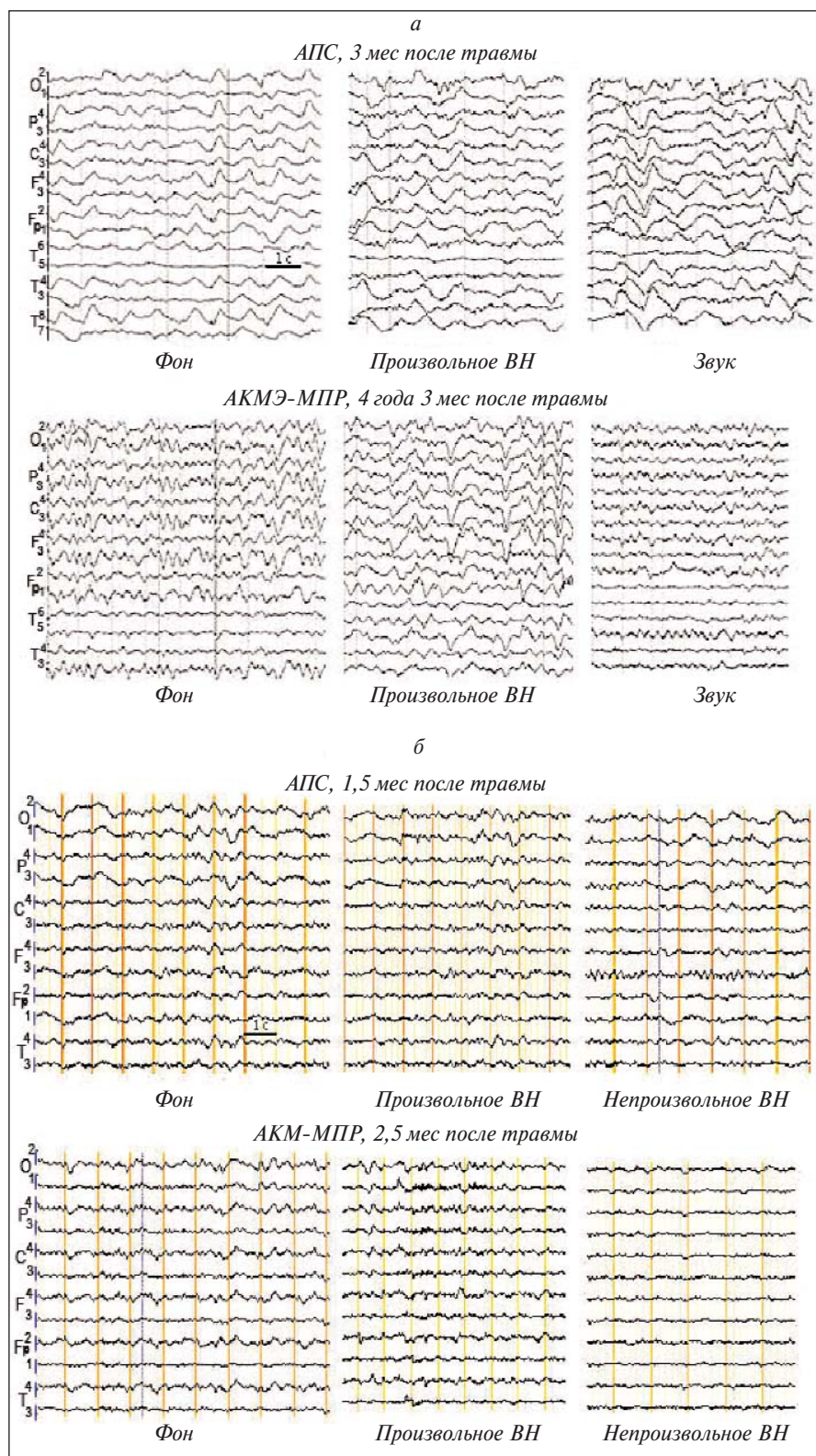


Рис. 2. Индивидуальные примеры реактивных изменений ЭЭГ при активизации ВН у пациентов с посттравматическим угнетением сознания: ХБС (а) и ОБС (б).

Здесь и на рис. 3–4: АПС – апалический синдром (вегетативное состояние); АКМ – акинетический мутизм; АКМЭ – акинетический мутизм с эмоциональными реакциями; МПП – мутизм с пониманием речи

корреляционный анализ формализованных показателей реактивности МпКогЭЭГ по 6 корковым областям (рис. 1, а) с клиническими характеристиками текущего состояния и исхода травматической болезни: по всей выборке наблюдений (47 исследований у 23 пациентов с ТЧМТ и 9 исследований у здоровых; табл. 1), а также в самых ранних стадиях восстановления сознания у пациентов с ПКБС (вегетативное состояние и акинетический мутизм – 31 исследование; табл. 2).

Кроме того, изменения МпКогЭЭГ при активизации ВН сопоставляли с состоянием трактов мозолистого тела (МТ), являющегося анатомической основой межполушарных взаимодействий. У 9 здоровых и 21 пациента с ТЧМТ на 3Т-магнитно-резонансном томографе была выполнена диффузионно-тензорная трактография (ДТ) МТ. При анализе МТ впервые для ТЧМТ использован дифференцированный топографический подход. На сагиттальных срезах изображений МТ выделяли 7 топографических зон: валик, перешеек, заднюю, среднюю и переднюю части ствола (корпуса), колена и клюв [33, 34] (см. рис. 1, б). В каждой зоне вычисляли коэффициент фракционной анизотропии, характеризующий целостность нервных волокон. Топографическое соответствие выделенных зон МТ и вычисления МпКогЭЭГ между симметричными затылочными, теменными, центральными, лобными и височными областями (см. рис. 1, а) позволяли сопоставить показатели ДТ и ЭЭГ.

При вычислении коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между клиническими характеристиками состояния, региональными показателями реактивности ЭЭГ и ДТ МТ проводили формализацию МпКогЭЭГ для каждого региона: 1 – нет достоверных изменений при ВН ни в одном из анализируемых частотных диапазонов; 2 – есть достоверные изменения в одном или нескольких диапазонах независимо от их направленности.

Результаты. Анализ поведенческих проявлений ВН в процессе выхода из ПКБС показал, что патология ВН была существенным компонентом на всех уровнях психопатологической симптоматики, вплоть до пограничных нарушений.

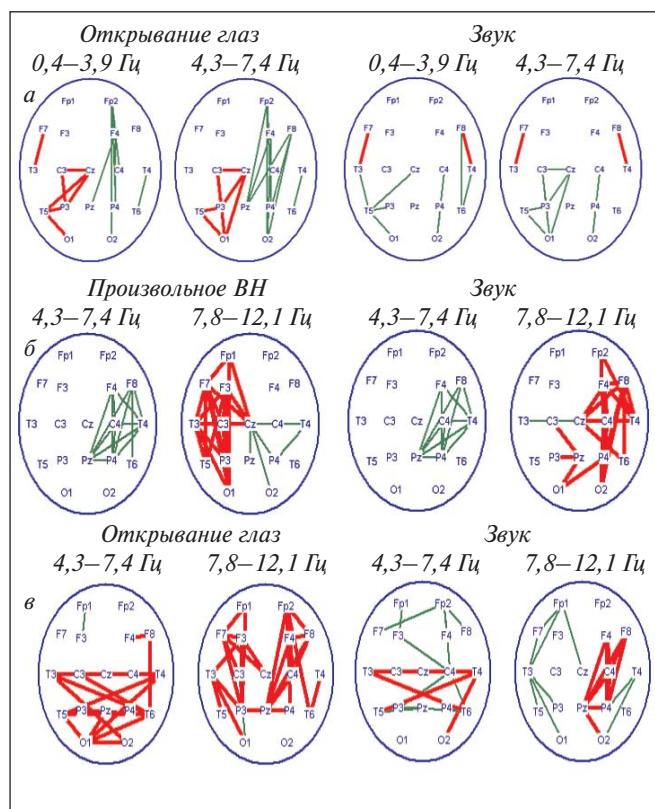


Рис. 3. Характерные варианты изменений КогЭЭГ, связанных с активизацией ВН, у пациентов с ХБС. а — локальная форма: больной Я., через 10 мес после травмы, АКМЭ; б — генерализованная внутриполушарная форма: больной К., через 8 лет после травмы, АКМЭ; в — усиление по задним корковым областям: больной М., через 7 лет после травмы, АКМЭ. Здесь и на рис. 4: КогЭЭГ при реакции: больше (толстые линии), меньше (тонкие линии), чем в фоне ($p < 0,05$)

В коме и вегетативном статусе внешние признаки ВН, как правило, уловить не удавалось или они были неспецифичными (например, общее вздрагивание, замирание, открывание глаз при внезапных звуковых или болевых раздражителях). По мере регресса комы, вегетативного статуса могла появиться относительно направленная реакция на болевые и тактильные стимулы с попыткой локализовать или устранить их, что свидетельствовало о ВН к этим телесным раздражителям.

Более отчетливые признаки ВН при акинетическом мутизме — фиксация взора на объектах и слежение глазами за перемещающимися предметами, лицами, звуками — позволяли судить о распределении ВН и уровне его устойчивости.

При восстановлении дифференцированных реакций (акинетический мутизм с эмоциональными реакциями) ВН уже позволяло больным отличать близких и знакомых людей от незнакомых.

При восстановлении речевого контакта с больным (мутизм с пониманием речи, состояние с отдельными попытками речи) обнаруживалось появление ВН при обращениях, просьбах, инструкциях.

После восстановления речевого контакта с больными, как правило, отмечались состояния спутанности сознания, характеризующиеся вариативными формами патоло-

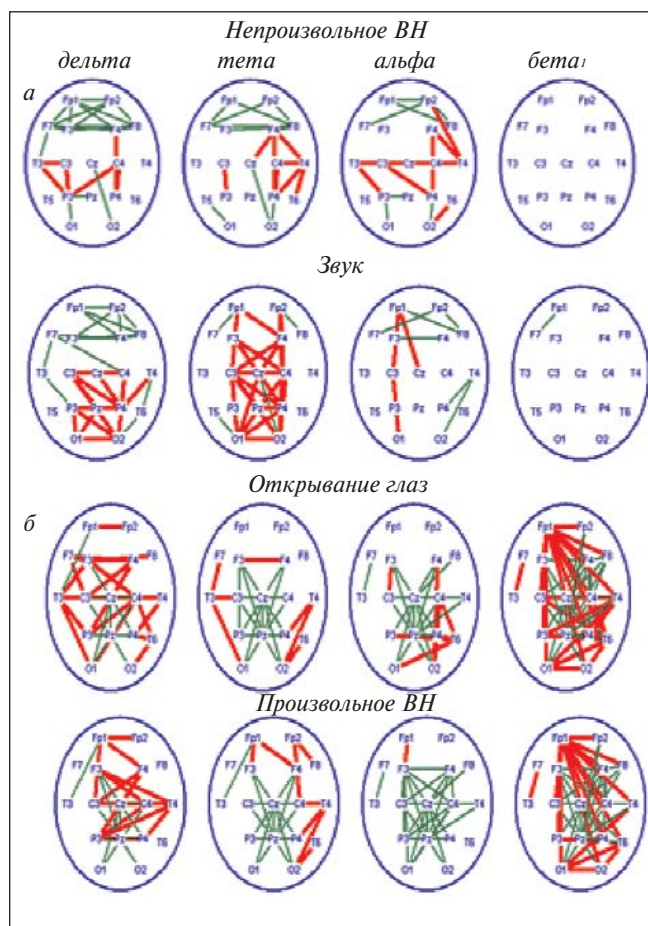


Рис. 4. Изменения КогЭЭГ, связанные с активизацией ВН, у пациентов с ОБС в стадии АКМ. а — больной К. через 7 мес после травмы. Через год — восстановление сознания и психической деятельности до пограничного с нормой уровня; б — больной И. через 3,5 мес после травмы. Через год — восстановление с тяжелой инвалидизацией (слабоумие с дезориентацией)

гии ВН с трудностью сколько-нибудь продолжительного его привлечения или удержания.

Нарушения ВН наблюдались и в случаях достижения «хорошего восстановления» по шкале исходов Глазго, особенно при необходимости действовать в новой нестандартной обстановке.

Динамический анализ фоновой ЭЭГ представлен на рис. 2, а, б. Определялись выраженные отличия от нормы паттерна и структуры КогЭЭГ, специфические черты, касающиеся формы угнетенного сознания, а также направленности развития патологического состояния.

ЭЭГ-реакции, связанные с активизацией ВН, в процессе наблюдения выявлялись практически у всех пациентов с ПКБС. Однако их характер (как в паттерне ЭЭГ, так и в структуре ее когерентности) существенно отличался от нормы, был изменчив по времени и форме, а также динамике при обратимой (ОБС) и хронической (ХБС) формах ПКБС.

При ХБС изменения ЭЭГ, связанные с ВН, были обедненными и стереотипными как при разных видах афферентации, так и во времени. В рисунке ЭЭГ в ответ на используемые стимулы усиливалась патологическая медленная

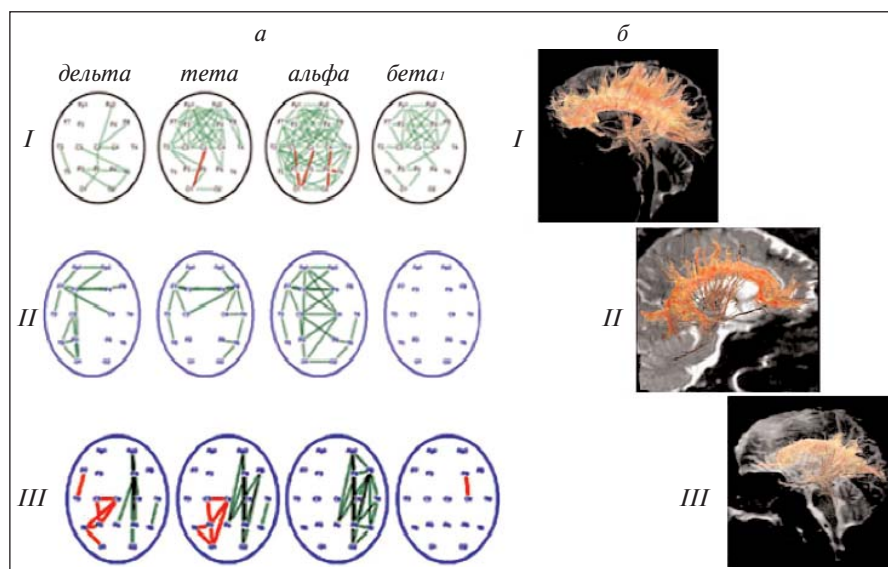


Рис. 5. Сопоставление характерных вариантов изменений МпКогЭЭГ при открывании глаз и состоянии трактов МТ в норме и при посттравматическом угнетении сознания. а — $n=10$; б — здоровый испытуемый. I — норма; II — ОБС (на рис. а и б — индивидуальные наблюдения); III — ХБС (на рис. а и б — индивидуальные наблюдения)¹

или эпилептиформная активность локального либо пароксизмального характера (см. рис. 2, а). Появление в отдельных случаях фрагментарной альфа-активности было обусловлено стволовыми или подкорковыми (гиппокамп) эквивалентными дипольными источниками.

По сравнению со здоровыми у пациентов с ПКБС реактивные изменения КогЭЭГ наблюдались на фоне характерного диффузного снижения в основных частотных диапазонах. Связанные с привлечением ВН изменения КогЭЭГ при ХБС преобладали внутри полушарий при ослаблении (отсутствии) межполушарной реактивности этого показателя, особенно в передних корковых зонах (симметричные центральные, лобные и лобно-полюсные отведения; рис. 3). Они касались главным образом медленной дельта- и особенно тета-активности и зачастую проявлялись в форме усиления связей в этих диапазонах по сравнению с фоном. И при вегетативном состоянии, и при мутизме отмечена модальная неспецифичность изменений КогЭЭГ (т. е. их сходство при разных приемах активизации ВН), что свидетельствовало о наличии лишь самой элементарной и неспецифической формы ВН — ориентировочной реакции.

При ХБС выделено несколько вариантов характерных изменений КогЭЭГ, связанных с активизацией ВН. Один из них, более присущий вегетативному состоянию, характеризовался локальным усилением связей в проекционной зоне активируемого анализатора при незначительной выраженности диффузных изменений КогЭЭГ (см. рис. 3, а). Другой вариант чаще проявлялся при акинетическом мутизме в виде превалирования распространенных изменений когерентности в пределах одного или обоих полушарий при ареактивности МпКогЭЭГ (см. рис. 3, б). Вероятной была реципрокность реагирования полушарий: усиление КогЭЭГ в одном полушарии при снижении ее в другом. Распространенность ЭЭГ-реакций, реализуемых главным образом по

медленным тета-ритмам при малой изменчивости корковой активности (диапазоны альфа и бета), указывало на ослабление корково-корковых и кортико-фугальных связей на фоне доминирования активности подкорковых структур мозга. Подобный тип реактивности КогЭЭГ расценивался как измененная ориентировочная реакция в условиях вертикального стволово-коркового разобщения. У пациентов с разными формами мутизма при активизации ВН отмечен также вариант реактивности с выраженными изменениями симметричных и диагональных (полисинаптических) КогЭЭГ в височно-теменно-затылочной области (см. рис. 3, в).

Для ОБС были характерны большая динамичность и изменчивость связанных с ВН ЭЭГ-реакций и по видам стимуляции, и во времени. В паттерне ЭЭГ в ходе одного исследования могли наблюдаться как реактивное усиление локальных патоло-

гических знаков в зоне наибольшей деструкции, так и появление негрубых признаков срединного раздражения (вспышки тета-ритма). По мере восстановления чаще выявлялись изменения по типу arousal-реакции (см. рис. 2, б).

В структуре КогЭЭГ на фоне восстановления сознания отмечался переход доминирующей реактивности при ВН от тета- к альфа-диапазону. Причем доминирование в генерации альфа-активности перемещалось от стволово-подкорковых источников к лобно-базальным (что указывало на включение в работу мозга отдельных элементов фронтоталамической системы), а также к характерным для нормы затылочным источникам.

Системные перестройки КогЭЭГ при активизации ВН у пациентов с ОБС были также обеднены по сравнению с нормой: число реактивно изменяющихся (чаще усиливающихся) когерентных связей снижено. Однако характерным являлось наличие межполушарной реактивности, включая лобные доли, уже на самых ранних посткоматозных этапах (рис. 4, а, б). Изменения КогЭЭГ в лобных областях при ВН (между симметричными, а также диагональными зонами) отражали, по-видимому, потенциальные возможности фронтоталамического комплекса, включение которого особенно наглядно выражено при произвольном ВН (см. рис. 4, б).

В ранних стадиях восстановления сознания у пациентов с ОБС отмечались латерализованность и стереотипность ЭЭГ-реагирования на стимулы разной модальности: преимущественное усиление КогЭЭГ в левой гемисфере при вегетативном состоянии и в правой при мутизме, что указывало на наличие у них недифференцированного непроизвольного ВН.

У некоторых больных наблюдалось также преобладание изменений КогЭЭГ в затылочных областях при зрительных пробах и в височных областях при предъявлении звука как отражение локального компонента ЭЭГ-реакций. По мере восстановления речи изменения КогЭЭГ при ВН приобретали черты, характерные для здоровых (см. рис. 4).

¹Цветной рисунок представлен на сайте: nnp.ima-press-net

Корреляционный анализ показал значимую сопряженность большинства исследуемых клинических и МпКогЭЭГ-признаков. Во всех наблюдениях она была наиболее выраженной между реактивностью МпКогЭЭГ симметричных теменных и центральных корковых зон и показателями текущего состояния пациентов; между реактивностью МпКогЭЭГ лобных и лобно-полюсных зон и исходом ТЧМТ (см. табл. 1). В ранних стадиях восстановления сознания наблюдалась сопряженность между реактивностью МпКогЭЭГ передних корковых зон (симметричных центральных и лобных) и исходом травмы (см. табл. 2): полная ареактивность МпКогЭЭГ характерна лишь для ХБС в форме вегетативного состояния или акинетического мутизма; при восстановлении до ясного сознания МпКогЭЭГ всегда менялась при активизации ВН. Изменчивость МпКогЭЭГ симметричных височных областей (см. табл. 1) была низкой не только у больных, но и в норме и поэтому представлялась малоинформативной для различения ХБС и ОБС.

При качественных сопоставлениях обнаружено определенное соответствие между характером реактивности МпКогЭЭГ и структурной целостностью МТ как анатомической основы межполушарного взаимодействия (рис. 5): наличие изменений при ВН МпКогЭЭГ лобных корковых областей было сопряжено с относительной сохранностью трактов МТ в этих регионах (норма и ОБС), тогда как ареактивность МпКогЭЭГ – с генерализованным (распространенным) повреждением (редукцией) трактов МТ (ХБС).

Для оценки степени структурной детерминированности исследуемого показателя ЭЭГ был проведен корреляционный анализ региональных характеристик реактивности МпКогЭЭГ при активизации ВН и коэффициента фракционной анизотропии МТ (см. рис. 1, табл. 3). Как следует из данных табл. 3, значения корреляции между этими параметрами весьма вариативны (0,30–0,74). Причем их максимальные величины (0,48–0,74) сопоставимы с клиническими характеристиками и даже превышают таковые. Выявлены зоны МТ, в которых корреляция фракционной анизотропии со всеми показателями реактивности МпКогЭЭГ неспецифично повышена (валик, колено и клюв МТ) или снижена (перешеек и задняя часть корпуса).

Обсуждение. Исходя из представлений о значении ВН как одного из базисных компонентов сознания [35], в настоящей работе были исследованы и впервые описаны клинко-психопатологические проявления активизации ВН у пациентов на всех этапах восстановления психической деятельности (от комы до ясного сознания и дальнейшей позитивной динамики спустя годы после травмы). Показано, что нарушения ВН являются существенным, «осевым расстройством» при ТЧМТ, по степени регресса этих нарушений можно судить о динамике состояния больного и эффективности реабилитации.

Данные ЭЭГ-исследований о наличии практически у всех пациентов с ПКБС изменений, связанных с активизацией ВН (но качественно и количественно различающихся при ОБС и ХБС), дополняют данные клинической нейрофизиологии, базирующиеся главным образом на методике вызванных потенциалов [15, 16], и имеют диагностическое и прогностическое значение. Выявленные ЭЭГ-реакции в виде повторяющегося на разные стимулы усиления патологических феноменов и локального повышения КогЭЭГ по медленным ритмам могут отражать формирование в ЦНС описанных нами ранее [36] патологических очагов с доминантными свойствами, затрудняющих дальнейшее восстановление сознания. Эти результаты нацеливают на решение очень сложной проблемы подавления доминантных очагов [37].

К числу прогностически благоприятных признаков, характерных для ОБС, отнесено наличие связанных с ВН изменений МпКогЭЭГ, включая лобные доли, уже на самых ранних этапах, характеризующихся отсутствием четких внешних проявлений сознания.

Впервые выявлена значимая корреляция между степенью сохранности трактов МТ (прежде всего, клюва, колена и валика) и связанной с ВН реактивностью МпКогЭЭГ, что отражает определенную нежесткую структурную детерминированность последней. В ранее опубликованных исследованиях значимая корреляция степени повреждения МТ обнаруживалась только с такими интегральными показателями, как тяжесть состояния, степень первичного угнетения сознания у пациентов с ТЧМТ и ее исход [38–40]. Структурно-функциональная обусловленность патологии ВН и нарушений меж- и внутриполушарных связей требуют дальнейшего уточнения, возможно, на других клинических моделях (инсульт, гипоксия или опухоль головного мозга).

Таблица 3. Корреляция реактивности МпКогЭЭГ с региональными показателями фракционной анизотропии МТ

Реактив- ность МпКогЭЭГ	FA ₁				FA ₂				FA ₃				FA ₄				FA ₅				FA ₇							
	K _{корр}	p	95% ДИ	K _{корр}	p	95% ДИ	K _{корр}	p	95% ДИ	K _{корр}	p	95% ДИ	K _{корр}	p	95% ДИ	K _{корр}	p	95% ДИ	K _{корр}	p	95% ДИ							
O-O ₁	0,57	0,00	0,27	0,78	0,44	0,02	0,04	0,74	0,30	0,12	-0,13	0,65	0,45	0,01	0,08	0,74	0,55	0,00	0,21	0,78	0,61	0,00	0,29	0,80	0,57	0,00	0,27	0,80
P-P ₁	0,65	0,00	0,38	0,82	0,46	0,02	0,07	0,76	0,40	0,04	0,03	0,71	0,49	0,01	0,17	0,76	0,43	0,02	0,01	0,73	0,56	0,00	0,26	0,80	0,56	0,00	0,27	0,82
C-C ₁	0,43	0,02	0,11	0,69	0,33	0,08	-0,05	0,62	0,37	0,05	0,03	0,66	0,29	0,12	-0,05	0,62	0,16	0,42	-0,21	0,50	0,40	0,03	0,07	0,67	0,37	0,05	0,04	0,67
F-F ₁	0,53	0,00	0,22	0,76	0,30	0,12	-0,10	0,66	0,35	0,07	-0,06	0,70	0,42	0,03	0,05	0,71	0,46	0,01	0,10	0,74	0,66	0,00	0,39	0,83	0,57	0,00	0,27	0,81
Fp-Fp ₁	0,48	0,01	0,10	0,72	0,39	0,04	-0,01	0,73	0,33	0,08	-0,11	0,70	0,34	0,07	-0,12	0,68	0,35	0,06	0,00	0,66	0,48	0,01	0,16	0,72	0,42	0,02	0,09	0,70
T-T ₁	0,67	0,00	0,45	0,82	0,37	0,05	0,02	0,62	0,36	0,06	0,03	0,62	0,57	0,00	0,29	0,79	0,50	0,01	0,20	0,73	0,74	0,00	0,51	0,84	0,72	0,00	0,51	0,84

Наша интерпретация результатов ЭЭГ, базирующаяся на данных литературы об электрографических особенностях зрительного восприятия, формирования функции ВН на разных этапах онтогенеза [24], основывается на сходстве динамики посттравматического восстановления психической деятельности и формирования ее в онтогенезе [41]. Такой взгляд, безусловно, отличается от представлений о сходстве восстановления сознания с процессом пробуждения [42, 16], но представляется более продуктивным в плане диагностики и развития нейрореабилитационных подходов, что подразумевает большее разнообразие компенсаторных нейропластических перестроек головного мозга по сравнению с процессом постепенного пробуждения. Так, в настоящей работе показано, что у пациентов с ХБС преобладают характерные для младенческого возраста ЭЭГ-признаки разновидностей непроизвольного ВН с его преимущественным обеспечением лимбической системой и вероятным вовлечением парие-

тальной коры [9]. У пациентов с ОБС уже на ранних этапах восстановления наряду с ЭЭГ-проявлениями непроизвольного ВН отмечаются и признаки относительной функциональной сохранности фронтоталамической системы, обуславливающей наличие (или постепенное восстановление) произвольного ВН. Значение степени структурно-функционального нарушения этой системы при ПКБС подчеркивается в работах S. Laureys и соавт. [43] и других авторов [44], которые основываются на данных нейровизуализации. Учитывая важную роль сохранности (или восстановления) структурно-функционального межполушарного, а также фронтоталамического взаимодействия для формирования ВН при ПКБС, полученные данные могут способствовать разработке адресной нейротерапии [45].

Поддержано грантами РГНФ (№ 15-36-01038, №15-06-10836), РФФИ № 16-29-08255 (офи-м).

ЛИТЕРАТУРА

1. Потапов АА, Лихтерман ЛБ, Кравчук АД, Рошаль ЛМ. Черепно-мозговая травма: проблемы и перспективы. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. 2009;(2):3-8. [Potapov AA, Likhtherman LB, Kravchuk AD, Roshal' LM. Traumatic brain injury: problems and prospects. *Voprosy neurokhirurgii im. N.N.Burdenko*. 2009;(2):3-8. (In Russ.)].
2. Зайцев ОС, Царенко СВ. Нейрореаниматология. Выход из комы (терапия посткоматозных состояний). Москва: Литасс; 2012. 120 с. [Zaitsev OS, Tsarenko SV. *Neiroleanimatoriya. Vykhod iz komy (terapiya postkomatoznykh sostoyanii)* [The recovery from coma (therapy of postcoma states)]. Moscow: Litass; 2012. 120 p.]
3. Александрова ЕВ, Тенедиева ВД, Потапов АА. Посттравматические бессознательные состояния. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 392 с. [Aleksandrova EV, Tenedieva VD, Potapov AA. *Posttravmaticheskie bessoznatel'nye sostoyaniya* [Post-traumatic unconscious states]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 392 p.]
4. Доброхотова ТА, Потапов АА, Зайцев ОС, Лихтерман ЛБ. Обратимые посткоматозные бессознательные состояния. Социальная и клиническая психиатрия. 1996;(2):26-36. [Dobrokhotova TA, Potapov AA, Zaitsev OS, Likhtherman LB. Postcoma reversible unconscious state. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhia-triya*. 1996;(2):26-36. (In Russ.)].
5. Доброхотова ТА, Шарова ЕВ, Зайцев ОС, Сергиенко ЕА. Психиатрический аспект проблемы адаптации больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, перенесших длительную кому. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. 1992;(1):29-32. [Dobrokhotova TA, Sharova EV, Zaitsev OS, Sergienko EA. The psychiatric aspect of the problem of adaptation of patients with severe traumatic brain injury undergoing prolonged coma. *Voprosy neurokhirurgii im. N.N.Burdenko*. 1992;(1):29-32. (In Russ.)].
6. Monti MM, Coleman MR, Owen AM. Executive functions in the absence of behavior: functional imaging of the minimally conscious state. *Prog Brain Res*. 2009;177:249-60. doi: 10.1016/S0079-6123(09)17717-8.
7. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med*. 2010 Feb 18;362(7):579-89. doi: 10.1056/NEJMoa0905370. Epub 2010 Feb 3.
8. Хомская ЕД. Нейропсихология. Москва: Издательство МГУ; 2002. С. 225-38. [Khomskaya ED. *Neiropsikhologiya* [Neuropsychology]. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 2002. P. 225-38.]
9. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*. 1990;13:25-42.
10. Мачинская РИ. Нейрофизиологические механизмы произвольного внимания (аналитический обзор). Физиология человека. 2003;53(2):133-50. [Machinskaya RI. Neurophysiological mechanisms of voluntary attention (analytical review). *Fiziologiya cheloveka*. 2003;53(2):133-50. (In Russ.)].
11. Rizzolatti G, Riggio L, Dascola I, Umiltà C. Reorienting attention across the horizontal and vertical meridians: evidence in favor of a premotor theory of attention. *Neuropsychologia*. 1987;25(1A):31-40.
12. Братусь БС, редактор. Общая психология. Т. 4. Внимание. Москва: Академия; 2006. С. 248-51. [Bratus' BS, editor. *Obshchaya psikhologiya*. Vol. 4. *Vnimanie* [General psychology. Vol. 4. Attention]. Moscow: Akademiya; 2006. P. 248-51.]
13. Наатанен Р. Внимание и функции мозга. Москва: Издательство Московского университета; 1998. 556 с. [Naatanen P. *Vnimanie i funktsii mozga* [Attention and brain function]. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 1998. 556 p.]
14. Salil HP, Pierre NA. Characterization of N200 and P300: selected studies of the event-related potential. *Int J Med Sci*. 2005;2(4):147-54. Epub 2005 Oct 1.
15. Окнина ЛБ, Шарова ЕВ, Зайцев ОС и др. Длиннолатентные компоненты акустического вызванного потенциала (N100, N200 и P300) в прогнозе восстановления сознания у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. 2011;(3):19-30. [Oknina LB, Sharova EV, Zaitsev O, et al. Long-latency components of acoustic evoked potentials (N100, N200 and P300) to predict recovery of consciousness in patients with severe traumatic brain injury. *Voprosy neurokhirurgii im. N.N.Burdenko*. 2011;(3):19-30. (In Russ.)].
16. Гнездицкий ВВ, Пирадов МА. Нейрофизиология комы и нарушения сознания (анализ и интерпретация клинических наблюдений). Иваново: ПресСто; 2015. 528 с. [Gnezditskii VV, Piradov MA. *Neirofizilogiya komy i narusheniya soznaniya (analiz i interpretatsiya klinicheskikh nablyudenii)* [Neurophysiology of coma and disorders of consciousness (analysis and interpretation of clinical observations)]. Ivanovo: PresSto; 2015. 528 p.]
17. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1949 Nov;1(4):455-73.
18. Соколов ЕН. Нервная модель стимула и ориентировочный рефлекс. Вопросы психологии. 1960;(4):128-37. [Sokolov EN. Nervous model of the stimulus and the estimated reflex. *Voprosy psikhologii*. 1960;(4):128-37. (In Russ.)].
19. Мачинский НО, Мачинская РИ, Труш ВД. Электрофизиологическое исследование функциональной организации мозга человека при направленном внимании. Сообщение 1. Взрослые в норме. Физиология человека. 1990;16(2):5-15. [Machinskii NO, Machinskaya RI, Trush VD. Electrophysiological study of the functional organization of the human brain at the direction of the attention. Message 1. Normal adults. *Fiziologiya cheloveka*. 1990;16(2):5-15. (In Russ.)].
20. Данилова НН, Астафьев СВ. Внимание человека как специфическая связь ритмов ЭЭГ с волновыми модуляторами сердечного ритма. Журнал высшей нервной деятельности. 2000;50(5):791-803. [Danilova NN, Astaf'ev SV. The attention of the person as a

- specific relationship of EEG rhythms with wave modulators of the cardiac rhythm. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti*. 2000;50(5):791-803. (In Russ.).
21. Knyazeva MG, Fornari E, Vtuli R, et al. Imaging of a synchronous neuronal assembly in the human visual brain. *Neuroimage*. 2006 Jan 15;29(2):593-604. Epub 2005 Sep 22.
22. Строганова ТА, Посикера ИН, Писаревский МВ, Цетлин ММ. Тета-ритм ЭЭГ при эндогенном внимании у доношенных и недоношенных детей в возрасте 5 месяцев жизни. *Физиология человека*. 2006;32(5):24-35. [Stroganova TA, Posikera IN, Pisarevskii MV, Tsetlin MM. Theta EEG rhythm in endogenous attention in full-term and preterm infants at age 5 months. *Fiziologiya cheloveka*. 2006;32(5):24-35. (In Russ.).]
23. Fourcher JR, Otzenberg H, Gounot D. Where arousal meets attention: a simultaneous fMRI and EEG recording study. *Neuroimage*. 2004 Jun;22(2):688-97.
24. Фарбер ДА, Бетелева ТГ. Формирование системы зрительного восприятия в онтогенезе. *Физиология человека*. 2005;31(5):26-36. [Farber DA, Beteleva TG. Formation of system of visual perception in ontogenesis. *Fiziologiya cheloveka*. 2005;31(5):26-36. (In Russ.).]
25. Шарова ЕВ, Болдырева ГН, Куликов МА и др. ЭЭГ-корреляты состояний зрительного и слухового внимания у здоровых испытуемых. *Физиология человека*. 2009;35(1):5-14. [Sharova EV, Boldyreva GN, Kulikov MA, et al. EEG correlates of visual and auditory attention states in healthy subjects. *Fiziologiya cheloveka*. 2009;35(1):5-14. (In Russ.).]
26. Болдырева ГН, Шарова ЕВ, Добронравова ИС. Роль регуляторных структур в формировании ЭЭГ человека. *Физиология человека*. 2000;26(5):19-34. [Boldyreva GN, Sharova EV, Dobronravova IS. The role of regulatory structures in the formation of human EEG. *Fiziologiya cheloveka*. 2000;26(5):19-34. (In Russ.).]
27. Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974 Jul 13;2(7872):81-4.
28. Доброхотова ТА, Гриндель ОМ, Брагина НН и др. Восстановление сознания после длительной комы у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1985;85(5):720-6. [Dobrokhotova TA, Grindel' OM, Bragina NN, et al. Recovery of consciousness after prolonged coma in patients with severe traumatic brain injury. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1985;85(5):720-6. (In Russ.).]
29. Зайцев ОС. Восстановление психической деятельности после длительной комы у больных с черепно-мозговой травмой. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 1993. 24 с. [Zaitsev OS. Recovery of mental activity after prolonged coma in patients with traumatic brain injury. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 1993. 24 p.]
30. Jennet B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage: A practical scale. *Lancet*. 1975 Mar 1;1(7905):480-4.
31. Коптелов ЮМ, Гнездицкий ВВ. Анализ «скальповых потенциальных полей» и трехмерная локализация источников эпилептической активности мозга человека. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1989;89(6):11-8. [Koptelov YuM, Gnezditskii VV. Analysis of «scalp potential fields» and three-dimensional localization of sources of epileptic activity of the human brain. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1989;89(6):11-8. (In Russ.).]
32. Воронов ВГ, Шекутьев ГА, Гриндель ОМ. Пакет программ для статистического сравнения записей ЭЭГ. Клинические нейронауки: нейрофизиология, неврология, нейрохирургия. Материалы международной конференции. Июнь 2003. Гурзуф; 2003. С. 22-4. [Voronov VG, Shchekut'ev GA, Grindel' OM. A software package for statistical comparison of EEG traces. *Clinical neuroscience: neurophysiology, neurology, neurosurgery. Proceedings of the international conference*. June 2003. Gurzuf; 2003. P. 22-4.]
33. Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. *Brain*. 1989 Jun;112(Pt 3):799-835.
34. Ткаченко ЛА, Тороннова НО, Красношечкова ЕИ и др. Сравнительное МРТ-морфометрическое исследование мозолистого тела мозга доношенных и недоношенных детей раннего грудного возраста. *Физиология человека*. 2014;40(1):36-42. [Tkachenko LA, Toronova NO, Krasnoshchekova EI, et al. Comparative MRI-morphometric investigation of the corpus callosum of the brain of full-term and preterm infants in early infancy. *Fiziologiya cheloveka*. 2014;40(1):36-42. (In Russ.).]
35. Вундт В. Сознание и внимание. В кн.: Леонтьев АН, Пузырей АА, Романов ВЯ, редакторы. *Хрестоматия по вниманию*. Москва: Издательство Московского университета; 1976. С. 8-25. [Vundt V. Consciousness and attention. In: Leont'ev AN, Puzirei AA, Romanov VYa, editors. *Khrestomatiya po vnimaniyu* [Anthology of attention]. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 1976. P. 8-25.]
36. Шарова ЕВ. Электрографические корреляты реакций мозга на афферентные стимулы при посткоматозных бессознательных состояниях у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Физиология человека*. 2005;31(3):5-15. [Sharova EV. An electrographic correlates of brain reactions to afferent stimuli in postcoma unconscious states in patients with severe traumatic brain injury. *Fiziologiya cheloveka*. 2005;31(3):5-15. (In Russ.).]
37. Нарышкин АГ, Горелик АЛ, Скоромец ТА и др. О возможностях частичного восстановления интегративной деятельности мозга у больных в вегетативном состоянии. *Физиология человека*. 2014;40(5):69-79. [Naryshkin AG, Gorelik AL, Skoromets T, et al. About the possibilities of partial recovery of integrative brain activity in patients in vegetative state. *Fiziologiya cheloveka*. 2014;40(5):69-79. (In Russ.).]
38. Захарова НЕ, Потапов АА., Корниенко ВН и др. Оценка состояния проводящих путей головного мозга при диффузных аксональных повреждениях с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2010;(2):3-9. [Zakharova NE, Potapov AA., Kornienko VN, et al. Assessment pathways in the brain diffuse axonal injury using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2010;(2):3-9. (In Russ.).]
39. Potapov AA, Zakharova NE, Kornienko VN, et al. The neuroanatomical foundation for traumatic coma: clinical and magnetic resonance correlates. NN Burdenko. *J Neurosurg*. 2014;(1):4-12.
40. Zakharova N, Kornienko V, Potapov A, Pronin I. Neuroimaging of traumatic brain injury. London: Springer; 2014. 159 p.
41. Мяги МА. Длительные бессознательные состояния. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Тарту; 1969. 25 с. [Myagi MA. Long-lasting unconscious state. Autoref. diss. cand. med. sci. Tartu; 1969. 25 s.]
42. Laureus S, Tononi G. The Neurology of Consciousness. London: Elsevier; 2009. 423 p.
43. Laureys S, Faymonville ME, Luxen A, et al. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet*. 2000;355(9217):1790-1.
44. Lutkenhoff ES, Chiang J, Tshibanda L, et al. Thalamic and extrathalamic mechanisms of consciousness after severe brain injury. *Ann Neurol*. 2015 Jul;78(1):68-76. doi: 10.1002/ana.24423. Epub 2015 May 4.
45. Копачка ММ, Шарова ЕВ, Трошина ЕМ и др. Асимметрия длиннолатентных компонентов слухового вызванного потенциала на фоне РТМС у здоровых испытуемых и пациентов с посттравматическим угнетением сознания. *Асимметрия*. 2015;9(2):18-29. [Kopachka MM, Sharova EV, Troshina EM, et al. Asymmetry of long-latency components of auditory evoked potential on a background RTMs in healthy subjects and patients with post-traumatic depression of consciousness. *Asimmetriya*. 2015;9(2):18-29. (In Russ.).]

Поступила 17.07.2016

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.

Этенко Д.А.¹, Громова О.А.², Субботин А.В.¹, Семенов В.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия
¹650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; ²153012, Иваново, Шереметевский проспект, 8

Комплексная терапия очаговой формы смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции

Очаговая форма смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции (СКЭБИ) характеризуется поражением нервной системы с развитием стойких неврологических нарушений и возможным летальным исходом. Единые подходы к лечению СКЭБИ в настоящее время не разработаны. Очевидно, что адекватное лечение смешанной инфекции требует комплексного подхода и одновременного воздействия на клещевой энцефалит и клещевой боррелиоз. Перспективным представляется лечение, направленное на иммунокоррекцию с введением иммуноглобулина человека нормального, содержащего широкий спектр антител и оказывающего иммуномодулирующее действие.

Цель исследования — оценка эффективности комплексной (этиотропной и патогенетической) терапии очаговой формы СКЭБИ с использованием иммуноглобулина человека нормального.

Пациенты и методы. Проанализированы результаты лечения 57 случаев СКЭБИ с поражением нервной системы, зарегистрированных в Кемеровской области с 2000 по 2014 г.

Результаты и обсуждение. Показано, что применение иммуноглобулина человека нормального в схеме лечения острого периода очаговой формы СКЭБИ позволяет значительно снизить частоту развития остаточного неврологического дефицита. Предполагается, что применение иммуноглобулина человека нормального позволяет повысить эффективность лечения очаговой формы СКЭБИ. Представлено также клиническое наблюдение пациента со СКЭБИ, демонстрирующее эффективность комплексной терапии этого заболевания.

Ключевые слова: клещевой энцефалит; клещевой боррелиоз; смешанная клещевая энцефалит-боррелиозная инфекция; лечение.

Контакты: Данил Андреевич Этенко; neurokemsma@yandex.ru

Для ссылки: Этенко ДА, Громова ОА, Субботин АВ, Семенов ВА. Комплексная терапия очаговой формы смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):26–30.

Combination therapy for the focal form of mixed tick-borne encephalitis-Borrelia infection

Etenko D.A.¹, Gromova O.A.², Subbotin A.V.¹, Semenov V.A.¹

¹Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; ²Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia

¹22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029; ²8, Sheremetevsky Prospect, Ivanovo 153012

The focal form of mixed tick-borne encephalitis-Borrelia infection (MTBEBI) is characterized by a nervous system lesion with the development of permanent neurological disorders and a possible fatal outcome. Uniform approaches to treating MTBEBI have not been currently elaborated. Obviously, adequate treatment of the mixed infection requires a comprehensive approach and simultaneous action on tick-borne encephalitis and tick-borne borreliosis. Its promising treatment is immunocorrection with normal human immunoglobulin that contains a wide spectrum of antibodies and exerts an immunomodulatory effect.

Objective: to evaluate the efficiency of combination (etiotropic and pathogenetic) therapy with normal human immunoglobulin for the focal form of MTBEBI.

Patients and methods. The results of the treatment were analyzed in 57 patients with MTBEBI with a nervous system lesion, who had been notified in the Kemerovo Region in 2000 to 2014.

Results and discussion. It was shown that the use of normal human immunoglobulin in a treatment regimen for the focal form of MTBEBI could considerably reduce the incidence of residual neurological deficit. The administration of normal human immunoglobulin was assumed to improve the efficiency of treatment for the focal form of MTBEBI.

The paper also describes a clinical case of a patient with MTBEBI, which demonstrates the efficiency of combination therapy for this disease.

Keywords: tick-borne encephalitis; tick-borne borreliosis; mixed tick-borne encephalitis-Borrelia infection; treatment.

Contact: Danil Andreevich Etenko; neurokemsma@yandex.ru

For reference: Etenko DA, Gromova OA, Subbotin AV, Semenov VA. Combination therapy for the focal form of mixed tick-borne encephalitis-Borrelia infection. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(3):26–30.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-26-30>

Клещевой энцефалит (КЭ) и клещевой боррелиоз (КБ) являются широко распространенными нейроинфек-

циями, характеризующимися возможными тяжелыми поражениями нервной системы [1]. Большинство природных

очагов КЭ и КБ в Российской Федерации являются сопряженными. Общность переносчиков и единый трансмиссивный механизм передачи возбудителей определяют возможность одновременного инфицирования человека и развития смешанной инфекции КЭ и КБ [1–5].

В настоящее время накоплен ряд наблюдений, свидетельствующих о наличии особенностей взаимодействия возбудителей КЭ и КБ при смешанной инфекции [6–9]. При этом особое внимание привлекает очаговая форма смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции (СКЭБИ), характеризующаяся поражением нервной системы с развитием стойких неврологических нарушений и возможным летальным исходом [10–13].

Актуальным является определение объема оказания медицинской помощи при этой инфекции. Терапия острого периода клещевых инфекционных заболеваний при моноинфицировании осуществляется по устоявшимся схемам, базирующимся на нормативных документах и практических рекомендациях. Так, в лечении КБ основными направлениями являются антибактериальная и дезинтоксикационная терапия. Традиционное лечение КЭ включает наряду с применением иммуноглобулина человека против КЭ дезинтоксикационную и дегидратационную терапию, антигистаминные и противосудорожные препараты, рибонуклеазу, глюкокортикоиды [14–16]. Также известно, что использование иммуноглобулина человека нормального при лечении тяжелых форм КЭ позволяет значительно снизить риск летального исхода, сократить период угнетения сознания и ускорить санацию цереброспинальной жидкости [16].

Единые подходы к лечению СКЭБИ в настоящее время не разработаны. Очевидно, что адекватное лечение смешанной инфекции требует комплексного подхода и одновременного воздействия на КЭ и КБ. Поиск эффективных схем фармакотерапии СКЭБИ — актуальная клиническая проблема. Перспективным представляется лечение, направленное на иммунокоррекцию с введением иммуноглобулина человека нормального, содержащего широкий спектр антител и оказывающего иммуномодулирующее действие.

Цель исследования — оценка эффективности комплексной (этиотропной и патогенетической) терапии очаговой формы СКЭБИ с использованием иммуноглобулина человека нормального.

Пациенты и методы. Проведен анализ 57 случаев СКЭБИ с поражением нервной системы, зарегистрированных в Кемеровской области с 2000 по 2014 г. Среди пациентов было 39 (68,4±6,16%) мужчин и 18 (31,6±6,16%) женщин в возрасте от 16 лет до 81 года (средний возраст 45,6±2,3 года). Диагноз СКЭБИ установлен на основании клинических данных и подтвержден выявлением специфических антител к КЭ и КБ в диагностических титрах методом иммуноферментного анализа.

Всем больным проводили следующее лечение. Вводили иммуноглобулин человека против КЭ с титром антител 1:80 в дозе 0,1 мл/кг массы тела 2 раза в сутки, курсом 5–6 дней. С первого дня терапии назначали парентерально антибиотики группы бета-лактамов (цефтриаксон 2 г внутривенно 2 раза в день в течение 10–14 дней). Проводили необходимую симптоматическую и патогенетическую терапию (дезинтоксикационную, дегидратационную, противосудорожную), которая полностью соответствовала традиционным схемам лечения клещевых нейроинфекций.

У 33 пациентов на 3–5-й день лечения наблюдалась положительная динамика в виде стабилизации состояния, постепенного регресса неврологического дефицита (1-я группа). Поражение ЦНС было у 16 (48,5%) из этих больных, поражение периферической нервной системы (ПНС) — у 5 (15,2%), одновременное поражение ЦНС и ПНС — у 12 (36,3%).

Во 2-ю группу включено 24 пациента, у которых к 5-му дню терапии улучшения состояния не наблюдалось, нарастали симптомы поражения нервной системы. В этой группе поражение ЦНС отмечено у 13 (54,2%) пациентов, одновременное поражение ЦНС и ПНС — у 11 (45,8%). Всем этим больным в связи с недостаточной эффективностью традиционной терапии дополнительно был назначен иммуноглобулин человека нормальный в дозе 50 мл/сут внутривенно, курсом 3–5 дней.

Значимых различий по демографическим и эпидемиологическим показателям (давность укуса клеща, длительность инкубационного периода, проведение вакцинации и первичной серопротекции) между группами не установлено.

Результаты лечения в группах оценивали по наличию остаточного неврологического дефицита. Для объективизации проявлений остаточного неврологического дефицита использовали шкалу оценки мышечной силы (British Medical Research Council, BMRC), шкалу оценки координаторных нарушений (Brief Ataxia Rating Scale, BARS), шкалу количественной оценки нарушений функций лицевого нерва House-Brackmann (House-Brackmann Facial Nerve Grading Scale).

Эффективность лечения больных в группах определяли при неврологическом осмотре на 30–40-й день болезни по наличию остаточного неврологического дефицита: двигательных нарушений (снижение силы мышц конечностей и шеи до ≤4 баллов по шкале BMRC), симптомов поражения ствола головного мозга (нарушения глотания и/или глазодвигательные расстройства), периферического пареза мимической мускулатуры (≥II степень нарушений по шкале House-Brackmann), атаксического синдрома (клинически значимые расстройства координации по шкале BARS).

Статистическая обработка проводилась с использованием методов описательной и непараметрической статистики. Статистическую значимость выявленных различий определяли с использованием критериев Манна-Уитни (U), 2-двустороннего точного теста Фишера (F).

Результаты и обсуждение. Для оценки эффективности лечения в двух группах проведено сравнение частоты и продолжительности симптомов поражения нервной системы и исходов заболевания.

Установлено, что у пациентов обеих групп в остром периоде заболевания наблюдался выраженный инфекционно-токсический синдром с лихорадкой до фебрильных цифр. Состояние всех пациентов расценивалось как тяжелое или крайне тяжелое. В обеих группах в структуре очагового поражения ЦНС преобладала энцефалитическая форма заболевания (54,5 и 62,5% соответственно), энцефалополлиомиелитическая форма наблюдалась почти у каждого 3-го больного (30,3 и 29,2% соответственно). Полиомиелитическая форма заболевания имела место у 2 пациентов 2-й группы (табл. 1). Значимых различий в частоте развития симптомов поражения ПНС между 1-й и 2-й группами не выявлено (51,5 и 45,8%).

Таблица 1. Структура очаговых поражений нервной системы

Показатель	1-я группа (n=33)		2-я группа (n=24)	
	абс.	%	абс.	%
Поражение ЦНС:				
энцефалитическая форма	18	54,5±8,67	15	62,5±10,09
полиомиелитическая форма	0	0	2	8,3±5,75
энцефалополлиомиелитическая форма	10	30,3±7,99	7	29,2±9,48
Поражение ПНС, в том числе черепных нервов	17	51,5±8,69	11	45,8±10,39

Таблица 2. Клинические проявления поражения нервной системы

Клинические проявления	1-я группа (n=33)		2-я группа (n=24)	
	абс.	%	абс.	%
Нарушения сознания	7	21,2±7,11	9	37,5±10,09
Нарушения дыхания	1	3,0±2,97	4	16,7±7,78
Судорожный синдром	5	15,2±6,25	6	25,0±9,03
Парезы мышц конечностей, шеи	25	75,8±7,46	20	83,3±7,78
Поражение ствола головного мозга:				
бульбарный синдром	5	15,2±6,25	4	16,7±7,78
глазодвигательные нарушения	3	9,1±5,01	2	8,3±5,75
всего	8	24,2±7,46	6	25,0±9,03
Атаксический синдром	8	24,2±7,46	7	29,2±9,48
Гиперкинетический синдром	2	6,1±4,17	3	12,5±6,90
Нарушение функции тазовых органов	2	6,1±4,17	2	8,3±5,75
Менингеальный синдром	27	81,8±6,72	21	87,5±6,90
Поражение лицевого нерва	10	30,3±7,99	5	20,8±8,46
Мононевропатия	3	9,1±5,01	1	4,2±4,18
Полиневропатия	1	3,0±2,97	2	8,3±5,75
Радикулопатия	3	9,1±5,01	3	12,5±6,90

Таблица 3. Сроки лечения больных 1-й и 2-й групп

Лечение	1-я группа (n=33)		2-я группа (n=24)	
	абс.	%	абс.	%
Антибиотикотерапия	33	100	24	100
Продолжительность терапии, сут	11,6±0,89		12,6±0,90	
Иммуноглобулин человека против КЭ	33	100	24	100
Продолжительность терапии, сут	5,33±0,32		5,21±0,37	
Дезинтоксикационная терапия	33	100	24	100
Продолжительность терапии, сут	10,2±0,91		11,5±0,83	
Иммуноглобулин человека нормальный	0	0*	24	100*
Продолжительность терапии, сут	0		3,2±0,66	

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: * — значимые различия ($p < 0,05$).

Результаты сравнения частоты проявлений поражения нервной системы представлены в табл. 2.

У больных 2-й группы наблюдалась тенденция к более тяжелому течению заболевания в виде большей частоты и длительности нарушений сознания, частоты развития судорожного синдрома, дыхательных и двигательных наруше-

ний, что и послужило основанием для назначения им дополнительно к проводимому лечению иммуноглобулина человека нормального. Это являлось существенным отличием в лечении пациентов данной группы (табл. 3).

При оценке результатов лечения установлено, что выздоровление без остаточного неврологического дефицита наблюдалось в 20 случаях — у 8 (24,2%) больных в 1-й группе и у 12 (50,0%) во 2-й.

У больных 1-й группы отмечалась несколько меньшая длительность нарушений сознания, стволового и атаксического синдромов, двигательных нарушений и мимического пареза. Нарушения дыхания продолжительностью менее 1 сут наблюдались в 1 случае.

У больных 2-й группы длительность симптомов поражения нервной системы была больше. Средняя продолжительность дыхательных нарушений, требующих респираторной поддержки, составила 13,3±5,68 сут. Продолжительность менингеального синдрома значительно превосходила данный показатель в 1-й группе. Это подтверждает более тяжелое течение заболевания у больных 2-й группы. Однако при оценке результатов лечения установлено, что выздоровление с полным восстановлением функций нервной системы во 2-й группе наблюдалось значительно чаще (табл. 4).

Последствия заболевания в виде неврологического дефицита в 1-й группе наблюдались у 75,8% больных. У 17 пациентов выявлен изолированный двигательный дефицит, у 1 в сочетании с атаксическим синдромом. Стволовой синдром имелся у 1 пациента, атаксический синдром — у 3 и парез мимических мышц — также у 3.

У пациентов 2-й группы, в схему лечения которых был включен иммуноглобулин человека нормальный, остаточный дефицит отмечался значительно реже (50,0%; $p = 0,0442$) и был представлен парезами мышц конечностей и/или шеи у 12 больных, в 2 случаях сочетавшихся с периферическим парезом мимической мускулатуры и в 1 случае — со стволовым синдромом

(табл. 5). Таким образом, у больных 2-й группы с большей тяжестью клинических проявлений острого периода заболевания отмечены значительно лучшие результаты лечения.

Лучшие результаты обусловлены применением комплексного подхода с использованием иммуноглобулина человека нормального в дополнение к традиционной схеме

лечения. Согласно фармакологическим характеристикам, иммуноглобулин человека нормальный содержит большое количество антител различной специфичности, а также обладает неспецифической активностью, проявляющейся в повышении резистентности организма и нейтрализации инфекционных токсинов, что, вероятно, и обеспечило повышение эффективности лечения у больных 2-й группы.

Таким образом, комплексное лечение острого периода очаговой формы СКЭБИ с применением иммуноглобулина человека нормального на фоне использования иммуноглобулина человека против КЭ, антибактериальной и патогенетической терапии позволяет снизить частоту развития остаточного неврологического дефицита на 25,8%.

Клиническое наблюдение

Пациент Е., 28 лет, поступил в клинику на 3-й день заболевания с диагнозом: КЭ, менингоэнцефалитическая форма (подозрение на СКЭБИ). Инкубационный период — 21 день. Заболевание началось с гипертермии до 40,1°C, головной боли, двоения в глазах, слабости в нижних конечностях, шаткости. При осмотре выявлены глазодвигательные нарушения, интенционный тремор при выполнении координаторных тестов, менингеальные симптомы. На фоне лечения, включавшего антибактериальную (цефтриаксон) и дезинтоксикационную (реамберин) терапию, введение иммуноглобулина человека против КЭ с титром антител 1:80 в дозе 0,1 мл/кг массы тела 2 раза в сутки, на 6-й день заболевания на фоне продолжающейся гипертермии развилось угнетение сознания (сопор), появились тикоидный гиперкинез мимической мускулатуры, правосторонний гемипарез до 4,0 баллов. В цереброспинальной жидкости выявлен лимфоцитарный плеоцитоз (132 клетки в 1 мкл).

Ввиду ухудшения состояния пациента по решению врачебной комиссии схема лечения была дополнена внутривенным введением иммуноглобулина человека нормального в дозе

Таблица 4. Результаты лечения у пациентов 1-й и 2-й групп

Показатель	1-я группа (n=33)	2-я группа (n=24)
Полное восстановление функций нервной системы, %	24,2±7,46*	50,0±10,43*
Длительность нарушений сознания, сут	2,1±0,70	5,4±1,43
Длительность стволового синдрома, сут	7,8±2,15	12,0±3,03
Длительность двигательных нарушений, сут	7,2±1,20	11,9±1,96
Длительность атаксического синдрома, сут	8,7±1,45	11,4±2,52
Длительность парезов мимической мускулатуры, сут	9,2±3,34	10,3±2,91
Длительность менингеального синдрома, сут	11,1±1,29*	19,1±1,82*

Таблица 5. Структура остаточного неврологического дефицита у больных 1-й и 2-й групп

Показатель	1-я группа (n=33)		2-я группа (n=24)	
	абс.	%	абс.	%
Остаточный неврологический дефицит, в том числе:	25	75,8±7,46*	12	50,0±10,43*
двигательные нарушения	18	54,5±8,67	12	50,0±10,43
стволовой синдром	1	3,0±2,97	1	4,2±4,18
парез мимической мускулатуры	3	9,1±5,01	2	8,3±5,75
атаксический синдром	4	12,1±5,68	0	0

2,5 г/сут, курсом 3 дня. В течение суток после начала применения препарата у пациента нормализовалась температура тела, регрессировали угнетение сознания и гиперкинетический синдром. Серологическое подтверждение диагноза СКЭБИ получено на 14-й день болезни (выявлены специфические антитела класса IgM к вирусу КЭ и боррелиям). В дальнейшем состояние пациента улучшалось: менингеальный синдром и глазодвигательные нарушения регрессировали на 17-й день заболевания, двигательный дефицит и атаксический синдром — к 20-му дню. Больной выписан на 32-й день с выздоровлением без неврологических нарушений.

Полученные результаты свидетельствуют о возрастании эффективности терапии СКЭБИ при дополнении лечебных мероприятий введением иммуноглобулина человека нормального, применение которого позволяет значительно снизить частоту остаточного неврологического дефицита у больных с очаговой формой заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Иерусалимский АП. Клещевые инфекции в начале XXI века. Неврологический журнал. 2009;(3):16–21. [Jerusalimskii AP. Tick-borne infections early in the XXIst century. *Neurologicheskii zhurnal*. 2009;(3):16–21. (In Russ.)].
- Коренберг ЭИ. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в лесной зоне, и стратегия их профилактики: изменение приоритетов. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013;(5):7–17. [Korenberg EI. Infections transmitted by ticks in the forest area and the strategy of prevention: changing of priorities. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2013;(5):7–17. (In Russ.)].
- Субботин АВ, Семенов ВА, Этенко ДА. Проблема современных смешанных нейроинфекций, передающихся иксодовыми клещами. Архив внутренней медицины. 2012;(2):35–9. [Subbotin AV, Semenov VA, Etenko DA. The problem of contemporary mixed neuroinfections transmitted by ticks. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2012;(2):35–9. (In Russ.)].
- Bröker M. Following a tick bite: double infections by tick-borne encephalitis virus and the spirochete *Borrelia* and other potential multiple infections. *Zoonoses and Public Health*. 2012;59(3):176–80. doi:10.1111/j.1863-2378.2011.01435.x
- Zöldi V, Juhasz A, Nagy C, et al. Tick-Borne Encephalitis and Lyme Disease in Hungary: The Epidemiological Situation Between 1998 and 2008. *Vector-Borne and Zoonotic Dis*. 2013;13(4):256–65. doi:10.1089/vbz.2011.0905
- Попонникова ТВ, Вахрамеева ТН, Бедарева ТЮ, Галиева ГЮ. Цитокиновый профиль в остром периоде клещевых нейроинфекций у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(5):9–12. [Poponnikova TV, Vakhrameeva TN, Bedareva TYu, Galieva GYu. The cytokine pro-

- file in the acute period of tick-borne neuroinfections in children. *Zhurnal nevrologii i psikhii im. S.S.Korsakova*. 2010;110(5):9-12. (In Russ.).
7. Субботин А, Семенов В, Соколов В, Этенко Д. Основные клинические проявления смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции у взрослых. *Врач*. 2011;(13):62-5. [Subbotin A, Semenov V, Sokolov V, Etenko D. Major clinical manifestations of mixed tick-borne encephalitis-borrelia infection in adults. *Vrach*. 2011;(13):62-5. (In Russ.).]
8. Krzyczmanik D, Rybacki M, Wittczak T, et al. Coexistence of two occupational infectious diseases in one patient – borreliosis and tick-borne encephalitis – a case report. *Med Pr*. 2011;62(3):339-44.
9. Удинцева ИН, Жукова НГ, Чечина ОЕ и др. Клинико-иммунологическая характеристика больных клещевым энцефалитом в острый период в Томской области. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011;10(2):44-9. [Udintseva IN, Zhukova NG, Chechina OE, et al. Clinical immunological characteristic of patients with tick-borne encephalitis during the sharp period in Tomsk Region. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2011;10(2):44-9. (In Russ.).]
10. Этенко ДА, Гамов ОГ, Субботин АВ, Семенов ВА. Клинические аспекты трансо-зической коморбидности клещевых нейроинфекций (клещевой энцефалит, боррелиоз). *Архив внутренней медицины*. 2013;(2):41-5. [Etenko DA, Gamov OG, Subbotin AV, Semenov VA. Clinical aspects of transnosological comorbidity of tick-borne neuroinfections (tick-borne encephalitis, borreliosis). *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2013;(2):41-5. (In Russ.).]
11. Волкова ЛИ, Ковтун ОП, Терещук МА. Клинические особенности хронического клещевого энцефалита и эпилепсии Кожевникова на Среднем Урале. *Русский журнал детской неврологии*. 2011;6(2):3-10. [Volkova LI, Kovtun OP, Tereschuk MA. Clinical characteristics of chronic tickborne encephalitis and Kozhevnikov's epilepsy partialis continua in the Middle Urals. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2011;6(2):3-10. (In Russ.).]
12. Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, et al. Concomitant infection with tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi* sensu lato in patients with acute meningitis or meningoencephalitis. *Infection*. 1998 May-Jun; 26(3):160-4.
13. Oksi J, Viljanen MK, Kalimo H, et al. Fatal encephalitis caused by concomitant infection with tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi*. *Clin Infect Dis*. 1993;16(3):392-6. doi:10.1093/clind/16.3.392
14. Воробьева НН, Главатских ИА, Мышки-на ОК, Рысинская ТК. Стандарты диагно-стики и лечения больных клещевым энце-фалитом и иксодовыми клещевыми борре-лиозами. *Русский медицинский журнал*. 2000;(4):22-4. [Vorob'eva NN, Glavatskikh IA, Myshkina OK, Rysinskaya TK. Standards of diagnostics and treatment of patients with Ixodes tick-borne encephalitis and tick-borne borreliosis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2000;(4):22-4. (In Russ.).]
15. Гайворонская АГ, Галицкая МГ, Намазо-ва-Баранова ЛС. Этиология, клинические проявления, лечение и профилактика кле-щевой энцефалита. *Педиатрическая фар-макология*. 2013;10(2):34-9. [Gaivoronskaya AG, Galitskaya MG, Namazova-Baranova LS. Etiology, clinical manifestations, treatment and prevention of tick-borne encephalitis. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2013;10(2): 34-9. (In Russ.).]
16. Семенов ВА, Торшин ИЮ, Громова ОА и др. Рандомизированное исследование пре-паратов иммуноглобулина при лечении кле-щевой энцефалита с крайне тяжелым тече-нием заболевания. *Земский врач*. 2012;(1):15-7. [Semenov VA, Torshin IYu, Gromova OA, et al. Randomized research of preparations immunoglobulin at treatment Flavivirus Infection with the heaviest current of disease. *Zemskii vrach*. 2012;(1):15-7. (In Russ.).]

Поступила 30.05.2016

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

Юрченко Ю.Н.¹, Юрченко А.Н.¹, Смагина И.В.²¹ГАОУЗ «Брянская областная больница №1», Брянск, Россия; ²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия¹241033, Брянск, просп. Станке-Димитрова, 86; ²656038, Алтайский край, Барнаул, просп. Ленина, 40

Эпидемиология рассеянного склероза в Брянской области

Цель исследования — изучение клинико-эпидемиологических особенностей рассеянного склероза (РС) в Брянской области.

Пациенты и методы. Проанализирована информация о 180 (31,0%) из 590 пациентов с РС, зарегистрированных в Брянской области, с достоверным диагнозом РС по критериям МакДональда 2005 г. Все пациенты наблюдаются в кабинете демиелинизирующих заболеваний на базе неврологического отделения Брянской областной больницы №1.

Для оценки тяжести клинического состояния и степени инвалидизации использовали шкалу инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Скорость прогрессирования РС рассчитывали по отношению показателей EDSS на момент обследования к длительности болезни.

Результаты. Показано, что Брянская область относится к зоне среднего риска развития РС: распространенность заболевания — 48,1 случая на 100 тыс., заболеваемость по отдельным районам области — от 5,0 до 211,4 на 100 тыс. Выявлено увеличение распространенности РС в Брянской области за последние 7 лет примерно в 1,2 раза.

Средний возраст больных РС в Брянской области — 39,9±10,1 года, около 70% больных находятся в возрасте 29–49 лет. Средний возраст дебюта РС — 28,0±9,1 года. Ранний дебют РС (до 18 лет) зарегистрирован у 20 (11,1%) пациентов, поздний (после 45 лет) — у 7 (3,9%). Преобладает многоочаговый дебют. В качестве первого симптома при моноочаговом дебюте чаще встречаются чувствительные, двигательные нарушения и оптический неврит.

Длительность РС в среднем составляет 11,0±5,5 года (от 1 до 32 лет). Продолжительность первой ремиссии в среднем достигает 33,1±26,1 мес (0–144 мес), второй — 19,2±17,7 мес (0–132 мес). Средний показатель по шкале EDSS — 3,3±2,4 балла (0–9,0 балла). Скорость прогрессирования РС в среднем по области составляет 0,38±0,28 баллов в год. Около 60% пациентов имеют инвалидность I, II, III групп. Чаще наблюдается ремиттирующий тип течения РС (69,4% случаев), вторично-прогрессирующее течение отмечено у 28,9% больных, первично-прогрессирующее — примерно у 2%.

Заключение. Результаты работы могут быть полезны при планировании медико-социальной помощи больным РС на отдельных территориях Брянской области.

Ключевые слова: рассеянный склероз; эпидемиология; Брянская область.

Контакты: Юлия Николаевна Юрченко; lichenko@list.ru

Для ссылки: Юрченко ЮН, Юрченко АН, Смагина ИВ. Эпидемиология рассеянного склероза в Брянской области. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):31–33.

Epidemiology of multiple sclerosis in the Bryansk Region

Yurchenko Yu.N.¹, Yurchenko A.N.¹, Smagina I.V.²¹Bryansk Regional Hospital One, Bryansk, Russia;²Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia¹86, Stanke-Dimitrov Prosp., Bryansk 241033; ²40, Lenin Prosp., Barnaul, Altai Territory 656038

Objective: to study the clinical and epidemiological features of multiple sclerosis (MS) in the Bryansk Region.

Patients and methods. Information about 180 (31.0%) of 590 MS patients registered in the Bryansk Region with a valid diagnosis of MS according to the 2005 McDonald criteria was analyzed. All the patients are followed up at the Demyelinating Disease Office, Neurology Department, Bryansk Regional Hospital One.

The Expanded Disability Status Scale (EDSS) was used to evaluate the severity of the disease and the degree of disability. The rate of MS progression was calculated from the ratio of EDSS scores at the time of examination to disease duration.

Results. The Bryansk Region is shown to belong to a moderate MS risk area: the prevalence of the disease is 48.1 cases per 100,000; its incidence in the individual districts of the region is 5.0 to 211.4 cases per 100,000. There has been an approximately 1.2-fold increase in the prevalence of MS in the past 7 years.

The mean age of MS patients in the Bryansk Region is 39.9±10.1 years; about 70% of the patients are in the age range of 29–49 years. The mean age at the onset of MS is 28.0±9.1 years. Early-onset MS before the age of 18 years is recorded in 20 (11.1%) patients; late-onset MS (after the age of 45 years) is in 7 (3.9%). There is a preponderance of its multifocal onset. Sensitive and motor disorders and optic neuritis more frequently occur as the first symptom at monofocal onset.

The duration of MS averages 11.0±5.5 years (1 to 32 years). The mean duration of the first remission is as long as 33.1±26.1 (0–144) months and that of the second one is 19.2±17.7 (0–132) months. The mean EDSS score was 3.3±2.4 (0–9.0). The rate of MS progression in the region averages 0.38±0.28 per year. About 60% of the patients have Groups I, II, and III disability. Remitting MS is more common (69.4% of cases), its secondary and primary progressive course is noted in 28.9% and in nearly 2% of the patients, respectively.

Conclusion. *The findings may be useful in planning sociomedical care for patients with MS in some areas of the Bryansk Region.*

Keywords: *multiple sclerosis; epidemiology; Bryansk Region.*

Contact: *Yulia Nikolaevna Yurchenko; lichenko@list.ru*

For reference: *Yurchenko YuN, Yurchenko AN, Smagina IV. Epidemiology of multiple sclerosis in the Bryansk Region. Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(3):31–33.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-31-33>

Рассеянный склероз (РС) — одно из наиболее распространенных после черепно-мозговой травмы органических заболеваний ЦНС среди лиц молодого возраста [1, 2]. В последнее время в мире наблюдается тенденция к увеличению частоты РС. Это связано с использованием современных нейровизуализирующих методов исследования, позволяющих с большей точностью диагностировать РС, а также с увеличением продолжительности жизни больных, обусловленной улучшением лечения, реабилитации и социальной помощи. Кроме того, отмечается и истинный рост заболеваемости РС. В среднем она увеличивается с 2,0–2,2 до 3,4 случая на 100 тыс. населения в год [3, 4]. В России насчитывается около 500 тыс. больных РС, в большинстве регионов распространенность РС находится на среднем и высоком уровне. РС чаще регистрируется в центральных областях, несколько реже — в Сибири и на Дальнем Востоке [4, 5].

В последние годы в связи с увеличением количества больных РС наблюдается интенсификация исследований, посвященных эпидемиологии заболевания. Это объясняется также изменением диагностических критериев РС. На смену критериям Позера [6] в 2001 г. пришли критерии МакДональда [7], которые были пересмотрены в 2005 г. [8], а затем в 2010 г. [9]. Изменения, внесенные в критерии, способствуют более ранней диагностике РС.

Цель исследования — изучение клинко-эпидемиологических особенностей РС в Брянской области.

Пациенты и методы. Брянская область расположена в Центральной России, к юго-западу от Москвы, на границе с Украиной и Белоруссией. По данным на 2016 г., численность населения области составляет 1 225 799 человек. По состоянию на 01.01.2012 г. в области насчитывается 289 муниципальных образований, в том числе 27 муниципальных районов, 6 городских округов, 30 городских поселений, 226 сельских поселений.

На 01.01.2016 г. в Брянской области зарегистрировано 590 пациентов с РС. Проанализирована информация о 180 пациентах (31,0% всех больных РС в Брянской области) с достоверным диагнозом РС по критериям МакДональда 2005 г. [8]. Все пациенты — жители Брянской области, наблюдаются в кабинете демиелинизирующих заболеваний на базе неврологического отделения Брянской областной больницы №1.

Для оценки тяжести клинического состояния и степени инвалидизации использовали общепринятую шкалу инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) [10]. Скорость прогрессирования РС рассчитывали по отношению показателей EDSS на момент обследования к длительности болезни [11].

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики. Статистический анализ данных выполнен в программах R language 2.11.1 и Statistica 6.0. Результаты представлены в виде выборочного среднего (M) с указанием среднеквадратичного отклонения (SD) или 95%

доверительного интервала (ДИ). Для всех использованных статистических критериев принят критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. На 01.01.2016 г. распространенность РС в Брянской области составила 48,1 на 100 тыс. Таким образом, Брянская область относится к зоне среднего риска развития РС. При этом распространенность РС по отдельным районам области колеблется от 5,0 до 211,4 на 100 тыс. населения.

С момента последнего исследования, проведенного в Брянской области в 2009 г. под руководством врача-невролога И.В. Худяковой, отмечается увеличение распространенности РС примерно в 1,2 раза (40,6 и 48,1 на 100 тыс. населения в 2009 и 2015 гг. соответственно) [12]. Можно полагать, что данные изменения обусловлены не только улучшением качества диагностики и увеличением продолжительности жизни больных РС, но и истинным повышением заболеваемости.

Средний возраст больных РС в Брянской области — 39,9±10,1 года. Около 70% больных находятся в возрасте 29–49 лет. Средний возраст дебюта РС составляет 28,0±9,1 года. Дебют заболевания у женщин приходится на возраст 28,3±9,1 года, у мужчин этот возраст несколько меньше — 27,4±9,0 года. Ранний дебют РС (до 18 лет) зарегистрирован у 20 пациентов (11,1% от общего числа больных). Частота этой формы РС, по разным данным, составляет от 10 до 40% [11, 13]. Поздний дебют заболевания (после 45 лет) выявлен у 7 (3,9%) пациентов.

В популяции больных РС в Брянской области преобладает многоочаговый дебют (61,1%) независимо от возраста начала заболевания. При моноочаговом дебюте в качестве первого симптома чаще встречаются чувствительные нарушения (28,6%), далее следуют двигательные нарушения и оптический неврит (21,4 и 20,0% соответственно).

Длительность РС в исследуемой группе в среднем составляет 11,0±5,5 года (от 1 до 32 лет), у женщин — 11,3±5,5 года, у мужчин — 10,3±5,2 года.

Продолжительность первой ремиссии в среднем достигает 33,1±26,1 мес (0–144 мес), второй — 19,2±17,7 мес (0–132 мес).

При анализе степени выраженности неврологического дефицита у больных РС средний показатель по шкале EDSS равнялся 3,3±2,4 балла (0–9,0 балла), у женщин — 3,2±2,3 (0–9,0 балла), а у мужчин — 3,3±2,5 (0–8,5 балла).

В 17% случаев отмечена «мягкая» форма РС, при которой через 10 лет после дебюта инвалидность по шкале EDSS составляет не более 2 баллов. У 3,3% пациентов выявлена «злокачественная» форма РС — в этом случае менее чем за 3–5 лет инвалидизация достигает 5–6 баллов по EDSS [13].

Скорость прогрессирования РС в среднем по области составляет — 0,38±0,28 баллов в год. Около 60% пациентов имеют инвалидность I, II, III групп (соответственно 15,1, 35,8 и 49,1%).

Выявлены все типы течения РС, чаще других — ремиттирующий (69,4% случаев), вторично-прогрессирующее течение отмечено у 28,9% больных. Значительно реже (около 2% больных) наблюдается первично-прогрессирующий тип течения.

По данным литературы, до 5% случаев РС носят семейный характер и чаще встречаются у женщин [14]. В Брянской области зарегистрировано 7 (3,9%) случаев семейного РС, наблюдается передача болезни как по вертикали (мать — дочь), так и по горизонтали (брат, сестра).

Заключение. Таким образом, проведенное клинико-эпидемиологическое исследование показало, что Брянская область относится к зоне среднего риска развития РС (распространенность заболевания — 48,1 случая на 100 тыс. населения), за последние 7 лет выявлено увеличение этого пока-

зателя в 1,2 раза. В популяции больных РС в Брянской области преобладает многоочаговый дебют. А в качестве первого симптома при моноочаговом дебюте чаще встречаются чувствительные, двигательные нарушения и оптический неврит.

Полученные результаты указывают на необходимость дальнейших клинико-эпидемиологических исследований РС в Брянской области, которые позволят уточнить региональные особенности факторов риска развития этого заболевания. Результаты работы могут быть полезны при планировании медико-социальной помощи больным РС на отдельных территориях Брянской области, оценке потребности в современных дорогостоящих методах диагностики и лечения РС, организации мероприятий по профилактике РС в группах с высоким риском развития заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Бойко АН, Завалишин ИА. Эпидемиологическое исследование рассеянного склероза. Методические рекомендации МЗ РФ №2003/82. 2003. 80 с. [Gusev EI, Boiko AN, Zavalishin IA. Epidemiological study of multiple sclerosis. *Methodical recommendations of MH RF* No. 2003/82. 2003. 80 p.]
2. Завалишин ИА, Пирадов МА, Бойко АН и др. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Москва: Здоровье человека; 2014. 592 с. [Zavalishin IA, Piradov MA, Boiko AN, et al. *Autoimmunnye zabolevaniya v nevrologii* [Autoimmune diseases in neurology]. Moscow: Zdorov'e cheloveka; 2014. 592 p.]
3. Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol*. 2006 Jun;19(3):248-54.
4. Смагина ИВ, Игнатова ЮН, Ельчанинова СА, Федянин АС. Распространенность и факторы риска рассеянного склероза в популяции Алтайского края. Бюллетень сибирской медицины. 2011;(2):39-42. [Smagina IV, Ignatova YuN, El'chaninova SA, Fedyanin AS. Prevalence and risk factors of multiple sclerosis in the population of the Altai territory. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2011;(2):39-42. (In Russ.)].
5. Кичерова ОА, Рейхерт ЛИ, Быченко СМ. Рассеянный склероз. Тюмень: Сити-пресс; 2007. 152 с. [Kicherova OA, Reikher LI, Bychenko SM. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Tyumen': Siti-press; 2007. 152 p.]
6. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983 Mar;13(3):227-31.
7. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended Diagnostic criteria for Multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of Multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Jul;50(1):121-7.
8. Polman CH, Reingold SC, Edan C, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald Criteria». *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840-6.
9. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366.
10. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52.
11. Малкова НА, Иерусалимский АП. Рассеянный склероз. Новосибирск: Новосибирский медицинский университет; 2006. 198 с. [Malkova NA, Ierusalimskii AP. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Novosibirsk: Novosibirskii meditsinskii universitet; 2006. 198 p.]
12. Худякова ИВ, Грибова НП. Клинико-эпидемиологические и биорадикальные аспекты рассеянного склероза города Брянска. Нейроиммунология. 2009;7(1):24. [Khudyakova IV, Gribova NP. Clinical, epidemiological and bioradical aspects of multiple sclerosis in the city of Bryansk. *Neuroimmunologiya*. 2009;7(1):24. (In Russ.)].
13. Гусев ЕИ, Демина ТЛ, Бойко АН. Рассеянный склероз. Москва: Медицина; 1997. 463 с. [Gusev EI, Demina TL, Boiko AN. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Moscow: Meditsina; 1997. 463 p.]
14. Lauer K, Finharber W. Descriptive and analytical epidemiological data on multiple sclerosis from a long term study in Southern Hesse, Germany. *Multiple Sclerosis in Europe: Epidemiological Update*. 1994. P. 14-27.

Поступила 03.05.2016.

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.

Кичук И.В.^{1,2}, Петрова Е.А.^{1,2}, Митрофанов А.А.³, Соловьева Н.В.⁴, Вильянов В.Б.⁵

¹Кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии и ²Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Научно-производственная фирма «Нейрометрикс», Москва, Россия; ⁴Научный центр персонализированной психиатрии, Москва, Россия; ⁵Научно-диагностический центр клинической психиатрии, Москва, Россия

^{1,2}117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³115522, Москва, Каширское шоссе, 34; ⁴119180, Москва, ул. Большая Полянка, 7/10, стр. 3; ⁵127566, Москва, Алтуфьевское шоссе, 48, корп. 1

Изменения показателей электроэнцефалограммы и концентрации серотонина при депрессивных и тревожных расстройствах

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) — важный инструмент исследования функции головного мозга. ЭЭГ позволяет оценить текущее функциональное состояние головного мозга с хорошим временным разрешением, выявить метаболические и ионные нарушения, которые могут не определяться при магнитно-резонансной томографии.

Цель исследования — анализ связи некоторых нейрофизиологических и биохимических показателей с помощью аппаратно-программного комплекса для топографического картирования электрической активности мозга «Нейро-КМ».

Пациенты и методы. Обследовано 75 пациентов с депрессией, 101 с тревожными расстройствами и 86 лиц контрольной группы. Оценивали изменения спектральных показателей ЭЭГ, а также показателей когерентности в группах депрессии и тревожных расстройств по сравнению с контрольной группой. Проводили корреляционный анализ показателей ЭЭГ и концентрации серотонина в крови.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у пациентов с депрессией и тревожными расстройствами по сравнению с контролем наблюдались сходные изменения спектральных характеристик ЭЭГ в бета-диапазоне. При когерентном анализе в бета-диапазоне отмечались противоположно направленные изменения в группах пациентов с депрессией и тревожными расстройствами по сравнению с контрольной группой: снижение внутри- и межполушарной когерентности при депрессии и усиление ее при тревожных расстройствах ($p < 0,001$). В тета- и альфа-диапазонах выявлены однонаправленные изменения межполушарной когерентности по сравнению с таковыми в группе контроля: снижение интеграции в альфа-диапазоне и усиление в тета- и дельта-диапазонах в группах депрессии и тревожных расстройств ($p < 0,05$) и разнонаправленные изменения внутриполушарной когерентности: снижение в группе депрессии и усиление в группе тревожных расстройств ($p < 0,05$).

При корреляционном анализе показателей ЭЭГ и концентрации серотонина в тромбоцитах крови наблюдались противоположные корреляционные зависимости концентрации серотонина и процентной мощности ЭЭГ в тета- и бета-диапазонах. При увеличении концентрации серотонина у пациентов с депрессией на ЭЭГ отмечалось преобладание паттерна синхронизации, а у пациентов с тревожными расстройствами, напротив, — паттерна десинхронизации.

Заключение. Особенности ЭЭГ в группах пациентов с депрессией и тревожными расстройствами могут указывать на нарушения метаболизма серотонина и эффективность терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина.

Ключевые слова: электроэнцефалограмма; когерентность; бета-диапазон; концентрация серотонина; депрессия; тревожные расстройства; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Контакты: Ирина Викторовна Кичук; mail2irina@mail.ru

Для ссылки: Кичук ИВ, Петрова ЕА, Митрофанов АА и др. Изменения показателей электроэнцефалограммы и концентрации серотонина при депрессивных и тревожных расстройствах. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):34–38.

Changes in EEG indices and serotonin concentrations in depression and anxiety disorders

Kichuk I.V.^{1,2}, Petrova E.A.^{1,2}, Mitrofanov A.A.³, Solovyeva N.V.⁴, Vilyanov V.B.⁵

¹Department of Fundamental and Clinical Neurology and Neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Research Institute for Cerebrovascular Diseases and Stroke, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Neurometrix Research and Production Firm, Mental Health Research Center, Moscow, Russia; ⁴Research Center for Personalized Psychiatry, Moscow, Russia; ⁵Research and Diagnostic Center for Clinical Psychiatry, Moscow, Russia

^{1,2}1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ³34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ⁴7/10, Bolshaya Polyanka St, Build. 3, Moscow 119180; ⁵48, Altufyevskoe Shosse, Build. 1, Moscow 127566

Electroencephalogram (EEG) is an important tool to study brain function. EEG can evaluate the current functional state of the brain with high temporal resolution and identify metabolic and ion disorders that cannot be detected by magnetic resonance imaging.

Objective: to analyze the relationship between some neurophysiological and biochemical parameters with a Neuro-KM hardware-software complex for the topographic mapping of brain electrical activity.

Patients and methods. 75 patients with depression, 101 with anxiety disorders (AD), and 86 control individuals were examined. EEG spectrum and coherence changes were estimated in the depression and AD groups versus the control group. Correlation analysis of EEG indices and blood serotonin concentrations was carried out.

Results and discussion. The patients with depression and those with AD as compared to the controls were observed to have similar EEG spectral changes in the beta band.

Coherence analysis in the beta-band showed that both disease groups versus the control group had oppositely directed changes: a reduction in intra- and interhemispheric coherence for depression and its increase for AD ($p < 0.001$). That in the theta and alpha bands revealed that both disease groups had unidirectional interhemispheric coherence changes: a decrease in integration in the alpha band and its increase in the theta and delta bands in the depression and AD groups ($p < 0.05$) and multidirectional changes in intrahemispheric coherence: its reduction in the depression group and an increase in the AD group ($p < 0.05$).

Correlation analysis of EEG parameters and platelet serotonin concentrations showed opposite correlations of serotonin concentrations and EEG percentage power in the theta and beta bands. When there were higher serotonin concentrations in the patients with depression, EEG demonstrated a preponderance of a synchronization pattern; when these were in the patients with AD, there was a predominance of a desynchronization pattern.

Conclusion. The specific features of EEG in the depression and AD groups may indicate serotonin metabolic disorders and the efficiency of therapy with selective serotonin reuptake inhibitors.

Keywords: electroencephalogram; coherence; beta band; serotonin concentration; depression; anxiety disorders; selective serotonin reuptake inhibitors.

Contact: Irina Viktorovna Kichuk; mail2irina@mail.ru

For reference: Kichuk IV, Petrova EA, Mitrofanov AA, et al. Changes in EEG indices and serotonin concentrations in depression and anxiety disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(3):34–38.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-34-38>

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) — важный инструмент исследования функции головного мозга. ЭЭГ позволяет оценить текущее функциональное состояние головного мозга с хорошим временным разрешением, чувствительна к метаболическим и ионным нарушениям, которые могут не выявляться при магнитно-резонансной томографии.

Результаты многочисленных мультидисциплинарных исследований указывают на то, что в основе эндогенных психических расстройств лежат нарушения синаптической передачи. Согласно моноаминовой гипотезе, нейрохимической основой депрессивных состояний является дефицит (истощение) норадреналина и серотонина [1].

Некоторые нейромедиаторные системы имеют достаточно определенную пространственную топографию в коре больших полушарий. Например, серотонинергические проекции направляются преимущественно в теменно-затылочные зоны коры, дофаминергические — в лобно-височные, норадренергические проекции широко распространены, практически диффузны. Это затрудняет косвенный анализ нейрохимических нарушений с помощью электрофизиологических и нейровизуализирующих методов.

Актуальным представляется поиск показателей, отражающих функциональное состояние нейромедиаторных систем мозга и характер ответа мозга на внешние факторы, что позволит выбрать адекватную медикаментозную коррекцию при патологии.

Показателям ЭЭГ, характеризующим изменение активности многих нейрохимических систем мозга, посвящено большое количество публикаций [2–5]. Несмотря на это, сохраняется необходимость в оценке участия нейромедиаторных систем в формировании частотного состава ЭЭГ и особенностей функционирования этих систем при тревожных и депрессивных расстройствах.

В рамках единого методического подхода не проводилось сравнительного исследования, посвященного вовлечению медиаторных систем мозга в формирование частотного состава ЭЭГ при тревожных расстройствах и депрессии, что существенно ограничивает возможности анализа нейрохимических механизмов функционирования мозга и назначения антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

В большинстве работ, в которых изучали показатели ЭЭГ при депрессии, отмечается тенденция к десинхронизации (активации), увеличению индекса бета-активности, чаще справа [6–8]. Некоторые авторы наблюдали тенденцию к синхронизации (гипоактивации) ЭЭГ в левом полушарии мозга [9, 10].

Во многих публикациях, касавшихся оценки ЭЭГ у пациентов с тревожными расстройствами, также отмечена тенденция к десинхронизации: увеличение мощности бета-ритма и снижение относительной представленности альфа-диапазона. В целом изменения спектральных параметров при тревожных расстройствах и депрессии сходны (тенденция к десинхронизации ЭЭГ), что отмечено в большинстве работ [8, 11–17].

Цель настоящего исследования — оценить связь некоторых нейрофизиологических и биохимических показателей с помощью аппаратно-программного комплекса для топографического картирования электрической активности мозга «Нейро-КМ».

Пациенты и методы. Проведено сопоставление показателей ЭЭГ и концентрации серотонина в крови у пациентов с депрессией, тревожными расстройствами и лиц без психических расстройств (контрольная группа). Группу депрессии составили 75 пациентов (эндогенные депрессии по МКБ-10: F31, F32, F33; 50 женщин и 25 мужчин, средний

возраст $38,2 \pm 12$ лет), 28 из них проведены биохимические исследования. В группу тревожных расстройств (МКБ-10: F40, F41, F42) включен 101 пациент (64 женщины и 37 мужчин, средний возраст $40,0 \pm 16$ лет), 35 из них проведены биохимические исследования. Все пациенты впервые обратились к врачу и не получали специфического лечения. В контрольную группу вошло 86 обследованных (42 женщины и 44 мужчины, средний возраст — $37,9 \pm 13$ лет).

При статистической обработке данных в необходимых случаях учитывали множественность сравнений [9], с этой целью применяли поправку Бонферрони. Однако поправка Бонферрони дает слишком строгий уровень значимости, который зачастую «отбрасывает» полезные результаты. Для решения проблемы множественных сравнений использовали метод разделения исходной выборки (или исходных выборок) на две выборки равного объема случайным образом, когда во внимание принимаются только те результаты анализа, которые статистически значимы для двух разделенных выборок [18]. Нами был изменен подход: различия считали значимыми, если они имели место во всех трех случаях, т. е. при анализе как исходных данных, так и разделенных выборок, при этом уровень значимости в разделенных выборках может быть и выше, чем при анализе исходных данных. Например, если уровень значимости различий для исходных данных принимается равным 0,05, то для разделенных выборок он может быть и 0,1.

Результаты и обсуждение. *Сравнение спектральных показателей ЭЭГ у пациентов с депрессией и тревожными расстройствами и в группе контроля.*

В группе пациентов с депрессией ($n=75$) по сравнению с группой контроля отмечалось увеличение индекса бета₁-активности (15–20 Гц) в лобно-центральных (преимущественно) и теменных отведениях ($p<0,05$; сравнение с применением коррекции с разделением на две выборки).

В группе пациентов с тревожными расстройствами ($n=101$) наблюдалось увеличение индекса бета₁-ритма (14–20 Гц) в лобно-центральных отделах и теменных отведениях ($p<0,05$; сравнение с применением коррекции с разделением на две выборки) по сравнению с группой контроля.

Таким образом, и в группе с тревожными расстройствами, и в группе с депрессией выявлены сходные изменения спектральных характеристик ЭЭГ в бета-частотном диапазоне по сравнению с группой контроля. У пациентов с депрессией различия отмечались преимущественно в передних отделах, а у пациентов с тревожными расстройствами — как в передних, так и в теменных отделах.

В литературе также описано увеличение бета-активности на ЭЭГ у пациентов с депрессией и тревожными расстройствами [8, 11, 12, 15–17, 19–22].

Сравнение показателей когерентности у пациентов с депрессией и тревожными расстройствами и в группе контроля. В группе депрессии выявлено снижение внутриполушарной интеграции биоэлектрических процессов в тета-диапазоне (4–8 Гц) в правых височных отделах и в бета₁-диапазоне (13–17 и 20–22 Гц) в задневисочных отделах (с коррекцией разделения на две выборки) по сравнению с контрольной группой. В группе тревожных расстройств, напротив, наблюдалось увеличение внутриполушарной интеграции биоэлектрических процессов в тета- и бета₁-диапазонах (5–6 и 13–20 Гц соответственно) в переднецентральных отделах

(с коррекцией разделения на две выборки) по сравнению с контрольной группой.

При оценке межполушарной когерентности в группе депрессии различий с контрольной группой в бета-диапазоне с применением коррекции не получено. В группе тревожных расстройств отмечалось усиление межполушарной интеграции в бета₁- и бета₂-диапазонах (16–18 и 25–28 Гц) преимущественно на длинных межэлектродных расстояниях (с применением коррекции с разделением на две выборки).

Тем не менее без применения коррекции у пациентов с тревожными расстройствами и депрессией выявлены однонаправленные изменения по сравнению с контрольной группой в тета- и альфа-диапазонах (соответственно усиление и снижение) и разнонаправленные изменения в бета-диапазоне: усиление межполушарной интеграции при тревожных расстройствах и ее снижение при депрессии.

Таким образом, по данным когерентного анализа в группах пациентов с тревожными расстройствами и депрессией в бета-частотном диапазоне отмечались противоположно направленные изменения по отношению к контрольной группе: снижение внутри- и межполушарной когерентности в группе депрессии и усиление ее в группе тревожных расстройств ($p<0,001$, с применением коррекции разделения на две выборки).

В отличие от группы контроля в группах депрессии и тревожных расстройств выявлены однонаправленные изменения межполушарной интеграции в тета- и альфа-диапазонах: снижение в альфа-диапазоне и усиление в медленном диапазоне ($p<0,05$) и разнонаправленные нарушения внутриполушарной интеграции: снижение ее в группе депрессии и усиление в группе тревожных расстройств ($p<0,05$ с применением коррекции разделения на две выборки).

Представленные в литературе данные об изменениях когерентности на ЭЭГ неоднозначны. Одни авторы отмечают сходные изменения при тревожных расстройствах и депрессии: увеличение внутриполушарной и уменьшение межполушарной интеграции биоэлектрических процессов. Другие авторы наблюдали у пациентов с тревожными расстройствами уменьшение внутриполушарной интеграции в медленном диапазоне и усиление ее в быстром частотном диапазоне [16, 17, 23].

Корреляционный анализ показателей ЭЭГ и концентрации серотонина в крови. При корреляционном анализе отмечались противоположно направленные взаимосвязи показателей серотонина и индексов ритмов преимущественно в тета- и бета-диапазонах в передних отделах правого полушария в группах пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами.

В группе депрессии выявлена положительная корреляция концентрации серотонина с индексом тета-ритма и отрицательная — с индексом бета-ритма (т. е. при повышении концентрации серотонина у пациентов с депрессией с большей вероятностью отмечался паттерн синхронизации на ЭЭГ).

В группе с тревожными расстройствами, наоборот, зафиксирована отрицательная корреляция с индексом тета-ритма и положительная — с индексом бета-ритма (паттерн десинхронизации; $p<0,01$ с применением коррекции разделения на две выборки).

У пациентов с депрессией по мере увеличения концентрации серотонина отмечалось уменьшение процентной мощности бета-ритма (20–23 Гц и 28–29 Гц) в переднецент-

ральных отделах справа ($p < 0,05$ с применением коррекции разделения на две выборки). У пациентов с тревожными расстройствами, напротив, повышение уровня серотонина сопровождалось увеличением бета-активности в левых переднецентральных (17–18 Гц) и правых задневисочных (18–20 Гц) отделах ($p < 0,01$ с применением коррекции разделения на две выборки).

При анализе корреляционных связей концентрации серотонина и уровня внутриполушарной интеграции биоэлектрической активности выявлено, что в группе депрессии отмечалась положительная корреляционная связь концентрации серотонина и внутриполушарной интеграции активности в бета-диапазоне в правых лобно-височных отделах на коротких межэлектродных расстояниях и отрицательная — в тета-диапазоне слева ($p < 0,05$ с применением коррекции разделения на две выборки). Для межполушарной интеграции достоверной зависимости не получено.

У пациентов с тревожными расстройствами не выявлено значимых корреляционных взаимоотношений внутриполушарной когерентности и концентрации серотонина, при этом отмечалась отрицательная корреляция с уровнем межполушарной интеграции в бета-диапазоне в передних отделах ($p < 0,01$ с применением коррекции разделения на две выборки).

Без применения коррекции при увеличении концентрации серотонина прослеживались тенденция к нарастанию внутриполушарной интеграции в тета- и бета-диапазонах у пациентов с депрессией и, напротив, ее уменьшение у пациентов с тревожными расстройствами.

При анализе межполушарной интеграции также отмечались противоположные корреляционные соотношения в тета- и бета-диапазонах в группах тревожных расстройств и депрессии. Для пациентов с тревожными расстройствами было характерно уменьшение межполушарной интеграции в тета-диапазоне в передних отделах, увеличение межполушарной интеграции в бета-диапазоне (преимущественно на длинных переднезадних межэлектродных расстояниях). У пациентов с депрессиями отмечались увеличение межполушарной интеграции в тета-диапазоне в передних отделах и уменьшение межполушарной интеграции в бета-диапазоне (преимущественно на длинных переднезадних межэлектродных расстояниях).

Таким образом, и при тревожных расстройствах, и при депрессии наблюдаются сходные изменения спектральных

характеристик ЭЭГ в бета-частотном диапазоне по сравнению с контрольной группой (увеличение индекса бета-ритма в группах депрессии и тревожных расстройств). У пациентов с депрессией нарушения отмечаются преимущественно в передних отделах, а у пациентов с тревожными расстройствами — как в передних, так и в теменных отделах.

При корреляционном анализе показателей ЭЭГ и концентрации серотонина выявлено, что с увеличением уровня серотонина у пациентов с депрессией отмечается преобладание паттерна синхронизации на ЭЭГ с увеличением представленности тета-ритма и уменьшением индекса бета-активности. Данные изменения ЭЭГ в группе депрессии преобладали в передних отделах правого полушария головного мозга.

В группе тревожных расстройств, напротив, при повышении уровня серотонина наблюдался паттерн десинхронизации в передних отделах и в правых задневисочных отделах.

Наши данные согласуются с результатами, полученными R.H. McAllister-Williams и соавт. [24] и D.V. Iosifescu и соавт. [25]. Эти авторы показали, что пациенты с депрессией, имеющие низкую мощность тета-ритма в передних отделах, лучше поддаются лечению СИОЗС. У пациентов с высокой мощностью тета-ритма (с выраженным паттерном синхронизации на ЭЭГ) терапия СИОЗС была неэффективной. Сделан вывод, что автоматизированный анализ фронтальной ЭЭГ, выполненный в течение первой недели лечения антидепрессантами, может максимально облегчить прогнозирование эффективности терапии СИОЗС при депрессии. Мы считаем, что аналогичный прогноз с противоположным паттерном ЭЭГ применим и к пациентам с тревожными расстройствами [26].

У пациентов с тревожными расстройствами может быть полезным назначение СИОЗС, если у них не отмечается усиления индекса бета-активности в правых задневисочных отделах и снижения индекса тета-активности в передних отделах (т. е. не выражен паттерн десинхронизации на ЭЭГ). В противном случае можно предположить повышение концентрации серотонина в крови у таких пациентов.

Заключение. Таким образом, особенности показателей ЭЭГ у пациентов с депрессией и тревожными расстройствами позволяют выявить нарушения серотонинового обмена и определить эффективность терапии СИОЗС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maes M, and Meltzer H. The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom F, Kupfer D, editors. *Psychopharmacology*. New York: Raven Press; 1995. P. 933-44.
2. Курова НС, Панюшкина СВ. Сравнительный анализ изменения спектральных характеристик ЭЭГ крыс при активации и угнетении катехоламинергических систем. *Журнал высшей нервной деятельности*. 1992;42(5):965-76. [Kurova NS, Panyushkina SV. Comparative analysis of changes in spectral characteristics of the EEG of rats during activation and inhibition of catecholaminergic systems. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti*. 1992;42(5):965-76. (In Russ.)].
3. Петрова ЕА, Брусов ОС, Кичук ИВ. Патогенетические аспекты развития депрессивных и тревожных расстройств у больных с церебральным инсультом. *Нервные болезни*. 2014;(1):26-31. [Petrova EA, Brusov OS, Kichuk IV. Pathogenetic aspects of the development of depressive and anxiety disorders in patients with cerebral stroke. *Nervnye bolezni*. 2014;(1):26-31. (In Russ.)].
4. Kabuto H, Yokoi I, Moon Suk S, et al. Effects of kainic acid, quisqualic acid, and their antagonist, pCB-PzDA, on rat electrocorticograms and monoamine metabolite levels in rat striatum. *Neurochem Res*. 1994 Mar;19(3):267-74.
5. Dringenberg HC, Vanderwolf CH. Neocortical activation: modulation by multiple pathways acting on central cholinergic and serotonergic systems. *Exp Brain Res*. 1997 Aug;116(1):160-74.
6. Itil TM., Le Bars P, Erulp E. Quantitative EEG as biological marker. *Neuropsychopharmacology*. 1994;10:310.
7. Петрова ЕА, Георгиевская НА, Кичук ИВ и др. Биоэлектрическая активность головного мозга при различных аффективных расстройствах у больных с церебральным инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(6):77-85. [Petrova EA, Georgievskaya NA, Kichuk IV, et al. Bioelectrical brain activity in different affec-

- tive disorders in patients with cerebral stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(6):77-85. (In Russ.).
8. Yamada M, Kimura M, Mori T, Endo S. EEG power and coherence in presenile and senile depression. Characteristic findings related to differences between anxiety type and retardation type. *Nihon Ika Daigaku Zasshi*. 1995 Apr;62(2):176-85.
9. Кичук ИВ, Петрова ЕА, Георгиевская НА. Изменения биоэлектрической активности головного мозга у больных с постинсультной депрессией и апатией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):10-5. [Kichuk IV, Petrova EA, Georgievskaya NA. Brain bioelectrical activity changes in patients with poststroke depression and apathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(2):10-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-2-10-15
10. Мельникова ТС, Лапин ИА. Когерентный анализ ЭЭГ при депрессивных расстройствах различного генеза. Социальная и клиническая психиатрия. 2008;(3):27-32. [Mel'nikova TS, Lapin IA. Coherent analysis of the EEG in depressive disorders of different genesis. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2008;(3):27-32. (In Russ.)].
11. Сысоева ЮЮ. Изучение связи личностной тревожности с электрофизиологическими показателями развития ночного сна. Дисс. канд. биол. наук. Ростов-на-Дону; 2008. 191 с. [Sysoeva YuYu. Exploration of the association of personal anxiety with electrophysiological indicators of the development of a night's sleep. Diss. cand. biol. sci. Rostov-na-Donu; 2008. 191 p.].
12. Тутер НВ, Гнездицкий ВВ. Компрессионно-спектральный анализ ЭЭГ при панических расстройствах, возникающих у пациентов с различными психическими заболеваниями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;(3):53-61. [Tuter NV, Gnezditskii VV. Compressive-spectral analysis of EEG in panic disorders, occurring in patients with different mental illnesses. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;(3):53-61. (In Russ.)].
13. Незнамов ГГ, Бочкарев ВК, Сюняков СА. ЭЭГ-анализ тревожных расстройств при пограничных состояниях. Российский психиатрический журнал. 2000;(4):23-8. [Neznamov GG, Bochkarev VK, Syunyakov SA. EEG-analysis of anxiety disorders in borderline states. *Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal*. 2000;(4):23-8. (In Russ.)].
14. Афтас ЛИ, Павлов СВ. Особенности межполушарного распределения спектров мощности ЭЭГ у высокотревожных индивидуумов в эмоционально-нейтральных условиях и при отрицательной эмоциональной активации. Журнал высшей нервной деятельности. 2005;55(3):322-8. [Aftans LI, Pavlov SV. Peculiarities of interhemispheric distribution of power spectrum of EEG in anxious individuals in an emotionally neutral conditions and negative emotional activation. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti*. 2005;55(3):322-8. (In Russ.)].
15. Wiedemann K. Biomarkers in development of psychotropic drugs. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(2):225-34.
16. Гордеев СА. Изменение спонтанной и вызванной электрической активности мозга при тревожно-фобических расстройствах. Неврологический Вестник. 2008;XL(1):81-7. [Gordeev SA. The changes of spontaneous and evoked electrical activity of the brain for anxiety and phobic disorders. *Nevrologicheskii Vestnik*. 2008;XL(1):81-7. (In Russ.)].
17. Demerdzieva A, Pop-Jordanova N. Alpha asymmetry in QEEG recordings in young patients with anxiety. *Prilozi*. 2011 Jul;32(1):229-44
18. Наследов АД. Математические методы психологического исследования. Санкт-Петербург: Речь; 2006. 388 с. [Nasledov AD. *Matematicheskie metody psikhologicheskogo issledovaniya* [Mathematical methods of psychological research]. Sankt-Peterburg: Rech'; 2006. 388 p.]
19. Suzuki H, Mori T, Kimura M, Endo S. Quantitative EEG characteristics of the state of depressive phase and the state of remission in major depression. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 1996;98(6):363-77.
20. Grin'-Iatsenko VA, Baas I, Ponomarev VA, Kropotov IuD. Analysis of EEG characteristic at early stages of depression using method of independent components. *Fiziol Cheloveka*. 2011 Jan-Feb;37(1):45-55.
21. Paquette V, Beauregard M, Beaulieu-Prevost D. Effect of a psychoneurotherapy on brain electromagnetic tomography in individuals with major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2009 Dec 30;174(3):231-9. doi:10.1016/j.pscychres.2009.06.002. Epub 2009 Nov 13.
22. Мельникова ТС, Краснов ВН, Лапин ИА. Дневная динамика альфа-ритма на ЭЭГ при эндогенных депрессиях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;(8):31-5. [Mel'nikova TS, Krasnov VN, Lapin IA. Diurnal changes of alpha rhythm on the EEG in endogenous depression. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;(8):31-5. (In Russ.)].
23. Lieber AL. Diagnosis and subtyping of depressive disorders by quantitative electroencephalography: II. Interhemispheric measures are abnormal in major depressives and frequency analysis may discriminate certain subtypes. *Hillside J Clin Psychiatry*. 1988;10(1):84-97.
24. McAllister-Williams RH, Alhaj HA, Massey A, et al. Somatodendritic 5-hydroxytryptamine 1A (5-HT_{1A}) autoreceptor function in major depression as assessed using the shift in electroencephalographic frequency spectrum with buspirone. *Psychol Med*. 2014 Mar;44 (4):767-77.
25. Iosifescu DV, Greenwald S, Devlin P, et al. Frontal EEG predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009 Nov;19(11):772-7. doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.06.001. Epub 2009 Jul 1.
26. Вильянов ВБ, Соловьева НВ, Кременицкая СА. Эффективность сульпирида у больных с тревожными расстройствами в зависимости от концентрации серотонина в сыворотке крови. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(10):62-6. [Vil'yanov VB, Solov'eva NV, Kremenitskaya SA. The effectiveness of sulpiride in patients with anxiety disorders, depending on the concentration of serotonin in serum. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(10):62-6. (In Russ.)].

Поступила 26.04.2016

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.

Рахматуллин А.Р., Бахтиярова К.З., Магжанов Р.В.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Республика Башкортостан, Уфа, Россия
450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3

Кардиоинтервалография у больных рассеянным склерозом

Сердечно-сосудистые вегетативные симптомы существенно ухудшают качество жизни пациентов с рассеянным склерозом (РС) и в некоторых случаях представляют угрозу для жизни больного.

Цель исследования — изучение сердечно-сосудистой вегетативной дисфункции с помощью кардиоинтервалографии у больных РС.

Пациенты и методы. Кардиоваскулярные тесты (КВТ) проведены 47 пациентам с РС (основная группа) и 22 здоровым (контрольная группа).

Результаты. Сравнительный анализ выявил достоверное уменьшение ($p < 0,05$) у пациентов с РС показателей основных КВТ ($K_{\text{дых}}$, $K_{30:15}$ и $K_{\text{Вальс}}$). Проба с изометрическим сокращением характеризовалась статистически значимо более низкими показателями у них диастолического артериального давления; в 45% случаев выявлено грубое поражение сегментарного отдела вегетативной нервной системы.

Заключение. У пациентов с РС зарегистрировано достоверное снижение вагусной и симпатической активности.

Ключевые слова: рассеянный склероз; сердечно-сосудистая вегетативная дисфункция; кардиоваскулярные тесты.

Контакты: Рахматуллин Айрат Разифович; airatraxmatullin@rambler.ru

Для ссылки: Рахматуллин АР, Бахтиярова КЗ, Магжанов РВ. Кардиоинтервалография у больных рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):39–42.

Cardiointervallography in patients with multiple sclerosis

Rakhmatullin A.R., Bakhtiyarova K.Z., Magzhanov R.V.

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia
3, Lenin St., Ufa 450000, Republic of Bashkortostan

Cardiovascular autonomic symptoms significantly impart quality of life in patients with multiple sclerosis (MR) and, in some cases, pose a threat to their life.

Objective: to study cardiovascular autonomic dysfunction by cardiointervallography in MS patients.

Patients and methods. Cardiovascular tests (CVT) were carried out in 47 patients with MS (a study group) and in 22 healthy individuals (a control group).

Results. Comparative analysis revealed a significant reduction in the values of basic CVTs (C_{resp} , $C_{30:15}$, and C_{Vals}) in MS patients ($p < 0.05$). The isometric contraction test showed a statistically significant decrease in diastolic blood pressure; a severe lesion of the segmental area of the autonomic nervous system was detected in 45% of cases.

Conclusion. A significant decrease in vagal and sympathetic activities was recorded in patients with MS.

Keywords: multiple sclerosis; cardiovascular autonomic dysfunction; cardiovascular tests.

Contact: Airat Razifovich Rakhmatullin; airatraxmatullin@rambler.ru

For reference: Rakhmatullin AR, Bakhtiyarova KZ, Magzhanov RV. Cardiointervallography in patients with multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(3):39–42.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-39-42>

Математический анализ сердечного ритма, который проводят методом кардиоинтервалографии, позволяет определить степень напряжения регуляторных систем, выявить скрытые нарушения адаптации организма к условиям внешней среды и прогнозировать развитие патологических изменений [1, 2].

У пациентов с рассеянным склерозом (РС) симптомы, связанные с изменениями вегетативной нервной системы (ВНС) встречаются в 45–97% случаев [3, 4], могут быть клинически выраженными или протекать субклинически [5]. Причиной возникновения дисфункции ВНС является де-

миелинизация специфических структур в ЦНС, участвующих в контроле и модуляции ВНС, таких как островок, передняя поясная и вентромедиальная префронтальная кора [6, 7], а также нижележащих центров, расположенных в миндале, гипоталамусе, стволе мозга и спинном мозге [8]. Клинически вегетативная дисфункция проявляется при РС нарушением работы сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной и мочеполовой систем [9]. У пациентов с РС по сравнению с общей популяцией повышен риск развития ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности [10]. Частота сердечно-сосудистых наруше-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов основной группы и здоровых (контрольная группа)

Параметр	Основная группа (n=47)	Контрольная группа (n=22)
Мужчины/женщины	15/32	10/12
Возраст, годы	33 (16–60)	28,5 (19–60)
Длительность РС, годы	4 (0,5–13)	
Инвалидизация по шкале EDSS, баллы	3 (1–6)	

*Данные представлены как медиана и диапазон.

Таблица 2. Нормативные значения кардиоваскулярных проб [11]

Проба	Норма*	Пограничное значение	Патологическое значение
К _{Лых}	>1,40	1,20–1,40	<1,20
К _{30:15}	>1,35	1,35–1,2	<1,20
К _{Вальс}	>1,70	1,30–1,70	<1,30
Ортостатическая проба (САД снижение)	≤10	11–25	>25
Проба с изометрическим сокращением (ДАД повышение)	≥15	10–14	<10

*После 40 лет показатели ЧСС-тестов снижены на 0,1.

ний при РС достигает 49% [8], а их описания в литературе встречаются намного реже, чем данные о неврологических проявлениях у этих пациентов. Сердечно-сосудистая вегетативная дисфункция может протекать субклинически (т. е. выявляться только с помощью диагностических методик), а также приводить к внезапной коронарной смерти (SUDIMS) [5]. Ранняя диагностика вегетативных нарушений при РС позволит скорректировать лечение и избежать тяжелых осложнений, в том числе вызванных потенциально токсичными для сердечной функции препаратами финголимод или митоксантрон, используемыми при РС.

Цель исследования — изучение сердечно-сосудистой вегетативной дисфункции с помощью кардиоинтервалографии у больных РС.

Пациенты и методы. В основную группу включено 47 пациентов с ремиттирующим РС и вторично-прогрессирующим РС, среди которых было 32 женщины и 15 мужчин: средний возраст — $32,8 \pm 10,04$ года; средняя продолжительность заболевания — $5,2 \pm 3,6$ года; средний балл по шкале инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) — $3,03 \pm 1,4$. Все пациенты состояли на учете в Республиканском центре рассеянного склероза (Уфа) и имели достоверный диагноз РС по критериям МакДональда (2010). Контрольную группу составили 22 здоровых добровольца, сопоставимых с пациентами основной группы по возрасту и полу (табл. 1).

Критериями исключения из исследования были наличие заболеваний сердца, сахарного диабета, почечной, печеночной недостаточности, периферических полиневропатий и прием лекарственных препаратов (антихолинергические, гипотензивные, антиаритмические средства, антидепрессанты, бета-блокаторы, диуретики, симпатомиметики, парасимпатомиметики и др.).

Функциональное состояние ВНС определяли с помощью кардиоваскулярных тестов — КВТ (аппаратно-программный комплекс «Поли-Спектр-8», стандартная методика проведения пробы по Ewing) [11, 12]. Выполняли фоновую запись variability ритма сердца в течение 5 мин, затем пробу с глубоким управляемым дыханием (6 в минуту), пробу Вальсальвы, измеряли артериальное давление (АД). В заключение проводили пробу с изометрической нагрузкой.

При анализе учитывали следующие параметры (табл. 2):

1) разброс интервалов R–R при глубоком дыхании с вычислением коэффициента К_{Лых};

2) изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при вставании с вычислением отношения длительностей интервалов R–R на 30-м и 15-м ударах от начала вставания (К_{30:15});

3) пробу Вальсальвы с вычислением коэффициента Вальсальвы как отношения максимального по продолжительности интервала R–R после пробы к минимальному по продолжительности во время пробы (К_{Вальс}).

Проба Вальсальвы является интегральным показателем функционирования симпатического и парасимпатического механизмов барорефлексов;

4) ортостатическую пробу с вычислением разницы систолического АД (САД) в положении лежа и стоя. Проба оценивает симпатическую вазоконстрикторную функцию. Ее нормальные показатели предполагают также интактность стволовых барорефлекторных механизмов;

5) пробу с изометрическим сокращением (испытуемый сжимает динамометр с усилием 30% от максимального на протяжении 3 мин и в это время регистрируется АД). Оценивается увеличение уровня диастолического АД (ДАД) во время пробы по отношению к его уровню до нее. Проба характеризует симпатическую функцию [12].

Больные РС были разделены на подгруппы: пациенты в стадии ремиссии и обострения, а также пациенты с различной степенью тяжести заболевания — легкой (EDSS < 2), средней (EDSS 2–4,5) и тяжелой (EDSS > 4,5). Для обработки результатов использовали интегрированный статистический пакет Statistica for Windows. Результаты представлены в виде среднего значения, стандартного отклонения, медианы, нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей.

Результаты и обсуждение. По данным КВТ, при которых был зафиксирован положительный результат ≥ 2 ЧСС-тестов и 1–2 АД-тестов, грубое поражение ВНС выявлено у 22 (45%) у пациентов с РС [12]. В группе контроля подобных изменений не было (табл. 3).

Сравнительный анализ основных показателей (К_{Лых}, К_{30:15} и К_{Вальс}) выявил статистически значимое их уменьшение у больных РС ($p < 0,05$). Ортостатическая проба с вычислением разницы САД в положении лежа и стоя не имела статистически значимых различий ($p = 0,362$). Проба с

Таблица 3. Результаты КВТ (ЧСС-тестов)

ЧСС-тесты	Основная группа (n=47)			Контрольная группа (n=22)			Критерий Манна–Уитни
	медиана	диапазон	25%–75%	медиана	диапазон	25%–75%	
$K_{\text{дых}}$	1,19	0,00–2,26	1,06–1,29	1,40	1,38–2,17	1,4–1,47	$p=0,000001$
$K_{30:15}$	1,07	0,95–2,07	1,03–1,17	1,35	1,20–2,38	1,34–1,40	$p=0,000006$
$K_{\text{Вальс}}$	1,39	0,98–2,71	1,06–1,88	1,70	1,20–6,34	1,60–1,77	$p=0,01$

изометрическим сокращением показала увеличение ДАД лишь у 33 (70%) пациентов с РС, у 14 (30%) пациентов после изометрической нагрузки АД не изменилось или снизилось. Повышение ДАД у больных было более чем в 2 раза меньше, чем у здоровых ($p=0,001$). Парадоксальные изменения ДАД могут быть объяснены сниженной активностью симпатического отдела автономной нервной системы у больных РС.

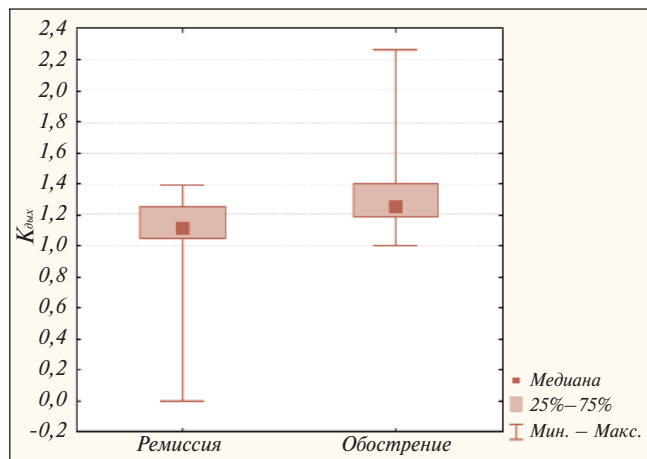
Показатель парасимпатической активности $K_{\text{дых}}$ оказался достоверно более низким у больных РС в стадии ремиссии ($p=0,007$; см. рисунок). Вероятно, это обусловлено повышением «защитной» парасимпатической активности в период обострения заболевания. Статистически значимой корреляции показателей КВТ со степенью инвалидизации (EDSS) не выявлено.

Заключение. По данным КВТ, грубое поражение сегментарного отдела ВНС обнаружено у 45% больных РС, что, безусловно, способствует нарушению у них процессов адаптации. Недостаточность функции парасимпатического отдела ВНС выражается в более низких значениях $K_{\text{дых}}$, $K_{30:15}$. Наши данные согласуются с результатами более ранних исследований функции ВНС методом вариабельности ритма сердца [13–16]. Известно, что вагусное влияние повышает порог фибрилляции желудочков и обеспечивает «антиаритмическую защиту». Вагусная активность находится в тесной связи с патогенезом внезапной сердечной смерти (SUDIMS), описанной у пациентов с РС [9]. Больные РС составляют группу риска, и раннее выявление у них признаков сердечно-сосудистой вегетативной дисфункции требует особого внимания.

Снижение активности симпатического отдела ВНС отражает проба с изометрическим сокращением. Известно, что симпатическая нервная система играет существенную роль в регуляции иммунного ответа. Имеется достаточно доказательств того, что активация симпатической нервной системы оказывает иммуносупрессивный эффект [17].

Больные РС находятся в группе риска и требуют особого внимания в отношении раннего выявления признаков дисфункции системы, регулирующей работу сердца и сосудов. Не менее важной представляется терапия основного заболевания – РС, – при этом нужно помнить о возможном кардиотоксичном действии препаратов, модулирующих течение заболевания. В частности, это относится к препарату финголимод, который требует непрерывного и длительного применения при РС [16, 18]. Так, клинически незначимые изменения сердечно-сосудистой деятельности в виде переходящих нарушений проводимости, эпизодов суправентрику-

лярных и желудочковых экстрасистол, артериальной гипотензии наблюдались у большинства пациентов, получавших финголимод и не имевших кардиологических заболеваний [19]. В настоящее время активно обсуждается связь между началом приема финголимод и случаями внезапной или необъяснимой смерти у больных, получающих терапию данным препаратом в течение 1 дня – 45 мес, которые зарегистрированы в Европе и США. Большая часть смертей и сердечно-сосудистых нарушений отмечена у пациентов,

 $K_{\text{дых}}$ у пациентов с РС в период обострения и ремиссии

имевших подобные нарушения в анамнезе или одновременно получавших другие препараты. Дополнительные исследования вегетативного контроля сердечной деятельности крайне необходимы у пациентов данной группы, в том числе для оценки безопасности лечения [20, 21].

Таким образом, проведение КВТ позволяет количественно оценить функцию сегментарного отдела ВНС в регуляции сердечной деятельности у больных РС. С помощью КВТ можно определить, насколько выражено напряжение адаптационно-приспособительных механизмов, подобрать более эффективное лечение и оценить прогноз заболевания. Развитие вегетативных нарушений в дебюте РС доказывает актуальность более тщательного их исследования и возможного использования как предиктора тяжести течения РС. Подобные исследования, включенные в рутинную практику, вероятно, помогут определить прогрессирование заболевания, эффективность лечения, а также предотвратить осложнения и побочные эффекты кардиотоксичных препаратов, используемых в лечении РС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубева ВЛ. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика: руководство для врачей. Москва: МИА; 2010. 640 с. [Golubeva VL. *Vegetativnye rasstroistva: klinika, lechenie, diagnostika: rukovodstvo dlya vrachei* [Autonomic disorders: clinical, treatment, diagnosis: a guide for physicians]. Moscow: MIA; 2010. 640 p.]
2. Данилов АБ, Окнин ВЮ, Садеков РК. Кардиоваскулярные пробы при некоторых формах патологии. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1991;(5):22-5. [Danilov AB, Oknin VYu, Sadekov RK. Cardiovascular samples in some forms of pathology. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1991;(5):22-5. (In Russ.)].
3. De Seze J, Stojkovic T, Gauvrit JY, et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates. *J Neurol*. 2001 Apr;248(4):297-303.
4. Pinter A, Cseh D, Sarközi A, et al. Autonomic dysregulation in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2015 Jul 24;16(8):16920-52. doi:10.3390/ijms160816920.
5. Kaplan TB, Berkowitz AL, Samuels MA. Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis. *Neurologist*. 2015 Dec;20(6):108-14. doi:10.1097/NRL.0000000000000064.
6. Saari A, Tolonen U, Pääkkö E, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI lesion load in MS. *Clin Neurophysiol*. 2004 Jun;115(6):1473-8.
7. Vita G, Fazio MC, Milone S, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis is likely related to brainstem lesions. *J Neurol Sci*. 1993 Dec 1;120(1):82-6.
8. Haensch CA, Jorg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006 Feb;253 Suppl 1:13-9.
9. Flachenecker P, Rufer A, Bihler I, et al. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology*. 2003 Sep 23;61(6):851-3.
10. Marrie RA, Reider N, Cohen J. A systematic review of the incidence and prevalence of cardiac, cerebrovascular, and peripheral vascular disease in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 Mar;21(3):318-31. doi:10.1177/1352458514564485. Epub 2014 Dec 22.
11. Михайлов ВМ. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения. Иваново: Ивановская государственная медицинская академия; 2002. 183 с. [Mikhailov VM. *Variabel'nost' ritma serdtsa: opyt prakticheskogo primeneniya* [The heart rate variability: experience of practical application]. Ivanovo: Ivanovskaya Gosudarstvennaya Meditsinskaya Akademiya; 2002. 183 p.]
12. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985 Sep-Oct;8(5):491-8.
13. Flachenecker P, Reiners K, Krauser M, et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. *Mult Scler*. 2001 Oct;7(5):327-34.
14. McDougall AJ, McLeod JG. Autonomic nervous system function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003 Nov 15;215(1-2):79-85.
15. Tombul T, Anlar O, Tuncer M, et al. Impaired heart rate variability as a marker of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2011 Jun;111(2):116-20.
16. Беленко ЕА, Воробьева ОВ. Особенности вегетативного контроля сердечной деятельности у пациентов с ремитирующей формой рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(112):68-71. [Belenko EA, Vorob'eva OV. Features of autonomic control of cardiac activity in patients with remitting disseminated form of multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(112):68-71. (In Russ.)].
17. Chelmicka-Schorr E, Arnason BG. Nervous system-immune system interactions and their role in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994;36 Suppl:S29-32.
18. Котов СВ, Якушина ТИ, Лиждвой ВЮ. Ребаунд-феномен и восстановление активности рассеянного склероза при прекращении терапии финголимодом. Русский медицинский журнал. 2014;(22):1596-9. [Kotov SV, Yakushina TI, Lizhdvoi VYu. Rebound-phenomenon and the recovery of activity of multiple sclerosis during the therapy with fingolimod. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(22):1596-9. (In Russ.)].
19. Котов СВ, Федорова СИ, Якушина ТИ, Лиждвой ВЮ. Опыт применения финголимод (гилениа) у пациентов с ремитирующим течением рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;(2):74-8. [Kotov SV, Fedorova SI, Yakushina TI, Lizhdvoi VYu. Experience in the use of fingolimod (gilenia) in patients with relapsing-remitting course of multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;(2):74-8. (In Russ.)].
20. Бойко АН. Рекомендации по использованию препарата финголимод (Гилениа) для патогенетического лечения рассеянного склероза. Медицинский совет. 2012;(4):77-82. [Boiko AN. Recommendations for the use of fingolimod (Gilenia) for pathogenetic treatment of multiple sclerosis. *Meditsinskii sovet*. 2012;(4):77-82. (In Russ.)].
21. Попова ЕВ, Бойко АН, Бойко ОВ. Результаты рандомизированного многоцентрового сравнительного исследования переносимости и безопасности препарата Гилениа (финголимод) у пациентов с ремитирующим рассеянным склерозом (ГИМН). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(2):45-50. [Popova EV, Boiko AN, Boiko OV. The results of a randomized multicenter comparative study of the tolerability and safety of the drug Gilenia (fingolimod) in patients with remitting disseminated sclerosis (GIMN). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(2):45-50. (In Russ.)].

Поступила 1.08.2016

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.

Тарасова И.В., Кухарева И.Н., Барбараш О.Л.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
 Кемерово, Россия
 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Электроэнцефалографические маркеры нарушений когнитивного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца

Цель исследования — выявление показателей биоэлектрической активности коры мозга, ассоциированных с нарушениями когнитивного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Пациенты и методы. В исследование включено 122 мужчины с ИБС в возрасте от 45 до 69 лет. У 60 из них выявлены умеренные когнитивные нарушения (УКН), средний балл по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) составлял $26,2 \pm 0,90$, еще у 62 больных когнитивных нарушений не отмечено, балл по КШОПС — $28,5 \pm 0,86$. Всем пациентам проводили клинико-инструментальное обследование и многоканальную компьютерную электроэнцефалографию (ЭЭГ). ЭЭГ покоя с закрытыми и открытыми глазами регистрировалась монополярно в 62 стандартных отведениях системы 10–20. Для выявления ЭЭГ-предикторов УКН у пациентов с ИБС применяли метод бинарной логистической регрессии.

Результаты. Высокие значения мощности биопотенциалов тета-ритма при закрытых глазах во фронтальных и окципитальных отделах левого полушария и альфа-ритма при открытых глазах во фронтальных отделах правого полушария, а также ЭЭГ-индекса «тета/альфа» ассоциируются с большей вероятностью наличия УКН у пациентов с ИБС. Наиболее значимыми клинико-анамнестическими факторами, указывающими на меньшую вероятность УКН, были: наличие у пациента высшего образования, отсутствие сахарного диабета 2-го типа и меньшая тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX.

Продemonстрирована ассоциация показателей мощности биопотенциалов и тета/альфа-индекса ЭЭГ и развития УКН у пациентов с ИБС.

Ключевые слова: электроэнцефалография; тета/альфа-индекс; когнитивные нарушения; ишемическая болезнь сердца.

Контакты: Ирина Валерьевна Тарасова; iriz78@mail.ru

Для ссылки: Тарасова ИВ, Кухарева ИН, Барбараш ОЛ. Электроэнцефалографические маркеры нарушений когнитивного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):43–47.

EEG markers of cognitive impairments in patients with coronary artery disease

Tarasova I.V., Kukhareva I.N., Barbarash O.L.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia
 6, Sosnovyi Boulevard, Kemerovo 650002

Objective: to identify the indicators of bioelectrical activity of the cerebral cortex, which are associated with cognitive impairments in patients with coronary artery disease (CAD).

Patients and methods. The study included 122 male patients aged 45 to 69 years with CAD. Sixty of them were found to have mild cognitive impairments (MCI), their average Mini-Mental State Examination (MMSE) score was 26.2 ± 0.90 ; the other 62 patients had no cognitive impairment; their MMSE score was 28.5 ± 0.86 . All the patients underwent clinical and instrumental examinations and computer-based multichannel electroencephalography (EEG). Eyes-closed and eyes-open resting EEG monopolarly recorded in 62 standard leads of the 10–20 system. A binary logistic regression analysis was used to identify EEG predictors of MCI in patients with CAD.

Results. The high power values of theta-rhythm biopotentials with closed eyes in the frontal and occipital areas of the left hemisphere and those of alpha-rhythm ones with open eyes in the frontal areas of the right hemisphere, and the high theta/alpha EEG power ratio are associated with an increased risk of MCI in CAD patients. The most important clinical and anamnestic factors associated with a decreased risk of MCI were higher education level, the lack of type 2 diabetes, and milder coronary bed lesions according to the SYNTAX scale.

There was an association of the power values of the biopotentials and theta/alpha EEG power ratio and the development of MCI in CAD patients.

Keywords: electroencephalography; theta/alpha ratio; cognitive impairments; coronary artery disease.

Contact: Irina Valeryevna Tarasova; iriz78@mail.ru

For reference: Tarasova IV, Kukhareva IN, Barbarash OL. EEG markers of cognitive impairments in patients with coronary artery disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(3):43–47.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-43-47>

Нарушение когнитивных функций сопровождается ухудшением качества жизни пациентов и членов их семей, а также неблагоприятным отдаленным прогнозом (деменция, смерть) [1, 2]. При исследовании связи сердечно-сосудистой патологии и когнитивных расстройств выявлены значимые ассоциации между тяжестью ишемической болезни сердца (ИБС) и когнитивными нарушениями [3, 4].

Своевременное выявление додементных когнитивных расстройств становится все более важным в связи с тем, что в последнее время появляются лекарственные средства, позволяющие осуществлять профилактику когнитивных нарушений или облегчать их течение [5]. Додементные стадии когнитивного снижения, такие как умеренные когнитивные нарушения (УКН), часто протекают субклинически и обнаруживаются только при тщательном нейрофизиологическом обследовании [6, 7]. Многоканальная компьютерная электроэнцефалография (ЭЭГ) используется при различных патологических состояниях, в том числе при когнитивных нарушениях [8, 9]. Показатели количественной ЭЭГ не только дают возможность изучить нейрофизиологические механизмы, но и могут служить перспективными диагностическими маркерами когнитивных расстройств [10, 11].

Предположительно одним из ЭЭГ-паттернов, ассоциированных с когнитивными расстройствами, является увеличение мощности дельта- и тета- ритма [9, 12]. В то же время у пациентов с УКН по сравнению со здоровыми обнаружено снижение мощности биопотенциалов альфа-диапазона [12]. Помимо визуального и спектрального анализа ЭЭГ, для диагностики нарушений когнитивного статуса можно использовать такие индексы ЭЭГ-активности, как соотношение мощности биопотенциалов тета- и альфа-активности, а также тета- и бета-активности [13, 14]. Ранее показано, что ЭЭГ-индекс «тета/альфа» возрастает у пациентов с сосудистой деменцией [10]. Однако сведений о диагностическом значении показателей ЭЭГ у пациентов с додементными когнитивными нарушениями в сочетании с ИБС недостаточно.

Целью настоящей работы явилось определение показателей биоэлектрической активности коры мозга, ассоциированных с нарушениями когнитивного статуса у пациентов с ИБС.

Пациенты и методы. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Все пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Было обследовано 122 пациента с диагнозом ИБС, верифицированным клинически и по данным коронароангиографии.

Критериями включения в исследование были возраст 45–69 лет, праворукость пациента, согласие на проведение исследования.

Критериями исключения служили возраст 70 лет и старше, стеноз сонной артерии $\geq 50\%$ диаметра, наличие тяжелых нарушений ритма, декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронических obstructивных заболеваний легких, онкологического заболевания, болезни ЦНС (кроме УКН), травмы головного мозга, эпилепсии, нарушения мозгового кровообращения, количество баллов по краткой шкале оценки психического статуса

(КШОПС) < 24 и/или < 11 баллов при использовании батареи тестов лобной дисфункции (БТЛД), количество баллов по шкале депрессии Бека > 8 .

Все пациенты получали базисную и симптоматическую терапию ИБС и ХСН согласно Национальным рекомендациям (2009, 2008).

Пациенты были разделены на две группы: с наличием УКН ($n=60$, балл по КШОПС – $26,2 \pm 0,90$) и без когнитивных нарушений ($n=62$, балл по КШОПС – $28,5 \pm 0,86$). Синдром УКН диагностировали на основании критериев, разработанных R.C. Petersen и S. Negash [15]. Группы пациентов были сопоставимы по большинству клинических параметров (табл. 1). Однако среди пациентов с УКН было меньше лиц с высшим образованием, а также в этой группе была ниже фракция выброса левого желудочка.

Нейропсихологическое обследование осуществляли с помощью КШОПС, БТЛД, теста на цифровую последовательность (ТЦП), личностную и ситуативную тревожность оценивали по шкале Спилбергера–Ханина, для выявления депрессии использовали шкалу Бека.

ЭЭГ проводили в свето- и шумоизолированном помещении, в состоянии спокойного бодрствования при закрытых и открытых глазах. ЭЭГ (62 канала, полоса пропускания 0,1–50,0 Гц) регистрировали монополярно с помощью программы Scan 4.5 и многоканального усилителя Neuvo (Compumedics, Charlotte, NC, USA). Референтный электрод располагался на кончике носа, заземляющий – в центре лба. Поддерживалось сопротивление < 5 кОм. Для контроля глазодвигательных артефактов регистрировали вертикальную и горизонтальную электроокулограммы. После визуальной инспекции глазодвигательных, миографических и прочих артефактов безартефактные фрагменты ЭЭГ разделяли на эпохи длиной 2 с и подвергали быстрому преобразованию Фурье. Суммарные значения мощности биопотенциалов ЭЭГ по всем зарегистрированным отведениям, а также для каждого отведения усредняли в диапазонах ритмов тета₁ (4–6 Гц), тета₂ (6–8 Гц), альфа₁ (8–10 Гц), альфа₂ (10–13 Гц), бета₁ (13–20 Гц), бета₂ (20–30 Гц) и логарифмировали для нормализации распределения. Рассчитывали также индексы ЭЭГ-активности: соотношение средних показателей мощности биопотенциалов тета- и альфа-ритмов, тета- и бета-ритмов по формулам: $(\text{тета}_1 + \text{тета}_2) / (\text{альфа}_1 + \text{альфа}_2)$ и $(\text{тета}_1 + \text{тета}_2) / (\text{бета}_1 + \text{бета}_2)$ соответственно.

Полученные показатели мощности биопотенциалов ЭЭГ были объединены в пять электродных кластеров, симметрично в каждом полушарии: фронтальный (Fp1/2, AF3/4, F1/2, Fp3/4, Fp5/6, F7/8), фронтоцентральный (FC1/2, FC3/4, FC5/6, C1/2, C3/4, C5/6), височный (FT7/8, T7/8, TP7/8), центропарietальный (CP1/2, CP3/4, CP5/6, P1/2, P3/4, P5/6, P7/8) и окципитальный (PO3/4, PO5/6, PO7/8, O1/2). Electroды, расположенные по средней линии, были исключены из анализа.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 8, 10, StatSoft, USA. Рассчитывали средние значения и стандартное отклонение. Качественные клиническо-демографические показатели анализировали с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса, количественные – с помощью непараметрических критериев Вилкоксона и Манна–Уитни.

Для построения бинарной логистической модели использовали статистический пакет SPSS 17, модуль Binary

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ИБС в зависимости от наличия синдрома УКН ($M \pm \sigma$)

Показатель	Пациенты с УКН (n=60)	Пациенты без УКН (n=62)	p
Возраст, годы	57,4±5,81	57,0±5,04	0,72
ФВ левого желудочка, %	56,2±9,28	59,8±8,23	0,04
Длительность анамнеза ИБС, годы	3,2±3,99	4,5±4,50	0,32
Поражение коронарных артерий по шкале SYNTAX, баллы	24,0±8,95	21,7±8,01	0,15
Образование, n (%): среднее высшее	55 (91) 5 (9)	34 (54) 28 (46)	0,00003
Стеноз ВСА <50%, n (%)	28 (47)	33 (53)	0,76
СД, n (%)	22 (37)	16 (26)	0,22
ФК по NYHA, n (%): II III	48 (80) 12 (20)	52 (84) 10 (16)	0,58
ФК стенокардии, n (%): I–II III	35 (59) 25 (41)	40 (64) 22 (36)	0,6

Примечание. ФВ – фракция выброса; ВСА – внутренняя сонная артерия; ФК – функциональный класс; NYHA – New York Heart Association.

logistic regression, пошаговый метод Forward LR (метод пошагового включения на основе максимального правдоподобия). Проверка адекватности моделей осуществлялась на основе результатов ROC-анализа, путем оценки площади под ROC-кривой и значений специфичности и чувствительности.

Результаты. На основании полученных данных был проведен регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии для определения клинико-анамнестических характеристик и показателей фоновой мощности био-

потенциалов ЭЭГ, ассоциированных с вероятностью наличия УКН у пациентов с ИБС.

Установлено, что большие значения мощности биопотенциалов тета₁-ритма при закрытых глазах во фронтальных (FR_L_Z1_T1) и окципитальных (O_L_Z1_T1) отделах левого полушария, альфа₂-ритма при открытых глазах во фронтальных отделах правого полушария (FR_R_O1_A2) и индекса тета/альфа-активности ЭЭГ (THAL_Z), а также меньшие значения мощности тета₂-ритма при закрытых глазах во фронтальных отделах правого полушария (FR_R_Z1_T2) и

Таблица 2. Основные результаты регрессионного анализа факторов, ассоциированных с вероятностью наличия УКН у пациентов с ИБС

Показатель	B	SE	Wald	Sig	Exp (B)
Образование (X1)	-6,07	1,796	11,400	0,001	0,002
СД (X2)	1,83	0,909	4,061	0,044	6,244
SYNTAX (X3)	0,15	0,057	6,709	0,010	1,159
ТЦП (X4)	0,11	0,042	6,993	0,008	1,118
THAL_Z (X5)	5,28	2,027	6,778	0,009	195,964
FR_L_Z1_T1 (X6)	8,89	4,415	4,057	0,044	7274,196
O_L_Z1_T1 (X7)	9,31	3,484	7,141	0,008	11060,093
T_L_O1_T1 (X8)	-21,45	5,872	13,347	0,000	0,0001
FR_R_Z1_T2 (X9)	-9,39	3,511	7,157	0,007	0,0001
FR_R_O1_A2 (X10)	7,33	2,333	9,878	0,002	1531,424
Константа	-14,01	4,294	10,646	0,001	0,000

Примечание. B – коэффициент регрессии; SE – стандартная ошибка; Wald – статистика Вальда; Sig – уровень значимости.

Таблица 3. Результаты оценки площади под ROC-кривой

Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% ДИ* нижняя граница	верхняя граница
0,958	0,019	0,0001	0,92	0,996

*ДИ — доверительный интервал.

тета-ритма при открытых глазах в темпоральных отделах левого полушария (T_L_O1_T1) были ассоциированы с большей вероятностью наличия УКН у пациентов с ИБС. Тогда как такие клиничко-анамнестические характеристики, как наличие у пациента высшего образования, отсутствие сахарного диабета (СД) 2-го типа и меньшая тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX, сопровождалась меньшей вероятностью наличия УКН (табл. 2).

При пороге классификации 0,5 чувствительность модели равна 90,5%, а специфичность — 88,5%.

Для проверки работоспособности модели был проведен ROC-анализ, основные результаты которого представлены в табл. 3 и на рисунке. Площадь под ROC-кривой равна 0,958, что говорит о высоком качестве данной модели.

Таким образом, разработанная статистическая модель позволила выявить взаимное влияние показателей биоэлектрической активности и ряда клиничко-анамнестических параметров и определить категорию больных ИБС с повышенной вероятностью наличия УКН.

Обсуждение. В настоящей работе продемонстрирована диагностическая значимость индекса «тета/альфа» и мощности биопотенциалов тета-ритма во фронтальных и окципитальных отделах левого полушария мозга для выявления синдрома УКН у пациентов с ИБС.

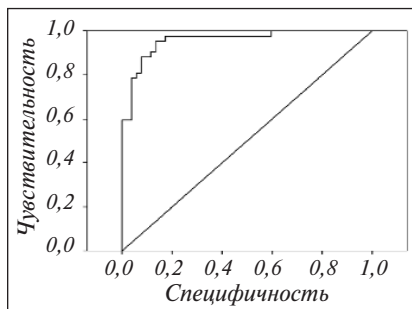
Изменение соотношения тета- и альфа-ритма в пользу медленноволновой активности при регистрации ЭЭГ покоя было показано ранее у пациентов с болезнью Альцгеймера и деменцией сосудистого генеза [10, 13]. В нашей работе у пациентов с ИБС такие изменения биоэлектрической активности выявлены еще на додементной стадии когнитивных нарушений.

Предполагается, что подобные перестройки мозговых осцилляций связаны с ухудшением их регуляции, снижением сложности и отражают расстройство процессов нейротрансмиссии [13]. Высказывается также гипотеза, что уменьшение показателей мощности биопотенциалов альфа-ритма в задних областях коры у пациентов с УКН может быть связано с нарушениями холинергической регуляции базальных отделов переднего мозга, которое могло бы вызвать длительное возбуждение в холинергических стволовых путях [12].

В то же время «замедление» фоновой ЭЭГ (увеличение мощности биопотенциалов медленных ритмов) было отмечено ранее в условиях острой или хронической ишемии мозга [16, 17]. В нашей работе при анализе клиничко-анамнестических характеристик в изучаемых группах обнаружено, что пациенты с УКН имели более низкий уровень фракции выброса, а также тенденцию к большей тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX по сравнению с пациентами без когнитивных нарушений. Кроме того, степень поражения коронарного русла, оцененная по данной шкале, являлась наряду с ЭЭГ показателями одним из предикторов большей вероятности наличия УКН. Это позволяет высказать предположение о том, что у пациентов с ИБС даже при отсутствии клинически значимого поражения мозговых артерий имеется недостаточность мозгового кровоснабжения, которая приводит к дисфункции нейронов коры, в результате чего происходят негативные сдвиги в соотношении тета- и альфа-активности уже на додементной стадии когнитивных нарушений.

Изменения ЭЭГ-активности, ассоциированные с наличием УКН, были наиболее выражены в левом полушарии мозга, доминирующем у правшей. В исследовании С.Г. Бугровой [17] у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией наиболее выраженные отклонения ЭЭГ также наблюдали в доминирующем полушарии, преимущественно в теменно-затылочных отделах, где снижалась мощность альфа-ритма. Т.А. Доброхотова и соавт. [18] обнаружили, что при восстановлении после черепно-мозговой травмы у правшей наблюдается волнообразный процесс активации одного из полушарий, сопровождающийся ослаблением функционального состояния другого полушария. Исходя из этого можно предположить, что угнетение функционального состояния доминирующего полушария с нарушением корковой ритмики и кортико-таламических взаимодействий является нейрофизиологической основой расстройства когнитивных функций у пациентов с ИБС.

Таким образом, показатели мощности биопотенциалов тета-ритма при закрытых глазах во фронтальных и окципитальных отделах левого полушария, а также индекс «тета/альфа» наряду с такими клиничко-анамнестическими характеристиками, как образование, СД 2-го типа и степень поражения коронарного русла, оцененная по шкале SYNTAX, ассоциируются у пациентов с ИБС с наличием нарушений когнитивных функций.



ROC-кривая модели прогноза риска развития УКН

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин ОС. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. Москва: Медпресс-информ; 2009. 255 с. [Levin OS. *Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi*

praktike [Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice]. Moscow: Medpress-inform; 2009. 255 p.]
2. Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of

vascular cognitive impairment — a critical update. *Front Aging Neurosci.* 2013 Apr 10; 5:17. doi: 10.3389/fnagi.2013.00017. eCollection 2013.

3. Beason-Held LL, Thambisetty M, Deib G, et al. Baseline cardiovascular risk predicts subsequent changes in resting brain function. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1542-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.638437. Epub 2012 Apr 5.
4. Anazodo UC, Shoemaker JK, Suskin N, et al. Impaired cerebrovascular function in coronary artery disease patients and recovery following cardiac rehabilitation. *Front Aging Neurosci*. 2016 Jan 5;7:224. doi: 10.3389/fnagi.2015.00224. eCollection 2015.
5. Ströhle A, Schmidt DK, Schultz F, et al. Drug and exercise treatment of Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of effects on cognition in randomized controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(12):1234-49. doi: 10.1016/j.jagp.2015.07.007. Epub 2015 Jul 21.
6. Deiber MP, Meziane HB, Hasler R, et al. Attention and working memory-related EEG markers of subtle cognitive deterioration in healthy elderly individuals. *J Alzheimers Dis*. 2015;47(2):335-49. doi: 10.3233/JAD-150111.
7. Bennys K, Rondouin G, Benattar E, et al. Can event-related potential predict the progression of mild cognitive impairment? *J Clin Neurophysiol*. 2011 Dec;28(6):625-32. doi: 10.1097/WNP.0b013e31823cc2d3.
8. Изнак АФ. Инструментальные методы диагностики. В кн.: Дмитриева ТБ, Краснов ВН, Незнанов НГ, Семке ВЯ, Тиганова АС, редакторы. Психиатрия: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 262-80. [Iznak AF. Instrumental methods of diagnosis. In: Dmitrieva TB, Krasnov VN, Neznanov NG, Semke VYa, Tiganova AS, editors. *Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo* [Psychiatry: national guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. P. 262-80.]
9. Roh JH, Park MH, Ko D, et al. Region and frequency specific changes of spectral power in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol*. 2011;122(11):2169-76. doi: 10.1016/j.clinph.2011.03.023. Epub 2011 Jun 28.
10. Moretti DV, Zanetti O, Binetti G, et al. Quantitative EEG markers in mild cognitive impairment: degenerative versus vascular brain impairment. *Int J Alzheimers Dis*. 2012;2012: 917537. doi: 10.1155/2012/917537. Epub 2012 Jul 26.
11. Lopez ME, Turrero A, Cuesta P, et al. Searching for primary predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a multivariate follow-up study. *J Alzheimers Dis*. 2016;52(1):133-43. doi: 10.3233/JAD-151034.
12. Babiloni C, Lizio R, Vecchio F, et al. Reactivity of cortical alpha rhythms to eye opening in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an EEG study. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(4):1047-64. doi: 10.3233/JAD-2010-100798.
13. Schmidt MT, Kanda PA, Basile LF, et al. Index of alpha/theta ratio of the electroencephalogram: a new marker for Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2013 Oct 9;5:60. doi: 10.3389/fnagi.2013.00060. eCollection 2013.
14. Putman P, Verkuil B, Arias-Garcia E, et al. EEG theta/beta ratio as a potential biomarker for attentional control and resilience against deleterious effects of stress on attention. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2014 Jun;14(2):782-91. doi: 10.3758/s13415-013-0238-7.
15. Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr*. 2008 Jan;13(1):45-53.
16. Шмигельский АВ, Усачев ДЮ, Лукшин ВА и др. Мультиmodalный нейромониторинг в ранней диагностике ишемии головного мозга при реконструкции сонных артерий. Анестезиология и реаниматология. 2008;(2):16-21. [Shmigel'skii AV, Usachev DYU, Lukshin VA, et al. Multimodal neuromonitoring in the early diagnosis of cerebral ischemia during reconstruction of the carotid arteries. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2008;(2): 16-21. (In Russ).]
17. Бугрова СГ. Сравнительная характеристика умеренных когнитивных нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии. Бюллетень сибирской медицины. 2009;3(2): 8-11. [Bugrova SG. Comparative characteristics of mild cognitive disorders of degenerative or vascular origin. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2009;3(2):8-11. (In Russ).]
18. Доброхотова ТА, Жаворонкова ЛА, Брагина НН и др. Восстановление сознания после длительной комы у правой и левой с тяжелой черепно-мозговой травмой (клинико-электроэнцефалографическое исследование). Социальная и клиническая психиатрия. 1993;1(1):23-8. [Dobrokhotova TA, Zhavoronkova LA, Bragina NN, et al. Recovery of consciousness after a long coma in right-handers and left-handers with severe traumatic brain injury (clinical-electroencephalographic study). *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 1993;1(1):23-8. (In Russ).]

Поступила 22.08.2016

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.

Хайруллин И.Х.¹, Есин Р.Г.^{1,2}, Есин О.Р.¹¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия; ²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия¹420008, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, 18; ²420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

Когнитивные нарушения при сахарном диабете и артериальной гипертензии, возможность коррекции

Цель исследования — оценка когнитивных функций у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и артериальной гипертензией (АГ) и эффективности экстракта Гинкго билоба Egb 761®.

Пациенты и методы. Обследовано 120 пациентов с СД2 и 50 с АГ без осложнений, не переносивших инсульт и/или инфаркт миокарда, без активных жалоб на снижение памяти и других когнитивных функций. Критерии исключения: перенесенный инсульт и/или инфаркт миокарда, клинически значимые заболевания периферических артерий и магистральных артерий головы, декомпенсация СД2, снижение уровня клубочковой фильтрации <60 мл/мин, наличие пролиферативной ретинопатии и иных эндокринных заболеваний. Использовали следующие методы оценки когнитивных функций: краткую шкалу оценки психического статуса, монореальскую шкалу оценки когнитивных функций, тест на зрительно-моторную координацию (части А и Б).

Результаты и обсуждение. У 85% пациентов с СД2 выявлены когнитивные нарушения (КН): нарушение внимания, кратковременной памяти, скорости мышления. Из них 82,5% имели умеренное когнитивное снижение, 2,5% — деменцию. У 30% пациентов с АГ диагностированы умеренные КН, у 10% — деменция. При этом выраженность КН у пациентов с СД2 была выше, чем у пациентов с АГ. Прием Egb 761® 240 мг/сут в течение 3 мес оказал статистически значимое положительное влияние на когнитивные функции (улучшение кратковременной памяти, концентрации внимания, скорости мышления) и повседневную активность.

Заключение. Авторы считают, что КН являются первым признаком энцефалопатии при СД2. Отмечено также, что СД2 оказывает более выраженное влияние на когнитивные функции, чем АГ. Egb 761® может быть использован как эффективный препарат для лечения КН при этих заболеваниях.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; диабетическая энцефалопатия; когнитивные нарушения; когнитивные функции; артериальная гипертензия; Egb 761®.

Контакты: Радий Германович Есин; radyesin@gmail.com

Для ссылки: Хайруллин ИХ, Есин РГ, Есин ОР.

Когнитивные нарушения при сахарном диабете и артериальной гипертензии, возможность коррекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):48–52.

Cognitive impairment in diabetes mellitus and hypertension, a possibility of correction

Khairullin I.Kh.¹, Esin R.G.^{1,2}, Esin O.R.¹¹Kazan (Volga) Federal University. Kazan, Russia; ²Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia¹18, Kremlevskaya St., Kazan 420008, Republic of Tatarstan; ²49, Butlerov St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan

Objective: to evaluate cognitive functions in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and hypertension and the efficacy of Ginkgo biloba extract Egb 761®.

Patients and methods. 120 patients with DM2 and 50 hypertensive patients with no complications or a history of stroke and/or myocardial infarction, without active complaints of hypomnesia and other cognitive functions were examined. The exclusion criteria were prior stroke and/or myocardial infarction; clinically significant diseases of the peripheral arteries and major arteries of the head; DM2 decompensation; glomerular filtration rate <60 ml/min; proliferative retinopathy; and other endocrine diseases. The investigators used the following methods for the evaluation of cognitive functions: the Mini-Mental State Examination, the Montreal Cognitive Assessment, and the hand- eye coordination test (Parts A and B).

Results and discussion. 85% of the patients with DM2 were found to have cognitive impairments (CI): disorders of attention, short-term memory, and thinking speed. Out of them, 82.5% had moderate CI and 2.5% had dementia. 30% of the hypertensive patients were diagnosed as having moderate CIs and 10% had dementia. At the same time, the degree of CI was higher in the patients with MD2 than in those with hypertension. The use of Egb 761® 240 mg/day for 3 months had a statistically significant positive impact on cognitive functions (improvements in short-term memory, concentration, and thinking speed) and everyday activity.

Conclusion. The authors consider that CIs are the first sign of encephalopathy in DM2. It is also noted that DM2 has a more pronounced impact on cognitive functions than hypertension. Egb 761® can be used as an effective drug to treat CI in these diseases.

Keywords: diabetes mellitus type 2; diabetic encephalopathy; cognitive impairment; cognitive functions; hypertension; Egb 761®.

Contact: Radiy Germanovich Esin; radyesin@gmail.com

For reference: Khairullin IKh, Esin RG., Esin OR. Cognitive impairment in diabetes mellitus and hypertension, a possibility of correction. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(3):48–52.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-48-52>

Когнитивные функции рассматриваются как один из наиболее тонких маркеров церебральной дисфункции, позволяющий диагностировать нарушения на доклинической стадии, т. е. до появления стойкой «органической» симптоматики [1–4].

Сахарный диабет (СД) – метаболическое заболевание, имеющее, по определению ВОЗ и ООН, эпидемический характер роста. СД 2-го типа (СД2) вызывает много осложнений (нефропатия, ретинопатия, ангиопатия, полиневропатия), которые подробно изучены и хорошо диагностируются врачами [5, 6]. Церебральная дисфункция при СД2, несмотря на длительную историю существования термина «диабетическая энцефалопатия» [7, 8], изучена недостаточно. Ряд исследований подтверждает, что когнитивный дефицит является одним из первых признаков страдания головного мозга при СД [9–13].

Целью исследования явилось изучение состояния когнитивных функций при СД2 и артериальной гипертензии (АГ) и эффективности стандартизированного экстракта Гинкго билоба Egb 761® (танакан) в их коррекции.

Пациенты и методы. 120 пациентов с СД2 составили группу СД2: 70 женщин и 50 мужчин, средняя продолжительность заболевания – $10,84 \pm 8,2$ года, средний индекс массы тела – $32,62 \pm 5,49$, уровень глюкозы крови натощак – $7–10$ ммоль/л, через 2 ч после еды – $10–15$ ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина – $6,5–7\%$.

Критерии включения: диагностированный СД2, стадия компенсации, возраст 40–75 лет, отсутствие активных жалоб на нарушения памяти или иных когнитивных функций со стороны пациента и его родственников. **Критерии исключения:** перенесенный инсульт и/или инфаркт миокарда, клинически значимые заболевания периферических артерий и магистральных артерий головы, декомпенсация СД2, снижение клубочковой фильтрации <60 мл/мин, наличие пролиферативной ретинопатии и иных эндокринных заболеваний.

У 50 (90%) пациентов с СД2 диагностирована сопутствующая АГ. Эти пациенты включены во вторую группу (группа АГ): 35 женщин и 15 мужчин с АГ, которые по параметрическим показателям соответствовали группе СД2.

Критерии включения: наличие АГ, отсутствие активных жалоб на нарушения памяти или иных когнитивных функций со стороны пациента и его родственников. **Критерии исключения:** перенесенный инсульт и/или инфаркт миокарда, клинически значимые заболевания периферических артерий и магистральных артерий головы, наличие эндокринных заболеваний.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), одобрено этическим комитетом Казанской государственной медицинской академии. От каждого пациента получено информированное согласие.

При нейропсихологическом исследовании использовали краткую

шкалу оценки психического статуса (КШОПС). Оценка результатов по этой шкале: 28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций, 24–27 баллов – умеренные когнитивные нарушения (КН), 20–23 балла – деменция легкой степени, 11–19 баллов – деменция умеренной степени, 0–10 баллов – тяжелая деменция [4, 14]. Также применяли Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест); результат <26 баллов расценивался как когнитивное снижение [4, 15, 16]. Использовали тест на зрительно-моторную координацию (Trail Making Test, TMT). Оценка результатов части А теста (TMT-A): до 78 с – нет нарушений, >78 с – снижение скорости мышления; части Б (TMT-B): до 273 с – норма, >273 с – снижение скорости мышления [4, 17].

Полученные результаты обработаны с помощью программы Statistica 6.0. Для оценки выборок использована описательная статистика, данные представлены в виде средних значений и среднеквадратических отклонений. Поскольку выборки были несвязанными и имели распределение, отличное от нормального, для сравнения двух групп использован непараметрический критерий Манна–Уитни (U-тест), для оценки корреляции – метод Спирмена с указанием уровня корреляции (r) и силы корреляции (r). Для сравнения результатов до и после лечения пациентов использован непараметрический критерий Вилкоксона [18, 19].

69 пациентам СД2 и 11 пациентам АГ, имеющим когнитивные нарушения, был назначен стандартизированный экстракт Гинкго билоба Egb 761® в дозе 120 мг 2 раза в день утром и днем ежедневно в течение 3 мес, 30 пациентов составили в группу контроля. Повторное тестирование проводилось через 1, 2 и 3 мес после начала лечения.

Результаты. В группе СД2 показатели КШОПС составили $26,04 \pm 1,87$ баллов, MoCA-теста – $22,05 \pm 3,45$ баллов, TMT-A – $73,61 \pm 21,47$ с, TMT-B – $138,7 \pm 68,41$ с. В группе АГ получены следующие результаты: КШОПС – $26,93 \pm 1,75$ баллов, MoCA-тест – $23,85 \pm 2,47$ баллов, TMT-A – $82 \pm 21,5$ с, TMT-B – $201,5 \pm 22,8$ с (рис. 1).

Выявлены значимые различия между всеми показателями у пациентов групп СД2 и АГ, выраженность КН не зависела от длительности СД2 ($p=0,09$) и АГ ($p=0,1$).

На фоне приема Egb 761® число пациентов, имевших сниженные показатели когнитивных функций, уменьша-

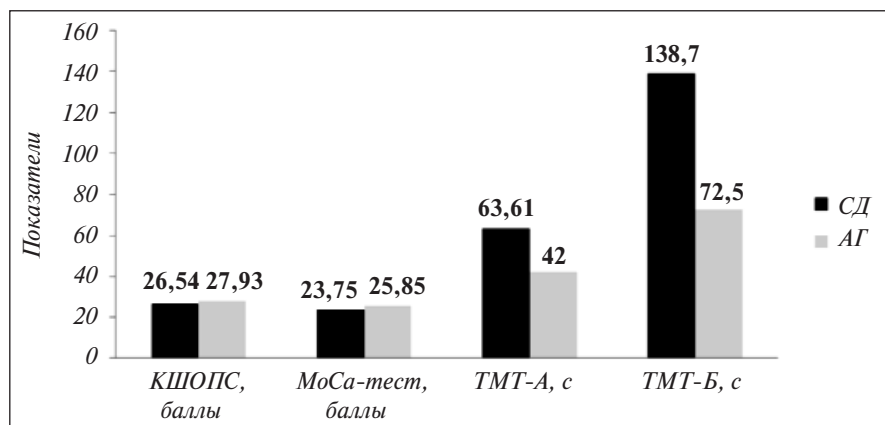


Рис. 1. Сравнение выраженности КН у пациентов с СД2 и АГ. $p < 0,01$ для всех показателей

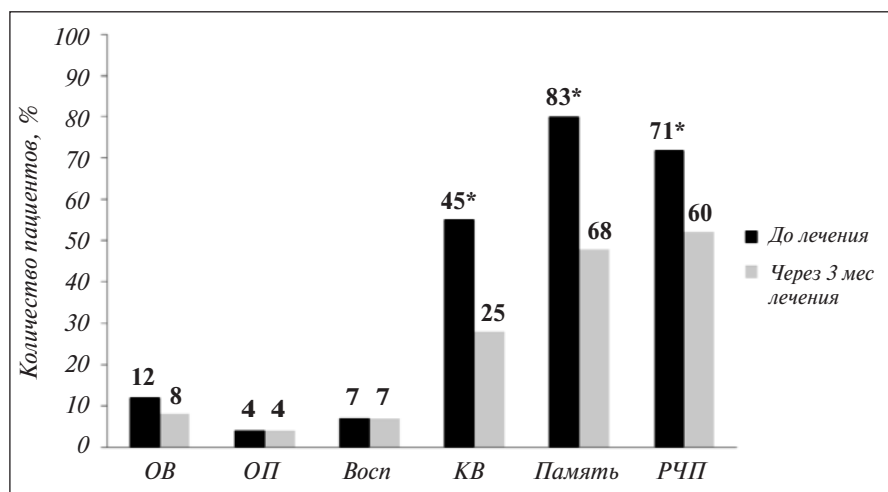


Рис. 2. Количество пациентов с СД2, имевших баллы по КШОПС ниже нормы, до и через 3 мес лечения. Здесь и на рис. 4: ОВ — ориентация во времени, ОП — ориентация в пространстве, Восп — восприятие, KB — концентрация внимания, РЧП — речь, чтение, письмо. Здесь и на рис. 3: * $p < 0,02$

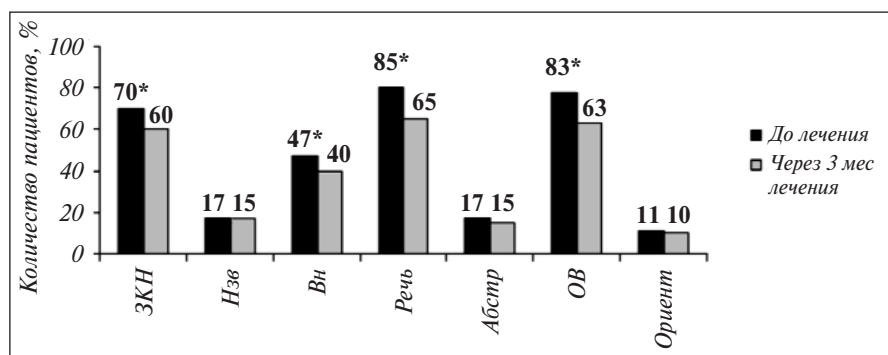


Рис. 3. Количество пациентов с СД2, имевших баллы МоСа-теста ниже нормы, до и через 3 мес лечения. Здесь и на рис. 5: ЗКН — зрительно-конструктивные навыки, Назв — название, Вн — внимание, Абстр — абстракция, ОВ — отсроченное воспроизведение, Ориент — ориентация во времени и в пространстве

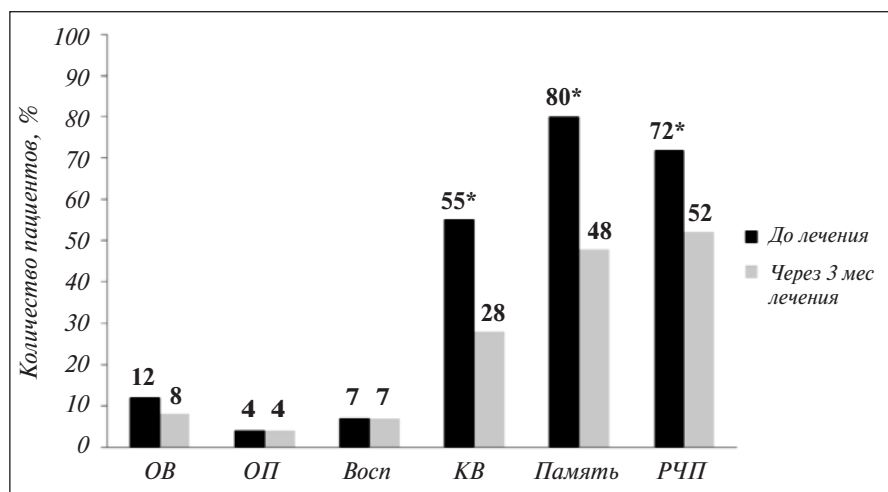


Рис. 4. Количество пациентов с АГ, имевших баллы по КШОПС ниже нормы, до и через 3 мес лечения. Здесь и на рис. 5: * $p < 0,01$

лось. Показатели КШОПС и МоСа-теста увеличивались по мере продолжения терапии: после 3 мес лечения они были достоверно выше, чем после 1-го и 2-го месяцев лечения (КШОПС — $p=0,00029$, $p=0,00004$; МоСа-тест — $p=0,00004$, $p=0,0022$). На повышение показателей повлияло улучшение кратковременной памяти, внимания и зрительно-конструктивных навыков (рис. 2, 3).

Количество пациентов с СД2, которые выполнили задание ТМТ-Б более чем за 278 с, увеличилось от 1-го к 3-му месяцу. Причина этого в том, что исходно не смог выполнить ТМТ-Б 31 пациент, через 1 мес лечения — 28, через 2 мес — 17 и через 3 мес — 13. Таким образом, общие показатели в этой группе несколько ухудшились из-за того, что пациенты, которые первично не выполнили тест (и не были включены в расчеты времени выполнения теста), смогли сделать это в процессе лечения, хотя их показатели и не достигали нормы: через 1 мес лечения 3 пациента выполнили тест со средним результатом $286,5 \pm 8,66$ с, через 2 мес — 14 ($311 \pm 27,54$ с) и через 3 мес — 18 ($308,43 \pm 26,47$ с). Результаты ТМТ имели тенденцию к улучшению по мере лечения, но различия между исходными данными и показателями в процессе лечения статистически недостоверны ($p > 0,05$).

В группе АГ через 3 мес отмечены статически значимое улучшение показателей КШОПС (кратковременной памяти, концентрации внимания и речевой функции), отсутствие значимой динамики ориентации в пространстве и времени и восприятия, показателей МоСа-теста (зрительно-конструктивных функций, внимания, речи и отсроченного воспроизведения; рис. 4, 5).

В отличие от группы СД2 время выполнения ТМТ-Б у пациентов с АГ уменьшилось, что связано с исходным отсутствием среди них пациентов, которые не смогли выполнить тест. Данные до и через 3 мес лечения имеют статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Кроме улучшения когнитивных функций, все пациенты с СД2 и АГ отметили улучшение трудоспособности, настроения, качества сна и стрессоустойчивости.

У 5% пациентов с СД2, не получавших EGb 761®, через 3 мес выявлено снижение показателей когнитивных тестов на 1 балл за счет ухудшения кратковременной памяти, у 95% пациентов показатели остались такими же, как и до лечения.

Обсуждение. Сочетание СД2 и АГ оказывает более значимое негативное влияние на когнитивные функции, чем только АГ. Отсутствие иных сосудистых факторов риска в обеих группах, признаков актуальной сосудистой патологии головного мозга (в том числе по данным 1,5 Тл магнитно-резонансной томографии) позволяет с достаточной степенью уверенности предположить, что метаболические расстройства при СД2 приводят к поражению головного мозга независимо от других факторов, в основном за счет высокой чувствительности нейронов к нарушению обмена глюкозы и возрастания инсулинорезистентности ткани головного мозга. Нарушение когнитивных функций может быть клиническим маркером энцефалопатии при СД (диабетическая энцефалопатия), что позволяет диагностировать эту патологию на раннем этапе. АГ также может вызывать когнитивное снижение [20–22], но при СД2 когнитивные функции страдают чаще и в большей степени, что указывает на более значимое повреждающее влияние метаболических нарушений на ткань головного мозга по сравнению с нарушениями при АГ.

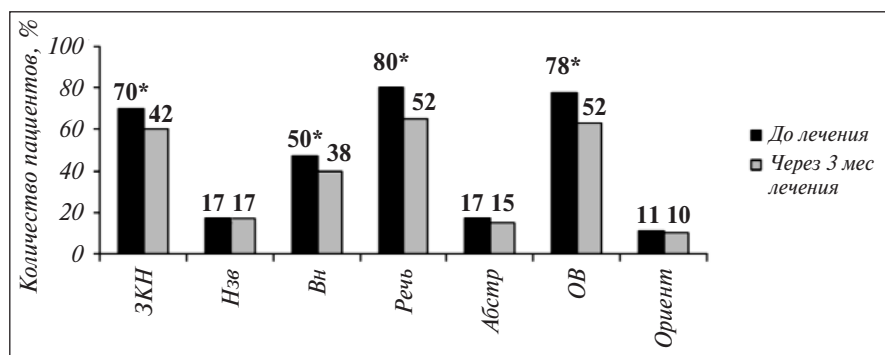


Рис. 5. Количество пациентов с АГ, имевших баллы МоСа-теста ниже нормы, до и через 3 мес лечения

В настоящее время имеется большое число экспериментальных и клинических наблюдений, показывающих высокую эффективность EGb 761® как универсального цитопротектора [23, 24]. По данным нашего исследования, Egb 761® является перспективным для лечения диабетической энцефалопатии, в частности когнитивного дефицита, который статистически значимо уменьшается через 3 мес терапии.

Таким образом, КН установлены у большинства больных СД2 и АГ, при этом их выраженность у пациентов с СД2 больше, чем у пациентов с АГ. Egb 761® оказывает положительное влияние на когнитивные функции при СД2 и АГ, что способствует улучшению выполнения врачебных назначений, снижению количества осложнений и повышению качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин ИВ. Сосудистая деменция: патогенез, диагностика и лечение. Фарматека. 2010;(7):13-8. [Damulin IV. Vascular dementia: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Farmateka*. 2010;(7):13-8. (In Russ.)].
2. Парфенов ВА. Дифференциальный диагноз и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. *Consilium-medicum*. 2013;(9):28-32. [Parfenov VA. Differential diagnosis and treatment of dyscirculatory encephalopathy. *Consilium-medicum*. 2013;(9):28-32. (In Russ.)].
3. O'Brien J, Erkinjuntti T, Reisberg T, et al. Vascular cognitive impairment. *The Lancet Neurology*. 2003;2(2):89-98. doi:10.1016/s1474-4422(03)00305-3.
4. Есин РГ, Хайруллин ИХ, Есин ОР и др. Диабетическая энцефалопатия: патогенез, клинические проявления, подходы к терапии. *Клиницист*. 2012;(3):10-6. [Esin RG, Khairullin IKh, Esin OR, et al. Diabetic encephalopathy: pathogenesis, clinical manifestations, approaches to therapy. *Klinitsist*. 2012;(3):10-6. (In Russ.)]. doi:10.17650/1818-8338-2012-3-4-10-16
5. Хуторная ОЕ, Бреговский ВБ, Демина АГ, Карпова ИА. Гетерогенность болевой диабетической полинейропатии и дифференцированный подход к ее лечению. *Сахарный диабет*. 2013;(2):62-6. [Khutornaya OE, Bregovskii VB, Demina AG, Karpova IA. Heterogeneity of painful diabetic neuropathy and differential approach to its treatment. *Sakharnyi diabet*. 2013;(2):62-6. (In Russ.)]. doi:10.14341/2072-0351-3757
6. Dyck P, Albers J, Andersen H, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2011;27(7):620-8. doi:10.1002/dmrr.1226.
7. Miles W, Root H. Psychologic tests applied in diabetic patients. *Arch Intern Med*. 1922;(30):767-70.
8. Строков ИА, Захаров ВВ, Строков КИ. Диабетическая энцефалопатия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2S):30-40. [Strokov IA, Zakharov VV, Strokov KI. Diabetic encephalopathy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2S):30-40. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2012-2506
9. Товажнянская ЕЛ, Безуглова ИО, Наврузов МБ, Балковская НС. Умеренные когнитивные нарушения при сахарном диабете 2-го типа. *Международный медицинский журнал*. 2012;(1):6-9. [Tovazhnyanskaya EL, Bezuglova IO, Navruzov MB, Balkovaya NS. Mild cognitive impairment in diabetes of the 2nd type. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal*. 2012;(1):6-9. (In Russ.)].
10. Myint A. Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes mellitus: risk factors and effectiveness of antidiabetic agents in treatment of Alzheimer's disease. *SJCM*. 2013;2(3):114. doi:10.11648/j.sjcm.20130203.20.
11. Umegaki H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights. *Clin Interv Aging*. 2014 Jun 28;9:1011-9. doi:10.2147/CIA.S48926. eCollection 2014.
12. Vijayakumar T, Sirisha G, Farzana B, Dhanaraju M. Mechanism linking cognitive impairment and diabetes mellitus. *European Journal of Applied Sciences*. 2012;4(1):1-5.
13. Хайруллин ИХ, Есин РГ, Поздняк АО. Возможности коррекции когнитивного снижения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2014;(9):19-23. [Khairullin IKh, Esin RG, Pozdnyak AO. Possibilities of correction of cognitive impairment in patients with diabetes mellitus type 2. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2014;(9):19-23. (In Russ.)].
14. Folstein M, Folstein S, McHugh P. «Mini-Mental State»: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98.
15. MoCA version august 18, 2010© Nasreddine Z. www.mocatest.org

16. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002 Mar;8(3):448-60. doi:10.1017/s1355617702813248.
17. Corrigan J, Hinkeldey M. Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol.* 1987 Jul;43(4):402-9.
18. Хафизьянова РХ, Бурыкин ИМ, Алеева ГН. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии: монография. Казань: Медицина; 2006. [Khafiz'yanova RKh, Burykin IM, Aleeva GN. *Matematicheskaya statistika v eksperimental'noi i klinicheskoi farmakologii: monografiya* [Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology: monograph]. Kazan': Meditsina; 2006.]
19. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва: Медиа Сфера; 2002. [Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm Statistica* [Statistical analysis of medical data. Application of software package Statistica]. Moscow: Media Sfera; 2002.]
20. Кадыков АС, Шахпаровнова НВ, Кадыков АВ. Гипертоническая энцефалопатия: узловые точки диагностики и лечения. *Consilium medicum.* 2013;(2):36-9. [Kadykov AS, Shakhparovnova NV, Kadykov AV. Hypertensive encephalopathy: the key points of diagnosis and treatment. *Consilium medicum.* 2013;(2):36-9. (In Russ.)].
21. Wysocki M, Luo X, Schmeidler J, et al. Hypertension is Associated With Cognitive Decline in Elderly People at High Risk for Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012 Feb;20(2):179-87. doi: 10.1097/JGP.0b013e31820ee833.
22. Goldstein F, Levey A, Steenland N. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2013 Jan;61(1):67-73. doi: 10.1111/jgs.12067. Epub 2013 Jan 10.
23. Наприенко МВ, Есин РГ, Мухаметова ЭР и др. Танакан — мультимодальный цитопротектор для общемедицинской практики (часть 1). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015;(11):146-51. [Naprienko MV, Esin RG, Mukhametova ER, et al. Tanakan — multimodal cytoprotector for General medical practice (part 1). *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S.Korsakova.* 2015;(11):146-51. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201511511146-151
24. Есин РГ, Наприенко МВ, Мухаметова ЭР и др. Танакан — мультимодальный цитопротектор для общемедицинской практики (часть 2). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015;(12):157-62. [Esin RG, Naprienko MV, Mukhametova ER i dr. Tanakan — multimodal cytoprotector for General medical practice (part 2). *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S.Korsakova.* 2015;(12):157-62. (In Russ.)]. doi:10.17116/jnevro2015115112177-182

Поступила 25.07.2016

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.

Громова О.А.¹, Торшин И.Ю.², Федотова Л.Э.¹, Громов А.Н.³¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия; ²ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия; ³ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия¹153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; ²141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, 9; ³119333, Москва, ул. Вавилова, 44

Хемореактомный анализ сукцината этилметилгидроксипиридина

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) используется в терапии ишемического инсульта. Для лучшего понимания условий, которые могут влиять на клиническую эффективность ЭМГПС, необходима максимально полная информация о молекулярных механизмах его действия.

Целью исследования был сравнительный анализ свойств ЭМГПС с использованием новейшего направления постгеномной фармакологии — хемореактомного моделирования. В качестве молекул сравнения (контрольные молекулы) использовали янтарную кислоту и цитиколин.

Материал и методы. Биологическую активность исследуемой молекулы (моделирование профиля сродства исследуемой молекулярной структуры к различным белкам протеома) оценивали с помощью хемореактомного анализа. Для проведения хемоинформационного анализа был разработан новый математический метод, основанный на комбинаторной теории разрешимости.

Результаты и обсуждение. Хемореактомное моделирование показало, что ЭМГПС может являться агонистом ацетилхолиновых и ГАМК¹-рецепторов, а также каннабиоидного рецептора 2-го типа. Противовоспалительное действие молекулы ЭМГПС может осуществляться за счет ингибирования синтеза провоспалительных простагландинов. От молекул сравнения (цитиколин и янтарная кислота) ЭМГПС отличается более высокая безопасность (более слабое влияние на серотониновые и опиоидные рецепторы, меньшая степень взаимодействия с Erg-каналами, ферментами моноаминоксидазой и цитохромом CYP1A1). Прогнозируемые свойства молекулы ЭМГПС вносят существенный вклад в его нейропротективный эффект.

Заключение. Результаты хемореактомного анализа позволили раскрыть не только достаточно неожиданные механизмы действия ЭМГПС, но и механизмы его синергидного действия с пиридоксином и магнием. Благодаря сочетанию ЭМГПС с пиридоксином и магнием происходит усиление антиоксидантного, противосудорожного, стресс- и нейропротекторного, ноотропного и анксиолитического эффектов ЭМГПС посредством активации пиридоксин-зависимых и магниевых-зависимых белков.

Комбинация ЭМГПС с пиридоксином и магнием способствует также усилению гемодинамического, антитромботического, антиагрегантного, антикоагулянтного действия, активизирует процессы обезвреживания гомоцистеина, противовоспалительную защиту, снижает риск проаритмических эффектов.

Ключевые слова: этилметилгидроксипиридина сукцинат; хемореактомный анализ; биоинформатика; прогнозирование.

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

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Федотова ЛЭ, Громов АН. Хемореактомный анализ сукцината этилметилгидроксипиридина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):53–60.

Chemoreactome analysis of ethylmethylhydroxypyridine succinate

Gromova O.A.¹, Torshin I.Yu.², Fedotova L.E.¹, Gromov A.N.³¹Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ²Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Russia; ³Federal Research Center «Information Science and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia¹8, Sheremetevsky Passage, Ivanovo 153000; ²9, Institutskiy Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700; ³44, Vavilov St., Moscow 119333

Ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) is used in the therapy of ischemic stroke. A more complete understanding of the conditions that can affect the clinical efficacy of EMHPS needs the most complete information about its molecular mechanisms of action.

Objective: to comparatively analyze the properties of EMHPS using the newest area of postgenomic pharmacology — chemoreactome simulation. Succinic acid and citicoline were used as the molecules of comparison (control molecules).

Material and methods. Chemoreactome analysis was employed to assess the biological activity of a test molecule (simulation of the affinity profile of the examined molecular structure for various proteome proteins). A new mathematical method based on the combinatorial theory of solvability was devised for chemoinformational analysis.

Results and discussion. Chemoreactome simulation has shown that EMHPS may be an agonist of acetylcholine and GABA receptors, as well as that of cannabinoid receptor type 2. The anti-inflammatory effect of an EMHPS molecule may be due to the inhibition of synthesis of proinflammatory prostaglandins. Its higher safety (a weaker effect on serotonin and opioid receptors and lower interaction with Erg channels and the enzymes monoamine oxidase and cytochrome CYP1A1) distinguish EMHPS from the molecules of comparison (citicoline and succinic acid). The predicted properties of the molecule of EMHPS make a substantial contribution to its neuroprotective effect.

¹ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

Conclusion. The results of chemoreactome analysis could reveal not only quite unexpected mechanisms of action of EMHPS, but also its mechanisms of synergic action with pyridoxine and magnesium. Owing to a combination of EMHPS with pyridoxine and magnesium, there is an increase in the antioxidant, anticonvulsant, stress- and neuroprotective, nootropic, and anxiolytic effects of EMHPS via activation of pyridoxine-dependent and magnesium-dependent proteins.

The combination of EMHPS with pyridoxine and magnesium also contributes to the potentiation of hemodynamic, antiplatelet, antiaggregant, and anticoagulant actions, activates homocysteine neutralization and anti-inflammatory protection, and decreases the risk of proarrhythmic effects.

Keywords: ethylmethylhydroxypyridine succinate; chemoreactome analysis; bioinformatics; prediction.

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

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Fedotova LE, Gromov AN. Chemoreactome analysis of ethylmethylhydroxypyridine succinate. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(3):53–60.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-53-60>

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) является действующим началом ряда препаратов, в частности Мексигр[®]. ЭМГПС включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) под кодом АТХ N07XX «Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы» [1]. Препараты на основе ЭМГПС выпускаются в разных лекарственных формах (капсулы, таблетки, растворы для внутривенного или внутримышечного введения). Предполагается, что ЭМГПС оказывает положительное влияние на состояние пациентов с ишемией головного мозга за счет повышения синтеза АТФ, антиоксидантного, антигипоксического, ноотропного, антиагрегационного, антиконвульсантного, анксиолитического действия и др. [2].

Выраженность клинических эффектов ЭМГПС у пациентов зависит от индивидуальных вмешивающихся факторов. Например, недостаточность магния (Е61.2 по МКБ-10) и тем более гипомagnesемия (уровень магния в плазме крови <0,8 ммоль/л) могут существенно снизить развитие антиконвуль-

сантного эффекта ЭМГПС, так как магний необходим для регуляции нервно-мышечной проводимости [3]. Гипомagnesемия встречается в среднем у 54% пациентов многопрофильных стационаров и у 80–100% пациентов с инсультом, сахарным диабетом или ишемической болезнью сердца [3]. Другой пример: клиническая картина недостаточности магния (в частности, на фоне недостаточности пиридоксина, Е53.1 по МКБ-10) характеризуется не только повышенным риском тромбообразования, но и тревожностью, эмоциональной неустойчивостью, склонностью к депрессиям. Недостаточность пиридоксина отмечается у 47% пациентов многопрофильных стационаров, а сочетание гипомagnesемии и недостаточности

пиридоксина – у 20% пациентов [3]. Соответственно, у пациентов, получающих ЭМГПС на фоне недостаточности пиридоксина и магния, не следует ожидать выраженного анксиолитического или антидепрессивного эффекта. Важно отметить, что реабилитация пациентов после инсульта существенно осложняется так называемой постинсультной депрессией [4]. Общеизвестно, что депрессивные состояния сопровождаются выраженной гипомagnesемией [5].

Для лучшего понимания условий, которые могут влиять на клиническую эффективность ЭМГПС, необходима максимально полная информация о молекулярных механизмах его действия. Считается, что основными механизмами действия ЭМГПС являются антиоксидантный эффект и активация синтеза АТФ. Однако этими механизмами нельзя в принципе объяснить наличие у ЭМГПС антигипоксического, ноотропного, антиконвульсантного и тем более анксиолитического эффекта. Кроме того, ЭМГПС модулирует активность сигнальных ферментов аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы, рецепторов бензодиазепинов, ГАМК,

ацетилхолина [6]. Хотя ЭМГПС не является «витамером» витамина В₆ (молекула ЭМГПС не синтезируется в организме), ЭМГПС, подобно витамину В₆, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов и оказывает гиполипидемическое действие [7]. Очевидно, что перечисленные эффекты не могут быть обусловлены только «антиоксидантным эффектом», синтезом АТФ и др.

Целью настоящей работы явился сравнительный анализ свойств ЭМГПС с использованием новейше-

го направления постгеномной фармакологии – хемореактомного моделирования. В соответствии с постгеномной парадигмой молекула любого лекарственного средства «мимикрирует» под определенные метаболиты (вследствие наличия того или иного сходства химической структуры) и, связываясь с теми или иными белками протеома, оказывает соответствующие данному лекарству эффекты (как позитивные, так и негативные) [8]. Это и позволяет выявить хемореактомный анализ. В качестве молекул сравнения (контрольные молекулы) для анализа использовали янтарную кислоту и цитиколин. Анализ проведен с использованием новейших технологий машинного обучения [9–16], разрабатываемых в научной школе Журавлева–Рудакова [10–14]. Молекулы сравнения выбраны по прин-

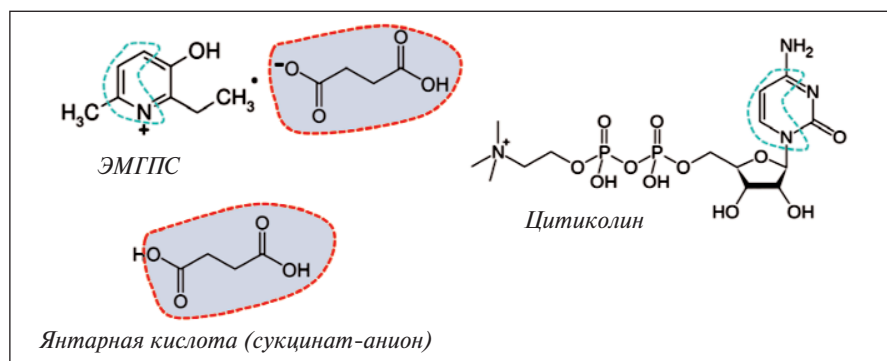


Рис. 1. Химические формулы исследованных молекул

сантного эффекта ЭМГПС, так как магний необходим для регуляции нервно-мышечной проводимости [3]. Гипомagnesемия встречается в среднем у 54% пациентов многопрофильных стационаров и у 80–100% пациентов с инсультом, сахарным диабетом или ишемической болезнью сердца [3]. Другой пример: клиническая картина недостаточности магния (в частности, на фоне недостаточности пиридоксина, Е53.1 по МКБ-10) характеризуется не только повышенным риском тромбообразования, но и тревожностью, эмоциональной неустойчивостью, склонностью к депрессиям. Недостаточность пиридоксина отмечается у 47% пациентов многопрофильных стационаров, а сочетание гипомagnesемии и недостаточности

³Паспорт субстанции ЭМГПС № 461, № серии: 4610915.

Таблица 1. *Результаты хемореактного моделирования ацетилхолинергических свойств молекулы ЭМГПС*

Биологическая активность	Константа	ЭМГПС	Цитиколин	Янтарная кислота	Ошибка*
Увеличение уровня миоинозитола при воздействии на М ₃ -мускариновые рецепторы ацетилхолина, %	—	28	15	13	10
Ингибирование М ₄ -мускаринового рецептора ацетилхолина, %	—	22	21	3	-3
Агонист $\alpha\beta_2$ -никотинового рецептора ацетилхолина человека (увеличение потока кальция), нМ	EC ₅₀	641	1693	1976	412

*Ошибка использованной модели (здесь и в табл. 2–6).

Таблица 2. *Результаты хемореактного моделирования свойств молекулы ЭМГПС как агониста ГАМК-рецепторов*

Биологическая активность	Константа	ЭМГПС	Цитиколин	Янтарная кислота	Ошибка
Модуляция субмаксимального (EC ₅₀) ответа на стимуляцию ГАМК-рецепторов ГАМК _A типа α_2 , β_3 , γ_2 , %	—	68	26	14	21
Величина пикового тока при воздействии 1 мкМ ГАМК + 1 мкМ вещества относительно контроля, % (модель 1)	—	305	126	100	33
Величина пикового тока при воздействии 1 мкМ ГАМК + 1 мкМ вещества относительно контроля, % (модель 2)	—	222	136	179	218

ципу схожести фармакологических эффектов и частичной схожести химической структуры.

Материал и методы. *Хемоинформатика* — область исследований на стыке структурной химии, фармакологии и биоинформатики, в которой взаимосвязи типа «химическая структура» — «свойство вещества» исследуются методами современной информатики. Хемоинформационный анализ позволяет найти молекулы, схожие с исследуемой и, соответственно, предположить физиологические, фармакологические и другие свойства исследуемой молекулы на основе имеющейся информации о свойствах молекул, наиболее близких к ней по структуре.

Особый подраздел хемоинформатики — *хемореактный анализ* — направлен на оценку биологических активностей исследуемой молекулы (в частности, моделирование профиля сродства исследуемой молекулярной структуры к различным белкам протеома). В настоящей работе проведен сравнительный хемореактный анализ молекул ЭМГПС в сравнении с контрольными молекулами (янтарная кислота и цитиколин; рис. 1).

Для проведения хемоинформационного анализа был разработан новый математический метод, основанный на комбинаторной теории разрешимости [9–12]. Тестирование метода на случайных выборках попарно различных структур молекул из базы данных PubChem [17] показало целесообразность использования «химического расстояния» между двумя произвольными молекулами, что и было применено для решения задачи поиска молекул, структурно схожих с ЭМГПС. Хемореактное исследование проводили на основании анализа химических расстояний d между ЭМГПС или молекулами сравнения с молекулами в базе данных

PubChem, после чего рассчитывали оценки биологических активностей исследуемых молекул.

Результаты и обсуждение. С использованием метода хемоинформационного анализа были проведены сравнения химической структуры ЭМГПС с молекулами в базе данных метаболома человека и с молекулами в базе данных лекарственных средств. В качестве модели метаболома человека использовали более 40 000 соединений, приведенных в базе данных метаболома человека (Human Metabolome Database, HMDB) [18]. В эту базу включено большинство соединений, измеряемых в плазме крови человека, а также ряд лекарственных средств и их метаболитов.

Хемоинформационный поиск схожих с ЭМГПС молекул позволил сделать несколько важных выводов. Во-первых, практически все схожие с ЭМГПС молекулы были найдены в растительных экстрактах (алкалоиды шелковицы, иминосахара гречки, отличительной чертой последних молекул является включение в кольцо атома азота вместо атома кислорода, и др.). Во-вторых, многие из этих молекул характеризуются известными гипогликемическим и антидиабетическим эффектами (в частности, благодаря ингибированию альфа-глюкозидаз, что способствует снижению уровня глюкозы в крови). В-третьих, эти схожие с ЭМГПС молекулы природного происхождения характеризуются и другими свойствами: поддержка микробиоты, *антибактериальный эффект, взаимодействие с ацетилхолиновыми рецепторами, вазодилаторное действие и др.* Эти свойства молекул растительного происхождения были подтверждены для молекулы ЭМГПС в ходе хемореактного моделирования.

Хемореактное моделирование показало, что ЭМГПС может являться агонистом ацетилхолиновых ре-

Таблица 3. *Результаты хемореактомного моделирования противовоспалительных свойств молекулы ЭМГПС*

Биологическая активность	Константа	ЭМГПС	Цитиколин	Янтарная кислота	Ошибка
Ингибирование ЦОГ2 человека (снижения продукции ПГЕ ₂ , 10 мкМ), %	—	44	22	12	-5
Ингибирование 5-липоксигеназы человека (1 мМ), %	—	77	45	37	25
Ингибирование 5-липоксигеназы нейтрофилов человека (10 мкМ), %	—	65	8	8	-24
Ингибирование ИЛ1 β -индуцированной продукции ПГЕ ₂ , %	—	25	5	5	-53
Ингибирование ЦОГ2, нМ	IC ₅₀	75	320	265	109
Сродство к α -рецептору ретиноидов, нМ	Ki	2498	369	2539	77

Примечание. ИЛ — интерлейкин.

Таблица 4. *Результаты хемореактомного моделирования экспериментальных противовоспалительных эффектов молекулы ЭМГПС*

Биологическая активность, %	Константа	ЭМГПС	Цитиколин	Янтарная кислота	Ошибка
Ингибирование ФНО α -активированного NF- κ B (50 мкМ)	—	61	21	14	46
Противовоспалительная активность как ингибирование ЛПС-индуцированной продукции ФНО α (10 мкМ)	—	47	22	22	39
Противовоспалительная активность как ингибирование каррагинан-индуцированного отека лапы крыс (0,029 ммоль/кг, перорально) по сравнению с контролем	—	21	12	19	10
Противовоспалительная активность как ингибирование каррагинан-индуцированного отека лапы крыс (100 мг/кг, перорально)	—	33	21	15	-10
Ингибирование острого формалин-индуцированного воспаления (10 мг/кг, перорально)	—	65	42	44	76
Противовоспалительная активность на модели адьювантного артрита (25 мг/кг)	—	61	—	24	-4

Примечание. ФНО α — фактор некроза опухоли α ; ЛПС — липополисахариды (бактерий).

цепторов (улучшение памяти) и ГАМК-рецепторов (уменьшение боли, релаксация, снижение уровня тревоги, купирование лекарственной зависимости), а также каннабиоидного рецептора 2-го типа — CB₂ (регуляция избыточного аппетита, профилактика метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, уменьшение кожного зуда). ЭМГПС является более сильным агонистом М₃-мускариновых рецепторов ацетилхолина, чем молекулы сравнения (табл. 1). Активация М₃-мускариновых рецепторов приводит к стимуляции путей выживания нейронов ERK1/2. Активация каскада ERK1/2 тормозит апоптоз нейронов, что сопровождается нейропротекторным эффектом [19]. Активация α β 2-никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, опосредующих процессы пре- и постсинаптического возбуждения холинергических синапсов,

характеризуется нейропротекторными эффектами (в частности, способствует улучшению внимания) [20]. Потенциальное ингибирование молекулой ЭМГПС М₄-мускариновых рецепторов ведет к стимулированию ГАМКергической трансмиссии [21].

По данным хемореактомного анализа, молекула ЭМГПС является лучшим агонистом ГАМК-рецепторов, чем молекулы сравнения (табл. 2). Например, ЭМГПС повышает субмаксимальный ответ на стимуляцию ГАМК_A-рецепторов типа α ₂, β ₃, γ ₂ на 68%, в то время как цитиколин — на 26%, а янтарная кислота — всего на 14%. Активация ГАМК-рецепторов специфическими агонистами вызывает нейропротекторный эффект в моделях поражения нейронов бета-амилоидом и способствует нейропротекции тканей мозга в моделях спонтанной гипертензии [22]. ГАМК —

Таблица 5. Результаты хемореактного моделирования гемодинамических свойств молекулы ЭМГПС

Биологическая активность	Константа	ЭМГПС	Цитиколин	Янтарная кислота	Ошибка
Ингибирование коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов (50 мкг/мл), %	—	76	9	6	30
Ингибирование коагуляционного фактора 10a, мкММ	Ki	16	133	59	47
Антитромбиновая активность (1 мг/кг в/в), с	—	154	117	105	57
Увеличение всасывания глюкозы в инсулинорезистентных клетках НерG ₂ , нМ	EC ₅₀	262	956	472	-17
Экскреция глюкозы с мочой (при использовании дозы 100 мг/кг per os), мг/сут	—	535	656	823	-203
Агонист рецептора PPAR α при сравнении с гемфибрилом, %	—	152	89	192	40
Снижение уровня холестерина в сыворотке у крыс (100 мг), %	—	29	9	0	1

Примечание. PPAR — активированный рецептор пролифераторов пероксисом; в/в — внутривенное введение.

основной тормозной медиатор в нервной системе, способствует релаксации мышц. Активация ГАМК-рецепторов приводит к уменьшению боли, купированию лекарственной зависимости и снижению уровня тревоги. Выживание нейронов при активации ГАМК-рецепторов осуществляется, в частности, за счет усиленного фосфорилирования соответствующих сигнальных белков в каскадах выживания нейронов Akt (PKA) и ERK1/2 [23].

Хемореактный анализ показал, что молекула ЭМГПС практически не вмешивается в модуляцию серотонинергической активности, в то время как контрольные молекулы могут сильнее влиять на серотонинергическую активность. Так, константы ингибирования (Ki) серотониновых рецепторов различных типов были выше именно для ЭМГПС. Например, существенное ингибирование связывания 5-HT₃-серотонинового рецептора будет осуществляться при гораздо более высоких концентрациях ЭМГПС (Ki — 1142 нМ), чем в случае молекул сравнения (цитиколин: Ki — 281 нМ; янтарная кислота: Ki — 95 нМ). Большая нейтральность ЭМГПС по отношению к серотониновым рецепторам означает, что в случае воздействия ЭМГПС колебания настроения (в том числе депрессивные состояния, тревожность и др.) менее ожидаемы.

Хемореактное моделирование связывания молекулы ЭМГПС с другими рецепторами нейротрансмиттеров позволило установить, что ЭМГПС может более эффективно активировать СВ₂-рецептор, чем молекулы сравнения (показатель активации для ЭМГПС — 16%, для янтарной кислоты — 9%, для цитиколина — всего 6%). Селективные агонисты рецепторов СВ₂ перспективно использовать для терапии аллодинии и невралгической боли [24, 25]. Экспериментальные исследования показали, что активация рецепторов СВ₂ тормозит прогрессирование заболевания в моделях бокового амиотрофического склероза (БАС) [26] и повышает выживание животных с

БАС [27]. Нейропротекторные эффекты, ассоциированные с активацией рецепторов СВ₂, обусловлены как иммуномодуляцией и снижением воспаления [28, 29], так и нейротрофическим действием (усиление роста нейрональных клеток-предшественников) [30].

Хемореактное моделирование экспериментальных неврологических эффектов подтверждает противосудорожную активность молекулы ЭМГПС, установленную в экспериментальных и клинических исследованиях [31]. Результаты хемореактного моделирования неврологических эффектов ЭМГПС не противоречат возможным нейротрофическим эффектам молекулы, следующим из активации молекулой ЭМГПС ацетилхолиновых, ГАМК- и СВ₂-рецепторов (см. выше). Так, ЭМГПС может ингибировать образование и агрегацию бета-амилоида, а также избыточную активность сигнального фермента GSK3B. Ингибирование GSK3B, в частности, соответствует стимулированию роста аксонов и регенерации нервной ткани [32].

Хемореактное моделирование ЭМГПС показало более выраженное противовоспалительное действие молекулы благодаря ингибированию синтеза провоспалительных простагландинов — ПГ (в частности, ПГЕ₂) посредством частичного ингибирования ферментов циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и 5-липоксигеназы (табл. 3). При ишемических процессах в мозге происходит интенсивный распад фосфолипидов нейрональных мембран и вырабатываются провоспалительные эйкозаноиды (ПГЕ₂, тромбоксаны и др.). Эти эйкозаноиды не только стимулируют процессы воспаления, но и усиливают боль и тромбообразование. Частичное ингибирование ЦОГ2 посредством ЭМГПС в отличие от использования таких специфических и сильных ингибиторов ЦОГ2, как ацетилсалициловая кислота, существенно снижает риск формирования геморрагических осложнений.

Результаты изучения в эксперименте противовоспалительных эффектов подтверждают данные хемореактом-

Таблица 6. Результаты хемореактного моделирования некоторых фармакодинамических свойств молекулы ЭМГПС

Биологическая активность	Константа	ЭМГПС	Цитиколин	Янтарная кислота	Ошибка
Ингибирование $KCNH_2$ (Erg) человека, нМ	Ki	4443	580	166	644
Ингибирование связывания дофетилида с $KCNH_2$ (Erg) человека (10 мкМ), %	—	9	17	18	12
Ингибирование канала Kv1.5 человека, нМ	IC ₅₀	1492	984	905	-47
Ингибирование CYP_{1A1} человека, нМ	IC ₅₀	6194	76	388	-46
Ингибирование MAOB печени крыс, нМ	IC ₅₀	1816	1070	894	-635
Ингибирование MAOB человека, нМ	Ki	9354	2276	78	708

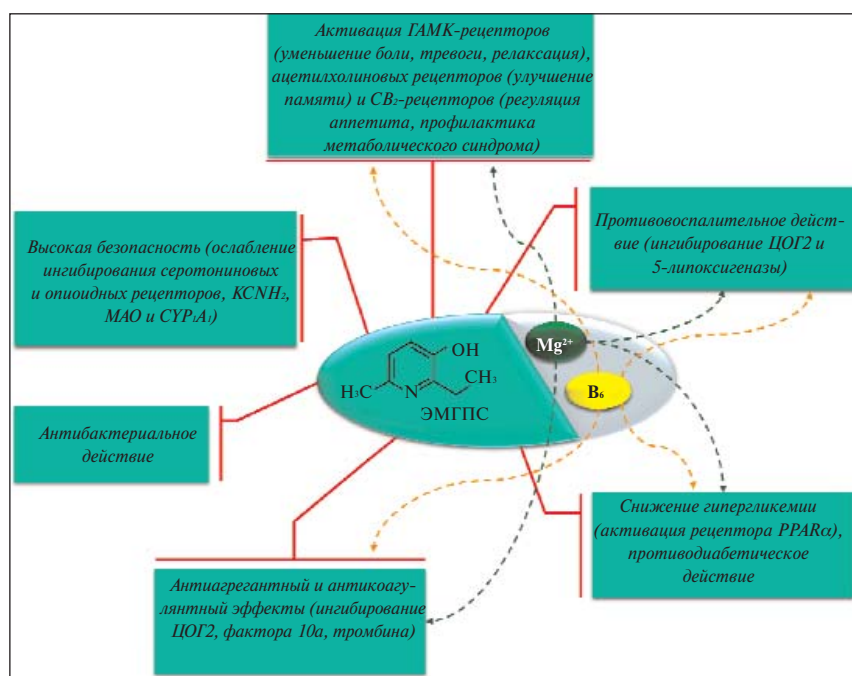


Рис. 2. Результаты хемореактного моделирования ЭМГПС и синергизм его действия с магнием и пиридоксинам

ного моделирования противовоспалительных свойств ЭМГПС. В частности, ЭМГПС будет более эффективен для ингибирования каррагинан-индуцированного отека, формалин-индуцированного воспаления, адьювантного артрита (в экспериментальной модели) по сравнению с контрольными молекулами (табл. 4). Сочетание противовоспалительного, нейропротекторного и нейротрофического действия молекулы ЭМГПС может вносить существенный вклад в лечение ишемии головного мозга.

Результаты хемореактного моделирования ЭМГПС свидетельствуют о более выраженном гемодинамическом потенциале молекулы ЭМГПС по сравнению с контрольными веществами (табл. 5). Так, ЭМГПС характеризуется более выраженным ингибированием (76%) коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов (контрольные молеку-

лы – не более 9%) и ингибированием коагуляционного фактора Ха (Ki – 16 мкМ, контроль – более 50 мкМ).

Кроме того, ЭМГПС воздействует на увеличение всасывания глюкозы в клетках при гораздо меньших концентрациях, чем контрольные молекулы (EC₅₀ – 262 нМ, для контрольных молекул – более 400 нМ). Улучшение всасывания и метаболизма глюкозы клетками способствует нормализации уровня глюкозы в крови и снижению уровня холестерина (см. табл. 5).

Данные хемореактного анализа позволяют предположить, что основной гипогликемического действия ЭМГПС является активация молекулой PPAR-рецепторов (см. табл. 5). Белки-рецепторы типа PPAR необходимы для переработки избыточного холестерина и снижения уровня глюкозы в крови. Белки PPAR активируют процессы бета-окисления жирных кислот, агонисты PPAR используются при гипергликемии и гиперлипидемии [33]. ЭМГПС может связываться с PPARα, являться его частичным агонистом и, таким образом, проявлять гипогликемическое и антидиабетическое действие.

Результаты моделирования фармакодинамических свойств молекулы ЭМГПС (прежде всего, по степени связывания с различными «нежелательными» таргетными белками) представлены в табл. 6. Моделирование показало, что ЭМГПС существенно слабее, чем контрольные молекулы, взаимодействует с белками, ассоциированными с развитием нежелательных эффектов лекарств. Например, калиевый канал $KCNH_2$ является важным антигетеротетным белком, взаимодействия с которым следует избегать при разработке лекарственных средств [34], так как нарушение его активности приводит к формированию смертельно опасного «синдрома длинного QT», повышающего риск внезапной остановки сердца вследствие спонтанно развивающейся арит-

мии. Общеизвестно, что многие препараты имеют нежелательную тенденцию к ингибированию KCNH_2 , что существенно сужает спектр их применения [16, 35]. В результате хемореактного моделирования было установлено, что по сравнению с контрольными молекулами молекула ЭМГПС характеризовалась более низким (почти в 10 раз) связыванием с KCNH_2 и более слабым (в 2 раза) ингибированием его активности (см. табл. 6).

Молекула ЭМГПС также в значительно меньшей степени может ингибировать цитохром CYP_{1A1} и моноаминоксидазу В (МАОВ; см. табл. 6). Как известно, ингибирование МАО является крайне нежелательным побочным эффектом лекарств. Витамин- B_2 -зависимые ферменты МАО инактивируют нейротрансмиттеры, и слишком низкая активность ферментов МАОА или МАОВ сопряжена с развитием многих неврологических и психиатрических расстройств: мигрени, дефицита внимания и гиперактивности, формированием химической зависимости, депрессии, шизофрении и др. [36, 37].

Как отмечено выше, хемоинформационное исследование продемонстрировало сходство ЭМГПС с молекулами природного происхождения, обладающими антибактериальными свойствами. Результаты хемореактного моделирования подтверждают возможность существования *антибактериальных эффектов* у молекулы ЭМГПС. Так, хемореактное моделирование прогнозирует антибактериальную активность ЭМГПС против *Clostridium paraputrificum*, микобактерий туберкулеза, токсин-продуцирующей кишечной палочки, а также анти трипаносомозную, противогрибковую и антилейшманиозную активность.

Итак, хемореактное моделирование молекулы ЭМГПС существенно расширяет наши представления о возможных механизмах действия ЭМГПС на молекулярном уровне. В частности, становятся очевидными некоторые важные направления синергизма действия ЭМГПС и таких микронутриентов, как магний и витамин B_6 (пиридоксин; рис. 2).

Во-первых, молекула ЭМГПС в большей степени является агонистом ацетилхолиновых рецепторов, чем молекулы сравнения (цитиколин и янтарная кислота). Активация холинергической нейротрансмиссии вносит существенный вклад в нейропротекцию при ишемии и когнитивных расстройствах. В то же время ингибирование магнием NMDA -рецепторов является неотъемлемым механизмом регуляции секреции ацетилхолина в головном мозге, поэтому дефицит магния может снижать эффективность ЭМГПС.

Во-вторых, молекула ЭМГПС в большей степени является агонистом ГАМК-рецепторов (которые важны для нейропротекции и реализации противосудорожного действия). Биосинтез ГАМК является витамин- B_6 -зависимым процессом.

В-третьих, ЭМГПС в большей степени, чем молекулы сравнения, проявляет противовоспалительные свойства. И пиридоксин, и магний, также оказывают противовоспалительное действие: пиридоксин за счет повышения всасывания магния и обезвреживания гомоцистеина, а магний, в частности, за счет снижения оксидантного стресса.

В-четвертых, гемодинамические эффекты ЭМГПС могут быть существенно усилены за счет антиагрегантных и антикоагулянтных эффектов пиридоксина и магния.

И, наконец, ЭМГПС отличается от молекул сравнения более высокой безопасностью (более слабое влияние на серотониновые и опиоидные рецепторы, меньшая степень взаимодействия с «проаритмическими» каналами KCNH_2 , ферментами МАО и CYP_{1A1}). Также на основании данных моделирования можно прогнозировать слабую антибактериальную активность ЭМГПС (см. рис. 2). Пиридоксин и магний потенцируют антибактериальную иммунную защиту организма, повышая энергетический метаболизм фагоцитов [3].

Заключение. Таким образом, результаты хемореактного анализа позволили раскрыть не только достаточно неожиданные механизмы действия ЭМГПС, но и механизмы его синергидного действия с пиридоксином и магнием. В целом анализ синергизма биологических эффектов ЭМГПС, пиридоксина и магния является весьма сложной темой, заслуживающей отдельного исследования. Биологические эффекты пиридоксина в организме реализуются посредством более 120 белков протеома человека, рассмотрение которых также является предметом отдельной статьи. Синергидное действие ЭМГПС с пиридоксином и магнием реализовано в новом комбинированном препарате Мексид В 6. Сочетание ЭМГПС с пиридоксином и магнием посредством активации пиридоксин-зависимых и магний-зависимых белков способствует усилению биологических и терапевтических эффектов ЭМГПС: противовоспалительного, антиоксидантного, противосудорожного, стресс- и нейропротекторного, ноотропного, анксиолитического. Мексид В 6 может значительно повысить эффективность лечения пациентов с нарушениями мозгового кровообращения, симптомами тревоги и астении. Кроме того, более выраженная активация холинергической нейротрансмиссии может внести существенный вклад в нейропротекцию при хронической ишемии мозга и когнитивных расстройствах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год. Распоряжение от 26 декабря 2015 года №2724-п. [On approval of the list of vital and essential medicinal products for medical use by 2016. The order from December 26, 2015 No. 2724-p]. <http://government.ru/docs/21361/>
2. Rumyantseva SA, Fedin AI, Sokhova ON. Antioxidant Treatment of Ischemic Brain Lesions. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2012;42(8):842–5. doi:10.1007/s11055-012-9646-3.
3. Torshin I, Gromova O. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. *Nova Science*; 2009. 250 p.
4. Парфенов ВА. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(4):84–8. [Parfenov VA. Poststroke depression: prevalence, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(4):84–8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-428
5. Edalati-Fard F, Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Farshbaf-Khalili A. Relationship of zinc and magnesium serum levels with postpartum depression in Tabriz-Iran. *Glob J Health Sci*. 2016 Mar 1; 8(11):55886. doi:10.5539/gjhs.v8n11p120.
6. Косенко ВГ, Карагезян ЕА, Лунева ЛВ, Смоленко ЛФ. Применение мексидола в психиатрической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2006;(6):38–41. [Kosenko VG, Karagezyan EA, Luneva LV, Smolenco LF. The use of Mexidol

- in psychiatric practice. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2006;(6):38-41. (In Russ.).
7. Volchegorskii IA, Miroshnichenko IY, Rassokhina LM, et al. Comparative analysis of the anxiolytic effects of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives. *Bull Exp Biol Med*. 2015 Apr;158(6):756-61. doi:10.1007/s10517-015-2855-3. Epub 2015 Apr 21.
8. Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. New York: NovaBiomedicalBooks; 2007.
9. Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Анализ информативности мотивов на основе критерия разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. Информатика и ее применение. 2011;5(4):40-50. [Rudakov KV, Torshin IYu. Analysis of information content of motifs based on the criterion of solvability in the problem of protein secondary structure recognition. *Informatika i ee primeneniye*. 2011;5(4):40-50. (In Russ.)].
10. 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.)].
11. 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.
12. 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*. 2014;24(2):196-208.
13. 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.)].
14. Журавлев ЮИ. Об алгебраическом подходе к решению задач распознавания или классификации. Проблемы кибернетики. Москва: Наука; 1978. С. 5-68. [Zhuravlev YuI. Ob algebraicheskom podkhode k resheniyu zadach raspoznavaniya ili klassifikatsii [About algebraic approach to solving the problems of recognition or classification]. *Problemy kibernetiki*. Moscow: Nauka; 1978. P. 5-68.]
15. Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New York: NovaBiomedicalBooks; 2009
16. Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. Москва: Издательство МЦНМО; 2012. 768 с. [Torshin IYu, Gromova OA. *Ekspertniy analiz dannykh v molekulyarnoi farmakologii* [Expert data analysis in molecular pharmacology]. Moscow: Izdatel'stvo MTsNMO; 2012. 768 p.]
17. Bolton E, Wang Y, Thiessen PA, Bryant SH. PubChem: integrated platform of small molecules and biological activities. chapter 12. In: Annual reports in computational chemistry, volume 4. Washington, DC: American Chemical Society; 2008.
18. Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007 Jan;35(Database issue):D521-6.
19. Olanas MC, Dedoni S, Onali P. Protection from interferon-beta-induced neuronal apoptosis through stimulation of muscarinic acetylcholine receptors coupled to ERK1/2 activation. *Br J Pharmacol*. 2016 Oct;173(19):2910-28. doi:10.1111/bph.13570. Epub 2016 Aug 26.
20. Lin NH, Gunn DE, Ryther KB, et al. Structure-activity studies on 2-methyl-3-(2(S)-pyrrolidinylmethoxy) pyridine (ABT-089): an orally bioavailable 3-pyridyl ether nicotinic acetylcholine receptor ligand with cognition-enhancing properties. *J Med Chem*. 1997 Jan 31;40(3):385-90.
21. Nakamura M, Jang IS. Muscarinic M4 receptors regulate GABAergic transmission in rat tuberomammillary nucleus neurons. *Neuropharmacology*. 2012 Nov;63(6):936-44. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.07.007. Epub 2012 Jul 22.
22. Vandevredde L, Tavassoli E, Luo J, et al. Novel analogues of chlormethiazole are neuroprotective in four cellular models of neurodegeneration by a mechanism with variable dependence on GABA(A) receptor potentiation. *Br J Pharmacol*. 2014 Jan;171(2):389-402. doi:10.1111/bph.12454.
23. Avolio E, Mahata SK, Mantuano E, et al. Antihypertensive and neuroprotective effects of catestatin in spontaneously hypertensive rats: interaction with GABAergic transmission in amygdala and brainstem. *Neuroscience*. 2014 Jun 13;270:48-57. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.04.001. Epub 2014 Apr 13.
24. Beltramo M, Bernardini N, Bertorelli R, et al. CB2 receptor-mediated antihyperalgesia: possible direct involvement of neural mechanisms. *Eur J Neurosci*. 2006 Mar;23(6):1530-8.
25. Leichsenring A, Andriske M, Backer I, et al. Analgesic and antiinflammatory effects of cannabinoid receptor agonists in a rat model of neuropathic pain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2009 Jun;379(6):627-36. doi:10.1007/s00210-008-0386-4. Epub 2009 Jan 18.
26. Kim K, Moore DH, Makriyannis A, Abood ME. AM1241, a cannabinoid CB2 receptor selective compound, delays disease progression in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2006;542(1-3):100-5 Epub 2006 May.
27. Shoemaker JL, Seely KA, Reed RL, et al. The CB2 cannabinoid agonist AM-1241 prolongs survival in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis when initiated at symptom onset. *J Neurochem*. 2007;101(1):87-98 Epub 2007 Jan.
28. Montecucco F, Burger F, Mach F, Steffens S. CB2 cannabinoid receptor agonist JWH-015 modulates human monocyte migration through defined intracellular signaling pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(3):H1145-55
29. Ghosh S, Preet A, Groopman JE, Ganju RK. Cannabinoid receptor CB2 modulates the CXCL12/CXCR4-mediated chemotaxis of T lymphocytes. *Mol Immunol*. 2006;43(14):2169-79
30. Palazuelos J, Aguado T, Egia A, et al. Non-psychoactive CB2 cannabinoid agonists stimulate neural progenitor proliferation. *FASEB J*. 2006;20(13):2405-7
31. Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zh nevroi psikiatr im SS Korsakova*. 2012;112(12):86-90.
32. Young W. Spinal cord regeneration. *Cell Transplant*. 2014;23(4-5):573-611
33. 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;55(5):400-7
34. Braga RC, Alves VM, Silva MF, et al. Tuning HERG out: antitarget QSAR models for drug development. *Curr Top Med Chem*. 2014;14(11):1399-1415.
35. Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature*. 2006;440(7083):463-9.
36. Schildkraut JJ, Herzog JM, Orsulak PJ, et al. Reduced platelet monoamine oxidase activity in a subgroup of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1976;133(4):438-40.
37. Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, et al. Elevated monoamine oxidase levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(11):1209-16.

Поступила 17.07.2016

Исследование проведено при информационной поддержке ЗАО «Канонфарма продакшн». 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.

Менделевич Е.Г., Мухамеджанова Г.Р., Богданов Э.И.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия
420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49

Боковой амиотрофический склероз с расширением центрального канала спинного мозга по данным магнитно-резонансной томографии

Представлен нетипичный случай сочетания бокового амиотрофического склероза (БАС) и расширения центрального канала — гидромиелии. Сложность диагностики обусловлена наличием у больного нетипичных для БАС признаков, таких как начало в молодом возрасте, медленное прогрессирование с длительным вовлечением преимущественно одной ноги, а также расширение центрального канала спинного мозга на уровне тел T_{III-IX} по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Представлены клинический случай, обзор современной литературы, посвященной клиническим и МРТ-признакам БАС и дифференциальной диагностике болезни двигательного нейрона.

Ключевые слова: болезнь двигательного нейрона; боковой амиотрофический склероз; расширение центрального канала спинного мозга; гидромиелия.

Контакты: Елена Геннадиевна Менделевич; emendel@mail.ru

Для ссылки: Менделевич Е.Г., Мухамеджанова Г.Р., Богданов Э.И. Боковой амиотрофический склероз с расширением центрального канала спинного мозга по данным магнитно-резонансной томографии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):61–65.

Amyotrophic lateral sclerosis with extension of the central canal of the spinal cord according to magnetic resonance imaging data

Mendelevich E.G., Mukhamedzhanova G.R., Bogdanov E.I.

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia

49, Butlerov St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan

The paper describes an atypical case of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) concurrent with extension of the central canal — hydromyelia. Diagnostic difficulty is due to the presence of symptoms which are atypical for ALS, such as early age of onset, slow progression with long-term involvement of one leg, as well as extension of the central canal of the spinal cord at the level of T_{III-IX} bodies, as evidenced by magnetic resonance imaging (MRI). The paper presents a clinical case, a review of current literature on the clinical and MRI signs of ALS and on the differential diagnosis of motor neuron disease.

Keywords: motor neuron disease; myotrophic lateral sclerosis; extension of the central canal of the spinal cord; hydromyelia.

Contact: Elena Gennadiyevna Mendelevich; emendel@mail.ru

For reference: Mendelevich EG, Mukhamedzhanova GR, Bogdanov EI. Amyotrophic lateral sclerosis with extension of the central canal of the spinal cord according to magnetic resonance imaging data. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(3):61–65.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-61-65>

Болезнь двигательного нейрона (БДН) — нейродегенеративное заболевание, характеризующееся гибелью центральных и/или периферических мотонейронов, неуклонным прогрессированием и летальным исходом [1, 2].

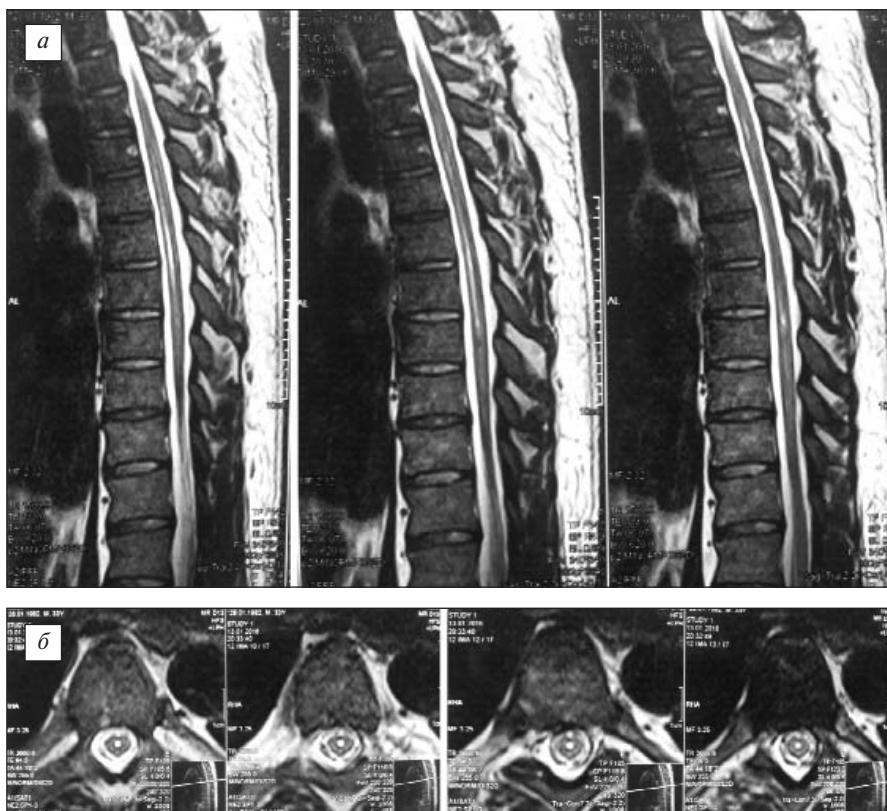
Согласно классификации F. Norris [3], в 80% случаев БДН представлена боковым амиотрофическим склерозом (БАС), в 10% — прогрессирующим бульбарным параличом (ПБП), в 8% — прогрессирующей мышечной атрофией (ПМА; изолированное медленно прогрессирующее поражение периферического мотонейрона), в 2% — первичным боковым склерозом (изолированное медленно прогрессирующее поражение центрального мотонейрона).

Для диагностики БАС используются клиничко-нейрофизиологические Эль-Эскориальские критерии, пересмотренные в 2015 г. Нейрофизиологические аспекты Эль-Эскориальских критериев были детализированы в критериях Awaji, хотя последние редко используются в клинической

практике [4]. Известно, что БАС не имеет специфических нейровизуализационных признаков.

Приводим клиническое наблюдение пациента с сочетанием БАС и гидромиелии, выявленной при магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Больной Р., 34 лет, болен с ноября 2013 г., когда появились частые ночные крампи в правой икроножной мышце. В январе 2014 г. отметил свисание правой стопы, похудание правой голени и мышечные подергивания в ней. Тогда же при осмотре установлено: в нижних конечностях мышечная сила справа — 5 баллов, кроме мышц-разгибателей стопы, где она составляла 2–2,5 балла; слева — 5 баллов; повышение коленных рефлексов, гипотрофия мышц правой голени, отсутствие чувствительных и других нарушений. Слабость в ноге и ее похудание медленно прогрессировали до мая 2014 г., после чего состояние стабилизировалось и новых симптомов не появлялось. В марте 2015 г. вновь возникли признаки заболевания.



МРТ (ЗТ) позвоночника в сагиттальной проекции (а) и грудного отдела позвоночника в аксиальной проекции (б) больного Р., 34 лет. а — остеохондроз, спондилоартроз шейного, грудного, поясничного отделов, легкие срединные протрузии дисков С_{VII}—Т_I, Т_{II}—Т_{III}, Т_{III}—Т_{IV}, Т_{VI}—Т_{VII}, Т_{IX}—х, выбухающие в позвоночный канал на 1,5–2 мм, без признаков компрессии спинного мозга и корешков. Гемангиома правых отделов тела Т_{III} размером 1 см. Легкое неравномерное расширение центрального канала спинного мозга на уровне тел Т_{III}—Т_{IX} до 1–1,5 мм. Срединные грыжи дисков Т_{III}—Т_{IV}, Т_{IV}—Т_V, Т_V—Т_{VI}, выбухающие в позвоночный канал на 5 мм, без признаков компрессии спинного мозга и корешков; б — легкое неравномерное расширение центрального канала спинного мозга на уровне тел Т_{III}—Т_{IX} до 1,5 мм

При обследовании в правой ноге отмечались выраженная атрофия мышц голени, в большей степени перонеальной группы и в меньшей — мышц задней группы бедра, степпаж справа, ахиллов рефлекс отсутствовал, коленный рефлекс высокий. В левой ноге патологии не выявлено, кроме оживления коленного рефлекса. К лету 2015 г. появились крампи в левой икроножной мышце, затем — ощущение мышечных подергиваний по всему телу, болезненные мышечные спазмы в мускулатуре нижних конечностей, живота и шеи, возникавшие во время чихания или совершения резких движений. Беспокоило ощущение неловкости в левой ноге.

При объективном осмотре: сознание ясное, когнитивные функции не нарушены. При обследовании черепных нервов патологии (в том числе бульбарно-псевдобульбарных симптомов) не определяется. В руках — сила нормальная, рефлекс оживленные. В ногах — диффузная грубая атрофия мышц правой голени и в меньшей степени правого бедра. Мышечная сила в ногах: справа проксимально — 4 балла, дистально в мышцах-сгибателях стопы — 2 балла, в разгибателях — 0 баллов. При ходьбе наблюдается степпаж стопы справа. Слева снижения силы в ноге не выявлено. Высокие коленные рефлекс — S>D, вызываются с расширенных зон. Ахиллов рефлекс справа не вызыва-

ется, слева — живой. Симптом Бабинского слева. Наблюдаются единичные крупные фасцикуляции в конечностях. Чувствительность не нарушена. Тазовые функции в норме. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно.

Проведены дополнительные исследования. В 2014 г. при МРТ поясничного отдела позвоночника выявлены протрузия диска L_{IV}, срединная грыжа диска L_V, спондилоартроз L_V—S_I. В 2015 г. при МРТ головного мозга патологии не обнаружено; при МРТ грудного отдела позвоночника — незначительное расширение канала спинного мозга на уровне Т_V—Т_{VII}. В 2016 г. при МРТ спинного мозга (ЗТ) определялись остеохондроз, спондилоартроз шейного, грудного, поясничного отделов, легкие срединные протрузии дисков С_{VII}—Т_I, Т_{II}—Т_{III}, Т_{III}—Т_{IV}, Т_{VI}—Т_{VII}, Т_{IX}—х, выбухающие в позвоночный канал на 1,5–2 мм, без признаков компрессии спинного мозга и корешков. Гемангиома правых отделов тела Т_{III} размером 1 см. Легкое неравномерное расширение центрального канала спинного мозга на уровне тел Т_{III}—Т_{IX} до 1–1,5 мм (см. рисунок, а, б).

В марте 2015 г. выполнена игольчатая электромиография (ЭМГ), выявлены признаки денервации и реиннервации во всех исследованных мышцах (передняя большеберцовая мышца с обеих сторон, латеральная головка четырехглавой мышцы бедра справа, правой икроножной мышцы, общий разгибатель пальцев справа, дельтовидная мышца справа), кроме круговой мышцы рта. При электронейромиографии обнаружены признаки поражения аксонов моторных волокон правого малоберцового и большеберцового нервов. Вовлечения в патологический процесс сенсорных волокон исследованных нервов не отмечено.

При повторной ЭМГ (2016 г.) наблюдалась отрицательная динамика в виде нарастания признаков денервации в правой икроножной и передней большеберцовой мышцах, в меньшей степени выраженная в левой передней большеберцовой мышце.

В 2015 г. в связи с подозрением на мультифокальную моторную невропатию (ММН) с блоками проведения выполнено определение антител к ганглиозидам IgG + IgM (GM₁, GM₂), повышения титра антител не выявлено.

В общих клинических анализах крови, мочи, биохимических анализах крови, коагулограмме, при УЗИ щитовидной железы и органов брюшной полости патологических изменений не обнаружено.

Обсуждение. У нашего пациента главным неврологическим синдромом, с которого дебютировало заболевание и который длительно оставался ведущим, являлась атрофия правой ноги — патология, требующая дифференциации с широким кругом заболеваний. При дифференциальной диагностике атрофии и/или слабости в одной конечности важ-

Диагностические критерии и категории БАС

Диагностические критерии	Требования
Клинически достоверный БАС	Признаки поражения ПМН и ЦМН в трех отделах ЦНС из четырех возможных (ствол головного мозга, шейный, грудной и поясничные отделы спинного мозга)
Клинически вероятный БАС	Признаки поражения ПМН и ЦМН в двух отделах — некоторые признаки поражения ЦМН ростральнее (выше) признаков поражения ПМН
Клинически вероятный, лабораторно подтвержденный БАС	Признаки поражения ПМН и ЦМН в одном отделе ЦНС (или только признаки поражения ЦМН в одном отделе) и лабораторно подтвержденные ЭМГ-признаки хронической и острой денервации в двух и более мышцах в двух и более конечностях
Возможный БАС	Признаки поражения ПМН и ЦМН в одном отделе ЦНС или признаки поражения ЦМН в двух и более отделах ЦНС

Примечание. ПМН — периферический мотонейрон; ЦМН — центральный мотонейрон.

но учитывать прежде всего наличие или отсутствие пирамидной симптоматики [5]. Поскольку пирамидная симптоматика у больного на начальных этапах отсутствовала, дифференциальную диагностику проводили с такими заболеваниями, как мономиелическая амиотрофия (ММА) нижней конечности, спинальная мышечная атрофия, ПМА. Диагноз ММА мог быть правомочен, учитывая развитие прогрессирующей атрофии конечности в молодом возрасте (не являющейся следствием полиомиелита или травм) в сочетании с крампи и фасцикуляциями (наблюдаются в 20–30% случаев ММА) [5], а также отсутствие чувствительных и бульбарных расстройств и признаков атрофии спинного мозга и стеноза позвоночного канала, выявляемых при МРТ.

Прогрессирующие изолированные двигательные расстройства с симптомами амиотрофии конечности позволяли предполагать также наличие спинальной мышечной атрофии взрослых IV типа (вариант Арана–Дюшенна). Однако для варианта Арана–Дюшенна характерны симметричность мышечной слабости и амиотрофий, а также снижение либо отсутствие сухожильных рефлексов.

Дифференциальная диагностика с ММН с блоками проведения, помимо клинических данных, основывалась на отсутствии таких важных ее признаков, как наличие блока проведения по моторным волокнам (не менее 30%) и повышение титра антител к ганглиозидам GM₁ [6].

Вместе с тем появление у пациента в последующем новых проявлений — поражения центрального мотонейрона в виде пирамидной симптоматики в конечностях, патологического симптома Бабинского слева и ЭМГ-признаков хронического медленно прогрессирующего поражения мотонейронов поясничного и шейного утолщения (за пределами атрофированной конечности) — опровергало первоначальные диагнозы и позволяло с наибольшей вероятностью предполагать наличие болезни мотонейрона (БАС).

На сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики БАС остаются пересмотренные Эль-Эскориальские критерии (2015).

Симптомы, необходимые для установления диагноза БАС:

- поражение центрального (по клиническим данным) и периферического (по клиническим и электрофизиологическим данным) мотонейронов;
- прогрессирование заболевания при условии исключения всех других возможных причин патологии по результатам ЭМГ и нейровизуализационных исследований.

Диагноз БАС устанавливается с различной степенью

достоверности, что определяется числом вовлеченных в патологический процесс отделов ЦНС по данным клинического обследования и ЭМГ [7, 8].

Диагностические критерии и категории БАС, согласно Эль-Эскориальским критериям 1994 г. с учетом пересмотра в 2015 г., приведены в таблице.

ЭМГ-признаки, необходимые для подтверждения БАС:

- невропатические признаки в виде потенциалов двигательных единиц увеличенной амплитуды и длительности, полифазных потенциалов;
- признаки острой и хронической денервации (спонтанная активность мышечных волокон — потенциалы фибрилляций, положительные острые волны); потенциалы фибрилляций — характерный симптом БАС, однако их распространенность может варьировать, отсутствие этих потенциалов ставит диагноз БАС под сомнение, но не исключает его [7].

К настоящему времени описаны как типичный, «классический» БАС, так и атипичные его формы: ПБП, синдром «свисающих» рук (Flail arm syndrome, вариант Вюльпиана–Бернгардта), синдром «свисающих» ног (Flail leg syndrome), ПМА и первичный латеральный склероз [8].

Трудности диагностики БАС заключаются в наличии атипичных форм, при которых достаточно долго как в нашем случае, патологический процесс может ограничиваться лишь одной частью тела (например, конечностью) [2]. Локальные клинические проявления при БАС представлены в виде слабости в одной конечности (до 60%), бульбарной дисфункции, проявляющейся дизартрией (30%). На начальные проявления в виде фронтотемпоральной деменции или дыхательной недостаточности приходится по 5% наблюдений [4]. Показано, что двигательные нарушения при БАС в 98% случаев начинаются в одной части тела [9]. У 29% пациентов начальные симптомы поражения конечности появились именно в нижней конечности.

Клинический опыт свидетельствует о том, что у некоторых пациентов поражение может существовать изолированно в одном спинальном отделе в течение многих лет. И хотя столь медленное прогрессирование описано лишь в небольшом количестве наблюдений, очевидно, что такой вариант поражения протекает не так быстро, как классический БАС, и выживаемость у этих пациентов выше [10].

У нашего пациента до развития пирамидной симптоматики клиническая картина была схожа с таковой ПМА. На сегодняшний день ПМА относят к одной из форм БАС,

хотя не все специалисты поддерживают такое мнение. Крайне медленное развитие заболевания (иногда в течение 20 лет), отсутствие пирамидных симптомов и бульбарных расстройств отличают его от БАС. В репрезентативном исследовании показано, что для ПМА характерны более позднее начало и благоприятное течение по сравнению с БАС, и это поддерживает гипотезу о нозологической самостоятельности данной формы БДН. Но в патоморфологических, нейровизуализационных и электрофизиологических исследованиях, несмотря на очевидное преимущественное поражение сегментарных мотонейронов, в значительной части случаев ПМА выявлено вовлечение в нейродегенеративный процесс пирамидных путей и моторной коры, что подтверждается и другими работами [11, 12].

Как известно, БАС не имеет характерных проявлений при МРТ. В более ранних сообщениях предполагалось, что структурные изменения при БАС могут быть выявлены при МРТ в виде гиперинтенсивного сигнала в кортикоспинальных трактах на Т2-взвешенных изображениях. Однако такие признаки имеются и у здоровых людей [13]. По данным недавних МРТ-исследований, у некоторых пациентов с БАС обнаружен гипointенсивный сигнал в моторной коре на Т2-взвешенных изображениях [14]. Также выявлена патология белого вещества в кортико-спинальном тракте и мозолистом теле, что тесно связано с клиническими признаками поражения верхнего мотонейрона. Локализованные аномалии серого вещества, проявляющиеся бульбарной дисфункцией, найдены в топографически соответствующей области левой моторной коры, а также в области Брока и ее гомологах, отвечающих за плавность речи. Длительный анализ показал прогрессирующие и широко распространенные изменения в сером веществе, в том числе в базальных ганглиях [15].

Сложность диагностики у нашего пациента обусловлена наличием нехарактерного для БАС расширения цент-

рального канала спинного мозга на уровне тел Т_{III-IX} по данным МРТ. В литературе имеются лишь единичные клинические описания больных БАС с синдромом «свисающих рук», у которых определяются линейный, интрамедуллярно расположенный, гиперинтенсивный сигнал в шейном отделе спинного мозга, указывающий на атрофию и глиоз клеток передних рогов спинного мозга, и МРТ-признак в виде «глаза совы» на поперечном срезе [16].

Можно было бы предположить, что обнаруженные изменения в спинном мозге в нашем наблюдении проявляются описанными клиническими расстройствами. Однако при ЭМГ была обнаружена патология и за пределами МРТ-верифицированных пораженных сегментов спинного мозга. Кроме того, полученные нами ранее данные свидетельствуют о том, что наличие на аксиальном срезе подобной центрально расположенной округлой полости малого диаметра (гидромиелии), не увеличивающейся в размерах, не сопровождается неврологическими расстройствами с двигательными нарушениями. При этом гидромиелия у нашего пациента не может обусловить столь выраженную и прогрессирующую симптоматику в виде грубого пареза и атрофии нижней конечности [17, 18].

Таким образом, совокупность клинических признаков поражения центрального мотонейрона в виде пирамидной симптоматики в конечностях и периферического мотонейрона в виде асимметричного пареза, атрофии и снижения ахиллова рефлекса в правой нижней конечности, крампи и фасцикуляций; ЭМГ-признаков хронического медленно прогрессирующего поражения мотонейронов поясничного и шейного утолщения; симптоматики, выходящей за пределы иннервации уровня Т_{III-IX}, с расширением центрального канала спинного мозга позволяют диагностировать в соответствии с Эль-Эскориальскими критериями клинически вероятный БАС у больного с сопутствующей гидромиелией без клинических проявлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сковцова ВИ, Лимборская СА, Левицкий ГН. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении болезни двигательного нейрона. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2005;105(1):3-4. [Skvortsova VI, Limborskaya SA, Levitskii GN. Modern representations about etiology, pathogenesis and treatment of motor neuron disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im S.S. Korsakova*. 2005;105(1):3-4. (In Russ.)].
2. Бакулин ИС, Червяков АВ, Захарова МН, Супонева НА, Пирадов МА. Возможности навигационной транскраниальной магнитной стимуляции в сложных диагностических случаях вовлечения верхнего мотонейрона: клиническое наблюдение. Нервно-мышечные болезни 2015;(2):32-7. [Bakulin IS, Chervyakov AV, Zakharova MN, Suponeva NA, Piradov MA. Navigated transcranial magnetic stimulation possibilities in difficult diagnostic cases upper motor neuron lesions — case report. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2015;(2):32-7. (In Russ.)].
3. Norris F, Sheperd R, Denys E, et al. Onset, natural history and prognosis of adult motor neuron disease. *J Neurol Sci*. 1993 Aug;118(1):48-55.
4. Bäumer D, Talbot K, Turner MR. Advances in motor neurone disease. *J R Soc Med*. 2014 Jan;107(1):14-21. doi:10.1177/0141076813511451.
5. Gourie-Devi M. Monomelic amyotrophy of upper or lower limbs. *Handbook of Clinical Neurology*. 2007; 82:207–27.
6. Van Schaik IN, Bouche P, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies. Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol*. 2006 Aug;13(8):802-8.
7. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on motor neuron diseases. Amyotrophic lateral sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial «Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis» workshop contributors. *J Neurol Sci*. 1994 Jul;124 Suppl:96-107.
8. Ludolph A, Drory V, Hardiman O, et al. WFN Research Group On ALS/MND A revision of the El Escorial criteria — 2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015;16(5-6):291-2. doi:10.3109/21678421.2015.1049183. Epub 2015 Jun 29.
9. Ravits J, Paul P, Jorg C. Focality of upper and lower motor neuron degeneration at the clinical onset of ALS. *Neurology*. 2007 May 8;68(19):1571-5.
10. Jawdat O, Statland J, Barohn RJ, et al. Amyotrophic lateral sclerosis regional variants (brachial amyotrophic diplegia, leg amyotrophic diplegia, and isolated bulbar amyotrophic lateral sclerosis). *Neurol Clin*. 2015 Nov;33(4):775-85. doi:10.1016/j.ncl.2015.07.003. Epub 2015 Sep 8.
11. Kim W, Liu X, Sandner J, et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology*. 2009 Nov 17;73(20):1686-92. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c1dea3.
12. Maragakis NJ. Motor neuron disease: progressive muscular atrophy in the ALS spectrum. *Nat Rev Neurol*. 2010 Apr;6(4):187-8. doi:10.1038/nrneurol.2010.29.
13. Foerster BR, Welsh RC, Feldman EL.

- 25 years of neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013 Sep;9(9):513-24. doi:10.1038/nrneurol.2013.153. Epub 2013 Aug 6.
14. Kwan JY, Jeong SY, Van Gelderen P, et al. Iron accumulation in deep cortical layers accounts for MRI signal abnormalities in ALS: correlating 7 tesla MRI and pathology. *PLoS One*. 2014 Mar 31;9(3):e93324. doi:10.1371/journal.pone.0093324. eCollection 2014.
15. Menke RA, Kö rner S, Filippini N, et al. Widespread grey matter pathology dominates the longitudinal cerebral MRI and clinical landscape of amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2014 Sep;137(Pt 9):2546-55. doi:10.1093/brain/awu162. Epub 2014 Jun 20.
16. Kumar S, Mehta VK, Shukla R. Owl's eye sign: A rare neuroimaging finding in flail arm syndrome. *Neurology*. 2015 Apr 7;84(14):1500. doi:10.1212/WNL.0000000000001449.
17. Bogdanov EI, Mendelevich EG, Ibatullin MM. Spontaneous drainage in syringomyelia: magnetic resonance imaging findings. *Neuroradiology*. 2000 Sep;42(9):676-8.
18. Менделевич ЕГ, Богданов ЭИ, Сурженко ИЛ. Постсирингомиелический синдром у больных с коллапсом сирингомиелической полости. Неврологический вестник. 2009; XLI(1):79-83. [Mendelevich EG, Bogdanov EI, Surzhenko IL. Post syringomyelic syndrome in patients with collapse of syringomyelic cavity. *Nevrologicheskii vestnik*. 2009; XLI(1):79-83. (In Russ.)].

Поступила 4.08 2016

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.

Сайфуллина Е.В.^{1,2}, Магжанов Р.В.¹, Марданова А.К.², Прошлякова Т.Ю.³, Захарова Е.Ю.³,
Клюшников С.А.⁴, Иллариошкин С.Н.⁴

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан, Россия; ²ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр», Уфа, Республика Башкортостан, Россия; ³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», лаборатория наследственных болезней обмена веществ, Москва, Россия; ⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
¹450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3; ²450076, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Чернышевского, 41; ³115478, Москва, ул. Москворечье, 1; ⁴125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Клинический случай взрослой формы болезни Ниманна–Пика типа С

Представлен краткий обзор современных данных об этиологии и патогенезе редкой нейровисцеральной лизосомной патологии — болезни Ниманна–Пика типа С (НП-С). Освещены основные клинические проявления и классификация заболевания. Приведена информация о разработанной патогенетической субстрат-редуцирующей терапии НП-С препаратом миглустат. Представлено собственное клиническое наблюдение взрослой формы заболевания у пациентки 32 лет. Подробно освещены клинический синдром и результаты лабораторно-инструментальных исследований, позволивших установить точный диагноз и определить показания к назначению патогенетической терапии.

Ключевые слова: лизосомные болезни накопления; болезнь Ниманна–Пика типа С; вертикальный супрануклеарный парез взора; спленомегалия; атаксия; дистония; деменция; психические нарушения; оксистеролы; молекулярно-генетический анализ.

Контакты: Елена Владимировна Сайфуллина; riledin@mail.ru

Для ссылки: Сайфуллина ЕВ, Магжанов РВ, Марданова АК и др. Клинический случай взрослой формы болезни Ниманна–Пика типа С. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):66–70.

A clinical case of adult onset Niemann–Pick disease type C

Saifullina E.V.^{1,2}, Magzhanov R.V.¹, Mardanova A.K.², Proshlyakova T.Yu.³, Zakharova E.Yu.³, Klyushnikov S.A.⁴, Illarioshkin S.N.⁴

¹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia; ²Republican Perinatal Center, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia; ³Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Research Center of Medical Genetics, Moscow, Russia;

⁴Research Center of Neurology, Moscow, Russia

¹3, Lenin St., Ufa 450000, Republic of Bashkortostan;

²41, Chernyshevsky St., Ufa 450076, Republic of Bashkortostan;

³1, Moskvorechye St., Moscow 115478;

⁴80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367

The paper presents a brief review of an update of the etiology and pathogenesis of Niemann–Pick disease type C (NPC), a rare neurovisceral lysosomal storage disease. It highlights the main clinical manifestations and classification of the disease. There is information about developed pathogenic miglustat substrate reduction therapy for NPC. The authors describe their clinical case of adult-onset NPC in a 32-year-old female patient. The clinical syndrome and the results of laboratory and instrumental studies that could establish an accurate diagnosis and determine indications for pathogenetic therapy are given in detail.

Keywords: lysosomal storage disease; Niemann–Pick disease type C; vertical supranuclear gaze palsy; splenomegaly; ataxia; dystonia; dementia; mental disorders; oxysterols; molecular genetic analysis.

Contact: Elena Vladimirovna Saifullina; riledin@mail.ru

For reference: Saifullina EV, Magzhanov RV, Mardanova AK, et al. A clinical case of adult onset Niemann–Pick disease type C. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(3):66–70.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-66-70>

Болезнь Ниманна–Пика типа С (НП-С) — одна из нозологических форм наследственных нейровисцеральных заболеваний, относящихся к лизосомным болезням накопления, причиной развития которой является нарушение внутриклеточного транспорта холестерина с накоплением его неэстерифицированной фракции, гликофинголипидов, сфингомиелина в ЦНС, органах ретикулоэндотелиальной системы (печени и селезенке), легких [1–3]. Тип передачи

мутантного гена — аутомно-рецессивный, в подавляющем большинстве случаев (около 95%) заболевание обусловлено биаллельными мутациями в гене *NPC1* (18q11-q12) [4], приблизительно в 5% случаев — в гене *NPC2* (14q24.3) [5]. В норме белки, кодируемые генами *NPC1* и *NPC2*, регулируют интрацеллюлярное перераспределение холестерина и гликофинголипидов через метаболизм оксистеролов [6, 7]. Результатом мутаций в любом из данных генов является развитие сход-

ных типовых клеточных патологических процессов, включающих блокирование эстерификации холестерина, нарушение внутриклеточного транспорта липидов, развитие апоптотического каскада, что и приводит к постепенной гибели клеток органов-мишеней [8, 9]. Заболевание имеет хроническое неуклонно прогрессирующее течение, характеризующееся развитием глубокой инвалидизации и преждевременной смертью пациентов.

В настоящее время в зависимости от возраста дебюта НП-С выделяют перинатальную, младенческую (раннюю и позднюю), ювенильную и взрослую формы заболевания [10]. Наиболее часто встречается ювенильная форма, которая дебютирует в возрасте 6–15 лет (чаще до 10 лет). Взрослая форма заболевания с началом после 15 лет выявляется у 10% больных [11, 12].

НП-С характеризуется крайней степенью вариабельности висцеральных, неврологических и психических нарушений, имеющей зависимость от возраста появления первых клинических признаков. Висцеральные симптомы преобладают при наиболее тяжелой ранней манифестации заболевания, неврологические и психические нарушения выходят на передний план по мере увеличения возраста дебюта заболевания. Как правило, перинатальная и ранняя младенческая формы НП-С для младенцев летальны, проявляются фетальным асцитом в анамнезе, гепатоспленомегалией новорожденных с длительной желтухой или холестазом, развитием легочного инфильтративного процесса, мышечной гипотонией. При дебюте заболевания в 2–6 лет (поздняя младенческая форма) наблюдаются прогрессирующие неврологические нарушения и задержка психомоторного развития, гепатоспленомегалия или изолированная спленомегалия, часто носящая характер «деликатного» увеличения селезенки, выявляемого только при УЗИ внутренних органов [13], которое практически не коррелирует с неврологическим дефицитом, тяжестью или стадией заболевания.

На юношескую форму НП-С приходится более 2/3 всех манифестаций заболевания, она характеризуется «классическими» клиническими проявлениями. Типичными симптомами при дебюте данной формы являются неуклюжесть, сложности с выполнением нормативов на уроках физкультуры в школе. В дальнейшем двигательные расстройства нарастают, развиваются атаксия и фокальные, а затем и генерализованные проявления дистонии, возможны хореоатетонидные гиперкинезы, миоклонии, тремор, присоединение брадикинетического синдрома, моторной апраксии. Весьма характерным (более чем у 90% пациентов) ранним признаком НП-С является супрануклеарный офтальмопарез с нарушением вертикального взора, более выраженным при попытке слежения вниз. Сочетание вертикального супрануклеарного паралича взора с атаксией и дистонией у пациентов молодого возраста считается одним из наиболее патогномичных проявлений НП-С. По мере развития заболевания присоединяются бульбарные и псевдобульбарные расстройства, прогрессирует когнитивный дефицит вплоть до развития грубой деменции.

Задержка психомоторного и речевого развития — характерное психоневрологическое проявление заболевания у детей. Часто катастрофическое снижение школьной успеваемости является первым симптомом НП-С. У 30–50% пациентов возникают парциальные или генерализованные эпилептические припадки, у половины детей наблюдается гела-

стическая катаплексия — приступы генерализованной мышечной атонии, приводящие к падениям без утраты сознания, провоцируемые преимущественно позитивными психоэмоциональными реакциями. Подростковые и взрослые формы заболевания могут дебютировать сходными неврологическими нарушениями, хотя и с более медленным прогрессированием, вплоть до 5–6-й декады жизни. У подростков и взрослых могут наблюдаться также явные психические нарушения — аффективные расстройства (депрессия, биполярные расстройства), проявления обсессивно-компульсивного синдрома, шизофреноподобные психозы с бредом и галлюцинациями, агрессией [12, 14].

Эпидемиология НП-С изучена недостаточно, однако имеющиеся данные, включающие подтвержденные пренатальные случаи, закончившиеся внутриутробной смертью плода, свидетельствуют о том, что в популяции Западной Европы заболеваемость составляет до 1 случая на 100 тыс. живых новорожденных [10]. Поскольку НП-С относится к орфанным болезням, истинная частота ее в популяции может быть весьма недооценена вследствие сложности диагностики и недостаточной осведомленности неврологов и педиатров о данной нозологии. В литературе опубликовано большое количество исследований, посвященных этиологии, патогенезу, диагностике и дифференциальной диагностике НП-С, разработаны индекс вероятности наличия заболевания [15] и клинические рекомендации по диагностике и ведению пациентов [16]. В последние годы появились отечественные публикации, касающиеся различных аспектов клинических проявлений и диагностики НП-С [3, 14, 17–22].

НП-С является одним из немногих нейродегенеративных заболеваний, для которых разработано этиопатогенетическое лечение с применением препарата миглустат¹ в качестве субстратредуцирующей терапии. Миглустат, являясь N-алкилированным иминосахаром, конкурентно ингибирует глюкозилцерамидсинтазу, катализирующую первый этап синтеза большинства гликофинголипидов, что уменьшает их интрацеллюлярное накопление. Препарат стабилизирует глазодвигательные функции, когнитивную сферу, глотание, уменьшает выраженность двигательных нарушений, увеличивает продолжительность жизни пациентов, эффективен при психических нарушениях [23–25]. Необходимым показанием для назначения миглуста является наличие у пациента неврологических нарушений [16].

Представляем собственное клиническое наблюдение случая НП-С у взрослой пациентки.

Пациентка Г., 32 лет, единственная дочь у родителей, состоящих в неродственном браке. При осмотре сама жаловалась на выраженное затруднение глотания и речи. Родители дополняли жалобы на значительную потерю массы тела у дочери (более 30 кг за 5 лет), связанную с нарушением глотания и хроническим недоеданием, повторные эпизоды аспирации пищи с развитием жизнеугрожающих ситуаций, а также шаткую походку с частыми падениями, изменение поведения и снижение памяти.

Со слов матери, беременность трижды осложнялась угрозой прерывания, роды осуществлены посредством кесарева сечения. После рождения у девочки в течение 18 дней наблюда-

¹Завеска (Актелион Фармасьютикалз Лтд.)

лась желтуха. Раннее развитие проходило без особенностей, начала говорить с 1,5 лет, читать — с 4 лет.

В детстве пациентка развивалась нормально, соматически была здорова, из перенесенных заболеваний отмечались лишь простудные болезни и корь, менархе — в 14 лет. В школе училась посредственно. При активном расспросе мать сообщила, что по физкультуре дочь чаще получала тройки, так как была неловкой, особые проблемы испытывала при беге. Отмечались неконтактность и замкнутость при общении со сверстниками. С 14 лет начались трудности в обучении, однако пациентка закончила музыкальную школу и поступила в музыкальное училище. С 16 лет появились нечеткость речи, слюнотечение, изменилось настроение: стала плаксивой, перестала общаться с подругами, выходить на улицу, существенно ухудшилась успеваемость в колледже. Родители отмечали раздражительность и агрессивность дочери. Постепенно нарушение речи усиливалось, появились эпизоды поперхивания во время еды, походка стала шаткой. Снижение памяти, прогрессирующие неврологические и поведенческие расстройства явились причиной прекращения обучения: после окончания музыкального колледжа пациентка поступила в педагогический институт, однако, не справившись с нагрузками, была вынуждена его оставить. В 22 года развилось острое психотическое состояние: перестала узнавать родственников, появились беспокорство и возбуждение. Была госпитализирована в психиатрический стационар, после выписки находилась под наблюдением врача-психиатра по месту жительства и принимала нейролептик (рисперидон). Тем не менее отмечались повторные психотические эпизоды, и на протяжении последующих 10 лет пациентка четыре раза поступала на лечение в психиатрический стационар. Наряду с психическими нарушениями нарастали и когнитивные расстройства: с трудом запоминала новую информацию, не могла воспроизвести ранее полученные сведения. Но особенно родственников беспокоило появление и прогрессирование неврологической симптоматики — нарушений речи, глотания и координации. Нейровизуализационное исследование (компьютерная томография головного мозга в 2005 г., магнитно-резонансная томография головного мозга в 2007 г.) показало наличие кисты прозрачной перегородки, небольшое расширение задних рогов боковых желудочков.

В возрасте 23 лет пациентка впервые обратилась по направлению невролога в медико-генетическую консультацию Республиканского перинатального центра (Уфа) с подозрением на нейродегенеративное заболевание. Проводилась дифференциальная диагностика между гепатолентикулярной дегенерацией (болезнь Вильсона—Коновалова) и спиноцеребеллярной дегенерацией. Биохимические показатели медного обмена и уровня церулоплазмينا были в пределах нормы, кольца Кайзера—Флейшера при осмотре окулистом не обнаружены, и болезнь Вильсона—Коновалова была исключена.

Предположен диагноз аутосомно-рецессивной спиноцеребеллярной дегенерации, рекомендовано наблюдение и симптоматическое лечение по месту жительства. Повторное обращение семьи в медико-генетическую консультацию в ноябре 2015 г. было связано с прогрессирующим течением заболевания и нарастанием неврологической симптоматики у пациентки.

При объективном осмотре пациентки выявлен дефицит массы тела: при росте 170 см весит 48 кг (индекс массы тела 16,6). Кожные покровы бледные, на лице в области висков и скуловых костей определяется несколько милиумов. Отеков нет. В легких дыхание проводится по всем полям, частота ды-

ханий — 18 в минуту, тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений — 68 в минуту. Живот при пальпации безболезненный, печень — по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. В неврологическом статусе: глазные щели и зрачки равные, следящие движения глазных яблок в горизонтальной плоскости не нарушены. Паралич взора вниз при слежении и полный паралич взора по вертикали при спонтанных движениях глаз. Окулоцефалический рефлекс по вертикали положительный. Лицо симметричное, отмечаются гипомимия и слюнотечение. Выраженная дизартрия и дисфагия, речь тихая, временами неразборчива. При выведении из полости рта язык располагается по средней линии. Положительные хоботовый и назолабиальный рефлексы. Парезов конечностей нет. Мышечный тонус повышен по пластическому типу в руках, в ногах — гипотония. Диффузная мышечная атрофия на фоне алиментарной недостаточности. Отмечается непостоянная дистония в кистях и предплечьях обеих рук. Сухожильные рефлексы диффузно оживлены с двух сторон. Кистевые рефлексы Гофмана и Россолимо положительные, D>S. Рефлекс Бабинского положителен с двух сторон. Походка атактическая с элементами брадикинезии. В позе Ромберга неустойчива. Координационные пробы выполняет с интенцией. Движения пальцами рук (тэппинг) замедлены и неритмичны. Чувствительных нарушений, а также дисфункции тазовых органов не выявлено. Проведено нейропсихологическое тестирование: результаты теста краткой шкалы оценки психического статуса (16 баллов) и теста рисования часов соответствовали деменции умеренной степени выраженности. Параметры рутинных лабораторных исследований — в пределах референсных значений. При УЗИ органов брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия: толщина правой доли печени — 13,7 см (в норме 11,2–12,6 см), левой доли — 5,2 см; размеры селезенки — 124 × 86 мм (в норме 120 × 60 мм). С учетом сочетания неврологической симптоматики с психическими нарушениями, гепатоспленомегалией был предположен диагноз НПС, для верификации которого проведены соответствующие биохимические и молекулярно-генетические исследования в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра. Выявлено повышение концентрации производных холестерина оксистеролов в плазме крови: холестан-3β,5α,6β-триол — 67,2 нг/мл (норма 2,0–50 нг/мл) и 7-кетохолестерина — 196 нг/мл (норма 10–75 нг/мл), а также фермента хитотриозидазы до 775 нмоль/ч/мл (норма 2,5–100 нмоль/ч/мл). При анализе гена NPC1 выявлены мутации с.2861C>T (p.Ser954Leu) и с.1910T>G (p.Leu637Arg) в компаунд-гетерозиготном состоянии. Мутация с.1910T>G (p.Leu637Arg) — новая, ранее не была описана в литературе, мутация с.2861C>T (p.Ser954Leu) описана ранее, в том числе у пациентов из российской популяции [14, 22, 26]. Уродителей пациентки выявлено носительство по одной из описанных мутаций: у матери — с.2861C>T (p.Ser954Leu), у отца — с.1910T>G (p.Leu637Arg).

Таким образом, диагноз НПС был подтвержден с помощью методов биохимической и молекулярно-генетической диагностики. Пациентке назначена патогенетическая субстрат-редуцирующая терапия миглустатом по жизненным показаниям.

Обсуждение. Клиническая диагностика НПС является затруднительной вследствие вариабельного возраста манифестации и широкого спектра симптомов заболевания. В классификации клинических вариантов НПС есть разночтения, на что указывалось в работе Г.Е. Руденской и соавт. [14]. Некоторые исследователи к взрослой форме болезни относят

случаи с началом после 18 лет, но большинство, как и рекомендовано, считают взрослой формой заболевания все случаи с дебютом после 15 лет. Однако в последние годы верхней границей появления юношеской формы иногда считают 12 лет, а взрослой формы — возраст старше 12 лет [27].

Хотя юношеская форма болезни встречается наиболее часто, взрослая форма НП-С также составляет значимую часть случаев заболевания. Так, по данным М. Sevin и соавт. [11], взрослая форма НП-С была диагностирована у 13 (10%) из 133 пациентов с этим заболеванием. В таком же проценте случаев была установлена взрослая форма болезни (в 5 из 52 зарегистрированных случаев НП-С), по данным К. Josephs и соавт. [12]. В описанных случаях заболевание начиналось с неврологических или психических расстройств. Около половины случаев взрослой формы НП-С манифестировало с психоза, реже с других психических симптомов — депрессии, нарушения поведения с агрессией и самоизоляции. Неврологическая симптоматика была представлена атаксией, вертикальным парезом зрения, дизартрией, дисфагией, дистонией, реже другими двигательными нарушениями (хорея, миоклонусом, паркинсонизмом). С учетом наличия у нашей пациентки псевдобульбарного синдрома в сочетании с атаксией, дистонией и поведенческими нарушениями целесообразно было провести дифференциальную диагностику с болезнью Вильсона—Коновалова. Помимо гепатолентикулярной дегенерации, в соответствии с клинической симптоматикой в список дифференциальной диагностики взрослой формы НП-С включают спиноцеребеллярные дегенерации, шизофрению, нейродегенеративные заболевания типа болезни Альцгеймера, фронтотемпоральной дегенерации и т. д. Дополнительная сложность диагностики связана с тем, что некоторые из перечисленных при НП-С двигательных нарушений (дистония, паркинсонизм, дизартрия) могут являться побочным действием нейролептиков, поэтому их возникновению на фоне лечения психических расстройств препаратами данной группы часто не придают диагностического значения [14, 28]. Следует отметить, что у нашей пациентки неврологическая симптоматика появилась в дебюте заболевания, до начала приема нейролептиков.

Висцеральные симптомы НП-С в виде гепатоспленомегалии или изолированной спленомегалии встречались по данным УЗИ более чем в половине случаев [16]. Как указано выше, многие исследователи отмечают легкую или умеренную степень увеличения селезенки, которую часто не выявляют с помощью физикальных методов исследования,

что наблюдалось и в нашем случае. В целом и возраст дебюта заболевания у пациентки (14–16 лет) и его начало с неврологической симптоматики (координаторные расстройства, дизартрия) в сочетании с психическими нарушениями, а также клиническая картина, в которой представлены перечисленные ранее симптомы, в том числе и характерный вертикальный надъядерный парез зрения, хорошо согласуются с описанными клиническими случаями взрослой формы НП-С. Высокая вероятность наличия у пациентки НП-С подтверждается оценкой ее заболевания по диагностической шкале вероятности НП-С [15], счет по которой составил 251 балл (при >70 баллов диагноз НП-С является высоковероятным).

В лабораторной диагностике НП-С используются как определение активности хитотриозидазы (маркерный фермент лизосомных болезней накопления), так и исследование содержания в плазме крови оксистеролов — производных холестерина. Для подтверждения нарушенного внутриклеточного транспорта холестерина также выполняют исследование культуры кожных фибробластов с применением филипинового теста. Но «золотым стандартом» диагностики является молекулярно-генетический анализ. В гене *NPC1* выявлено более 400 мутаций. В большинстве случаев, в том числе и в описанном нами, мутации у пациентов обнаруживались в компаунд-гетерозиготном состоянии, и генотипический анализ был затруднен. Одна из выявленных в нашем наблюдении мутаций — замена с.2861C>T (p.Ser954Leu) — была описана ранее при взрослой и юношеской формах НП-С [14, 22, 26].

Как отмечено выше, нашей пациентке по жизненным показаниям был назначен миглустат. Ингибируя гликозилцерамидсинтазу, препарат предотвращает накопление гликозиллипидов. Миглустат проникает через гематоэнцефалический барьер и эффективно влияет на неврологическую симптоматику, поэтому его назначение особенно целесообразно при юношеской и взрослой формах болезни, что доказано многочисленными клиническими исследованиями. В Российской Федерации по законодательству (постановление Правительства РФ от 26.04.2012 № 403) пациенты с диагнозом НП-С включаются в Федеральный регистр и должны обеспечиваться данным препаратом. В представленном нами случае миглустат особенно показан, так как, по данным литературы [24], позволяет уменьшить степень выраженности дисфагии и тем самым снизить риск развития жизнеугрожающих ситуаций. Кроме того, прием препарата способствует существенному улучшению качества жизни и ее продлению у пациентов с НП-С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pentchev PG, Comly ME, Kruth HS, et al. A defect in cholesterol esterification in Niemann–Pick disease (type C) patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985 Dec;82(23):8247–51.
2. Sokol J, Blanchette-Mackie J, Kruth HS, et al. Type C Niemann–Pick disease. Lysosomal accumulation and defective intracellular mobilization of low density lipoprotein cholesterol. *J Biol Chem*. 1988 Mar 5;263(7):3411–7.
3. Ключников СА. Болезнь Ниманна–Пика, тип C — лизосомная патология с нарушением внутриклеточного транспорта липидов. *Нервные болезни*. 2014;(1):4–14. [Klyushnikov SA. Niemann–Pick disease, type C — lysosomal storage pathology with violation of the intracellular transport of lipids. *Nervnye bolezni*. 2014;(1):4–14. (In Russ.)].
4. Carstea ED, Morris JA, Coleman KG, et al. Niemann–Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science*. 1997 Jul 11;277(5323):228–31.
5. Naureckiene S, Sleat DE, Lackland H, et al. Identification of HE1 as the second gene of Niemann–Pick C disease. *Science*. 2000 Dec 22;290(5500):2298–301.
6. Patterson MC, Vanier MT, Suzuki K, et al. Niemann–Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th edition. New York: Mc Graw Hill; 2001. P. 3611–34.
7. Frolov A, Zielinski SE, Crowley JR, et al. NPC1 and NPC2 regulate cellular cholesterol homeostasis through generation of low density lipoprotein cholesterol-derived oxysterols. *J Biol Chem*. 2003 Jul 11;278(28):25517–25. Epub 2003 Apr 28.

8. Lloyd-Evans E, Platt FM. Lipids on trial: the search for the offending metabolite in Niemann–Pick type C disease. *Traffic*. 2010 Apr;11(4):419–28. doi:10.1111/j.1600-0854.2010.01032.x. Epub 2010 Jan 6.
9. Rosenbaum AI, Maxfield FR. Niemann–Pick type C disease: molecular mechanisms and potential therapeutic approaches. *J Neurochem*. 2011 Mar;116(5):789–95. doi:10.1111/j.1471-4159.2010.06976.x. Epub 2011 Jan 7.
10. Vanier MT. Niemann–Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Jun 3;5:16. doi:10.1186/1750-1172-5-16.
11. Sevin M, Lesca G, Baumann N, et al. The adult form of Niemann–Pick disease type C. *Brain*. 2007 Jan;130(Pt 1):120–33. Epub 2006 Sep 26.
12. Josephs KA, Van Gerpen MW, Van Gerpen JA. Adult onset Niemann–Pick disease type C presenting with psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Apr;74(4):528–9.
13. Imrie J, Wraith JE. Isolated splenomegaly as the presenting feature of Niemann–Pick disease type C. *Arch Dis Child*. 2001 May;84(5):427–9.
14. Руденская ГЕ, Букина ТМ, Захарова ЕЮ. Болезнь Ниманна–Пика тип С: взрослая форма с преобладанием психических расстройств. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2011;(7):71–5. (In Russ.). [Rudenskaya GE, Bukina TM, Zakharova EYu. Niemann–Pick disease type C: adult form with prevalence of mental disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;(7):71–5. (In Russ.).]
15. Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann–Pick disease type C. *Neurology*. 2012 May 15;78(20):1560–7. doi:10.1212/WNL.0b013e3182563b82. Epub 2012 Apr 18.
16. Patterson MC, Hendriks CJ, Walterfang M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab*. 2012 Jul;106(3):330–44. doi:10.1016/j.ymgme.2012.03.012. Epub 2012 May 8.
17. Ключников СА. Алгоритм диагностики болезни Ниманна–Пика, тип С. Нервные болезни. 2012;(4):8–12. [Klyushnikov SA. Algorithm for the diagnosis of Niemann–Pick disease, type C. *Nervnye bolezni*. 2012;(4):8–12. (In Russ.).]
18. Ключников СА, Смирнов ОР, Захарова ЕЮ. Случай болезни Ниманна–Пика типа С. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(4):43–8. [Klyushnikov SA, Smirnov OR, Zakharova EYu. A case of Niemann–Pick disease type C. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(4):43–8. (In Russ.).] doi:10.14412/2074-2711-2013-2454
19. Ключников СА, Михайлова СВ, Дегтярева АВ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна–Пика типа С. Медицинская генетика. 2015;14(7):37–51. [Klyushnikov SA, Mikhailova SV, Degtyareva AV, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Niemann–Pick disease type C. *Meditsinskaya genetika*. 2015;14(7):37–51. (In Russ.).]
20. Прошлякова ТЮ, Байдакова ГВ, Букина ТМ и др. Биохимические маркеры при болезни Ниманна–Пика типа С. Медицинская генетика. 2015;14(8):3–6. [Proshlyakova TYu, Baidakova GV, Bukina TM, et al. Biochemical markers in Niemann–Pick disease type C. *Meditsinskaya genetika*. 2015;14(8):3–6. (In Russ.).]
21. Прошлякова ТЮ, Захарова ЕЮ, Байдакова ГВ и др. Роль биохимических маркеров в диагностике болезни Ниманна–Пика тип С. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015;60(4):191–2. [Proshlyakova TYu, Zakharova EYu, Baidakova GV, et al. The role of biochemical markers in the diagnosis of Niemann–Pick disease type C. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015;60(4):191–2. (In Russ.).]
22. Михайлова СВ, Захарова ЕЮ, Букина ТМ и др. Болезнь Ниманна–Пика тип С: клиника, диагностика и лечение. Педиатрическая фармакология. 2010;(5):48–53. [Mikhailova SV, Zakharova EYu, Bukina TM, et al. Niemann–Pick disease type C: clinical features, diagnosis and treatment. *Pediatrics-kaya farmakologiya*. 2010;(5):48–53. (In Russ.).]
23. Chien YH, Peng SF, Yang CC, et al. Long-term efficacy of miglustat in paediatric patients with Niemann–Pick disease type C. *J Inherit Metab Dis*. 2013 Jan;36(1):129–37. doi:10.1007/s10545-012-9479-9. Epub 2012 Apr 5.
24. Fecarotta S, Amitrano M, Romano A, et al. The videofluoroscopic swallowing study shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann–Pick disease type C after therapy with miglustat. *Am J Med Genet A*. 2011 Mar;155A(3):540–7. doi:10.1002/ajmg.a.33847. Epub 2011 Feb 22.
25. Fecarotta S, Romano A, Della Casa R, et al. Long term follow-up to evaluate the efficacy of miglustat treatment in Italian patients with Niemann–Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Feb 27;10:22. doi:10.1186/s13023-015-0240-y.
26. Garver WS, Jelinek D, Meaney FJ, et al. The National Niemann–Pick Type C1 Disease Database: correlation of lipid profiles, mutations, and biochemical phenotypes. *J Lipid Res*. 2010 Feb;51(2):406–15. doi:10.1194/jlr.P000331. Epub 2009 Sep 9.
27. Mengel E, Klü nemann HH, LourenHo CM, et al. Niemann–Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Oct 17;8:166. doi:10.1186/1750-1172-8-166.
28. Shulman LM, David NJ, Weiner WJ. Phychosis as the initial manifestation of adult-onset Niemann–Pick disease type C. *Neurology*. 1995 Sep;45(9):1739–43.

Поступила 20.07.2016

Исследование проведено при поддержке «Актелион Фармасьютикалз РУС». 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.

Краснов В.С., Беденко А.С., Тотолян Н.А., Скоромец А.А.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.

Продольно распространенный поперечный миелит, ассоциированный с интратекальным синтезом олигоклонального иммуноглобулина G и дефицитом витамина B₁₂

Дифференциальная диагностика поперечного миелита (ПМ) — непростая клиническая задача вследствие широкого спектра заболеваний, в структуре которых он может встречаться. При развитии воспалительных миелопатий также весьма актуальной является проблема коморбидности. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует трудности установления нозологического диагноза в случае монофазного ПМ при сочетании нескольких вероятных причин его развития.

У пациентки с продольно распространенным ПМ и двумя предшествующими церебральными ишемическими инсультами при обследовании также выявлены сниженное содержание витамина B₁₂ в сыворотке крови и олигоклональные IgG в цереброспинальной жидкости. Поражение ЦНС рассматривается как возможное взаимодействие двух типовых патологических процессов: воспаления и тромбообразования. При этом дефицит витамина B₁₂ мог бы predispose к запуску и поддержанию вышеуказанных механизмов. Рассматриваются особенности формулирования диагноза у пациентов с подобными мультифакторными состояниями.

Ключевые слова: воспалительная миелопатия; продольно распространенный поперечный миелит; демиелинизация; дефицит витамина B₁₂; коморбидность.

Контакты: Владимир Сергеевич Краснов; krasnov_volod@mail.ru

Для ссылки: Краснов ВС, Беденко АС, Тотолян НА, Скоромец АА. Продольно распространенный поперечный миелит, ассоциированный с интратекальным синтезом олигоклонального иммуноглобулина G и дефицитом витамина B₁₂. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):71–75.

Longitudinally extensive transverse myelitis associated with intrathecal synthesis of oligoclonal immunoglobulin G and with vitamin B₁₂ deficiency

Krasnov V.S., Bedenko A.S., Totolyan N.A., Skoromets A.A.

Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022

The differential diagnosis of transverse myelitis (TM) is a challenging clinical problem due to a wide range of diseases, the pattern of which may include TM. Comorbidity is also a highly relevant problem in the development of inflammatory myelopathies. The described clinical case demonstrates difficulties in the nosological diagnosis in case of monophasic TM concurrent with its several probable causes.

An examination of a female patient with longitudinally extensive TM and a history of two cerebral ischemic strokes also revealed the reduced levels of vitamin B₁₂ in serum and oligoclonal IgG in cerebrospinal fluid. A CNS lesion is regarded as a possible interaction of two typical pathological processes: inflammation and thrombogenesis. In this case vitamin B₁₂ deficiency could predispose to the initiation and maintenance of the above mechanisms. The specific features of formulation of a diagnosis in patients with such multifactorial conditions are considered.

Keywords: inflammatory myelopathy; longitudinally extensive transverse myelitis; demyelination; vitamin B₁₂ deficiency; comorbidity.

Contact: Vladimir Sergeevich Krasnov; krasnov_volod@mail.ru

For reference: Krasnov VS, Bedenko AS, Totolyan NA, Skoromets AA. Longitudinally extensive transverse myelitis associated with intrathecal synthesis of oligoclonal immunoglobulin G and with vitamin B₁₂ deficiency. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(3):71–75.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-71-75>

Поперечный миелит (ПМ) в настоящее время определяют как патобиологически гетерогенный синдром воспалительной природы, который характеризуется развитием острой или подострой дисфункции спинного моз-

га с двигательными, сенсорными и вегетативными расстройствами ниже уровня поражения [1]. Дифференциальный диагноз ПМ включает широкий круг заболеваний: рассеянный склероз (РС), спектр состояний, отно-



Рис. 1. МРТ шейного отдела спинного мозга пациентки С., 52 лет (август 2015 г.). а — T2-взвешенное изображение (ВИ), сагитальная проекция: зона гиперинтенсивного сигнала в структуре спинного мозга на уровне С₆–С₇, спинной мозг утолщен; б — T1-ВИ, постконтрастное, сагитальная проекция: гиперинтенсивные фокусы накопления контрастного вещества на уровне С₆–С₇ в задних отделах спинного мозга; в — T2-ВИ, аксиальная проекция на уровне С₆: зона гиперинтенсивного сигнала с поражением всего поперечника спинного мозга за исключением небольшого участка в передних отделах спинного мозга

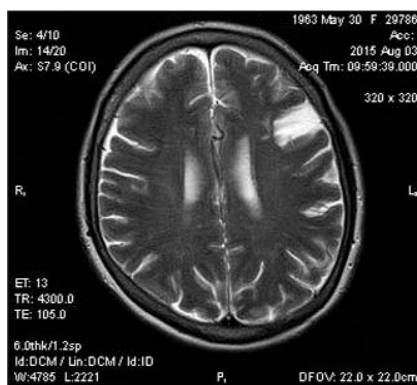


Рис. 2. МРТ головного мозга той же пациентки (август 2015 г.). T2-ВИ, аксиальная проекция: зона кистозно-глиозных изменений в коре левой лобной доли (последствия инсульта)

сящихся к оптиконейромиелиту (ОНМ), рассеянный энцефаломиелит, системные воспалительные аутоиммунные процессы, нейросаркоидоз, паранеопластический, атопический, парainфекционный и инфекционный ПМ, миелит, индуцированный лекарственными средствами или токсинами [1–3]. Если причина не установлена, ПМ определяют как идиопатический [4]. Нередко имеет место коморбидность — тогда установить точный нозологический диагноз, в рамках которого объяснялось бы развитие ПМ, не представляется возможным, а вероятной причиной воспалительного поражения спинного мозга могут стать несколько факторов. При этом их вклад может быть как самостоятельным, так и совокупным, приводящим к поражению спинного мозга.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка С., 52 лет, поступила в неврологическое отделение в сентябре 2015 г. с жалобами на затруднение ходьбы из-за скованности в ногах, нарастающей при движении, неловкость при движениях и онемение в правой кисти.



Рис. 3. МРТ головного мозга той же пациентки (январь 2009 г.). T2-ВИ, аксиальная проекция: зона гиперинтенсивного сигнала в левой затылочно-височной области с нечеткими контурами (картина ишемического инсульта), зона кистозно-глиозных изменений в левой лобной доле не определяется, визуализируется зона неоднородной интенсивности сигнала от левого сигмовидного синуса

Анамнез заболевания: 01.07.2015 г. появились периодические парестезии по типу симптома Лермитта в области ягодиц и ногах, ощущение скованности мышц, которые возникали во время ходьбы. С 02 по 04.07 парестезии не беспокоили, но легкая преходящая скованность в ногах сохранялась. С 05.07 указанные жалобы стали постоянными, ощущала утомляемость в ногах, онемение, а затем и слабость в правой кисти. С 09.07 ходьба без посторонней поддержки стала невозможной из-за нарастания мышечной слабости и спастичности в ногах, появились императивные позывы на мочеиспускание, запор. Пациентка лечилась амбулаторно, получала нейропротективную и сосудистую терапию. С конца июля по сентябрь отмечала постепенный частичный регресс симптомов. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного отдела спинного мозга с контрастированием (август 2015 г.) выявлено протяженное очаговое поражение спинного мозга на уровне С₆–С₇ с признаками отека (утолщение спинного мозга) и активности процесса (участки контрастирования), предположительно воспалительной природы, без признаков компрессии (рис. 1, а–в). При МРТ головного мозга, выполненной в тот же период, в коре левой лобной доли выявлена зона атрофических и глиозных изменений — последствия бессимптомно перенесенного ишемического инсульта (рис. 2).

В анамнезе у пациентки артериальная гипертензия с адекватным контролем артериального давления. Также известно, что в январе 2009 г. перенесла ишемический инсульт в левой височно-затылочной области вследствие тромбоза левого сигмовидного синуса (рис. 3), который манифестировал головной болью, сенсомоторной афазией с последующим полным восстановлением. Данных в пользу менингита как причины тромбоза не получено, предполагалось неуточненное протром-

ботическое состояние. В мае 2015 г. — укусы клеща, не обследовалась, признаков воспалительной реакции (местной, системной) не отмечалось. Гинекологический, аллергологический, эпидемиологический анамнез без особенностей.

Соматический статус без особенностей. В неврологическом статусе выявлены следующие синдромы: 1) умеренный верхний центральный парез с преимущественной слабостью в дистальных отделах рук (в разгибателях кисти — 4 балла слева, 3 балла справа; в межкостных мышцах — 3 балла с двух сторон), центральный рефлекторный парез в ногах; 2) гипестезия в пальцах правой кисти, ослабление вибрационной чувствительности на медиальных лодыжках стоп; 3) умеренная сенситивная атаксия; 4) императивные позывы на мочеиспускание. Таким образом, клиническая картина соответствовала синдрому поперечной миелопатии с предполагаемым уровнем поражения выше шейного утолщения.

Проводилась дифференциальная диагностика между РС, ОНМ, системными аутоиммунными заболеваниями, нейросаркоидозом, инфекционным и паразитарным ПМ (нейроборрелиоз, вирус клещевого энцефалита, другие вирус-ассоциированные миелиты, сифилис), паранеопластическим ПМ, сосудистой миелопатией.

Клинический, биохимический анализы крови без особенностей. Показатели коагулограммы, скрининга на системные аутоиммунные заболевания (СРБ, СОЭ, антинуклеарный фактор) в норме. Данных, указывающих на антифосфолипидный синдром, не получено: антитела к кардиолипину, IgM, IgG, β_2 -гликопротеину, волчаночному антикоагулянту не обнаружены. Не выявлено данных в пользу ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, сифилиса. Люмбальная пункция: цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) прозрачная, бесцветная, белок — 554,0 мг/л (норма), плеоцитоз — $22,3 \cdot 10^6$ /л, преимущественно мононуклеары. В ЦСЖ выявлены олигоклональные IgG при поликлональном паттерне в сыворотке крови. Эти изменения подтверждают воспалительную природу процесса и указывают на интра-текальный (в пределах ЦНС) синтез олигоклональных антител. Полимеразная цепная реакция в ЦСЖ положительная на вирус Эпштейна—Барр, по заключению инфекциониста данных, свидетельствующих об активном инфекционном процессе, а также показаний для проти-



Рис. 4. МРТ шейного отдела спинного мозга той же пациентки (октябрь 2015 г.). а — T2-ВИ, сагиттальная проекция: в структуре спинного мозга на уровне C1–C7 несколько зон гиперинтенсивного сигнала протяженностью не более одного сегмента, спинной мозг не утолщен; б — T1-ВИ, постконтрастное, сагиттальная проекция: не визуализируются участки накопления контрастного вещества; в — T2-ВИ, аксиальная проекция на уровне C1: зона гиперинтенсивного сигнала в правых заднебоковых и левых боковых отделах поперечника спинного мозга (положительная динамика по сравнению с августом 2015 г.)

вирусной терапии нет. Не обнаружены в сыворотке и ЦСЖ антитела (IgM и IgG) к боррелиям (метод хемилюминесцентного иммунного анализа) и к вирусу клещевого энцефалита (метод иммуноферментного анализа). Активность ангиотензинпревращающего фермента в ликворе и сыворотке в норме. Антитела к аквапину 4 в сыворотке не выявлены. Уровень фолиевой кислоты в крови в норме. Уровень витамина B₁₂ в крови значительно снижен: 5,80 пмоль/л при первом и 11,0 пмоль/л при повторном исследовании (норма 133,0–675,0 пмоль/л).

Компьютерная томография грудной клетки (август 2015 г.): очаговых и инфильтративных изменений нет. Проведено обследование по поводу бессимптомного инфаркта в левой лобной доле, не получено убедительных данных, указывающих на атеротромботический, кардиогенный характер инсульта или инсульт вследствие патологии мелких внутримозговых сосудов. МРТ шейного отдела спинного мозга с контрастированием (октябрь 2015 г.): признаки очагового поражения спинного мозга на уровне C1–C7 без проявлений активности, положительная динамика в виде уменьшения зоны изменений по сравнению с августом 2015 г. (рис 4, а–в).

Результаты обследования позволили установить диагноз: продольно распространенный ПМ, ассоциированный с интра-текальным олигоклональным синтезом IgG, дефицитом витамина B₁₂. Сопутствующие состояния: ишемический инсульт в левой затылочно-височной области от января 2009 г. вследствие тромбоза левого синусовидного синуса. Ишемический инсульт в левой лобной области неутонченной давности.

Пациентке проведена терапия препаратом витамина B₁₂ в дозе 500 мкг внутримышечно (в/м) в течение 7 дней, затем по 500 мкг в/м еженедельно с последующим переходом на поддерживающую дозу 500 мкг в/м ежемесячно. Отмечалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности пареза в руках (в разгибателях кисти — 5 баллов слева, 4 балла справа; в межкостных мышцах — 4 балла с двух сторон), спастичности в ногах, степени выраженности тазовых расстройств. По результатам 6-месячного динамического наблюдения: неврологический статус без ухудшения, рецидивов заболевания не отмечалось.

Обсуждение. В приведенном наблюдении диагноз ПМ установлен на основании критериев, предложенных Рабочей группой по изучению острого ПМ [4, 5]. В соответствии с этими критериями у пациентки присутствовали признаки воспалительного процесса по данным МРТ спинного мозга в виде очагов, накапливающих контрастное вещество, а также по результатам исследования ЦСЖ — в виде плеоцитоза и олигоклональных IgG. Клинически миелит проявился как полный поперечный, а с учетом данных лучевой диагностики — как продольно распространенный.

Известно, что обнаружение олигоклональных IgG в ЦСЖ является предиктором развития РС у пациентов с ПМ, однако клинко-лучевой синдром продольно распространенного ПМ нехарактерен для РС [6, 7]. Более высокая диагностическая специфичность теста выявления олигоклональных IgG в ЦСЖ в отношении РС имеет место при синдроме парциального ПМ [7]. Феномен интратекальной продукции иммуноглобулинов может выявляться также при хронических нейроинфекциях (нейросифилисе, нейроборрелиозе и других, что обусловлено гуморальным иммунным ответом на соответствующий инфекционный агент), как иммунопатологический феномен ПМ — при заболеваниях спектра ОНМ и системных заболеваниях соединительной ткани [6]. Олигоклональный интратекальный синтез IgG в целом нехарактерен для параинфекционных и паранеопластических миелопатий [8]. В описываемом наблюдении продольно распространенный ПМ ассоциирован с олигоклональным IgG в ЦСЖ, что свидетельствует о повышенной вероятности рецидива [7, 9].

Известно, что у пациентов с РС, а также с другими демиелинизирующими заболеваниями повышена частота развития тромботических осложнений (антифосфолипидный синдром, венозные тромбозы, включая тромбозы синусов головного мозга) [10–12]. На основании клинических наблюдений обсуждается возможное взаимное влияние таких типовых патологических процессов, как воспаление и тромбоз [12]. Эти данные пока не имеют достаточной доказательной базы [10, 11]. В приведенном клиническом наблюдении имели место ПМ и два предшествующих эпизода тромботических осложнений (тромбоз левого поперечного синуса, бессимптомный инфаркт в левой лобной доле), что не позволяет исключить общие механизмы их развития у пациентки, хотя патологии в системе гемостаза не выявлено.

Миелопатия при дефиците кобаламина (витамин В₁₂) в типичных случаях имеет характерные проявления, что отражено и в нозологической терминологии — «подострая ком-

бинированная дегенерация спинного мозга» (код E53.8 по МКБ-10). В основе ее развития лежат демиелинизирующий процесс, вызванный нарушением синтеза миелина, и гибель аксонов [8, 13–15]. При МРТ в типичных случаях на T2-ВИ выявляется зона гиперинтенсивного сигнала, которая не противоречит критериям продольно распространенного ПМ, занимает преимущественно задние и боковые отделы спинного мозга на шейном и верхнегрудном уровнях, не накапливает контрастное вещество [8, 15]. Такие МРТ-проявления требуют исключения компрессионных и воспалительных причин [8]. Миелопатия вследствие дефицита В₁₂, как правило, не сопровождается интратекальным синтезом IgG [13]. У пациентов с РС в ряде случаев выявляется низкий уровень В₁₂ в сыворотке крови и ЦСЖ. Однако вклад дефицита витамина В₁₂ в патогенез РС не является однозначным [13]. Данные экспериментальных исследований позволяют предполагать важную роль кобаламина в патогенезе демиелинизирующих заболеваний [16]. В приведенном наблюдении клиническую картину ПМ нельзя полностью объяснить только дефицитом В₁₂, однако данные литературы позволяют рассматривать недостаточность кобаламина у пациентки как фоновое состояние, не только приводящее к демиелинизации в спинном мозге, но и потенциально способствующее активации аутоиммунного воспаления. Следует также отметить, что недостаточность витамина В₁₂ может быть сопряжена с гипергомоцистеинемией, что увеличивает риск тромбообразования [13].

В представленном клиническом случае поражение ЦНС может определяться взаимодействием двух типовых патологических процессов: воспаления и тромбообразования. Метаболические нарушения вследствие дефицита витамина В₁₂, по-видимому, предрасполагают к запуску и поддержанию вышеуказанных механизмов. Описанное клиническое наблюдение демонстрирует трудности установления нозологического диагноза у пациентов с монофазным ПМ при сочетании нескольких вероятных причин его развития. Весьма актуальной становится проблема изучения коморбидности при развитии воспалительных миелопатий. В подобных случаях в диагнозе целесообразно отражать ведущее клиническое проявление и все обоснованно значимые отклонения от нормы, выявленные при обследовании. Такой подход позволяет акцентировать внимание на механизмах, которые могут быть задействованы в формировании клинической картины. Пациенты с подобными мультифакторными состояниями, несомненно, нуждаются в дальнейшем наблюдении для верификации нозологического диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

- Beh SC, Greenberg BM, Frohman T, et al. Transverse myelitis. *Neurol Clin*. 2013 Feb;31(1):79–138. doi: 10.1016/j.ncl.2012.09.008.
- Jacob A, Weinshenker BG. An approach to the diagnosis of acute transverse myelitis. *Semin Neurol*. 2008 Feb;28(1):105–20. doi: 10.1055/s-2007-1019132.
- Masson C. Acute transverse myelopathy: inflammatory or ischemic? *Presse Med*. 2005 Jul 2;34(12):869–77.
- Transverse Myelitis Consortium Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of

- acute transverse myelitis. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):499–505.
- Borchers AT, Gershwin ME. Transverse myelitis. *Autoimmun Rev*. 2012 Jan;11(3):231–48. doi: 10.1016/j.autrev.2011.05.018. Epub 2011 May 18.
- Calvo AC, Mane Martinez MA, Alentorn-Palau A, et al. Idiopathic acute transverse myelitis: outcome and conversion to multiple sclerosis in a large series. *BMC Neurol*. 2013 Oct 3;13:135. doi: 10.1186/1471-2377-13-135.
- Scott TF, Frohman EM, De Seze J, et al. Evidence-based guideline: Clinical evaluation

- and treatment of transverse myelitis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011 Dec 13;77(24):2128–34. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823dc535. Epub 2011 Dec 7.
- Grandos A, GarcTa L, Ortega C, Lopez A. Diagnostic approach to myelopathies. *Rev Colomb Radiol*. 2011;22(3):1–21.
- Евдошенко ЕП, Заславский ЛГ, Лапин СВ и др. Рецидивирующий распространенный поперечный миелит, ассоциированный с антителами к аквапорино-4. Неврологиче-

ский журнал. 2011;(3):34-8. [Evdoshenko EP, Zaslavskii LG, Lapin SV, et al. Common recurrent transverse myelitis, associated with antibodies to aquaporin-4. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2011;(3):34-8. (In Russ.)].

10. Koudryavtseva T, Renna R, Plantone D, Mainero C. Demyelinating and thrombotic diseases of central nervous system: common pathogenic and triggering factors. *Front Neurol*. 2015 Mar 24;6:63. doi: 10.3389/fneur.2015.00063. eCollection 2015.

11. Maurelli M, Bergamaschi R, Candeloro E, et al. Cerebral venous thrombosis and demyelinating diseases: report of a case in a clinically

isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis onset and review of the literature. *Mult Scler*. 2005 Apr;11(2):242-4.

12. Al-Hashel JY, Ahmed SF, Alexander KJ, Ahmed W. Cerebral venous thrombosis in a patient with clinically isolated spinal cord syndrome. Hindwai publishing corporation. *Case Rep Neurol Med*. 2013;2013:364869. doi: 10.1155/2013/364869. Epub 2013 Aug 5.

13. Miller A, Korem M, Almog R, Galboiz Y. Vitamin B₁₂, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2005 Jun 15;233(1-2):93-7.

14. Sethi NK, Robilotti E, Sadan Y.

Neurological manifestations of vitamin B₁₂ deficiency. *The Internet Journal of Nutrition and Wellness*. 2005;2(1):1-7.

15. Senol MG, Sonmez G, Ozdag F, Saracoglu M. Reversible myelopathy with vitamin B₁₂ deficiency. *Singapore Med J*. 2008 Nov;49(11):e330-2.

16. Mastronardi FG, Min W, Wang H, et al. Attenuation of experimental autoimmune encephalomyelitis and nonimmune demyelination by IFN-beta plus vitamin B₁₂: treatment to modify notch-1/sonic hedgehog balance. *J Immunol*. 2004 May 15;172(10):6418-26.

Поступила 15.07.2016

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.

Шагбазян А.Э., Сергеев А.В., Евдокимова Е.М., Курбанбагамаева Р.Р., Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России,
Москва, Россия

119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Роль эмоциональных и поведенческих расстройств в формировании лекарственной зависимости у пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью (обзор)

Медикаментозно-индуцированная головная боль (МИГБ) — разновидность хронической ежедневной головной боли (ГБ). МИГБ относится к вторичной (симптоматической) ГБ, развивается как осложнение изначально имеющейся первичной цефалгии и вызвана чрезмерным употреблением средств для купирования ГБ. В последнее время обсуждается вопрос о роли синдрома зависимости и поведенческих и эмоциональных расстройств в формировании МИГБ, что может быть связано с дисфункцией определенных мозговых систем, контролирующих эти функции.

Представлен обзор литературы, посвященной исследованиям роли поведенческих и эмоциональных расстройств и дисфункции орбитофронтальной коры в формировании синдрома лекарственной зависимости у пациентов с МИГБ. Важность анализа этих аспектов МИГБ определяется перспективами использования альтернативных подходов к ведению этих пациентов.

Ключевые слова: медикаментозно-индуцированная головная боль; хроническая ежедневная головная боль; вторичная головная боль; орбитофронтальная кора; поведенческие расстройства; эмоциональные расстройства; лекарственная зависимость.

Контакты: Гюзель Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Шагбазян АЭ, Сергеев АВ, Евдокимова ЕМ и др. Роль эмоциональных и поведенческих расстройств в формировании лекарственной зависимости у пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):76–81.

The role of emotional and behavioral disorders in the development of drug dependence in patients with medication-induced headache (review)
Shagbazyan A.E., Sergeev A.V., Evdokimova E.M., Kurbanbagamaeva R.R., Tabeeva G.R.

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

Medication-induced headache (MIH) is a variety of chronic daily headache (HA). MIH belongs to secondary (symptomatic) HA, develops as a complication of pre-existing primary cephalgia, and is caused by the overuse of drugs to relieve HA. The role of drug dependence syndrome and behavioral and emotional disorders in the development of MIH, which may be associated with dysfunction of certain brain systems that control these functions, has been recently discussed.

The paper reviews the literature dealing with studies of the role of behavioral and emotional disorders and orbitofrontal cortical dysfunction in the development of drug dependence syndrome in patients with MIH. The importance of analyzing these aspects of MIH is determined by the prospects for applying alternative approaches to managing these patients.

Keywords: medication-induced headache; chronic daily headache; secondary headache; orbitofrontal cortex; behavioral disorders; emotional disorders; drug dependence.

Contact: Gyzuel Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Shagbazyan AE, Sergeev AV, Evdokimova EM et al. The role of emotional and behavioral disorders in the development of drug dependence in patients with medication-induced headache (review). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(3):76–81.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-76-81>

Медикаментозно-индуцированная головная боль (МИГБ; син. лекарственно-индуцированная, абзусная, риколшетная головная боль, головная боль обратного эффекта) — является одной из самых частых форм хронической ежедневной головной боли (ГБ) [1], распространенность ко-

торой среди взрослого населения составляет 1–2% [2]. А среди лиц, обращающихся в специализированные клиники ГБ Европы и США, доля таких пациентов достигает 50–70% [3]. В настоящее время проводятся многочисленные исследования, результаты которых свидетельствуют о тенденции

к росту новых случаев МИГБ. Распространенность МИГБ увеличивается и в детской популяции. Около 20% детей школьного возраста с хронической ГБ имеют МИГБ. Частота МИГБ в общей популяции составляет 0,5–7,2%, среди детей и подростков — 0,3–0,5%, среди людей старше 65 лет — 1,0–1,5%. Соотношение мужчин и женщин — примерно 1:3–4. По данным разных авторов, МИГБ развивается в более молодом возрасте, чем другие типы хронической ГБ, средний возраст начала заболевания — 40 лет [4].

Наиболее важной закономерностью формирования МИГБ является наличие у пациента первичной ГБ, прежде всего мигрени и ГБ напряжения (ГБН). По данным эпидемиологических исследований, 50–70% пациентов с МИГБ исходно имели мигрень, в некоторых исследованиях этот показатель достигал 80% [5]. У пациентов, принимающих обезболивающие лекарственные средства (ЛС) чаще 5 раз в месяц, риск хронического течения ГБ повышается в 20 раз. Этот показатель еще выше у пациентов, злоупотребляющих ЛС нескольких классов [5]. Хотя МИГБ является 3-м по распространенности видом ГБ [6], ее определение, диагностические критерии, патофизиология и принципы лечения остаются предметом многочисленных дискуссий.

Диагностические критерии МИГБ Международной классификации ГБ (МКГБ-3 бета, 2013) [7]:

А. ГБ, возникающая ≥ 15 дней в месяц у пациента, исходно имеющего ГБ.

В. Регулярное, на протяжении >3 мес, злоупотребление ≥ 1 ЛС для купирования острого приступа и/или симптоматического лечения ГБ.

С. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

В диагностических критериях не имеют значения характеристики ГБ, ее интенсивность, вид или доза ЛС. Учитывается только количество дней использования симптоматического средства для облегчения ГБ и наличие у пациента ГБ исходно (до избыточного применения ЛС).

Некоторые авторы предлагают разделить МИГБ на два клинических подтипа: простой и сложный. К *простому* подтипу относится ГБ, обусловленная избыточным применением простых анальгетиков, триптанов, эрготаминов, к *сложному* подтипу — ГБ, вызванная избыточным применением опиатов, барбитуратов или бензодиазепинов. Такое подразделение МИГБ важно для выбора дальнейшей тактики ведения и лечения пациентов [8].

Патофизиология медикаментозно-индуцированной ГБ

В настоящее время одним из наиболее дискуссионных является вопрос, считать ли избыточное применение симптоматических ЛС последствием хронической ГБ или ее причиной, поскольку не у всех пациентов с ГБ и лекарственным злоупотреблением развивается МИГБ. В принципе все ЛС, используемые для симптоматического лечения ГБ, могут вызвать МИГБ. Учитывая большое разнообразие фармакологических групп и различные комбинации ЛС, можно предположить, что развитие МИГБ не связано с каким-то определенным веществом или его эффектом. Необходимым условием формирования МИГБ является наличие у пациента первичной ГБ исходно. В настоящее время обсуждаются только некоторые механизмы патогенеза МИГБ. По данным разных авторов, основную роль в патофизиологии

МИГБ играют центральная сенситизация системы тройничного нерва, повышение возбудимости корковых нейронов, а также изменения в серотонинергической, дофаминергической и эндоканнабиноидной системах. Наряду с этим активно изучаются и генетические факторы, которые могут влиять на развитие хронической ГБ при злоупотреблении ЛС [3].

Нейрохимическим коррелятом формирования МИГБ является процесс центральной сенситизации, связанный прежде всего с дисфункцией глутаматергической системы — активацией NMDA-рецепторов и повышением уровня глутамата [9]. Многие патофизиологические эффекты обусловлены увеличением уровня субстанции Р, кальцитонин-генеродермального пептида, нейрокина А, а также нарушением экспрессии нейротрофических факторов. Эти нейрохимические изменения являются определяющими и лежат в основе процессов нейротоксичности и апоптоза. В качестве одного из ведущих механизмов формирования МИГБ обсуждается феномен гипералгезии, возникающий на фоне длительного приема обезболивающих ЛС, например опиатов. Подавление ингибиторных противоболевых механизмов («ингибирование ингибирования») и связанные с этим прямые возбуждающие эффекты, приводящие к повышению корковой возбудимости и облегчающие «запуск» корковой распространяющейся депрессии, а также активация «молчащих» ноцицепторов могут играть несомненную роль в патофизиологии МИГБ как возможные механизмы опиоидной гипералгезии.

В последнее время обсуждается роль синдрома зависимости и поведенческих расстройств в возникновении МИГБ, что связывают с дисфункцией орбитофронтальной коры (ОФК) головного мозга [10]. Анатомические границы ОФК точно не определены, однако многие исследователи рассматривают ее как часть префронтальной коры, на которую проецируются медиальные нейроны медиодорсального ядра таламуса [11, 12]. ОФК локализуется на вентральной (орбитальной) поверхности лобных долей головного мозга, здесь представлены проекции всех пяти классических сенсорных модальностей: вкусовой, обонятельной, соматосенсорной, слуховой и зрительной. Кроме того, в ОФК поступает сенсорная информация от внутренних органов, что делает эту область коры самой полимодальной и сравнимой по данному показателю только с ренальными отделами височных долей мозга [11].

Главными задачами ОФК являются поддержание гомеостаза в организме и реализация репродуктивных функций в соответствии с регулярными и ситуационными изменениями потребностей индивида. Конвексимальные отделы коры головного мозга участвуют в формировании объективного представления о взаимодействии с миром, в то время как орбитофронтальные отделы — в оценке субъективной значимости объектов и событий. Важно, что обработка информации об объектах происходит параллельно в конвексимальной коре и ОФК [12].

ОФК является ведущей структурой головного мозга, определяющей выбор приоритетных форм поведения (*decision making*) [13, 14]. В реальной жизни многие решения принимаются в условиях дефицита объективной информации, что не позволяет полностью избежать риска. Таким образом, ОФК кодирует и воспроизводит субъективную значимость объектов и событий, на основе которой формиру-

ется выбор приоритетного на данный момент способа поведения. Субъективная оценка потенциальных выгод и потерь может меняться в разных ситуациях, поэтому способность к девальвации значимых прежде стимулов играет важную физиологическую роль. ОФК отвечает за весьма сложные и субъективно значимые эмоциональные и когнитивные функции, которые трудно объективно оценить: реверсивное обучение, социальные навыки, сопереживание, понимание и использование социальных норм в соответствующей обстановке и др. [15].

Таким образом, ОФК — сложно организованная структура мозга, нормальное функционирование которой закладывается в процессе онтогенеза. Обширность и степень «гуманитарности» субъективной системы ценностей, на которую ориентируется пациент в процессе выбора приоритетных форм поведения, выполняет защитную функцию. Весьма примечательно, что ОФК участвует в формировании способности сдерживать пристрастие к определенным веществам. В то же время дефектность шкалы ценностей и незрелость механизмов выбора приоритетных форм поведения способствуют развитию и осложняют течение синдрома зависимости [16, 17]. Дисфункция ОФК усугубляет течение синдрома зависимости, что коррелирует с выраженностью импульсивности и в последующем компульсивности поведения [18]. Показано, что аффективные расстройства, в первую очередь депрессия, способствуют развитию психологической зависимости от лекарств. Так, злоупотребление медикаментами чаще обнаруживается у лиц с депрессией, чем без нее (48 и 38,6% соответственно) [19].

МИГБ как синдром зависимости

Злоупотребление психоактивными ЛС и зависимость — хорошо известные проблемы, которые имеют физические, психологические и социальные последствия. *Злоупотребление* ЛС подразумевает их преднамеренно неправильное использование или чрезмерное употребление, несмотря на вред [20].

По определению МКБ-10, *синдром зависимости* — это «сочетание физиологических, поведенческих и когнитивных явлений, при которых употребление вещества или класса веществ начинает занимать первое место в системе ценностей индивида. Основной характеристикой синдрома зависимости является потребность (часто сильная, иногда непреодолимая) принять психоактивное вещество, алкоголь или табак» [21].

В DSM-IV расстройства, обусловленные употреблением психоактивных веществ, подразделены на зависимость от психоактивных веществ и расстройства, возникающие вследствие злоупотребления психоактивными веществами.

Диагностические критерии наличия зависимости (зависимостью считается присутствие у субъекта ≥ 3 из перечисленных ниже признаков) [20, 22]:

- 1) частое применение ЛС в больших дозах и более длительное время, чем сам пациент намеревался;
- 2) постоянное желание или же безуспешные попытки сократить или урегулировать прием ЛС;
- 3) затрачивание большого времени на деятельность, связанную с добытием ЛС, его употреблением, и на то, чтобы прийти в себя после его воздействия;
- 4) пребывание в состоянии абстиненции как раз в тот момент, когда требовалось выполнение важных обязанно-

стей, или же в тот момент, когда употребление ЛС сопряжено с риском для жизни;

5) пренебрежение важными обязанностями ради употребления ЛС;

6) продолжение приема ЛС, несмотря на явные пагубные последствия для здоровья и общественного положения, и осознание того, что дальнейший прием может усугубить эти нарушения;

7) заметный рост толерантности: необходимость значительного увеличения доз потребляемого вещества (не менее чем на 50%) для достижения желаемого эффекта;

8) наличие характерного синдрома отмены;

9) употребление вещества с целью избежать синдрома отмены или облегчить его.

Важным для диагностики является также наличие этих симптомов в течение по крайней мере 1 мес или же возобновление их периодически на протяжении более длительного времени.

Злоупотребление часто рассматривается как продормальная фаза синдрома зависимости, но в нескольких перспективных исследованиях данное утверждение не нашло подтверждения [23]. Кроме того, не показано, что злоупотребление и синдром зависимости являются двумя отдельными синдромами [23]. Поэтому в DSM-V было предложено объединить злоупотребление психоактивными веществами и синдром зависимости в одно расстройство с выделением степеней тяжести.

Особое место в формировании МИГБ занимают поведенческие особенности пациента. Часто пациенты с ГБ, применяющие избыточное количество обезболивающих, испытывают очевидную потребность в их приеме. Это состояние проявляется сильным влечением, в результате происходит нарушение способности управлять приемом ЛС (необходимостью и целесообразностью употребления), а также их количеством. Возможно и формирование физических проявлений зависимости, когда после прекращения приема или отмены препарата возникают симптомы «отмены», которые облегчаются приемом того же ЛС. В какой-то степени могут проявляться и признаки толерантности — увеличение дозы препарата, необходимой для достижения эффекта, ранее наступавшего при использовании более низких доз. Кроме того, развитию злоупотребления ЛС могут способствовать: а) прием анальгетика с целью предотвратить появление ГБ, что обусловлено страхом перед возможной болью; б) появление более сильной боли при попытке отмены обезболивающих ЛС; в) прием обезболивающих ЛС по другим показаниям; г) другие зависимости (например, злоупотребление алкоголем или наркотиками, курение и др.). Эти состояния, по-видимому, могут рассматриваться как клинический синдром, формирующийся в соответствии с закономерностями симптомообразования синдрома зависимости.

A. Ferrag и соавт. [24] использовали Лидский опросник зависимости (LDQ) у трех групп пациентов: с хронической ежедневной ГБ, эпизодической ГБ и наркоманией. Исследование показало, что пациенты с хронической ГБН и наркоманией имели схожие показатели LDQ и эти показатели были выше, чем у пациентов с эпизодической ГБ. Авторы пришли к выводу, что поведенческая зависимость — следствие ГБ и связана с необходимостью употребления обезболивающих ЛС для улучшения повседневной активности.

Несомненно, что в формировании МИГБ определяющую роль играют психологические факторы, связанные с синдромом зависимости у пациентов с МИГБ, прежде всего аффективные расстройства. В исследовании S.S. Martins и D.A. Gorelick [25] показано, что аффективные и тревожные расстройства могут влиять на переход от употребления психоактивных веществ к злоупотреблению ими и возникновению синдрома зависимости. Но такая закономерность не носит абсолютного характера. Так, установлено, что у пациентов с МИГБ, помимо депрессивных и тревожных расстройств, выявляются обсессивно-компульсивные расстройства и явные признаки навязчивого поведения к поиску психоактивных средств [26].

Более глубокому пониманию закономерностей формирования МИГБ способствовали проспективные наблюдения за такими пациентами. В исследовании F. Radat и соавт. [10] было включено 53 пациента: 17 с МИГБ, 19 с мигренью и 17 лиц контрольной группы, которых наблюдали в течение года. Выявлены значительные нарушения процессов принятия решений у пациентов с МИГБ. Такие формы поведения могут быть связаны с синдромом зависимости и прогностически характеризуются негативными исходами. Все эти закономерности позволяют подтвердить исключительную важность поведенческих расстройств в формировании зависимости у пациентов с МИГБ.

S. Bottiroli и соавт. [27] показали, что в процессах трансформации эпизодической мигрени в хроническую на фоне злоупотребления обезболивающими ЛС одним из важных факторов риска может стать расстройство личности — алекситимия. Это заболевание имеет специфические особенности: затруднение в определении и описании (вербализации) собственных эмоций и эмоций других людей; затруднение в различении эмоций и телесных ощущений; снижение способности к символизации, в частности к фантазии; фокусирование преимущественно на внешних событиях в ущерб внутренним переживаниям; склонность к конкретному, утилитарному, логическому мышлению при дефиците эмоциональных реакций. Пациенты, страдающие алекситимией, не способны разобраться в собственных чувствах и переживаниях, поэтому им чужды эмоции других людей. Они не испытывают сострадания и жалости, не способны на сопереживание. Им не хватает интуиции и воображения. Личность таких людей характеризуется примитивностью жизненной направленности, инфантильностью и, что особенно существенно, недостаточностью рефлексии. В упомянутом исследовании участвовало 99 пациентов с МИГБ и хронической мигренью (81,5% женщин; средний возраст 41,6 года). Пациенты были протестированы с помощью Торонтской алекситимической шкалы (TAS-20). При заполнении анкеты пациент характеризовал себя, используя для ответов шкалу Ликерта, — от «совершенно не согласен» до «совершенно согласен». Результаты исследования показали, что эмоциональные особенности пациентов с мигренью могут приводить к возникновению МИГБ.

G. Giannini и соавт. [28] установили, что подавление гнева у пациентов с первичной ГБ может играть определенную роль при переходе эпизодической ГБ в хроническую. H.A. Sahin и соавт. [29] исследовали 50 пациентов с МИГБ и 50 лиц контрольной группы. Оценивали нейропсихологический статус с помощью тестов на лобную дисфункцию и шкалы депрессии Гамильтона. Полученные данные позво-

лили рассматривать имеющиеся у пациентов с МИГБ нейропсихологические особенности как следствие лобной дисфункции, что проявлялось в значительной мере неспособностью торможения неадекватных реакций при наличии признаков дефицита внимания. Данная дисфункция наблюдается и у пациентов с наркотической зависимостью, что подчеркивает схожесть спектра поведенческих расстройств при наркомании и МИГБ.

M. Go'mez-Beldarrain и соавт. [15] обследовали 42 пациентов с хронической мигренью и МИГБ, 42 пациентов с эпизодической мигренью и 40 лиц без ГБ (контрольная группа). Все участники исследования не имели неврологических нарушений и изменений при магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии головного мозга. Пациенты наблюдались в течение года, вели дневник ГБ, куда заносили информацию о применяемых ЛС для купирования ГБ. Оценивали функцию ОФК по данным нейропсихологического статуса, личностные и эмоциональные качества с помощью специфических тестов. Через 1 год наблюдения 24 (60%) пациента по-прежнему злоупотребляли ЛС, а 16 прекратили злоупотребление симптоматическими ЛС. В целом у 27 пациентов с мигренью лечение дало отрицательный результат и у 51 — положительный. Сделан вывод, что у пациентов с МИГБ имеется дисфункция ОФК, выявляемая при нейропсихологическом исследовании. Также авторы предположили, что дисфункция ОФК предопределяет плохой прогноз лечения у пациентов с МИГБ. Был рассмотрен вопрос, является ли дисфункция ОФК причиной МИГБ или возникает вторично на фоне избыточного употребления ЛС? Установлено, что пациенты с отрицательным результатом лечения исходно выполнили нейропсихологические тесты значительно хуже, чем пациенты с положительным эффектом терапии. На основании этих клинико-психологических данных авторы предположили, что дисфункция ОФК скорее имела исходно, до злоупотребления ЛС. Эти выводы подтверждаются и результатами клинических [30] и нейровизуализационных [31] исследований, которые свидетельствуют об умеренной дисфункции ОФК у пациентов с мигренью независимо от наличия чрезмерного использования ЛС для купирования ГБ.

В некоторых исследованиях показана связь МИГБ с генетической предрасположенностью [32]. Около трети пациентов с МИГБ имеют семейный анамнез злоупотребления психоактивными веществами [33]. Выявлено, что полиморфизм гена дофамина рецептора D4 [33] и вольфрамина [34] ассоциирован с МИГБ, а также с поведенческой зависимостью. Существует предположение, что собственно дисфункция ОФК имеет определенную наследственную предрасположенность, но одновременно связана и с влиянием некоторых факторов внешней среды (низкие социальный и экономический статус, уровень образования, ожирение) и фенотипическими характеристиками ГБ [35].

A. Sansalone и соавт. [36] наблюдали пациентку 52 лет с 15-летним анамнезом хронической мигрени с хронической ежедневной ГБ и избыточным применением нестероидных противовоспалительных препаратов. При нейропсихологическом исследовании у нее обнаружен дефицит зрительной памяти, вербальной долговременной памяти, фонематической беглости. Кроме того, имеющиеся у пациентки нарушения исполнительных функций авторы связывали с поведенческими нарушениями, прежде всего с аддитив-

ными тенденциями при МИГБ (несоблюдение режима приема и компульсивное использования ЛС). Продemonстрирована эффективность разъяснительных и обучающих программ при ведении пациентов с МИГБ.

М. Westergaard и соавт. [37] показали, что из 1082 пациентов с МИГБ, 34,2% ежедневно курили, 48,4% вели малоподвижный образ жизни, 57,7% страдали ожирением и 72,0% имели по крайней мере один из этих трех факторов. По-видимому, все эти характеристики образа жизни могут играть значительную роль в хронизации ГБ и, соответственно, определять высокий риск развития МИГБ.

Анализ клинической феноменологии МИГБ в контексте поведенческой зависимости, проведенный J.L. Fuh и S.J. Wang [38], показал, что из всех существующих маркеров, которые в DSM-IV выделены в качестве критериев, такой признак, как «неудачные попытки сократить избыточное количество лекарств», имел самое высокое прогностическое значение для формирования синдрома зависимости. Учитывая, что для пациентов с длительным анамнезом МИГБ характерны неудачные попытки сокращения избыточного приема ЛС, авторы пришли к выводу, что эта особенность МИГБ и является основной причиной высокой частоты рецидивов, даже после успешного излечения от злоупотребления ЛС. С этим связывают и трудности для практикующих врачей в ведении пациентов, длительно злоупотребляющих симптоматическими ЛС. Тем не менее для

окончательного суждения о роли этих поведенческих особенностей в формировании МИГБ требуются более масштабные исследования. В то же время важное значение имеют информационные технологии, обучающие программы, направленные на формирование механизмов самоконтроля, профилактические мероприятия, цель которых — предотвращение развития МИГБ.

Таким образом, ведение пациентов с МИГБ — сложная задача. Все пациенты с частыми приступами ГБ должны быть информированы о потенциальной опасности развития МИГБ. Принимая во внимание высокий риск рецидива МИГБ (45%) в первый год отмены избыточного приема ЛС, актуальной является профилактика рецидива МИГБ. Для этого необходимо обучение пациентов правилам и ограничениям при использовании симптоматических ЛС для купирования ГБ. Важную роль играют обучающие программы в рамках школы ГБ, в ходе которых обсуждаются причины ГБ, правила приема, механизм действия симптоматических ЛС, профилактическая терапия, нелекарственные методы лечения, влияние образа жизни на развитие ГБ и др.

Учитывая личностные и поведенческие особенности пациентов с МИГБ, необходимо более детальное изучение их нейропсихологического статуса, эмоциональных и поведенческих расстройств, что позволит разработать стратифицированный подход к ведению таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dong Z, Di H, Dai W, et al. Application of ICHD-II criteria in a headache clinic of China. *PLoS One*. 2012;7(12):e50898. doi:10.1371/journal.pone.0050898. Epub 2012 Dec 11.
2. Aaseth K, Grande RB, Kvaerner KJ, et al. Prevalence of secondary chronic headaches in a population-based sample of 30-44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia*. 2008 Jul;28(7):705-13. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01577.x. Epub 2008 May 21.
3. Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: a review. *J Pain Res*. 2014 Jun 26;7:367-78. doi:10.2147/JPR.S46071. eCollection 2014.
4. Piazza F, Chiappedi M, Maffioletti E, et al. Medication overuse headache in school-aged children: more common than expected? *Headache*. 2012 Nov-Dec;52(10):1506-10. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02221.x. Epub 2012 Jul 23.
5. Азимова ЮЭ, Табеева ГР. Головная боль, связанная с избыточным приемом лекарственных средств (абзусная головная боль). *Фарматека*. 2012;(6):10-5. [Azimova YuE, Tabeeva GR. Headache associated with excess intake of medicines. *Farmateka*. 2012;(6):10-5. (In Russ.).]
6. Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol*. 2004 Aug;3(8):475-83.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version).
8. Cephalalgia. 2013 Jul;33(9):629-808. doi:10.1177/0333102413485658.
9. Radat F, Lanteri-Minet M. What is the role of dependence-related behavior in medication-overuse headache? *Headache*. 2010;14(10):1597-1611. doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01755.x.
10. Cherubino DL, Gianluca C, Gaetano G, et al. GRIA3 (glutamate receptor, ionotropic, ampa 3) gene polymorphism influences cortical response to somatosensory stimulation in medication-overuse headache (MOH) patients. *The Journal of Headache and Pain* 2015, 16(Suppl 1):A49.
11. Radat F, Chanraud S, Di Scala G et al. Psychological and neuropsychological correlates of dependence-related behaviour in medication overuse headaches: a one year follow-up study. *J Headache Pain*. 2013 Jul 4;14:59. doi:10.1186/1129-2377-14-59.
12. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Sep;6(9):691-702.
13. Rolls ET. The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb Cortex*. 2000 Mar;10(3):284-94.
14. Bechara A, Dolan S, Denburg N, et al. Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia*. 2001;39(4):376-89.
15. Dolan RJ. The human amygdale and orbital prefrontal cortex in behavioural regulation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007 May 29;362(1481):787-99.
16. Go'mez-Beldarrain M, Carrasco M, Bilbao A, Garc'xa-Monco' JC, et al. Orbitofrontal dysfunction predicts poor prognosis in chronic migraine with medication overuse. *J Headache Pain*. 2011 Aug;12(4):459-66. doi:10.1007/s10194-011-0340-6. Epub 2011 Apr 17.
17. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*. 2004;47 Suppl 1:3-13.
18. Dom G, Sabbe B, Hulstijn W, et al. Substance use disorders and the orbitofrontal cortex: systematic review of behavioural decision-making and neuroimaging studies. *Br J Psychiatry*. 2005 Sep;187:209-20.
19. Behrendt S, Wittchen HU, Höfler M, et al. Transitions from first substance use to substance use disorders in adolescence: Is early onset associated with a rapid escalation? *Drug Alcohol Depend*. 2009 Jan 1;99(1-3):68-78. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.06.014. Epub 2008 Sep 2.
20. Наумова ГИ, Осипова ВВ. Лекарственно-индуцированная головная боль: тактика ведения пациента. *Неврология и нейрохирургия в Беларуси*. 2011;(3):22-34. [Naumova GI, Osipova VV. Drug-induced headache: clinical management of the patient. *Nevrologiya i neirokhirurgiya v Belarusi*. 2011;(3):22-34. (In Russ.).]
21. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Washington, DC; 1994. 355 p.
22. Полунина АГ, Брюн ЕА. Роль структурно-функциональных перестроек орбитофронт-

- тальной коры в развитии наркомании. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2011;(1):102-9. [Polunina AG, Brjun EA. The role of structural and functional rearrangements of orbitofrontal cortex in the development of narcomania. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S., Korsakova*. 2011;(1):102-9. (In Russ.)].
22. Каплан ГИ, Сэдок ДжБ. Клиническая психиатрия из синопсиса по психиатрии. Том 1. Москва: Медицина; 2002. С. 147-231. [Kaplan GI, Sedok DzhB. *Klinicheskaya psikiatriya iz sinopsisa po psikiatrii* [Clinical psychiatry from synopsis of psychiatry]. Vol.1. Moscow: Meditsina; 2002. P. 147-231.]
23. Martin CS, Chung T, Langenbucher JW. How should we revise diagnostic criteria for substance use disorders in the DSM-V? *J Abnorm Psychol*. 2008 Aug;117(3):561-75. doi:10.1037/0021-843X.117.3.561.
24. Ferrari A, Cicero AF, Bertolini A, et al. Need for analgesics/drugs of abuse: A comparison between headache patients and addicts by the Leeds Dependence Questionnaire (LDQ). *Cephalalgia*. 2006 Feb;26(2):187-93.
25. Martins SS, Gorelick DA. Conditional substance abuse and dependence by diagnosis of mood or anxiety disorder or schizophrenia in the U.S. population. *Drug Alcohol Depend*. 2011 Dec 1;119(1-2):28-36. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.05.010.
26. Radat F, Creac'h C, Swendsen JD, et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2005 Jul;25(7):519-22.
27. Bottiroli S, Galli F, Viana M, et al. Alexithymia and chronic migraine with medication overuse: what relationship? *J Headache Pain*. 2015;16(Suppl 1):A150.
28. Giannini G, Rausa M, Cevoli S, et al. Anger expression in chronic daily headache patients with and without psychiatric comorbidity. *J Headache Pain*. 2015;16(Suppl 1):A109.
29. Sahin HA, Turkell Y, Sahin EO, et al. Frontal executive functions in medication overuse headache. *J Headache Pain*. 2014;15(Suppl 1):C48.
30. Mongini F, Keller R, Deregibus A, et al. Frontal lobe dysfunction in patients with chronic migraine: a clinical-neuropsychological study. *Psychiatry Res*. 2005 Jan 30;133(1):101-6. doi:10.1016/j.psychres.2003.12.028.
31. Chiapparini L, Grazi L, Ferraro S, et al. Functional-MRI evaluation of pain processing in chronic migraine with medication overuse. *Neurol Sci*. 2009 May;30 Suppl 1:S71-4. doi:10.1007/s10072-009-0077-z.
32. Cupini LM, Sarchielli P, Calabresi P. Medication overuse headache: neurobiological, behavioural and therapeutic aspects. *Pain*. 2010 Aug;150(2):222-4. doi:10.1016/j.pain.2010.05.003. Epub 2010 May 23.
33. Cevoli S, Mochi M, Scapoli C, et al. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse. *Eur J Neurol*. 2006 Sep;13(9):1009-13.
34. Di Lorenzo C, Sances G, Di Lorenzo G, et al. The wolframin His611Arg polymorphism influences medication overuse headache. *Neurosci Lett*. 2007 Sep 13;424(3):179-84. Epub 2007 Aug 6.
35. Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*. 2003 May;126(Pt 5):1079-91. doi:10.1093/brain/awg102.
36. Sansalone A, Costa A, Iannacchero R. Neuropsychological assessment in a case of medication-overuse headache associated with probable executive deficit. *The J Headache Pain*. 2015;16(Suppl 1):A154.
37. Westergaard M, Glü mer C, Holme HE, et al. Health risk behaviours in medication-overuse headache: results of a population-based study. *J Headache Pain*. 2014;15(Suppl 1):B38.
38. Fuh JL, Wang SJ. Dependent behavior in patients with medication-overuse headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Feb;16(1):73-9. doi:10.1007/s11916-011-0240-0.

Поступила 15.08.2016

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.

Ушкалова Е.А.¹, Зырянов С.К.¹, Ушкалова А.В.²

¹Кафедра общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ²Клиника «Душевное здоровье», Московская область, Россия

¹117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²143590, Московская область, Истринский район, деревня Ленино, ул. Живописная, 120

Воспроизведенные лекарственные средства и особенности их регулирования

В статье обсуждаются факторы, влияющие на эффективность и безопасность воспроизведенных препаратов, включая обычные генерики, биоаналоги и воспроизведенные копии небологических лекарственных средств сложного химического строения. Подчеркивается значение адекватных регуляторных требований для обеспечения сравнимой терапевтической эффективности и сопоставимого соотношения «затраты/эффективность» для воспроизведенных препаратов по сравнению с оригинальными.

Ключевые слова: воспроизведенные лекарственные средства; генерики; биоаналоги; небологические лекарственные средства сложного химического строения; регуляторные требования.

Контакты: Елена Андреевна Ушкалова; eushk@yandex.ru

Для ссылки: Ушкалова ЕА, Зырянов СК, Ушкалова АВ. Воспроизведенные лекарственные средства и особенности их регулирования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):82–87.

Generics and the specific features of their regulation

Ushkalova E.A.¹, Zyryanov S.K.¹, Ushkalova A.V.²

¹Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; ²Mental Health Clinic, Moscow Region, Russia

¹6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198; ²120 Zhivopisnaya St., Village of Lenino, Istrinsky District, Moscow Region 143590

The article discusses the factors that influence the efficacy and safety of generic drugs, including regular generics, biosimilars, and generic non-biological complex drugs. It emphasizes the importance of adequate regulatory requirements to provide a comparable therapeutic efficacy and a comparable cost-effectiveness ratio for generics versus brand-name drugs.

Keywords: generics; biosimilars; non-biological complex drugs; regulatory requirements.

Contact: Elena Andreevna Ushkalova; eushk@yandex.ru

For reference: Ushkalova EA, Zyryanov SK, Ushkalova AV. Generics and the specific features of their regulation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(3):82–87.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-82-87>

Постоянный рост цен на лекарственные средства (ЛС) и медицинские услуги уже в конце 90-х годов прошлого века привел к ситуации, когда, по мнению экспертов ВОЗ, ни в одной стране не было достаточных средств на здравоохранение [1]. С целью снижения стоимости фармакотерапии ВОЗ и другие международные организации, занимающиеся рациональным использованием ЛС, рекомендовали проведение в дотируемой медицине политики генерических замен. Эта политика положена в основу формирования различного рода перечней – формулярных, основных ЛС, списков для закупок ЛС, в которые ЛС должны вноситься под международным непатентованным наименованием (МНН).

При этом следует учитывать, что воспроизведенные препараты (генерики) значительно хуже изучены, чем оригинальные, и их единственным преимуществом является более низкая цена. В свою очередь более низкая цена генерика сама по себе не гарантирует снижения стоимости лечения. Чтобы генерик был экономически эффективным, он должен быть качественным и сравнимым по терапевтической эффективности и безопасности с оригинальным препаратом. На скрытые проблемы качества и стоимости лече-

ния генериками указывалось в статье, опубликованной в информационном бюллетене ВОЗ еще в 2000 г. [2].

Однако при регистрации генерика регуляторные органы всех стран требуют прежде всего доказать фармакокинетическую эквивалентность (биоэквивалентность), а не терапевтическую эквивалентность воспроизведенного препарата. При этом допускаются отличия основных фармакокинетических параметров от референтного ЛС на +25/-20%, а в качестве препарата сравнения может использоваться не только оригинальный препарат, но и хорошо зарекомендовавший себя генерик [3, 4].

В ряде случаев, особенно когда речь идет о ЛС с узким терапевтическим индексом, даже небольшое изменение биодоступности и биоэквивалентности, допускаемое регуляторными органами, может привести к изменению терапевтической эффективности и безопасности и в итоге свести на нет все фармакоэкономические преимущества генерика перед оригинальным препаратом. Кроме того, разница в терапевтической эффективности и безопасности воспроизведенных и оригинальных препаратов может быть обусловлена источниками сырья и особенностями процессов

производства. Некачественное сырье и изменение методов синтеза субстанций могут приводить к появлению токсичных примесей и продуктов деградации [5]. Различия в технологических процессах не позволяют полностью воспроизвести содержание кристаллических и аморфных форм в химической структуре препарата, что может иметь существенное значение для стабильности, а следовательно, и изменения эффективности и токсичности при хранении ряда ЛС [6], например аторвастатина [7], финастериды [8], изотретиноина [9] и глюкозамина [10]. Причиной изменения биодоступности и профиля безопасности воспроизведенного препарата могут быть отличия во вспомогательных веществах [11].

Снижение эффективности и/или повышение частоты нежелательных реакций (НР) при применении генериков было установлено во многих исследованиях, особенно для противосудорожных препаратов (антиконвульсантов) и антиаритмика амиодарона. Как показал анализ североамериканских баз данных, переключение с оригинального антиконвульсанта на генерик является причиной возобновления судорожных припадков при эпилепсии в 65–90% случаев [12, 13], а 75% врачей и 65% пациентов в США и Канаде сомневаются в безопасности воспроизведенных противосудорожных ЛС [14].

В связи с потенциальным клинически значимым изменением эффективности и безопасности генериков препаратов с узким терапевтическим индексом (например, антиконвульсантов, сердечных гликозидов, антиаритмиков, антикоагулянтов из группы антагонистов витамина К) зарубежные эксперты рекомендуют при их включении в списки для закупок указывать не только МНН, но и конкретное торговое наименование [15].

В ряде исследований показано, что для лечения эпилепсии необходимы более высокие дозы генериков, чем оригинальных препаратов, что приводит к исчезновению их экономических преимуществ. Например, в исследовании, проведенном в Испании, перевод 9% пациентов с оригинального препарата карбамазепина на генерик вызвало повышение стоимости лечения 1 пациента с эпилепсией на 38,17 евро, а расходов в стране — на 2 748 000 евро в год [16]. В недавно опубликованном систематическом обзоре 40 исследований в 10 различных терапевтических областях также не удалось продемонстрировать преимуществ генерических замен с экономической точки зрения [17]. Более того, в 64% из 22 исследований, в которых проводился экономический анализ, замена оригинального препарата на генерик сопровождалась не снижением, а повышением стоимости лечения [17].

Новая проблема с воспроизведенными препаратами возникла в начале 2000-х годов, когда истекли первые патенты на биологические (биотехнологические) препараты и на рынок поступили их воспроизведенные копии, получившие название «биоаналоги». В отличие от химических ЛС биологические препараты имеют значительно более высокую массу (до 500 000 Да по сравнению с <1000 Да для обычных ЛС), которую трудно контролировать с помощью применяемых в настоящее время методов. Различия в молекулярной массе биоаналога и референтного препарата вследствие гетерогенности производственного процесса могут достигать 1000 Да (для обычных генериков — 1/100 Да). При этом различия в молекулярной массе свидетельствуют о различиях в структуре оригинального и воспроизведенного

биопрепарата, но аналогичная молекулярная масса не гарантирует сходную эффективность и безопасность биоаналога с референтным препаратом [18].

Полное воспроизведение биологических препаратов невозможно и в связи с тем, что их структура окончательно не известна и в значительной степени зависит от источника сырья и процесса производства, который значительно сложнее, чем у обычных ЛС [19, 20]. При этом небольшие изменения в процессе производства могут оказывать существенное влияние на их эффективность и безопасность. В частности, в 1998 г. после небольшого изменения в процессе производства препарата эпоэтина альфа (эпрекс) — замена человеческого сывороточного альбумина в качестве стабилизатора на глицин и полисорбат — было выявлено достоверное повышение частоты развития истинной эритроцитарной аплазии [21].

Поскольку биотехнологические препараты имеют преимущественно гликопротеиновую структуру, их активность и безопасность в значительной степени определяются изоформами, образующимися в процессе гликозилирования (присоединение остатков сахаров к органическим молекулам) [22, 23]. Изоформный состав зависит от клеточных линий, условий развития культуры и процедур очистки, в результате чего возникают различные степени гликозилирования как в пределах одной клеточной линии, так и в разных линиях. Таким образом, биоаналоги по химической структуре похожи на оригинальные препараты, но не идентичны им, в связи с чем к ним не применим термин «генерик». При этом контроль физико-химических свойств биопрепаратов в настоящее время довольно сложен в связи с отсутствием нетрудоемких методов их определения.

Особенностью биологических препаратов является иммуногенность, т. е. способность вызывать иммунный ответ [24]. Иммуногенный потенциал биологических препаратов зависит от многих факторов, в том числе происхождения активного вещества, примесей, содержащихся в самом продукте или появляющихся в процессе производства препарата, вспомогательных веществ, стабильности при хранении, пути введения, режима дозирования и целевой категории пациентов [25]. Неизбежные отличия в структуре биоаналогов от оригинальных препаратов могут оказывать существенное влияние на их иммуногенность [26]. В свою очередь, различия в иммуногенности могут приводить к существенным различиям в эффективности и безопасности. С иммуногенностью связано прежде всего развитие инфузионных НР [27]. Однако образование антител может способствовать и развитию других НР, в том числе серьезных аллергических реакций, включая анафилаксию и сывороточную болезнь. Примерами серьезных НР являются описанное выше развитие истинной эритроцитарной аплазии при применении эпоэтина альфа, а также развитие тяжелой тромбоцитопении, требующей переливания тромбоцитарной массы, вследствие нейтрализации антителами собственного тромбопоэтина при применении пегилированного фактора роста и развития мегакариоцитов (MGDF) [28]. Повышение иммуногенности, снижение специфической активности и статистически значимые отличия от оригинальных ЛС в профиле безопасности вследствие высокого уровня агрегатов наблюдались и в исследованиях биоаналогов интерферона β [29]. Риск развития иммуногенности наиболее высок при повторных переключениях пациента с

одного биологического препарата на другой (с оригинального на биоаналог или наоборот) [27].

Активность и безопасность биоаналогов также зависят от других факторов, которые не позволяют экстраполировать данные, полученные при их применении, с одного показания на другое. В частности, они обладают специфическими для различных заболеваний (disease-specific) механизмами действия. Например, механизм действия моноклональных антител при псориазе и болезни Крона обусловлен ингибирующим влиянием на факторы некроза опухоли, при лимфоме — антагонизмом с В-клетками, а при ряде других онкологических заболеваний (метастатический колоректальный рак, метастатический немелкоклеточный рак легкого, метастатическая карцинома молочной железы и др.) — антагонизмом с фактором роста сосудистого эндотелия [30]. Безопасность биоаналога при разных заболеваниях зависит и от сопутствующей терапии, иммунокомпетентности больных, разрешенных доз и чувствительности пациентов к потенциальным специфическим токсическим эффектам. Отличия биоаналогов от оригинальных препаратов настолько выражены, что в настоящее время рассматривается вопрос о присвоении каждому из них индивидуального МНН [31].

Регуляторные требования при регистрации биоаналогов значительно строже, чем при регистрации обычных генериков. Наиболее тщательно эти требования разработаны в Европейском союзе (ЕС) [19, 32]. Первая директива (2001/83/ЕС) по биоаналогам появилась в ЕС в 2001 г., начиная с 2006 г. Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, EMA) подготовило ряд документов, включающих общие рекомендации для всех биоаналогов, рекомендации по сопоставимости качества, рекомендации по доклиническим и клиническим вопросам, отдельные рекомендации по каждой группе биоаналогов (для гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, рекомбинантных инсулинов, соматотропинов, эритропоэтинов, интерферонов α , низкомолекулярных гепаринов и т. д.) и другие, которые расположены на сайте EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c).

В целом требования ЕС по тестированию биоаналогов включают в себя:

1) доклинические тесты:

- *in vitro* — связывание с рецептором; пролиферация клеток;
- *in vivo* — исследование активности на биологических моделях;

2) токсикологические тесты:

- токсикологическое исследование с применением многократных доз (на животных соответствующего вида);

3) клинические исследования:

- сравнительная фармакокинетика;
- сравнительная фармакодинамика с использованием соответствующих клинических показателей;
- сравнительное двойное слепое исследование эффективности;
- сравнительное исследование иммуногенности.

4) план управления рисками — контроль безопасности применения биоаналога в реальной медицинской практике в пострегистрационном периоде, направленный на выявление, оценку и минимизацию рисков. Вопрос о взаимоза-

меняемости биологических препаратов в ЕС оставлен на усмотрение конкретной страны.

Проведение структурного и функционального анализа биоаналогов, а также их сравнительных доклинических и клинических исследований с референтным препаратом требуют и регуляторные органы других стран [19, 27, 32].

В Российской Федерации законодательство, касающееся биоаналогов, было разработано значительно позже, чем в большинстве стран. Определение биоаналогового (биоподобного) ЛС было впервые введено в закон «Об обращении лекарственных средств» лишь в декабре 2014 г. Тогда же закон был дополнен статьей 271, регламентирующей порядок определения взаимозаменяемости ЛС. В ней указывается, что для биоаналоговых (биоподобных) ЛС (биоаналогов) необходимо предоставлять данные об отсутствии клинически значимых различий безопасности, эффективности и иммуногенности по результатам клинических исследований.

Хотя в настоящее время в стране зарегистрировано более 40 биоаналогов, российское законодательство в этой области остается несовершенным и не позволяет качественно регламентировать их разработку и регистрацию [33].

Затратная эффективность замены оригинальных биологических препаратов на их аналоги еще менее ясна, чем для обычных химических препаратов. Разработка 1 молекулы биоаналогов обходится в 75–250 млн долларов по сравнению с 1–4 млн для обычных генериков, снижение цены составляет 15–30% для первого биоаналога (и меньше — для последующих) по сравнению с 50–90% для генериков [34]. Отсюда следует, что даже небольшое снижение эффективности и/или безопасности биоаналога может свести на нет все его фармакоэкономические преимущества перед оригинальным препаратом [35].

В последние годы также стали истекать сроки патентной защиты на небиологические ЛС сложного химического строения (НБЛССХС). Эти препараты получают методом химического синтеза, однако многие их свойства схожи с таковыми биологических ЛС [36, 37]. НБЛССХС имеют высокую молекулярную массу, содержат смеси разнородных прочно связанных друг с другом высокомолекулярных, нередко наноразмерных структур, которые невозможно выделить и полностью идентифицировать с помощью существующих физико-химических аналитических методов и аппаратуры, что не позволяет установить, какие элементы химического строения определяют их физиологические/фармакологические эффекты, а также терапевтическую эффективность, имеют множественные, не до конца ясные механизмы действия и обладают иммуногенностью. Сложное химическое строение и неясность связи между структурными элементами и эффектом не позволяют создать полностью идентичные копии НБЛССХС [38], воспроизводимость биологических и фармакологических эффектов обеспечивается источником сырья для их получения и строго контролируемым производственным процессом, являющимся ноу-хау компании-производителя [39]. Таким образом, по отношению к воспроизведенным НБЛССХС, как и к биоаналогам, нельзя применять понятие «генерик» и, соответственно, такие же регуляторные требования, как к обычным генерикам [36, 37]. Несмотря на то, что регуляторные требования в отношении регистрации воспроизведенных НБЛССХС (follow-on complex drugs) разработаны хуже,

чем в отношении биоаналогов, и ЕМА, и Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration, FDA) считают, что они должны быть сходными с таковыми для биоаналогов (см. таблицу).

В последние годы на рынок разных стран вышли воспроизведенные копии одного из наиболее социально значимых НБЛССХС — глатирамера ацетата¹ применяемого для лечения рассеянного склероза. Структура этого препарата значительно более сложная, чем любого биологического препарата, одобренного в Европе [40]. Препарат представляет собой полимерно-гетерогенную смесь синтетических полипептидов различной длины, образованных четырьмя природными L-аминокислотами: L-глутамином, L-аланином, L-тирозином и L-лизинном в стабильных молярных соотношениях (0,14:0,43:0,09:0,34), которые получают в результате химических реакций, протекающих в определенных, строго контролируемых условиях производства [38, 41]. Полипептидные цепочки глатирамера ацетата содержат от 20 до 200 аминокислотных остатков (в среднем около 60) со средней молекулярной массой 7000–9000 Да, что позволяет рассматривать его как белковоподобное вещество. Он содержит огромное число потенциально активных эпитопов (антигенных детерминант) — частей макромолекулы антигена, которая распознается иммунной системой, однако сложность его строения не позволяет изолировать и идентифицировать активные эпитопы. Их гомология обеспечивается только запатентованным процессом производства оригинального препарата.

Уникальна и лекарственная форма копаксона, состоящая из гомогенной дисперсионной среды (раствор маннитола), в которой глатирамера ацетат распределяется преимущественно в виде наночастиц размером от 1,5 до 550 нм. Ее воспроизводимость также обеспечивает строго контролируемый технологический процесс.

Особенности основного механизма действия препарата — иммуномодуляция в месте инъекции, сопровождающаяся системным распространением активированных Т-клеток-супрессоров, и практически отсутствие фармакокинетических свойств в их традиционном понимании, обусловленное быстрым гидролизом глатирамера ацетата в месте инъекции, — не позволяют определять фармакокинетическую (био-)эквивалентность воспроизведенных копий оригинальному препарату. Крайне низкие концентрации глатирамера ацетата или его метаболитов, которые удается определить в крови, не коррелируют с терапевтическим действием препарата [42]. Второй важный механизм действия — изменение экспрессии более 1400 генов, участвующих в иммунологических реакциях, безусловно, зависит от особенностей химической структуры препарата, однако остается неизвестным, от каких именно [43].

Таким образом, сравнительная эффективность и безопасность воспроизведенных копий глатирамера ацетата с оригинальным препаратом может быть продемонстрирована лишь в двойных слепых клинических исследованиях продолжительностью 2 года с клинически значимыми конечными точками (снижение частоты обострений) с участием достаточного числа больных рассеянным склерозом [44], а для выявления редких серьезных НР препарата необходимы разработка и реализация в постмаркетинговом периоде плана управления рисками. Кроме того, в целенаправленных клинических исследованиях, включающих большое число пациентов (в связи с высокой межиндивидуальной вариабельностью образования антител), необходимо изучить иммуногенный эффект при переключении с оригинального глатирамера ацетата на воспроизведенный препарат [45].

Имеющиеся ограниченные данные сравнительных исследований свидетельствуют, что воспроизведенные препараты существенно отличаются от копаксона по влиянию на экспрессию генов [46, 47] и значительно чаще вызывают НР, требующие отмены препарата [48], а анализ, проведенный в Мексике, показал, что после поступления на фармацевтический рынок воспроизведенного препарата в стране увеличилось как число рециди-

Регуляторные требования, предъявляемые к воспроизведенным НБЛССХС [37]

Группа НБЛССХС	Фармацевтическая эквивалентность с референтным препаратом	Биоэквивалентность	Расширенная физико-химическая характеристика ^а	Биологические тесты <i>in vitro</i> на качество/аналогичность	Изучение токсичности <i>in vivo</i> (в экспериментах на животных)	Расширенное изучение эквивалентности клинической фармакокинетики (фармакодинамики)	Клинические исследования (безопасность, эффективность, терапевтическая эквивалентность)
Липосомальный доксорубин ^б	+	+	+	?	?	+	?
Глатирамиды	+	-	+	+	+	-	+
Железо-сахарозный комплекс	+	+	+	-	+	+	+

Примечание. (+) — требуется; (-) — не требуется; (?) — на индивидуальной основе или различия между требованиями ЕМА и FDA.

^а — полная характеристика/оценка качества на основании всех доступных данных, необходимая релевантная аналитическая техника *in vitro*.

^б — группа липосом достаточно гетерогенна.

¹Копаксон® («Тева», Израиль).

вов рассеянного склероза, так и число регистрируемых НР [49]. Вопрос о соотношении «затраты/эффективность» воспроизведенных препаратов глатирамера ацетата требует дальнейшего изучения, однако с учетом того, что цена копий ниже цены оригинала примерно на 15% [50], их затратная эффективность может быть обеспечена лишь при условии практически идентичной с оригиналом эффективности и безопасности.

Таким образом, политика генерических замен направлена на снижение стоимости фармакотерапии, однако за-

тратная эффективность воспроизведенных препаратов зависит от их терапевтической эквивалентности оригинальным препаратам. Чем сложнее химическая структура препарата, тем сложнее ее воспроизведение, поэтому для установления истинного профиля терапевтической эффективности и безопасности биоаналогов и воспроизведенных НБЛССХС необходимы адекватные регуляторные требования, позволяющие оценить их сопоставимость с оригинальными препаратами в адекватных предрегистрационных исследованиях и в постмаркетинговом периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Herxheimer A. Independent drug bulletins: answers to pressing questions. Монитор основных лекарств. 1995;(3):19. [Herxheimer A. *Nezavisimye lekarstvennye byulleteni: otvety na nasushchnye voprosy. Monitor osnovnykh lekarstv*. 1995;(3):19. (In Russ.)].
2. Videau JV, Fundafunda B. Generic drugs: the hidden issues of quality and cost. *WHO Drug Information*. 2000;77-81.
3. WorldHealth Organization, 1996, WHO Expert Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-fourth report. *WHO Technical Report Series No. 863*. Geneva. P. 114-54.
4. ФЗ №61 «Об обращении ЛС» от 12 апреля 2010 г. (с изменениями и дополнениями). [Federal law №61 «On circulation of drugs» dated 12 April 2010 (with amendments and additions). (In Russ.)].
5. Белоусов ЮБ, Зырянов СК. Джenericи или бренды: pro et contra. Качественная клиническая практика. 2003;(2):95-100. [Belousov YuB, Zyryanov SK. Generics or brands: pro et contra. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2003;(2):95-100. (In Russ.)].
6. Genazzani AA, Pattarino F. Difficulties in the production of identical drug products from a pharmaceutical technology viewpoint. *Drugs R D*. 2008;9(2):65-72.
7. Shete G, Puri V, Kumar L, Bansal AK. Solid state characterization of commercial crystalline and amorphous atorvastatin calcium samples. *AAPS PharmSciTech*. 2010 Jun;11(2):598-609. doi:10.1208/s12249-010-9419-7. Epub 2010 Mar 30.
8. Пушкарь ДЮ, Берников АН, Дьяков ВВ. Проскар или генерики: комментарий клинициста. *Фарматека*. 2007;(4):63-6. [Pushkar' DYU, Bernikov AN, D'yakov VV. Proscar or generic: comments of clinician. *Farmateka*. 2007;(4):63-6. (In Russ.)].
9. Taylor PW, Keenan MH. Pharmaceutical quality of generic isotretinoin products, compared with Roaccutane. *Curr Med Res Opin*. 2006 Mar;22(3):603-15.
10. Kucharz EJ, Kovalenko V, Szanto S, et al. A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2016 Jun;32(6):997-1004.
11. Silverstein I, Falk A, Carter D, et al. Excipient-Control Strategies. *Pharmaceutical Technology*. Volume 2008 Supplement, Issue 5. <http://www.pharmtech.com/excipient-control-strategies>.
12. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, et al. Adverse clinical consequences of compulsory generic switching of antiepileptic drugs. Program and abstracts of the First North American Regional Epilepsy Congress: 60th Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1-5, 2006; San Diego, California. Abstract 2.206.
13. Rascati KL, Richards KM, Johnsrud MT, Mann TA. Effects of antiepileptic drug substitutions on epileptic events requiring acute care. *Pharmacotherapy*. 2009 Jul;29(7):769-74.
14. Berg MJ, Gross RA. Physician and patients perceive that generic drug substitution of antiepileptic drugs can cause breakthrough seizures: results from a US survey. Program and abstracts of the First North American Regional Epilepsy Congress: 60th Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1-5, 2006; San Diego, California. Abstract 2.105.
15. Jonathan D Quick; Management Sciences for Health (Firm); Action Programme on Essential Drugs and Vaccines (World Health Organization). *Managing Drug Supply*. Kumarian Press. West Hartford, Conn., USA : Kumarian Press, 1997.
16. Argumosa A, Herranz JL. The clinical and economic impact of generic drugs in the treatment of epilepsy. *Rev Neurol*. 2005 Jul 1-15; 41(1):45-9.
17. Gothe H, Schall I, Saverno K, et al. The Impact of Generic Substitution on Health and Economic Outcomes: A Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015 Aug;13 Suppl 1:S21-33.
18. Ramos AS, Schmidt CA, Andrade SS, et al. Biological evaluation of recombinant human erythropoietin in pharmaceutical products. *Braz J Med Biol Res*. 2003 Nov;36(11):1561-9. Epub 2003 Oct 22.
19. Goncalves J, Araujo F, Cutolo M, Fonseca JE. Biosimilar monoclonal antibodies: preclinical and clinical development aspects. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jul-Aug;34(4):698-705. Epub 2016 Jul 4.
20. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Алпатова НА и др. Фармакокинетические свойства препаратов белковой природы. Биопрепараты. 2015;(2):24-35. [Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Alpatova N, et al. The pharmacokinetic properties of the protein drugs. *Biopreparaty*. 2015;(2):24-35. (In Russ.)].
21. Gershon SK, Luksenburg H, Cote TR, Braun MM. Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin. *N Engl J Med*. 2002 May 16;346(20):1584-6; author reply 1584-6.
22. Liu L. Antibody glycosylation and its impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. *J Pharm Sci*. 2015 Jun;104(6):1866-84.
23. Brady LJ, Velayudhan J, Visone DB, et al. The criticality of high-resolution N-linked carbohydrate assays and detailed characterization of antibody effector function in the context of biosimilar development. *MAbs*. 2015;7(3):562-70.
24. Jefferis R. Posttranslational Modifications and the Immunogenicity of Biotherapeutics. *J Immunol Res*. 2016;2016:5358272. doi:10.1155/2016/5358272. Epub 2016 Apr 14.
25. Schelleken H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jun;20 Suppl 6:v3-9.
26. Camacho LH, Frost CP, Abella E, et al. Biosimilars 101: considerations for U.S. oncologists in clinical practice. *Cancer Med*. 2014;3(4):889-99.
27. Eleryan MG, Akhiyat S, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Biosimilars: potential implications for clinicians. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016 Jun 17;9:135-42. doi:10.2147/CCID.S91691. eCollection 2016.
28. Tovey MG, Lallemand C. Immunogenicity and other problems associated with the use of biopharmaceuticals. *Ther Adv Drug Saf*. 2011 Jun;2(3):113-28.
29. Rudick RA, Goelz SE. Beta-interferon for multiple sclerosis. *Exp Cell Res*. 2011 May 15; 317(9):1301-11.
30. Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? *NDT Plus*. 2009;2(Supplement 1):i27-i36.
31. World Health Organization Programme on International Non-Proprietary Names (INN), Quality Assurance and Safety: Medicines (QSM), and Essential Medicines and Health Products (EMP) Executive Summary: Proceedings of the 55th Consultation on International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances; Geneva; 2012. Oct

- 16-18 http://www.who.int/medicines/services/inn/55th_Executive_Summary.pdf
32. Daller J. Biosimilars: a consideration of the regulations in the United States and European union. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016 Apr;76:199-208. doi:10.1016/j.yrtph.2015.12.013. Epub 2015 Dec 28.
33. AIMP: в России зарегистрировано более 40 биоаналогов. <http://www.vademec.ru/news/2016/04/29/aimp-vsego-v-rossii-zaregistrovano-bolee-40-bioanalogov-/>
34. McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs*. 2011 Mar-Apr;3(2):209-17. Epub 2011 Mar 1.
35. Lean QY, Patel RP, Stewart N, et al. Identification of pro- and anti-proliferative oligosaccharides of heparins. *Integr Biol (Camb)*. 2014 Jan;6(1):90-9.
36. Crommelin DJ, Shah VP, Klebovich I, et al. The similarity question for biologicals and non-biological complex drugs. *Eur J Pharm Sci*. 2015 Aug 30;76:10-7. doi:10.1016/j.ejps.2015.04.010. Epub 2015 Apr 23.
37. Schellekens H, Stegemann S, Weinstein V, et al. How to regulate nonbiological complex drugs (NBCD) and their follow-on versions: points to consider. *AAPS J*. 2014 Jan;16(1):15-21.
38. Шварц ГЯ, Раменская ГВ. Анализ причин практической невозможности создания генериков копаксона. *Химико-фармацевтический журнал*. 2012;46(11):29-34. [Shvarts GYa, Ramenskaya GV. Analysis of the reasons for the practical impossibility of creating generics of Copaxone. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2012;46(11):29-34. (In Russ.)].
39. Шварц ГЯ, Раменская ГВ. Некоторые вопросы регулирования обращения небioлогических лекарственных средств сложного химического строения. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015;49(4):3-10. [Shvarts GYa, Ramenskaya GV. Some issues of regulation of non-biological medicines with complex chemical structure. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2015;49(4):3-10. (In Russ.)].
40. Jalilian B, Einarsson HB, Vorup-Jensen T. Glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis: a toolbox of random co-polymers or targeting inflammatory mechanisms of both the innate and adaptive immune system? *Int J Mol Sci*. 2012 Nov 9;13(11):14579-605. doi:10.3390/ijms131114579.
41. Duncan R, Gaspar R. Nanomedicine(s) under the microscope. *Mol Pharm*. 2011 Dec 5;8(6):2101-41. doi:10.1021/mp200394t. Epub 2011 Oct 26.
42. GaBI Online – Generics and Biosimilars Initiative. EU guidelines for biosimilars. Mol, Belgium: Pro Pharma Communications International www.gabionline.net/Guidelines/EU-guidelines-for-biosimilars.
43. Bakshi S, Chalifa-Caspi V, Plaschkes I, et al. Gene expression analysis reveals functional pathways of glatiramer acetate activation. *Expert Opin Ther Targets*. 2013 Apr;17(4):351-62.
44. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. CPMP/EWP/561/98 Rev 1. 16 November 2006 <http://www.tga.gov.au/pdf/euguide/ewp056198en.pdf>
45. Nicholas J. Clinical development, immunogenicity, and interchangeability of follow-on complex drugs. *Generics and biosimilar initiatives journal*. 5/08/2014. <http://gabi-journal.net/clinical-development-immunogenicity-and-interchangeability>
46. Ruiz SJL, Lopez-Ruiz M, Barroso-Rodriguez N, et al. Safety and pharmacodynamics comparative study to evaluate the effect of glatiramer acetate (Probioglat® and Copaxone®) study drug and reference drug on Th1, Th2 and sVCAM response in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Rev Mex Neuroci*. 2013;(14):306-13.
47. Conner J. Glatiramer acetate and therapeutic peptide vaccines for multiple sclerosis. *J Autoimmun Cell Resp*. 2014;(1):3.
48. Cohen J, Belova A, Selmaj K. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2015 Dec;72(12):1433-41.
49. Ramirez D, Flores J, Verdi D, et al. Rates of adverse events and multiple sclerosis relapses before and after introduction of a purported generic glatiramer acetate in Mexico: results from a large patient support program in Mexico. *Value Health*. 2015 Nov;18(7):A877.
50. Sorensen PS. Multiple sclerosis. Generic glatiramer acetate – a step toward cheaper MS drugs? *Nat Rev Neurol*. 2016 Jan;12(1):5-6.

Поступила 23.08.2016

Исследование проведено при поддержке ООО «Тева». 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.

Исайкин А.И., Иванова М.А., Кавелина А.В., Черненко О.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
1119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Дискогенная боль в пояснице

Статья посвящена актуальной проблеме — роли дискогенного фактора в развитии поясничной боли. Приведены обновленная СТФ-классификация (2014) патологических изменений дисков и MSU-классификация грыж диска. Обсуждаются патогенез, клинические проявления, дополнительные методы диагностики и дифференцированное лечение (консервативное и оперативное) двух наиболее частых проявлений дискогенной патологии поясничного отдела позвоночника — аксиальной дискогенной боли и дискорадикулярного конфликта. Подчеркивается роль воспаления в развитии, поддержании дискогенной боли и регрессе грыжи диска. Приведены материалы первого научно обоснованного руководства по диагностике и лечению грыжи диска с симптомами радикулопатии, разработанные экспертной группой Северо-Американской спинальной ассоциации (2012).

Ключевые слова: боль в спине; дискогенная аксиальная боль; грыжа диска с радикулопатией; СТФ- и MSU-классификации; Модик I; пропионобактерии; воспаление при грыже диска; лечение грыжи диска.

Контакты: Алексей Иванович Исайкин; alexisa68@mail.ru

Для ссылки: Исайкин АИ, Иванова МА, Кавелина АВ, Черненко ОА. Дискогенная боль в пояснице. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):88–94.

Lumbar discogenic pain

Isaikin A.I., Ivanova M.A., Kavelina A.V., Chernenko O.A.

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

The paper deals with the role of a discogenic factor in the development of lumbar pain. It gives the updated CTF classification (2014) that describes disc pathological changes and the MSU classification of disc herniation. The pathogenesis and clinical manifestations of two most common manifestations of lumbar discogenic abnormalities (axial discogenic pain and disc radicle conflict), and additional methods for their diagnosis and differential (medical and surgical) treatment are discussed. Emphasis is laid on the role of inflammation in the development and maintenance of discogenic pain and in the regression of disc herniation. The paper provides the materials of the first evidence-based guideline developed by the Expert Group of the North American Spine Society (NASS) (2012) for the diagnosis and treatment of disc herniation with symptoms of radiculopathy.

Key words: back pain; axial discogenic pain; disc herniation with radiculopathy; CFT and MSU classifications; Modic type I; propionic bacteria; inflammation in disc herniation; treatment for disk herniation.

Contact: Aleksey Ivanovich Isaikin; alexisa68@mail.ru

For reference: Isaikin AI, Ivanova MA, Kavelina AV, Chernenko O.A. Lumbar discogenic pain. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(3):88–94.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-88-94>

В настоящее время принята биопсихосоциальная модель боли в спине, в которой выделяют биологическую составляющую с выявлением анатомических источников боли, а также психологический и социальный аспекты, которые способствуют возникновению и поддержанию боли в спине. В современных руководствах предложена концепция «диагностической триады», в соответствии с которой боль в спине подразделяют на: 1) неспецифическую (скелетно-мышечную); 2) связанную с «серьезной патологией» (опухоли, травмы, инфекции и др.); 3) вызванную компрессионной радикулопатией. [1–3].

Наблюдается тенденция к недооценке анатомических факторов боли и переоценке психосоциальных факторов, что может быть связано с трудностями диагностики [4]. Использование «диагностической триады» для выявления биологической составляющей боли в спине является достаточным для врача общей практики, однако в условиях работы специализированного отделения боли у пациентов с затянувшимися и ре-

цидивирующим болевым синдромом определение основного источника боли становится принципиальной задачей для выбора последующей тактики лечения с использованием блокад, мануальной терапии, при необходимости нейрохирургического вмешательства. В настоящее время появляются новые методы лечения, позволяющие эффективно дифференцированно воздействовать на основной источник боли [5–7].

В ряде работ подчеркивается, что группа пациентов с неспецифической болью в спине весьма гетерогенна и нуждается в дифференцированном лечении [8].

В настоящее время отсутствует «золотой стандарт» клинического обследования, клинические тесты обладают невысокой специфичностью и воспроизводимостью [1–3, 9, 10]. Изменения, выявленные при нейровизуализационных исследованиях, не позволяют говорить об основном источнике боли.

Учитывая предложенные N. Bogduk постулаты (1991, 1997), источниками поясничной боли могут являться: меж-

позвоночный диск, капсулы суставов (дугоотростчатых, крестцово-подвздошных сочленений), связки и фасции, позвонки, твердая мозговая оболочка, спинномозговые узлы, периневральная соединительная ткань, мышцы.

Традиционно проблему боли в спине рассматривали в рамках дегенеративно-дистрофических изменений межпозвоночного диска. По современным данным, дискогенная патология является самой частой причиной боли в спине (15–42% случаев) [11, 12].

В исследованиях, основанных на использовании малоинвазивных диагностических процедур, показано, что в 25–42% случаях боль была дискогенной, в 18–45% ее источником являлись фасеточные суставы и в 10–18% – крестцово-подвздошное сочленение, при этом роль мышечного фактора вообще не упоминается [3, 12].

Была установлена достоверная связь основного источника боли с полом, возрастом и индексом массы тела. Дискогенная боль чаще наблюдается в более молодом возрасте и у мужчин. В старших возрастных группах преобладала боль фасеточного характера и боль вследствие патологии крестцово-подвздошного сочленения [12, 13].

Факторами риска развития дискогенной патологии являются возраст (пик заболеваемости приходится на 40–50 лет), избыточная физическая нагрузка, а также длительная работа в неудобном положении, высокий рост, ожирение, курение [14]. Активно обсуждается роль генетических факторов, особенно при возникновении грыж диска в молодом возрасте у пациентов с признаками мезенхимальной дисплазии и повышенной растяжимостью связок [15].

Вопрос о роли поражения диска в формировании болевого синдрома в спине остается открытым. Введение в клиническую практику и широкое применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволили с высокой точностью визуализировать патологические изменения межпозвоночных дисков. Однако данные МРТ не всегда коррелируют с клинической картиной заболевания. Так, S. Kim и соавт. [16] при МРТ-исследовании (3 Тл) 102 пациентов без боли в спине выявили грыжи диска у 81,4%, трещины фиброзного кольца у 76,1%, дегенерацию диска у 75,8%.

Проведение экстренной нейровизуализации в остром периоде у пациентов с поясничной болью без «красных флажков» (симптомы опасности при обследовании) не улучшает прогноза заболевания, не влияет на развитие осложнений и хронизацию процесса, зато неоправданно увеличивает стоимость лечения [17].

Единая классификация для описания патологических изменений межпозвоночных дисков отсутствует. Широкое распространение получила классификация, разработанная объединенной целевой группой (СТФ) Северо-Американской спинальной ассоциации, Американского общества радиологии и нейрорадиологии. В 2014 г. вышла ее вторая, обновленная версия. Согласно классификации СТФ, выделяют нормальные поясничные диски, протрузии, экструзии, секвестрированную грыжу [18]. Другой классификацией грыж диска является классификация Мичиганского университета (MSU), в ней учитываются размер и направление грыж, что позволяет определить целесообразность нейрохирургического вмешательства [19].

Дискогенная патология приводит к развитию двух видов поясничной боли:

- *люмбалгии* — аксиальной дискогенной боли (вариант неспецифической скелетно-мышечной боли в спине), связанной с раздражением ноцицепторов наружных отделов фиброзного кольца и задней продольной связки (т. е. источник боли — диск);
- *люмбоишиалгии* с развитием корешковой симптоматики вследствие дискорadiaкулярного конфликта.

Дискогенная люмбалгия

В развитии аксиальной боли большое значение придается дегенеративным изменениям внутренней части межпозвоночного диска с дегидратацией пульпозного ядра и снижению амортизирующих свойств диска с формированием трещин. Важную роль играет воспаление. [20–23]. Для развития грыжи диска более существенны изменения в фиброзном кольце, чем дегенерация пульпозного ядра [24].

Для клинической диагностики дискогенной боли имеет значение феномен централизации, описанный R. McKenzie в 1981 г.: боль по средней линии спины, которая провоцируется сгибанием. Предполагаемый механизм феномена централизации заключается в возвращении смещенного пульпозного ядра через трещину в диске в нормальное положение при движениях, что и вызывает боль. Аксиальная дискогенная боль ощущается как глубинная, усиливающаяся при интенсивном надавливании и перкуссии соответствующего сегмента в положении лежа на животе; используют также вибротест со стимуляцией остистых отростков и провокацией боли. Применение этих тестов в диагностике ограничено из-за их недостаточной стандартизации, противоречивых данных о чувствительности и специфичности; достоверность диагностики возрастает при комбинации клинических и параклинических методов [11, 25, 26].

Ряд изменений, выявляемых при МРТ, связывают с развитием дискогенной боли. В 1992 г. N. Aprill и N. Bogduk впервые описали зону высокоинтенсивного сигнала (ЗВИС) в задней части фиброзного кольца дисков поясничного отдела позвоночника. Она хорошо отличима от сигнала, исходящего от пульпозного ядра, поскольку разграничена с ним зоной низкоинтенсивного сигнала от волокон фиброзного кольца. Причиной ее появления считается грануломатозное воспаление в трещине межпозвоночного диска, вызывающее раздражение ноцицепторов. ЗВИС определяется у 28–59% пациентов с болью в спине. Выявление данной зоны представляется высокочувствительным, но низкоспецифичным индикатором дискогенной боли в спине [27, 28].

В 1998 г. M. T. Modic описал изменение интенсивности МР-сигнала в субхондральных отделах тел позвонков при дегенеративных процессах в позвоночнике. Изменения по типу *Modic I* соответствуют фазе воспаления и проявляются снижением интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях и увеличением интенсивности сигнала в T2-режиме. Изменения по типу *Modic II* представляют собой стадию жировой инфильтрации субхондральной кости (высокая интенсивность сигнала как в T1-, так и в T2-режимах). Изменения по типу *Modic III* соответствуют фазе склерозирования, что проявляется низкоинтенсивным сигналом на T1- и T2-взвешенных изображениях. В нескольких исследованиях была подтверждена связь изменений по типу Modic (особенно по типу Modic I, характеризующих воспалитель-

ную фазу) с дискогенной болью. Изменения по типу Modic считаются индикатором с высокой чувствительностью и несколько меньшей специфичностью [11, 18, 29].

Изменения по типу Modic I выявляются у 6% здоровых и 35–40% пациентов с болью в пояснице. При изучении материала удаленных грыж в 46% случаев выявлены культуры бактерий — в 93% это были анаэробы преимущественно из группы пропионовых бактерий (*Propionibacteria acnes*). Изменения типа Modic I обнаружены у 80% пациентов с инфицированными грыжами диска и лишь у 44% со стерильными образцами. Сделан вывод о том, что анаэробное инфицирование в ряде случаев может быть причиной развития субхондрального отека тел позвонков [30]. D. Urquhart и соавт. [31] представили систематический обзор 11 исследований: с высокой степенью достоверности было определено, что в 34% случаев в материале диска выявляются бактерии, преимущественно *P. acnes*, получены умеренные доказательства связи между наличием бактерий и поясничной болью у пациентов с грыжей диска и изменениями типа Modic I; подчеркивается, что необходимы дальнейшие исследования этой проблемы. По данным Z. Zhou и соавт. [32], *P. acnes* значительно чаще присутствовали в материале грыж межпозвоночного диска с кольцевой трещиной, чем в материале грыж без такого разрыва.

В экспериментальной работе S. Dudli и соавт. [33] в диски мышей вводили *P. acnes*, выделенные из фрагментов дисков, полученных во время операции у пациентов с грыжей диска и изменениями типа Modic I. Обнаружена пролиферация бактерий с развитием воспалительной реакции и повышением уровня интерлейкина (ИЛ) 1 и 6, фактора некроза опухоли (ФНО) и последующим прогрессированием дегенеративных процессов в диске. При проведении МРТ выявлены характерные изменения типа Modic.

В другой экспериментальной работе в диски здоровых кроликов вводили в первую группу колонии *P. acnes*, а во второй колонии стафилококка (*S. aureus*). В первой группе морфологически определялось негнойное воспаление, которое затем привело к дегенеративным процессам в диске и развитию изменений типа Modic в субхондральных отделах позвонков, во второй группе развилась картина типичного гнойного спондилита, причем большая часть подопытных животных в этой группе погибли во время эксперимента [34].

Другой причиной формирования указанных изменений считается асептическая воспалительная реакция в ответ на проникновение частиц диска через микротрещины хрящевых замыкательных пластин [11].

В качестве наиболее информативного метода диагностики дискогенной боли Северо-Американской спинальной ассоциацией был признан метод провокационной дискографии (1988), которая позволяет точно определить пораженный диск. Дискография представляет собой инвазивную методику, сопровождающуюся рядом возможных осложнений — от аллергической реакции на контрастное вещество до дисцита, эпидурального абсцесса, острой протрузии диска. Наблюдение в течение 10 лет групп здоровых добровольцев (71 из них выполнена провокационная дискография, 72 составили группу контроля) показало, что после дискографии значительно чаще отмечались последующие эпизоды боли в пояснице, ограничение трудоспособности, нейровизуализационные изменения дисков, в 4 раза чаще требовалось нейрохирургическое вмешательство на пояс-

нице [35]. Таким образом, применение провокационной дискографии оправдано, только если предполагается дальнейшее хирургическое вмешательство [9, 11].

Представляется перспективным использование ультразвуковых методов для диагностики дискогенной боли. В исследовании M. Yrjämä и соавт. [36] комбинация УЗИ и теста вибрационной провокации боли для выявления трещин фиброзного кольца продемонстрировала чувствительность 90% и специфичность 75%.

Изучаются возможности серодиагностики при дискогенной боли. У пациентов с хронической болью в спине, обусловленной поражением диска, повышен уровень в крови ИЛ6, ИЛ8 и высокочувствительного СРБ (вчСРБ). Была выявлена связь между высоким уровнем вчСРБ и изменениями по типу Modic I [11].

Дискогенная люмбоишиалгия (грыжа диска с симптомами радикулопатии)

Грыжей диска с явлениями радикулопатии считается смещение компонентов диска за пределы нормальных границ, что приводит к развитию боли или чувствительным расстройствам в соответствующих дерматоммах, слабости в соответствующих миотомах [37].

Дискорадикулярный конфликт вызывает компрессию корешка и корешковых сосудов (артерий и вены). Важное значение в генезе корешковой патологии придается также местно-воспалительным реакциям в зоне конфликта [38, 39]. Межпозвоночный диск считается иммунологически привилегированным органом, не имеющим доступа к системному кровотоку. Вследствие разрыва фиброзного кольца и уменьшения количества волокнистого хряща пульпозное ядро воспринимается иммунной системы как инородное тело. Аутоиммунные реакции протекают с активацией В-лимфоцитов с продукцией аутоантител и цитотоксических Т-лимфоцитов, что приводит к сложному каскаду иммунологических реакций с выделением большого количества цитокинов, поддерживающих воспаление и вызывающих боль. При иммуногистохимическом исследовании материала грыжи диска, полученного при операции у пациентов с люмбоишиалгией, выявлен высокий уровень фосфолипазы A₂, воспалительных ИЛ, хемокинов, матриксных металлопротеиназ (ММП) различных групп [38–40].

В ходе наблюдения за 110 пациентами с корешковой болью в течение года показано, что плохой прогноз выздоровления коррелировал с высоким уровнем ИЛ6, при этом не получено корреляции с морфологическими изменениями состояния грыжи диска по данным МРТ. [41]

Корешковая симптоматика, обусловленная дискорадикулярным конфликтом, регрессирует без нейрохирургического вмешательства у 95% пациентов через 1–12 мес [42]. При этом основное значение имеют два фактора: уменьшение воспаления и уменьшение размеров грыжи диска. Клиническое улучшение опережает уменьшение размеров грыжи. По данным M. Maski и соавт. [43], у 53 пациентов с секвестрированными грыжами диска клиническое улучшение наблюдалось в среднем в течение 1,33±1,34 мес, а рентгенографический регресс грыжи — в течение 9,27±13,32 мес. Сделан вывод о том, что больные с секвестрированными грыжами в отсутствие показаний для экстренного нейрохирургического вмешательства имеют лучшие шансы на успех консервативного лечения,

что, вероятно, связано с воспалительной реакцией против свободного фрагмента диска.

По данным систематического обзора С. Chiu и соавт. [44], спонтанная регрессия при секвестрации диска наблюдалась у 96% пациентов, при экструзии — у 70% и при протрузии — у 41%. При этом показатель полного разрешения грыжи диска был максимальным для секвестрированного диска (43%). В ходе проспективного наблюдения 858 пациентов нейрохирургического отделения спонтанный регресс грыжи диска отмечен в 33 случаях [45]. Резорбция фрагментов грыжи диска, по данным иммунологических исследований, обусловлена каскадом воспалительных реакций. Считается, что воспалительные цитокины, такие как ФНО α , стимулируют выработку хемокинов, ММП (особенно ММП 7-го типа, вызывающей растворение коллагена), факторов неогенеза (фактор роста эндотелия сосудов), что обеспечивает усиление фагоцитоза и резорбции фрагментов грыжи диска [15, 38, 46].

В первом научно обоснованном руководстве Северо-Американской спинальной ассоциации (2012) подчеркивается, что состояние большинства пациентов со временем улучшается независимо от лечения, грыжи диска часто самостоятельно регрессируют, однако в ряде случаев уменьшения размеров грыжи диска и улучшения клинической симптоматики не наблюдается. Для клинической диагностики грыж диска поясничного отдела позвоночника с радикулопатией рекомендованы исследование мышц пораженного миотомы, исследование чувствительности, оценка прямого и перекрестного симптома Ласега.

МРТ рассматривается как наиболее подходящий неинвазивный метод дополнительной диагностики у тех пациентов, у которых анамнез и клиническое обследование подтверждают развитие грыжи диска с явлениями радикулопатии. При наличии противопоказаний для проведения МРТ или отсутствии изменений выполняют компьютерную томографию (КТ) или КТ-миелографию.

Лечение дискогенной боли

Лечение центральной дискогенной боли проводится по принципам, определенным в Европейском и Северо-Американском руководствах по лечению острой и хронической неспецифической боли в спине [1, 2, 47, 48].

Важным является правильное информирование пациента о причинах заболевания, эффективных методах лечения и высокой вероятности быстрого разрешения боли. Показана ранняя активизация больных. Следует избегать необоснованного назначения нейровизуализационных исследований или других параклинических методов. Важно оценить выраженность боли и неврологического дефицита на начальном этапе лечения, потенциальный успех и возможные риски. Врач должен выбирать препараты с доказанным эффектом с учетом их возможного побочного действия.

В настоящее время средствами первого выбора считаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [48, 49]. При недостаточной эффективности НПВП возможно добавление миорелаксантов. В зарубежных рекомендациях при интенсивной боли предлагается использование короткого (до 2–4 нед) курса опиоидов как препаратов резервной линии при неэффективности других медикаментозных средств. Главная опасность такой терапии состоит в

развитии привыкания. Оценка возможных показаний и рисков всегда проводится индивидуально [49, 50].

Согласно Европейским рекомендациям (2006), антидепрессанты применяются для лечения хронической неспецифической боли в спине [48]. Однако в последующих обзорах отмечено, что недостаточно данных, доказывающих их эффективность в уменьшении боли, улучшении настроения и функционального статуса. Это не относится к пациентам с сопутствующей депрессией, у которых антидепрессанты могут быть эффективны [49, 51].

Если начальная терапия не дала результата, рекомендовано добавление немедикаментозных методов с доказанным эффектом. Для острой боли — это мануальная терапия, для подострой и хронической — интенсивная мультидисциплинарная реабилитация, гимнастика, иглоукалывание, массаж, занятия йогой, когнитивно-поведенческая терапия [1, 2, 47, 48].

В последнее десятилетие появляется все больше данных о применении новых, малоинвазивных методов в лечении дискогенной боли [52]. Среди них эпидуральные и внутридисковые инъекции глюкокортикоидов (ГК) и местных анестетиков, эпидуральное введение ингибиторов ФНО α , которые способствуют уменьшению воспалительного компонента; чрескожная электротермальная аннулопластика и биакнулопластика (охлаждаемым биполярным электродом), обеспечивающие своеобразную «сварку» трещин фиброзного кольца [53]; радиочастотная денервация; внутрисуставное введение метиленового синего [54]; введение в диск мезенхимальных стволовых клеток, обогащенной тромбоцитами плазмы [55–57].

В систематическом обзоре Y. Lu и соавт. [58] проанализировано 11 качественных исследований, посвященных оценке эффективности различных методов неоперативного лечения дискогенной боли. В 5 исследованиях отмечена эффективность внутрисуставных инъекций ГК, метиленового синего, абляции, внутрисуставной электротермальной терапии и биакнулопластики по сравнению с плацебо.

В руководстве Американского общества интервенционных методов лечения боли (2013) показана эффективность эпидуральных блокад со средним уровнем доказательности для каудальных и трансламинарных блокад и ограниченным уровнем доказательности для трансфораминальных эпидуральных блокад в лечении дискогенной боли без явлений радикулопатии [59]. В систематическом обзоре с метаанализом исследований, посвященных внутрисуставному введению стволовых клеток, было отобрано 6 работ, в которых выявлены хорошая эффективность и переносимость данной манипуляции в лечении дискогенной боли, однако подчеркивается необходимость проведения масштабных качественных исследований [60].

В целом данные об использовании этих методов противоречивы, требуют проведения крупных высококачественных исследований и пока не могут быть рекомендованы для применения в широкой практике [61].

В нескольких систематических обзорах с метаанализом результатов качественно проведенных исследований не выявлено достоверных различий при сравнении исходов хирургического лечения с применением стабилизирующих систем и консервативной терапии с активной реабилитацией у пациентов с хроническими дискогенной болью [62–64].

Учитывая возможную роль инфекционного фактора в развитии дискогенной боли, датско-британская группа исследователей предложила использовать для лечения хронической поясничной боли с изменениями типа Modic антибиотикотерапию (ампициллин). В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании показана эффективность такой терапии (уменьшение боли и степени инвалидизации) [65]. Однако это сообщение вызвало неоднозначную реакцию у специалистов, полученные результаты требуют подтверждения в дополнительных клинических исследованиях [66].

Лечение дискогенной радикулопатии

Немедикаментозное лечение. По общему мнению рабочей группы, ограниченный курс упражнений можно назначить пациенту с легкими и умеренными симптомами радикулопатии. Возможно применение мануальной терапии для симптоматического лечения радикулопатии. При этом отсутствуют достаточные доказательства для использования электростимуляции, лазера, ультразвука, вытяжения или иглоукалывания при грыжах диска поясничного отдела позвоночника с радикулопатией.

Медикаментозное лечение. Недостаточно доказательств для назначения внутривенного введения ГК, ингибиторов 5-НТ-рецепторов, габапентина, производных аргинина, amitriptилина. Необходимость дальнейших исследований отразилась в общей рекомендации рабочей группы: эффективность фармакологического лечения, включая НПВП, миорелаксанты, пероральные ГК, нейромодуляторы и анальгетирующие средства, широко используемые при многих заболеваниях позвоночника, должна быть изучена у больных с грыжей диска поясничного отдела позвоночника с радикулопатией в сравнении с контрольными группами, не получавшими лечения.

Малоинвазивные методы. Консервативная терапия и малоинвазивные методики обеспечивают функциональное улучшение у большинства пациентов с дискогенной радикулопатией.

Эпидуральное введение ГК рекомендовано для лечения дискогенной радикулопатии, показана их высокая эффективность в ранние сроки (2–4 нед; класс рекомендаций А). Однако отсутствуют данные о 12-месячной эффективности, не определены оптимальная частота и количество инъекций, отсутствуют убедительные данные о сравнении эффективности и безопасности различных блокад (каудальной, трансфораминальной или интерламинарной). Проведение

эпидуральных блокад с контрастированием под рентгенологическим контролем повышает точность манипуляций. Чрескожная дискэктомия рассматривается как вариант лечения. Для проведения этих манипуляций по сравнению с открытой дискэктомией требуется тщательный отбор больных, чтобы сократить период послеоперационной нетрудоспособности и использования опиоидов. Наиболее эффективен этот вариант лечения у больных моложе 40 лет с продолжительностью симптомов радикулопатии менее 3 мес.

В настоящее время недостаточно доказательств эффективности внутридискового введения озона, холодноплазменной декомпрессии диска или нуклеопластики, внутридискового введения физиологического раствора под высоким давлением, чрескожной электроротепловой декомпрессии.

Нейрохирургическое лечение. Оптимальной для проведения операций считается продолжительность симптомов радикулопатии от 6 мес до 1 года. Выполнение операции в сроки до 6 мес показано при тяжелых симптомах радикулопатии, при этом моторный дефект в зоне иннервации корешка не определяет срочность операции.

В систематическом обзоре A. Diwan и A. Sabnis [67] проанализировали данные нескольких исследований, в которых определяли влияние срока проведения операции на исход люмбоишалгии. Два высококачественных исследования (уровень А) не выявили разницы между сроком проведения операции и исходом заболевания, в то же время в 10 из 12 исследований среднего качества (уровень В) показано, что длительный предоперационный период ухудшает прогноз.

При тяжелых формах радикулярного поражения дискэктомия обеспечивает более эффективное облегчение симптомов, чем консервативные или малоинвазивные методы лечения. Среднесрочный прогноз (1–4 года) у пациентов с тяжелыми проявлениями радикулопатии, перенесших операцию, лучше, чем у лечившихся консервативно или малоинвазивными методами; однако в 23–28% случаев сохраняется хроническая боль в ноге. В менее тяжелых случаях эффективность обоих методов в краткосрочном и долгосрочном периодах не различалась.

При сравнении используемых методик нейрохирургического вмешательства не получено достоверных данных о различиях их клинической эффективности, безопасности, а также прогнозе и экономической эффективности [37].

Отмечены положительные результаты при использовании анальгетиков, НПВП, эпидурального введения ГК для уменьшения боли и улучшения качества жизни у пациентов с люмбоишалгией [42].

ЛИТЕРАТУРА

1. Chou R. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med.* 2007 Oct 2;147(7):478–91. doi:10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006.
2. Koes B, van Tulder M, Lin C, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *European Spine Journal.* 2010;19(12):2075–94. doi:10.1007/s00586-010-1502-y.
3. Manchikanti L, Helm S, Singh V. An algorithmic approach for clinical management of chronic spinal pain. *Pain Physician.* 2009;12(4):E225–E264.
4. Hancock M, Maher C, Laslett M, et al. Discussion paper: what happened to the «bio» in the bio-psycho-social model of low back pain?. *European Spine Journal.* 2011;20(12):2105–10. doi:10.1007/s00586-011-1886-3.
5. Allegri M, Montella S, Salici F, et al. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. *F1000Res.* 2016, 5. doi: 10.12688/f1000research.8105.1. eCollection 2016.
6. Itz C, Willems P, Zeilstra D, Huygen F. Dutch multidisciplinary guideline for invasive treatment of pain syndromes of the lumbosacral spine. *Pain Pract.* 2015;16(1):90–110. doi:10.1111/papr.12318.
7. Amirdelfan K, McRoberts P, Deer T. The differential diagnosis of low back pain: a primer on the evolving paradigm. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface.* 2014;(17):11–7. doi:10.1111/ner.12173.

8. Brennan G, Fritz J, Hunter S, et al. Identifying subgroups of patients with acute/subacute «nonspecific» low back pain. *Spine*. 2006;31(6):623-31. doi:10.1097/01.brs.0000202807.72292.a8.
9. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: Гэотар-медиа; 2010. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Back Pain]. Moskva: GEOTAR-media; 2010.]
10. Парфенов ВА, Герасимова ОН. Лечение неспецифических болей в спине в амбулаторной практике. Справочник поликлинического врача. 2013;(1):48-51. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Treatment of nonspecific back pain in outpatient practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2013;(1):48-51. (In Russ.)].
11. Zhang YG, Guo TM, Guo X, Wu SX. Clinical diagnosis for discogenic low back pain. *Int J Biol Sci*. 2009 Oct 13;5(7):647-58.
12. DePalma M, Ketchum J, Saullo T. What Is the source of chronic low back pain and does age play a role? *Pain Med*. 2011;12(2):224-33. doi:10.1111/j.1526-4637.2010.01045.x.
13. Laplante B, Ketchum J, Saullo T. Multivariable analysis of the relationship between pain referral patterns and the source of chronic low back pain. *Pain Physician*. 2012;15(2):171-8.
14. Koes B, van Tulder M, Peul W. Diagnosis and treatment of sciatica. *BMJ*. 2007;334(7607):1313-7. doi:10.1136/bmj.39223.428495.be.
15. Haro H. Translational research of herniated discs: current status of diagnosis and treatment. *Journal of Orthopaedic Science*. 2014;19(4):515-20. doi:10.1007/s00776-014-0571-x.
16. Kim S, Lee T, Lim S. Prevalence of disc degeneration in asymptomatic Korean subjects. Part 1: Lumbar spine. *J Korean Neurosurg Soc*. 2013 Jan;53(1):31-8 doi:10.3340/jkns.2013.53.1.31.
17. Perez F, Jarvik J. Evidence-based imaging and effective utilization. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2012;22(3):467-76. doi:10.1016/j.nic.2012.05.002.
18. Fardon D, Williams A, Dohring E, et al. Lumbar disc nomenclature: version 2.0. *The Spine Journal*. 2014;14(11):2525-45. doi:10.1016/j.spinee.2014.04.022.
19. Mysliwiec L, Cholewicki J, Winkelpleck M, Eis G. MSU Classification for herniated lumbar discs on MRI: toward developing objective criteria for surgical selection. *European Spine Journal*. 2010;19(7):1087-93. doi:10.1007/s00586-009-1274-4.
20. Risbud M, Shapiro I. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;10(1):44-56. doi:10.1038/nrrheum.2013.160.
21. Takahashi K, Aoki Y, Ohtori S. Resolving discogenic pain. *European Spine Journal*. 2008;17(S4):428-31. doi:10.1007/s00586-008-0752-4.
22. Aoki Y, Nakajima A, Ohtori S, et al. Increase of nerve growth factor levels in the human herniated intervertebral disc: can annular rupture trigger discogenic back pain? *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):R159. doi:10.1186/ar4674.
23. Ohtori S, Inoue G, Miyagi M, Takahashi K. Pathomechanisms of discogenic low back pain in humans and animal models. *The Spine Journal*. 2015;15(6):1347-55. doi:10.1016/j.spinee.2013.07.490.
24. Lama P, Le Maitre C, Dolan P, et al. Do intervertebral discs degenerate before they herniate, or after? *The Bone & Joint Journal*. 2013;95-B(8):1127-33. doi:10.1302/0301-620x.95b8.31660.
25. Malik K, Cohen S, Walega D, Benzon H. Diagnostic criteria and treatment of discogenic pain: a systematic review of recent clinical literature. *The Spine Journal*. 2013;13(11):1675-89. doi:10.1016/j.spinee.2013.06.063.
26. Hancock M, Maher C, Latimer J, et al. Systematic review of tests to identify the disc, SIJ or facet joint as the source of low back pain. *European Spine Journal*. 2007;16(10):1539-50. doi:10.1007/s00586-007-0391-1.
27. Sugiura K, Tonogai I, Matsuura T, et al. Discoscopic findings of high signal intensity zones on magnetic resonance imaging of lumbar intervertebral discs. *Case Rep Orthop*. 2014;2014:245952. doi:10.1155/2014/245952.
28. Jha SC, Higashino K, Sakai T, et al. Clinical significance of high-intensity zone for discogenic low back pain: a review. *The Journal of Medical Investigation*. 2016;63(1.2):1-7. doi:10.2152/jmi.63.1.
29. Sheng-yun L, Letu S, Jian C, et al. Comparison of Modic changes in the lumbar and cervical spine, in 3167 patients with and without spinal pain. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e114993. doi:10.1371/journal.pone.0114993.
30. Albert HB, Lambert P, Rollason J, et al. Does nuclear tissue infected with bacteria following disc herniations lead to Modic changes in the adjacent vertebrae? *Eur Spine J*. 2013 Apr;22(4):690-6.
31. Urquhart D, Zheng Y, Cheng A, et al. Could low grade bacterial infection contribute to low back pain? A systematic review. *BMC Medicine*. 2015;13(1):13. doi:10.1186/s12916-015-0267-x.
32. Zhou Z, Chen Z, Zheng Y, et al. Relationship between annular tear and presence of Propionibacterium acnes in lumbar intervertebral disc. *European Spine Journal*. 2015;24(11):2496-502. doi:10.1007/s00586-015-4180-y.
33. Dudli S, Liebenberg E, Magnitsky S, et al. Propionibacterium acnes-infected intervertebral discs cause vertebral bone marrow lesions consistent with Modic changes. *Journal of Orthopaedic Research*. 2016;34(8):1447-55. doi:10.1002/jor.23265.
34. Chen Z, Zheng Y, Yuan Y, et al. Modic Changes and disc degeneration caused by inoculation of Propionibacterium acnes inside intervertebral discs of rabbits: a pilot study. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9612437. doi:10.1155/2016/9612437.
35. Cuellar J, Stauff M, Herzog R, et al. Does provocative discography cause clinically important injury to the lumbar intervertebral disc? A 10-year matched cohort study. *The Spine Journal*. 2016;16(3):273-80. doi:10.1016/j.spinee.2015.06.051.
36. Yrjämä M, Tervonen O, Vanharanta H. Ultrasonic imaging of lumbar discs combined with vibration pain provocation compared with discography in the diagnosis of internal annular fissures of the lumbar spine. *Spine*. 1996;21(5):571-4. doi:10.1097/00007632-199603010-00007.
37. Kreiner D, Hwang S, Easa J, et al. Diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. *Spine J*. 2014 Jan;14(1):180-91.
38. Sun Z, Zhang M, Zhao X, et al. Immune cascades in human intervertebral disc: the pros and cons. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013 May 15;6(6):1009-14. Print 2013.
39. Stafford M, Peng P, Hill D. Sciatica: a review of history, epidemiology, pathogenesis, and the role of epidural steroid injection in management. *British Journal of Anaesthesia*. 2007;99(4):461-73. doi:10.1093/bja/aem238.
40. Weiler C, Nerlich A, Bachmeier B, Boos N. Expression and distribution of tumor necrosis factor alpha in human lumbar intervertebral discs: a study in surgical specimen and autopsy controls. *Spine*. 2005;30(1):44-53. doi:10.1097/01.brs.0000149186.63457.20.
41. Schistad E, Espeland A, Pedersen L, et al. Association between baseline IL-6 and 1-year recovery in lumbar radicular pain. *EJP*. 2014;18(10):1394-1401. doi:10.1002/j.1532-2149.2014.502.x.
42. Legrand E, Bouvard B, Audran M, et al. Sciatica from disk herniation: medical treatment or surgery? *Joint Bone Spine*. 2007;74(6):530-5. doi:10.1016/j.jbspin.2007.07.004.
43. Macki M, Hernandez-Hermann M, Bydon M, et al. Spontaneous regression of sequestered lumbar disc herniations: literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 May;120:136-41. doi:10.1016/j.clineuro.2014.02.013.
44. Chiu C, Chuang T, Chang K, et al. The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disc: a systematic review. *Clinical Rehabilitation*. 2014;29(2):184-95. doi:10.1177/0269215514540919.
45. Martinez-Quinones J, Aso-Escario J, Consolini F, Arregui-Calvo R. Spontaneous regression from intervertebral disc herniation. Propos of a series of 37 cases. *Neurocirugia*. 2010;21(2):108-17. doi:10.1016/s1130-1473(10)70065-8.
46. Kato T, Haro H, Komori H, Shinomiya K. Sequential dynamics of inflammatory cytokine, angiogenesis inducing factor and matrix degrading enzymes during spontaneous resorption of the herniated disc. *Journal of Orthopaedic Research*. 2004;22(4):895-900. doi:10.1016/j.orthres.2003.11.008.
47. van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al. Chapter 3 European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *European Spine Journal*. 2006;15(S2):s169-s191. doi:10.1007/s00586-006-1071-2.
48. Airaksinen O, Brox J, Cedraschi C, et al. Chapter 4 European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain.

- European Spine Journal*. 2006;15(S2):s192-s300. doi:10.1007/s00586-006-1072-1.
49. White A, Arnold P, Norvell D, et al. Pharmacologic management of chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011 Oct 1; 36(21 Suppl):S131-43. doi: 10.1097/BRS.0b013e31822f178f.
50. Chou R. Pharmacological management of low back pain. *Drugs*. 2010;70(4):387-402. doi:10.2165/11318690-000000000-00000.
51. Kassir A. Antidepressants to treat nonspecific low back pain. *American family physician*. 2008; 78(1):51-2.
52. Peng B. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of discogenic low back pain. *World J Orthop*. 2013 Apr 18;4(2):42-52. doi:10.5312/wjo.v4.i2.42.
53. Kapural L, Vrooman B, Sarwar S, et al. Radiofrequency intradiscal biacuplasty for treatment of discogenic lower back pain: a 12-month follow-up. *Pain Med*. 2015;16(3): 425-31. doi:10.1111/pme.12595.
54. Kallewaard J, Geurts J, Kessels A, et al. Efficacy, safety, and predictors of intradiscal methylene blue injection for discogenic low back pain: results of a multicenter prospective clinical series. *Pain Pract*. 2015;16(4):405-12. doi:10.1111/papr.12283.
55. Zeckser J, Wolff M, Tucker J, Goodwin J. Multipotent mesenchymal stem cell treatment for discogenic low back pain and disc degeneration. *Stem Cells Int*. 2016;2016: 3908389. doi:10.1155/2016/3908389.
56. Monfett M, Harrison J, Boachie-Adjei K, Lutz G. Intradiscal platelet-rich plasma (PRP) injections for discogenic low back pain: an update. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2016;40(6):1321-8. doi:10.1007/s00264-016-3178-3.
57. Levi D, Horn S, Tysko S, et al. Intradiscal platelet-rich plasma injection for chronic discogenic low back pain: preliminary results from a prospective trial. *Pain Med*. 2016 Jun;17(6): 1010-22. doi:10.1093/pm/pnv053.
58. Lu Y, Guzman J, Purmessur D, et al. Nonoperative management of discogenic back pain. *Spine*. 2014;39(16):1314-24. doi:10.1097/brs.0000000000000401.
59. Manchikanti L, Kaye A. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain Physician*. 2013 Apr;16(2 Suppl):S49-283.
60. Wu T, Song H, Dong Y, Li J. Cell-Based Therapies for lumbar discogenic low back pain – systematic review and single arm meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016 Mar 4. [Epub ahead of print].
61. Kallewaard J, Terheggen M, Groen G, et al. Discogenic low back pain. *Pain Practice*. 2010;10(6):560-79. doi:10.1111/j.1533-2500.2010.00408.x.
62. Wang X, Wanyan P, Tian J, Hu L. Meta-analysis of randomized trials comparing fusion surgery to non-surgical treatment for discogenic chronic low back pain. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2015;28(4): 621-7. doi:10.3233/bmr-140571.
63. Bydon M, De la Garza-Ramos R, Macki M, et al. Lumbar fusion versus nonoperative management for treatment of discogenic low back pain. *Journal of Spinal Disorders and Techniques*. 2014;27(5):297-304. doi:10.1097/bsd.0000000000000072.
64. Saltychev M, Eskola M, Laimi K. Lumbar fusion compared with conservative treatment in patients with chronic low back pain. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2014;37(1):2-8. doi:10.1097/mrr.0b013e328363ba4b.
65. Albert HB, Sorensen JS, Christensen BS, Manniche C. Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (Modic type 1 changes): a double-blind randomized clinical controlled trial of efficacy. *Eur Spine J*. 2013 Apr;22(4):697-707. doi: 10.1007/s00586-013-2675-y. Epub 2013 Feb 13.
66. Fisher T, Osti O. Do bacteria play an important role in the pathogenesis of low back pain? *ANZ J Surg*. 2015;85(11):808-14. doi:10.1111/ans.12983.
67. Diwan A, Sabnis A. The timing of surgery in lumbar disc prolapse: A systematic review. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2014;48(2): 127-35. doi:10.4103/0019-5413.128740.

Поступила 10.08.2016

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.

Меркин А.Г.¹, Кажин В.А.^{1,2,3}, Комаров А.Н.⁴, Фонарёв А.В.⁵, Приятель В.А.⁶, Никифоров И.А.¹

¹ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия; ³Praxis Schaffhausen, Switzerland; ⁴ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия; ⁵ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁶ФГБУЗ «Центральная психиатрическая больница» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия
¹125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91; ²614990, Пермь, ул. Петropавловская, 26;
³Bachstrasse 40, 8200 Schaffhausen, Switzerland; ⁴107150, Москва, ул. Лосиноостровская, 45; ⁵117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁶144001, Московская область, Электросталь, Криулинский проезд, 12

Профилактика cerebrovasкулярных заболеваний и когнитивных расстройств в психиатрической и неврологической практике (обзор литературы)

Развитие подходов к профилактике неинфекционных заболеваний приобретает все большее значение. Описываются основные, наиболее часто встречающиеся в практике психиатров и неврологов расстройства зрелого и позднего возраста, такие как cerebrovasкулярное заболевание, инсульт, умеренное когнитивное расстройство, деменция, и обсуждаются современные подходы к их профилактике. Отмечается, что здоровое питание, психическая и физическая активность могут рассматриваться как первая линия защиты от развития и прогрессирования сосудистых расстройств, додементных состояний и деменции. Для профилактики инсульта и деменции необходимо использовать как комплексные мероприятия в рамках популяционной стратегии (изменение образа жизни и контроль вредных привычек), так и активное выявление пациентов, относящихся к группе высокого риска, и лечебно-профилактические мероприятия в этой группе.

Ключевые слова: профилактика; когнитивные нарушения; инсульт; деменция; болезнь Альцгеймера; сосудистая деменция; психические расстройства; cerebrovasкулярное заболевание.

Контакты: Александр Геннадиевич Меркин; a.g.merkin@ya.ru

Для ссылки: Меркин АГ, Кажин ВА, Комаров АН и др. Профилактика cerebrovasкулярных заболеваний и когнитивных расстройств в психиатрической и неврологической практике (обзор литературы). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):95–100.

Prevention of cerebrovascular diseases and cognitive impairment in psychiatric and neurological practice: A literature review

Merkin A.G.¹, Kazhin V.A.^{1,2,3}, Komarov A.N.⁴, Fonarev A.V.⁵, Priyatel V.A.⁶, Nikiforov I.A.¹

¹Institute for Advanced Training, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia; ²Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia; ³Praxis Schaffhausen, Switzerland; ⁴Clinical Hospital, Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia; ⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁶Central Mental Hospital, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia;
¹91, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371; ²26, Petropavlovskaya St., Perm 614990; ³Bachstrasse 40, 8200 Schaffhausen, Switzerland;
⁴45, Losinoostrovskaya St., Moscow 107150; ⁵1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ⁶12, Kriulinsky Passage, Elektrostal, Moscow Region 144001

Increased life expectancy and related demographic changes, as well as lifestyle modification in the population enhance a steady rise in the incidence of disorders in middle and later life. It increases the burden of diseases and overloads healthcare systems. Therefore prevention strategies are currently on the cutting edge and becoming more and more essential.

The article discusses approaches to preventing the most common mental and neurological disorders in middle and old age. It also describes cerebrovascular disease, dementia, cognitive impairment, and stroke and outlines some state-of-the-art prevention strategies.

Keywords: prevention; cognitive impairment; stroke; dementia; Alzheimer's disease; vascular dementia; mental disorders; cerebrovascular disease.

Contact: Alexander Merkin; a.g.merkin@ya.ru

For reference: Merkin AG, Kazhin VA, Komarov AN, et al. Prevention of cerebrovascular diseases and cognitive impairment in psychiatric and neurological practice: A literature review. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(3):95–100.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-95-100>

Увеличение продолжительности жизни, особенно ее здорового периода, является безусловным благом для человечества. При этом растет и количество заболеваний, встречающихся в среднем и позднем возрасте, прежде всего инсульта и некоторых других неинфекционных заболеваний — НИЗ (инфаркт миокарда, деменция, цереброваскулярные заболевания — ЦВЗ, сахарный диабет — СД), имеющих множество общих факторов риска. Эти заболевания оказывают огромное и постоянно растущее влияние на здоровье населения, социально-экономические показатели, увеличивают нагрузку на систему здравоохранения [1–10]. Кроме того, дальнейшему увеличению заболеваемости инсультом, ЦВЗ и другими коморбидными патологиями также способствуют рост числа лиц моложе 65 лет, перенесших инсульт [11], а также эпидемия избыточного веса и СД по всему миру [12].

Цереброваскулярное заболевание и инсульт

Старение мировой популяции, неудовлетворительная эпидемиологическая ситуация и низкая осведомленность населения о факторах риска развития инсульта и ЦВЗ [13–16], наблюдающиеся прежде всего в развивающихся странах [17–19], способствуют нарастанию частоты случаев этой патологии.

ЦВЗ — вторая по частоте (20%) причина деменции в США и Европе после болезни Альцгеймера (БА) [20]. Некоторые данные свидетельствуют также о том, что ЦВЗ играет существенную роль в патогенезе других нейродегенеративных заболеваний: до 50% пациентов с БА также имеют признаки ЦВЗ, выявляемые при посмертных исследованиях [21, 22]. При этом первичная профилактика когнитивных нарушений (КН), связанных с ЦВЗ, позволила бы в значительной мере предотвратить их [23].

Одним из остро развивающихся цереброваскулярных нарушений является инсульт. Всего инсульт и другие НИЗ привели к смерти 34,5 млн человек (66% смертей от всех причин) и дополнительным 1344 млн лет жизни с нетрудоспособностью в 2010 г. [2]. Описанные неблагоприятные факторы наряду с неполной реализацией стратегий по первичной профилактике инсульта на индивидуальном уровне, недостатком точных данных о распространенности и влиянии факторов риска его развития вносят существенный вклад во все возрастающую повсеместную отягощенность НИЗ [24–27]. Если подобная тенденция сохранится, заболеваемость инсультом будет увеличиваться еще быстрее.

При этом более 90% случаев инсульта может быть предотвращено [28]. Профилактика инсульта представляется особенно важной у лиц с низким и средним риском его развития, поскольку вследствие так называемого «парадокса профилактики» (Д. Роуз) [29] большая часть сердечно-сосудистых событий (в том числе и инсультов) происходит именно в этой группе [30, 31] активно работающего населения, не находящегося под постоянным наблюдением врачей.

Когнитивные нарушения и деменция

Негрубые КН, именуемые в английской литературе «Mild Cognitive Impairment» (MCI), относятся к рубрике F06.7 МКБ-10 («Легкое когнитивное расстройство») и чаще обозначаются в отечественной неврологической литературе как «умеренное когнитивное расстройство». MCI является собирательной категорией и объединяет в себе ряд наруше-

ний, которые могут развиваться в рамках различной патологии и сопровождаются когнитивным снижением, не достигающим степени деменции [32, 33]. Распространенность MCI и связанных с ним состояний варьируется в широких пределах (3,2–53,8%) [34–39], отражая неоднородность характеристик исследуемых когорт и понимания диагностических критериев MCI разными исследователями [40, 41]. Частота MCI увеличивается с возрастом: с 19% у лиц 65 лет до 29% у пациентов старше 85 лет [40, 42]. MCI является одним из значимых факторов риска развития деменции [43] и рассматривается рядом авторов как ее начальный этап [44, 45]. Примерно у 26% лиц с MCI при катamnестическом наблюдении отмечается развитие деменции в течение 1 года [46] и у 50–83% — в течение 3 лет [47, 48].

В мире деменцией страдает примерно 36,5 млн (около 6,1%) человек 65 лет и старше [49]. Ежегодно регистрируется примерно 7,7 млн новых случаев деменции [50], причем наблюдается тенденция к росту этого показателя, который, по прогнозам, к 2050-му году достигнет 8 млн случаев в год [51, 52].

Риск развития деменции значительно повышается с возрастом [53], экспоненциально увеличиваясь [54, 55] и фактически удваиваясь каждые 5 лет [56, 57] начиная с 65 лет [58]. Существуют также многочисленные свидетельства увеличения риска развития деменции у лиц среднего и пожилого возраста с сосудистыми и другими соматическими факторами риска, среди которых инсульт, гипертоническая болезнь, ожирение, гиперхолестеринемия, повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови, СД [59–67]. Другими факторами риска развития деменции у лиц с уже имеющимися недементными КН являются такие психопатологические симптомы/синдромы, как депрессия, повышенная тревожность и раздражительность, ажитация, эйфория, апатия и безразличие, нарушения сна и аппетита [68].

Терапия при MCI и деменции должна быть направлена не только на уменьшение выраженности уже имеющихся нарушений, но и на профилактику нарастания КН, тем более что на ранних этапах могут применяться нефармакологические методы: упражнения на когнитивную тренировку, стимуляция физической и социальной активности в психотерапевтических группах и др. [69].

Стратегии профилактики

В связи с высокой медицинской и социальной значимостью НИЗ чрезвычайно важны организация эффективных профилактических мероприятий и совершенствование системы оказания медицинской помощи таким пациентам. При этом факторы, увеличивающие риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), также ассоциированы с повышенным риском развития деменции. Верно и обратное утверждение: меры профилактики, направленные на защиту сердца, могут также оберегать и мозг, снижая риск развития БА и других деменций [70], что позволяет рассматривать стратегии профилактики НИЗ в едином ключе.

Однако, хотя комбинированные стратегии общепопуляционной первичной и вторичной профилактики и снижения факторов риска НИЗ активно пропагандируются, информированность населения все же является недостаточной. Особенно низкая осведомленность характерна для пожилых людей 65 лет и старше, этнических меньшинств, людей с низким уровнем образования и сельских жителей

[1, 71–74]. Кроме того, даже в развитых странах проводимые системой здравоохранения профилактические мероприятия среди населения, направленные на снижение заболеваемости, в частности ССЗ, недостаточны ввиду низкой приверженности пациентов рекомендованному лечению и образу жизни [75, 76].

Можно выделить два основных пути расширения профилактических мероприятий, к которым относятся активное информирование не только медицинских специалистов, но и разных групп населения и формирование наиболее простых, понятных и доступных стратегий профилактики.

Одной из современных профилактических стратегий, объединяющих оба указанных направления, является использование мобильных технологий. Последние достижения в области технологий для смартфонов (высокая мощность обработки информации, возможность хранения больших массивов данных, постоянное интернет-подключение, персонализированные методы уведомления), растущее техническое оснащение во всем мире, а также возможность постоянной обратной связи с пользователем открывают уникальные возможности для повышения информированности населения о симптомах и факторах риска развития заболеваний.

Существует большое количество приложений для смартфонов, содержащих информацию о ССЗ, доступных в настоящее время в Apple Store и Google Play. Несмотря на это, немногие приложения созданы на базе алгоритмов прогнозирования, основанных на фактических данных, и еще меньше имеют достаточное обоснование для сбора данных для исследований. При этом, за исключением мобильного приложения Рискметр инсульта™ [77–79], до настоящего времени не разработано приложения, способного не только предоставлять образовательную информацию, но и собирать достоверные данные для измерения и снижения заболеваемости инсультом во всем мире.

Рискметр инсульта основан на хорошо известном Фрамингемском алгоритме [76] с дополнительной оценкой семи основных факторов риска (диета, физическая активность, соотношение окружности талии и бедер, употребление алкоголя, стрессорные психосоциальные факторы, отягощенная инсультом или ССЗ наследственность, особенности расовой/этнической принадлежности) и способен значительно повысить качество профилактики и оценки рисков инсульта и ССЗ на индивидуальном уровне. Рискметр инсульта позволяет оценить как индивидуальный абсолютный риск развития инсульта в 5- и 10-летней перспективе для лиц 20 лет и старше на основе их ответов на короткий опросник, так и относительный риск в сравнении с лицами того же возраста и пола, не имеющими факторов риска.

В приложении предусмотрена также возможность сохранения результатов повторных тестирований, благодаря чему пользователь может вновь оценивать индивидуальный риск развития инсульта после выполнения тех или иных профилактических мероприятий. Предполагается, что данный подход позволит повысить приверженность пациентов профилактике, поскольку у них появляется возможность заметить и оценить ее эффект.

На основе полученных сведений о риске развития инсульта и/или других НИЗ возможно планирование долгосрочной стратегии индивидуальной профилактики, поскольку к значимым и длительным результатам в отноше-

нии профилактики НИЗ могут привести только полное изменение образа жизни (физическая активность, постановка жизненных целей и задач, поддерживающая лекарственная терапия и режим питания).

Учитывая тесную связь инсульта с КН в целом и деменцией, в частности, можно полагать, что увеличение заболеваемости инсультом неизбежно ведет к нарастанию случаев деменции в популяции. В связи с этим одним из значимых факторов профилактики являются тренировки когнитивных функций и занятия физкультурой. Хотя результаты многих исследований однозначно не указывают на эффективность тренировок для поддержания когнитивных функций в пожилом возрасте [80, 81], обнаружена прямо пропорциональная связь между мышечной силой у пожилых людей, с одной стороны, и частотой БА и КН, с другой [82, 83]. Также в недавнем исследовании P. Iso-Markku и соавт. [84] было показано, что высокий уровень физической активности в среднем возрасте ассоциирован с меньшим уровнем КН в последующем.

Похожие результаты были получены при изучении активной когнитивной деятельности в среднем возрасте у близнецов: высокая социальная и интеллектуальная активность в среднем возрасте снижала у них риск деменции и БА [85]. Некоторые данные свидетельствуют об эффективности сочетанных когнитивных и физических заданий у пациентов с уже имеющимися КН [86]; низкая физическая активность является одним из независимых предикторов инвалидности при МСІ и деменции [87].

Большое значение имеют также условия проживания, качество и образ жизни. Так, повышенный риск развития БА и МСІ у пожилых людей ассоциирован со стесненными домашними условиями [88], в то время как высокое качество жизни, дружественное окружение позволяют поддерживать активную психическую деятельность, способствуют снижению выраженности МСІ [89]. Активный образ жизни и наличие цели в жизни ассоциированы со сниженным риском инвалидизации [90] и уменьшением частоты развития МСІ у лиц старше 80 лет в 1,4 раза в течение последующих 7 лет, а частоты БА — в 2,4 раза [91].

Другим важным фактором является диета, имеющая существенное значение для профилактики как инсульта и ЦВЗ, так и МСІ и деменции. Ведущую роль здесь играют не только замена насыщенных жирных кислот на моно- и полиненасыщенные, но и рационально сбалансированное питание. Так, известно, что сниженное употребление молока ассоциировано с увеличением риска когнитивного снижения и сосудистой деменции [92], при этом включение в рацион молочных продуктов высокой жирности может также рассматриваться как фактор риска. Рекомендуется так называемая средиземноморская диета, в которой преобладают рыба, растительное масло, овощи, не содержащие крахмал, и фрукты с низким гликемическим индексом [92, 93].

Значимое направление профилактики cerebrovasкулярных и КН — фармакотерапия. Поскольку артериальная гипертензия является одним из наиболее важных модифицируемых сосудистых факторов риска, гипотензивные средства играют ведущую роль в профилактике НИЗ, включая МСІ и деменцию [70, 94, 95]. В первую очередь это относится к блокаторам кальциевых каналов (БКК) и препаратам, тормозящим активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — иАПФ — и блокаторы рецепторов ангио-

тензина II) [94, 95]. При этом не все классы гипотензивных препаратов могут в равной мере предупреждать развитие и прогрессирование деменции. Так, в рандомизированном исследовании Т. Ohguri и соавт. [96] показано, что иАПФ, способные преодолевать гематоэнцефалический барьер (периндоприл, каптоприл), могут улучшать когнитивное функционирование у больных с легкой и средней степенью БА в большей степени, чем иАПФ и БКК, не проходящие через гематоэнцефалический барьер.

Данные исследований, посвященных применению психотропных, в частности нейрометаболических, средств для профилактики КН и цереброваскулярных нарушений, достаточно противоречивы. Вместе с тем использование некоторых препаратов может быть показано, поскольку они обладают не только нейромодулирующими, но и антиоксидантными свойствами, что является положительным фактором в условиях оксидативного стресса, имеющегося в том числе и при БА [97–100].

Потенциальной антиоксидантной активностью обладают витамины Е, С, возможно, ингибиторы моноаминоксидазы В. Согласно отдельным данным, применение некоторых нейротропных препаратов, в частности цитиколина, может быть показано при МСІ [101], а также и в составе комбинированной терапии с ингибиторами ацетилхолинэстеразы для замедления прогрессирования заболевания у пациентов с уже развившимися симптомами БА и смешанной деменции [102]. Кроме того, хотя в систематических обзорах М. Malouf и соавт. не обнаружено положительного влияния ежедневного приема фолиевой кислоты [103] и витамина В₆ [104] на когнитивные функции и настроение у пожилых пациентов, сочетанное употребление фолиевой кислоты и витамина В₁₂ позволяло снизить концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови.

Еще одним потенциально эффективным фармакологическим средством с плейотропным эффектом является депроитенизированный дериват крови телят актовегин, обладающий нейротропными и метаболическими

свойствами. Указанные эффекты реализуются за счет его инсулиноподобной, антигипоксической и антиоксидантной активности, а также способности улучшать микроциркуляцию в тканях, позитивно воздействуя на эндотелий сосудов. В ряде работ указано на эффективность препарата при сосудистых и нейродегенеративных КН. Так, в международном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании эффективности и безопасности актовегина при постинсультных КН была получена статистически достоверная разница по первичной конечной точке — изменению по шкале ADAS-Cog+ через 6 мес лечения — по сравнению с плацебо, что свидетельствует об эффективности препарата в отношении улучшения когнитивных функций у пациентов с инсультом [105]. Кроме того, отмечалась также тенденция к уменьшению числа пациентов с диагнозом «деменция» через 6 и 12 мес в группе принимавших актовегин по сравнению с группой плацебо, в которой клинически верифицированная деменция выявлялась на 30% чаще [105].

Таким образом, вопросы профилактики НИЗ имеют решающее значение для выработки стратегий, нацеленных не только на максимальную продолжительность жизни, но и на обеспечение здорового долголетия. В настоящее время здоровое питание, употребление антиоксидантных добавок, нейрометаболических средств, предотвращение дефицита питательных веществ, психическая и физическая активность могут рассматриваться как первая линия защиты от развития и прогрессирования сосудистых расстройств, дементных состояний и деменции [93]. Для достижения высоких результатов в первичной профилактике ССЗ, в том числе инсульта, необходимо использовать как комплексные мероприятия в рамках популяционной стратегии (изменение образа жизни и контроль вредных привычек), так и активное выявление групп высокого риска и лечебно-профилактические мероприятия в этих группах (пациенты со стенозом сонных артерий, мерцательной аритмией, дислипидемией, метаболическим синдромом и др.) [24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2197–223. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095–128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
3. Mendis S. Global status report on noncommunicable diseases 2014: World Health Organization. <http://www.who.int/global-coordination-mechanism/publications/global-status-report-ncds-2014-eng.pdf>.
4. Суслина ЗА, Пирадов МА, редакторы. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 288 с. [Suslina ZA, Piradov MA, editors. *Insul't: diagnostika, lechenie, profilaktika. Rukovodstvo dlya vrachei* [Stroke: diagnostics, treatment, prevention. A guide for physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 288 p.]
5. Суслина ЗА, Варакин ЮЯ, Верещагин НВ, редакторы. Сосудистые заболевания головного мозга: эпидемиология, патогенетические механизмы, профилактика. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 350 с. [Suslina ZA, Varakin YuYa, Vereshchagin NV, redaktory. *Sosudistye zabolevaniya golovnogogo mozga: epidemiologiya, patogeneticheskie mekhanizmy, profilaktika* [Vascular brain disease: epidemiology, pathogenetic mechanisms, prevention]. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 350 p.]
6. Cappuccio FP. Commentary: epidemiological transition, migration, and cardiovascular disease. *Int J Epidemiol*. 2004 Apr;33(2):387–8. doi: 10.1093/ije/dyh091.
7. Парфенов ВА. Профилактика болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(3):8–13. [Parfenov VA. Prevention of Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psychosomatics*. 2011;3(3):8–13. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2011-159
8. Дробизhev МЮ. Распространенность психических расстройств в общей медицинской сети и потребность в психотерапии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2002;4(5):175–80. [Drobizhev MYu. The prevalence of mental disorders in primary care network and the need for pharmacotherapy. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2002;4(5):175–80. (In Russ.).]
9. Дробизhev МЮ, Макух ЕА, Дзантиева АИ. Сосудистая деменция в общей медицине (аспекты эпидемиологии, бремени болезни, терапии). Психиатрия и психофармакотерапия. 2006;8(5):16–20. [Drobizhev MYu, Makukh EA, Dzantseva AI. Vascular dementia in general practice (aspects of epidemiology, disease burden, treatment). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2006;8(5):16–20. (In Russ.).]
10. Шахматов НФ. Психическое старение: счастливое и болезненное. Москва: Медицина; 1996. 304 с. [Shakhmatov NF. *Psikhicheskoe starenie: schastlivoe i boleznennoe* [Mental aging: a happy and painful]. Moscow: Meditsina; 1996. 304 p.]
11. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014 Aug 30;384(9945):766–81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8. Epub 2014 May 29.
12. Alberti KG, Zimmet P. Global burden of disease—where does diabetes mellitus fit in? *Nat Rev Endocrinol*. 2013 May;9(5):258–60. doi: 10.1038/nrendo.2013.54. Epub 2013 Mar 12.

13. Roberts JL, Clare L, Woods RT. Subjective memory complaints and awareness of memory functioning in mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(2):95-109. doi: 10.1159/000234911. Epub 2009 Aug 13.
14. Matthaai S, Munro N, Zinman B. Raising diabetes awareness in the public domain. *Int J Clin Pract*. 2005 Oct;59(10):1153-6.
15. Li X, Fang W, Su N, et al. Survey in Shanghai communities: the public awareness of and attitude towards dementia. *Psychogeriatrics*. 2011 Jun;11(2):83-9. doi: 10.1111/j.1479-8301.2010.00349.x.
16. Abd-Allah F, Moustafa RR. Burden of stroke in Egypt: current status and opportunities. *Int J Stroke*. 2014 Dec;9(8):1105-8. doi: 10.1111/ijis.12313. Epub 2014 Jul 7.
17. Akinyemi RO, Izzeldin IM, Dotchin C, et al. Contribution of noncommunicable diseases to medical admissions of elderly adults in Africa: a prospective, cross-sectional study in Nigeria, Sudan, and Tanzania. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Aug;62(8):1460-6. doi: 10.1111/jgs.12940. Epub 2014 Jul 15.
18. Jones SP, Jenkinson AJ, Leathley MJ, Watkins CL. Stroke knowledge and awareness: an integrative review of the evidence. *Age Ageing*. 2010 Jan;39(1):11-22. doi: 10.1093/ageing/afp196. Epub 2009 Nov 6.
19. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*. 2007 Feb;6(2):182-7. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70031-5.
20. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic diseases in the elderly research group. *Neurology* 2000;54(11 Suppl 5):S10-5.
21. Schneider JA. High blood pressure and microinfarcts: a link between vascular risk factors, dementia, and clinical Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Nov;57(11):2146-7. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02521.x.
22. Schneider JA, Bennett DA. Where vascular meets neurodegenerative disease. *Stroke* 2010; 41(10 Suppl): S144-6.
23. Ritter A, Pillai JA. Treatment of vascular cognitive impairment. *Curr Treat Options Neurol*. 2015 Aug;17(8):367. doi: 10.1007/s11940-015-0367-0.
24. Feigin VL, Norrving B. A new paradigm for primary prevention strategy in people with elevated risk of stroke. *Int J Stroke*. 2014 Jul;9(5):624-6. doi: 10.1111/ijis.12300.
25. Kontis V, Mathers CD, Rehm J, et al. Contribution of six risk factors to achieving the 25x25 non-communicable disease mortality reduction target: a modelling study. *Lancet*. 2014 Aug 2;384(9941):427-37. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60616-4. Epub 2014 May 2.
26. Sacco RL, Smith SC, Holmes D, et al. Accelerating progress on non-communicable diseases. *Lancet*. 2013 Sep 7;382(9895):e4-5. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61477-3. Epub 2011 Sep 18.
27. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014 Jan 18;383(9913):245-54.
28. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010 Jul;376(9735):112-23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3. Epub 2010 Jun 17.
29. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*. 1985 Mar;14(1):32-8.
30. Brindle P, Emberson J, Lampe F, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ*. 2003 Nov 29;327(7426):1267.
31. Dalton AR, Soljak M, Samarasinghe E, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk amongst the population eligible for the NHS Health Check Programme. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Feb;20(1):142-50. doi: 10.1177/1741826711428797. Epub 2011 Nov 4.
32. Международная классификация болезней (Десятый пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. Санкт-Петербург: Оверлайд; 1994. 300 с. [International classification of diseases (Tenth revision). Classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and guidelines for diagnosis. Saint Petersburg: Overlaid; 1994. 300 p.]
33. Захаров ВВ. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2):16-21. [Zakharov VV. Evolution of cognitive deficit: mild and moderate cognitive impairments. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):16-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-376
34. Graham JE, Rockwood K, Beattie EL. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*. 1997 Jun 21;349(9068):1793-6.
35. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*. 2001 Jan 9;56(1):37-42.
36. Koivisto K, Reinikainen KJ, Hanninen T, et al. Prevalence of age-associated memory impairment in a randomly selected population from eastern Finland. *Neurology*. 1995 Apr;45(4):741-7.
37. Coria F, Gomez de Caso JA, Mingués L, et al. Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in a rural community. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 Sep;56(9):973-6.
38. Schroeder J, Kratz B, Pantel J, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in an elderly community sample. *J Neural Transm Suppl*. 1998;54:51-9.
39. Barker A, Jones R, Jennison C. A prevalence study of age-associated memory impairment. *Br J Psychiatry*. 1995 Nov;167(5):642-8.
40. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognitive study. *Arch Neurol* 2003;60(10):1385-9. doi:10.1001/archneur.60.10.1385.
41. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001 Dec;58(12):1985-92.
42. Rodriguez-Sanchez E, Mora-Simon S, Patino-Alonso MC, et al. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurol*. 2011 Nov 17;11:147. doi: 10.1186/1471-2377-11-147.
43. Levey A, Lah J, Goldstein F, et al. Mild cognitive impairment: an opportunity to identify patients at high risk for progression to Alzheimer's disease. *Clin Ther*. 2006 Jul;28(7):991-1001.
44. <http://www.alz.org/dementia/mild-cognitive-impairment-mci.asp>.
45. Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr*. 2004 Jun;16(2):129-40.
46. Buratti L, Balestrini S, Altamura C, et al. Markers for the risk of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;45(3):883-90. doi: 10.3233/JAD-143135.
47. Palmer K, BKckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008 Jul;16(7):603-11. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181753a64.
48. Palmer K, Berger AK, Monastero R, et al. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*. 2007 May 8;68(19):1596-602.
49. Wimo A, Winblad B, Aguero-Torres H, von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003 Apr-Jun;17(2):63-7.
50. World health organization and Alzheimer's disease international: dementia: a public health priority. http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/.
51. Hebert LE, Beckett LA, Scherr PA, Evans DA. Annual incidence of Alzheimer disease in the United States projected to the years 2000 through 2050. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003 Apr-Jun;17(2):63-7.
52. Hebert LE, Beckett LA, Scherr PA, Evans DA. Annual incidence of Alzheimer disease in the United States projected to the years 2000 through 2050. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2001 Oct-Dec;15(4):169-73.
53. Sun Y, Lee HJ, Yang SC, et al. A nationwide survey of mild cognitive impairment and dementia, including very mild dementia, in Taiwan. *PLoS One*. 2014 Jun 18;9(6):e100303. doi: 10.1371/journal.pone.0100303. eCollection 2014.
54. Alzheimer's Association. 2009 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2009 May;5(3):234-70. doi: 10.1016/j.jalz.2009.03.001.
55. Hall CB, Verghese J, Sliwinski M, et al. Dementia incidence may increase more slowly after age 90: Results from the Bronx aging study. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):882-6.
56. Paykel ES, Brayne C, Huppert FA, et al. Incidence of dementia in a population older than 75 years in the United Kingdom. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Apr;51(4):325-32.
57. Katz MJ, Lipton RB, Hall CB, et al. Age and Sex Specific Prevalence and Incidence of Mild Cognitive Impairment, Dementia and Alzheimer's dementia in Blacks and Whites: A Report From The Einstein Aging Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2012 Oct-Dec;26(4):335-43. doi: 10.1097/WAD.0b013e31823dbcf.
58. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
59. Peila R, White LR, Petrovich H, et al. Joint effect of the APOE gene and midlife systolic blood pressure on late-life cognitive impairment: the Honolulu-Asia aging study. *Stroke*. 2001 Dec 1;32(12):2882-9.
60. Helzner EP, Luchsinger JA, Scarmeas N, et al. Contribution of vascular risk factors to the progression in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2009 Mar;66(3):343-8. doi: 10.1001/archneur.66.3.343.
61. Cereda E, Sansone V, Meola G, Malavazos AE. Increased visceral adipose tissue rather than BMI as a risk factor for dementia. *Age Ageing*. 2007 Sep;36(5):488-91. Epub 2007 Jul 26.
62. Razay G, Williams J, King E, et al. Blood pressure, dementia and Alzheimer's disease: the OPTIMA longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009; 28(1):70-4. doi: 10.1159/000230877. Epub 2009 Jul 31.
63. Stewart R, Asonganyi B, Sherwood R. Plasma homocysteine and cognitive impairment in an older British African-Caribbean population. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Jul;50(7):1227-32.
64. Honig LS, Tang MX, Albert S, et al. Stroke and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003 Dec;60(12):1707-12.
65. White L, Launer L. Relevance of cardiovascular

- risk factors and ischemic cerebrovascular disease to the pathogenesis of Alzheimer disease: a review of accrued findings from the Honolulu-Asia Aging Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006 Jul-Sep;20(3 Suppl 2):S79-83.
66. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):363-81.
67. Chiang CJ, Yip PK, Wu SC, et al. Midlife risk factors for subtypes of dementia: a nested case-control study in Taiwan. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 Sep;15(9):762-71. Epub 2007 Jul 10.
68. Peters ME, Rosenberg PB, Steinberg M, et al. Neuropsychiatric symptoms as risk factors for progression from CIND to dementia: The Cache County Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013 Nov;21(11):1116-24. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.049. Epub 2013 Feb 6.
69. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*. 2003 Mar;14(2):125-30.
70. Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2015 Mar;11(3):332-84.
71. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Derivation and validation of QStroke score for predicting risk of ischaemic stroke in primary care and comparison with other risk scores: a prospective open cohort study. *BMJ*. 2013 May 2;346:f2573. doi: 10.1136/bmj.f2573.
72. Leung R, Tang C, Haddad S, et al. How older adults learn to use mobile devices: survey and field investigations. *ACM Trans Access Comput*. 2012;4:11. doi: 10.1145/2399193.2399195.
73. Arab F, Malik Y, Abdulrazak B. Evaluation of PhonAge: an adapted smartphone interface for elderly people. *Lecture Notes Comp Sci*. 2013;8120:547-54.
74. Beratarrechea A, Lee AG, Willner JM, et al. The impact of mobile health interventions on chronic disease outcomes in developing countries: a systematic review. *Telemed J E Health*. 2014 Jan;20(1):75-82. doi: 10.1089/tmj.2012.0328. Epub 2013 Nov 8.
75. Powles J, Shrou A, Mathers C, et al. National cardiovascular prevention should be based on absolute disease risks, not levels of risk factors. *Eur J Public Health*. 2010 Feb;20(1):103-6. doi: 10.1093/eurpub/ckp067. Epub 2009 Jun 8.
76. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. *Stroke*. 1994 Jan;25(1):40-3.
77. Parmar P, Krishnamurthi R, Ikram MA, et al. Stroke Riskometer™ Collaboration Writing Group. The Stroke Riskometer™ App: validation of a data collection tool and stroke risk predictor. *Int J Stroke*. 2015 Feb;10(2):231-44. doi: 10.1111/ijis.12411. Epub 2014 Dec 10.
78. Kasabov N, Feigin V, Hou ZG, et al. Evolving spiking neural networks for personalised modelling, classification and prediction of spatio-temporal patterns with a case study on stroke. *Neurocomputing*. 2014;134:269-79.
79. Фейгин ВЛ, Варакин ЮЯ, Кравченко МА и др. Новый подход к профилактике инсульта в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015;9(4):19-23. [Feigin VL, Varakin YuYa, Kravchenko MA, et al. A new approach to the prevention of stroke in Russia. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii* 2015;9(4):19-23. (In Russ.)].
80. Shimada H, Makizako H, Doi T. Exercise and Physical Activity for Dementia Prevention. *Brain Nerve*. 2016 Jul;68(7):799-808. doi: 10.11477/mf.1416200512.
81. Falck RS, Landry GJ, Liu-Ambrose T. Physical activity and sedentary behaviour are associated with cognitive function in healthy older adults but not older adults with mild cognitive impairment: a cross-sectional study: 1157 June 1, 4: 00 PM-4:15 PM. *Med Sci Sports Exerc*. 2016 May;48(5 Suppl 1):316. doi: 10.1249/01.mss.0000485954.51908.ad.
82. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, et al. Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. *Arch Neurol*. 2009 Nov;66(11):1339-44. doi: 10.1001/archneurol.2009.240.
83. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, et al. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Feb;58(2):248-55. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02671.x.
84. Iso-Markku P, Waller K, Vuoksimaa E, et al. Midlife physical activity and cognition later in life: a prospective twin study. *J Alzheimers Dis* 2016. [Epub ahead of print]. doi: 10.3233/JAD-160377.
85. Carlson MC, Helms MJ, Steffens DC, et al. Midlife activity predicts risk of dementia in older male twin pairs. *Alzheimers Dement*. 2008 Sep;4(5):324-31. doi: 10.1016/j.jalz.2008.07.002.
86. Heath M, Weiler J, Gregory MA, et al. A six-month cognitive-motor and aerobic exercise program improves executive function in persons with an objective cognitive impairment: a pilot investigation using the antisaccade task. *J Alzheimers Dis* 2016. [Epub ahead of print]. doi: 10.3233/JAD-160288.
87. van Rossum ME, Koek HL. Predictors of functional disability in mild cognitive impairment and dementia. *Maturitas*. 2016 Aug;90:31-6. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.007. Epub 2016 May 14.
88. James BD, Boyle PA, Buchman AS, et al. Life space and risk of Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and cognitive decline in old age. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011 Nov;19(11):961-9. doi: 10.1097/JGP.0b013e318211c219.
89. Chang CF, Yang RJ, Chang SF, et al. The effects of quality of life and ability to perform activities of daily living on mild cognitive impairment in older people living in publicly managed congregate housing. *J Nurs Res*. 2016 Jun 27. [Epub ahead of print]. doi: 10.1097/jnr.0000000000000149.
90. Boyle PA, Buchman AS, Bennett DA. Purpose in life is associated with a reduced risk of incident disability among community-dwelling older persons. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010 Dec;18(12):1093-102. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181d6c259.
91. Boyle PA, Buchman AS, Barnes LL, Bennett DA. Effect of a purpose in life on risk of incident Alzheimer disease and mild cognitive impairment in community-dwelling older persons. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Mar;67(3):304-10. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.208.
92. Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, et al. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert Rev Neurother*. 2011 May;11(5):677-708. doi: 10.1586/ern.11.56. doi: 10.1586/ern.11.56.
93. Solfrizzi V, Capurso C, D'Introno A, et al. Lifestyle-related factors in predementia and dementia syndromes. *Expert Rev Neurother*. 2008 Jan;8(1):133-58.
94. Rouch L, Cestac P, Hanon O, et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs*. 2015 Feb;29(2):113-30. doi: 10.1007/s40263-015-0230-6.
95. Kherada N, Heimowitz T, Rosendorff C. Antihypertensive therapies and cognitive function: a review. *Curr Hypertens Rep*. 2015 Oct;17(10):79. doi: 10.1007/s11906-015-0592-7.
96. Ohru T, Tomita N, Sato-Nakagawa T, et al. Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology*. 2004 Oct 12;63(7):1324-5.
97. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные расстройства и их лечение у больных артериальной гипертензией. *Русский медицинский журнал*. 2007; 15(2):117-21. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders and their treatment in patients with arterial hypertension. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2007; 15(2):117-21. (In Russ.)].
98. Вахнина НВ, Парфенов ВА, Никитина ЛЮ. Когнитивные нарушения при инсульте и их лечение мемантином. *Клиническая геронтология*. 2005; 11(8):49-52. [akhnina NV, Parfenov VA, Nikitina LYu. Cognitive impairment in stroke and treatment with memantine. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005; 11(8):49-52. (In Russ.)].
99. Дамулин ИВ. Сосудистые когнитивные нарушения у пожилых. *Русский медицинский журнал*. 2009;17(11):721-5. [Damulin IV. Vascular cognitive impairment in the elderly. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;17(11):721-5. (In Russ.)].
100. Левин ОС, Усольцева НИ, Юнищенко НА. Постинсультные когнитивные нарушения: механизмы развития и подходы к лечению. *Трудный пациент*. 2007;5(8):29-36. [Levin OS, Usol'tseva NI, Yunishchenko NA. Post-stroke cognitive impairment: mechanisms of development and treatment approaches. *Trudnyi patsient*. 2007;5(8):29-36. (In Russ.)].
101. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:131-7. doi: 10.2147/CIA.S38420.
102. Castagna A, Cotroneo AM, Ruotolo G, Gareri P. The CITIRIVAD Study: CITicoline plus RIVastigmine in Elderly Patients Affected with Dementia Study. *Clin Drug Investig*. 2016 Sep 1; [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s40261-016-0454-3.
103. Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B₁₂ for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD004514. doi: 10.1002/14651858.CD004514.
104. Malouf R, Grimley Evans J. The effect of vitamin B₁₂ on cognition. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD004393. doi: 10.1002/14651858.CD004393.
105. Guekht A, Skoog I, Korczyn AD, et al. A randomized double blind placebo controlled trial of actovegin in patients with post stroke cognitive impairment ARTEMIDA study design. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2013 Dec 14;3(1):459-67. doi: 10.1159/000357122. eCollection 2013.

Поступила 2.08.2016

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.

Овезов А.М., Пантелеева М.В., Князев А.В., Луговой А.В., Брагина С.В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
Москва, Россия
129110, Москва, ул. Щепкина 61/2

Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) — синдром когнитивных нарушений (КН) вследствие общей анестезии и хирургического вмешательства, имеющий мультифакторную этиологию. Актуальность проблемы профилактики и коррекции ПОКД продиктована ее высокой частотой, особенно у пожилых пациентов, и долгосрочными последствиями, ухудшающими качество жизни.

До настоящего времени вопрос о возможности предотвращения ПОКД остается дискуссионным, не существует общепринятой эффективной стратегии снижения ее частоты. Ряд предлагаемых методов, направленных на снижение риска развития КН, сводится, в частности, к улучшению операционных и анестезиологических техник с переходом на малоинвазивные вмешательства и использование общих анестетиков с коротким действием. Однако, учитывая мультифакторный генез ПОКД и участие в ее развитии таких механизмов, как нейровоспаление и апоптоз, представляется оправданным также использование агентов с нейропротекторными эффектами. Для создания эффективных терапевтических стратегий при ПОКД необходимы дальнейшие исследования. В настоящем обзоре представлены современные данные литературы о клинической феноменологии, патогенезе, медикаментозной профилактике и лечении ПОКД.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция; общая анестезия; когнитивные нарушения; нейропротекция; нейропластичность.

Контакты: Алексей Мурадович Овезов; amolex@mail.ru

Для ссылки: Овезов АМ, Пантелеева МВ, Князев АВ и др. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):101–105.

Cognitive dysfunction and general anesthesia: From pathogenesis to prevention and correction

Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Knyazev A.V., Lugovoy A.V., Bragina S.V.

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow, Russia
61/2 Shchepkin St., Moscow 129110*

Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a cognitive impairment syndrome of multifactorial etiology after general anesthesia and surgery. The urgency of the problem associated with the prevention and correction of POCD is due to its high frequency particularly in elderly patients and to the long-term sequels that impair quality of life.

To date, the possibilities of preventing POC remain controversial; there is no generally accepted effective strategy for reducing its incidence. A number of proposed techniques aimed at reducing the risk of cognitive impairments lead, among other things, to improvements in surgical and anesthetic techniques with transition to minimally invasive interventions and to the use of short-acting general anesthetics. However, by taking into account the multifactorial genesis of POCD and the involvement of mechanisms, such as neuroinflammation and apoptosis, in its development, the additional use of neuroprotective agents seems justified. Further investigations are needed to develop effective therapeutic strategies for treating POCD.

This review gives the data currently available in the literature on the clinical phenomenology, pathogenesis, treatment, and pharmacological prevention of POCD.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction; general anesthesia; cognitive impairments; neuroprotection; neuroplasticity.

Contact: Aleksey Muradovich Ovezov; amolex@mail.ru

For reference: Ovezov AM, Panteleeva MV, Knyazev AV, et al. Cognitive dysfunction and general anesthesia: from pathogenesis to prevention and correction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(3):101–105.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-101-105>

Нарушение когнитивных функций после хирургических вмешательств, выполненных в условиях общей анестезии (послеоперационная когнитивная дисфункция, ПОКД) — известный и общепризнанный клинический фе-

номен. Первые свидетельства негативного влияния наркоза на когнитивный статус были получены еще в 1955 г., когда Р. Bedford в журнале *Lancet* опубликовал данные ретроспективного анализа 1193 пожилых пациентов, опериро-

ванных в условиях общей анестезии. Примерно у 10% пациентов в послеоперационном периоде отмечались когнитивные нарушения (КН) различной степени выраженности [1]. Хотя качество периоперационного ведения пациентов за последние десятилетия существенно улучшилось, ПОКД остается частой патологией, которая может приводить к стойкому когнитивному дефекту (особенно у пожилых пациентов), ухудшая качество жизни, увеличению сроков госпитализации, повышению риска других послеоперационных осложнений и даже смерти в отдаленном послеоперационном периоде [2]. Длительное время ПОКД является предметом бурных дебатов в научном сообществе, начиная вопросами диагностики, клинической феноменологии и заканчивая конкретными рекомендациями для специалистов и пациентов. Это обусловлено как растущим числом публикаций на эту тему, так и неожиданными результатами последних работ, указывающими, в частности, что хирургические вмешательства могут приводить к улучшению когнитивных функций у ряда пациентов; авторами даже предложен термин «послеоперационное когнитивное улучшение» [3, 4]. Учитывая, что число хирургических вмешательств во всем мире достигает 250 млн в год, оптимизация когнитивных функций в послеоперационном периоде, а также профилактика и лечение ПОКД являются актуальными мультидисциплинарными проблемами здравоохранения [4].

В настоящем обзоре проанализированы данные литературы последних лет, касающиеся патогенеза и феноменологии КН, а также возможных терапевтических стратегий профилактики и лечения ПОКД.

Принято считать, что ПОКД представляет собой синдром, клинически характеризующийся нарушением когнитивных функций (одной или нескольких), подтвержденным данными нейропсихологического тестирования, проведенного до и после операции [5, 6]. В отличие от делирия, имеющего четкую клиническую феноменологию и легко выявляемого с помощью оценочных шкал (например, CAM-ICU), ПОКД может быть диагностирована только при наличии результатов нейропсихологического тестирования и их сопоставлении с исходным уровнем, что достаточно редко наблюдается в рутинной практике. Отчасти поэтому ПОКД не представлена в текущей версии МКБ-10, а также в диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам пятого пересмотра (DSM-V). Для диагностики ПОКД обычно применяется батарея тестов с оценкой нескольких когнитивных доменов [7]. Рекомендуются использовать следующие тесты: тест Струпа, тест с построением маршрута А и В, тест на слухоречевое заучивание, заучивание последовательности цифр и др. Для скрининговой оценки когнитивной дисфункции подходят Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МОСА-тест) и краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), хотя последняя обладает гораздо меньшей чувствительностью при выявлении умеренных КН. Оценка когнитивных функций обычно проводится в конце 1-й недели после операции, когда нивелируется влияние собственно операции и раннего послеоперационного периода. Диагноз ПОКД устанавливают, если когнитивное снижение оказывается ниже порогового значения. Однако до настоящего времени у исследователей не было четкого понимания, каким должно быть это пороговое значение: в пределах

одного, полутора или двух стандартных отклонений [8]. На прошедшем недавно 16-м Всемирном конгрессе анестезиологов (28.08–02.09.2016) в докладе L. Evered (Австралия), посвященном номенклатуре ПОКД, было предложено считать правомерным снижение на $-1,96$ стандартного отклонения. К такому консенсусу пришли участники возглавляемой докладчиком Международной рабочей группы по номенклатуре периоперационных когнитивных расстройств (International Working Party for Nomenclature of Perioperative Cognitive Disorders). Однако до сих пор нет единого мнения относительно того, как классифицировать пациентов, если, например, отмечается ухудшение результата в одном когнитивном домене и одновременно определяется улучшение в других [9]. При этом не стоит забывать, что улучшение результатов при повторном тестировании может быть и следствием эффекта обучения – весьма распространенного явления при нейропсихологическом тестировании.

Результаты крупных исследований показали, что ПОКД чаще развивается при кардиохирургических вмешательствах, что связано с потенциально большим риском периоперационных осложнений [10, 11]. Такие факторы, как возраст (частота ПОКД значительно выше у лиц старше 60 лет), исходное нарушение когнитивных функций (наличие умеренных КН или деменции до операции), сопутствующие соматические заболевания, цереброваскулярные события в анамнезе, низкий образовательный уровень, увеличивают риск развития ПОКД и ее продолжительность в послеоперационном периоде [6]. В связи с этим большую актуальность приобретает не столько установление факта наличия КН после операции, сколько изучение их развития в средне- и долгосрочной перспективе. Возникает вопрос, является ли общая анестезия неким триггером, стимулирующим прогрессирование уже существующего когнитивного дефицита, или же сама по себе выступает фактором риска развития КН. К сожалению, на этот вопрос пока нет однозначного ответа. Так, в некоторых работах указывается на повышение риска развития деменции после операции в условиях общей анестезии у пациентов, исходно не имевших когнитивного дефицита [12, 13]; в то же время другими исследователями такая связь отрицается [14, 15]. Результаты недавно опубликованного популяционного исследования, в котором оценивали связь между развитием КН и общей анестезией, показали, что спустя 15 мес после операции у пациентов старше 40 лет, ранее не имевших КН, риск развития синдрома умеренных КН незначителен [16]. Авторы, однако, не исключают существование такой связи при проведении хирургических вмешательств в пожилом возрасте (особенно на сонных артериях), а также при наличии сопутствующих факторов риска развития сосудистых КН, таких как атеросклероз сонных артерий и артериальная гипертензия. Этот тезис согласуется с данными ранее проведенных зарубежных и отечественных исследований у этой категории пациентов [17–20].

Природа формирования ПОКД мультифакторна и представляет собой совокупность различных патофизиологических процессов без выделения какого-то одного ведущего механизма. Появляется все больше данных о важной роли нейровоспаления как универсального механизма, лежащего в основе многих заболеваний нервной системы, в частности болезни Альцгеймера [21, 22]. Наличие системного воспаления приводит к воспалительным реакциям в нервной системе; происходит активация микроглии, которая сопро-

вождается мощным иммунным ответом с высвобождением провоспалительных цитокинов, что в свою очередь способствует нарушению функционирования нейронов и развитию КН. Помимо этого, установлено, что общая анестезия вызывает повышение проницаемости мембран митохондрий, приводя к их дисфункции, нарушает кальциевый гомеостаз в нейронах, угнетает энергетические процессы, запуская в итоге процессы апоптотической гибели нейрона через активацию каспаз [23, 24]. Общие анестетики также влияют на центральную холинергическую передачу, угнетая работу последней посредством снижения высвобождения ацетилхолина и играя тем самым важную роль в формировании когнитивного дефицита [25]. Данные недавнего проведенного исследования показали, что повышенная плазменная концентрация копеппина — белка, высвобождаемого гипоталамусом вместе с вазопрессином, — ассоциировалась с повышенным риском развития как ПОКД, так и делирия [26].

До настоящего времени вопрос о возможностях предотвращения ПОКД остается дискуссионным, не существует общепринятой эффективной стратегии снижения частоты ее развития. Ряд предлагаемых экспертами методов, направленных на уменьшение риска развития КН, сводится, в частности, к улучшению операционных и анестезиологических техник с переходом на малоинвазивные вмешательства и использование общих анестетиков с коротким действием [6]. Однако учитывая мультифакторный генез ПОКД и участие в ее развитии таких механизмов, как нейровоспаление и апоптоз, представляется оправданным также использование агентов с нейропротекторными эффектами.

Данные литературы о профилактике либо медикаментозной коррекции послеоперационного когнитивного дефицита (фармакологическое прекондиционирование, вазоактивные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы ацетилхолинэстеразы) неоднородны и в большинстве своем носят пилотный характер. Так, в опубликованном обзоре результатов 24 рандомизированных клинических исследований, в которых изучали влияние различных фармакологических агентов (лидокаин, сульфат магнесии, эритропоэтин, аторвастатин, пирасетам, ривастигмин, 17 β -эстрадиол и др.), отмечено значительное методологическое несоответствие ряда исследований и как следствие — противоречивость полученных результатов [27]. В рандомизированном исследовании, посвященном применению донепезила у пациентов, имевших когнитивное снижение спустя год после кардиохирургических операций, показано, что препарат вызывал некоторое улучшение памяти, но не влиял на общий когнитивный индекс [28]. Отмечены положительные результаты применения селективного ингибитора обратного захвата серотонина циталопрама у пациентов с ПОКД [29], что согласуется с тезисом о мульти-modalности эффектов серотонина, в частности его роли в усилении механизмов нейропластичности [30]. Если рассматривать ПОКД как синдром, при котором в результате совокупного действия негативных пери- и предоперационных (например, наличие цереброваскулярной болезни или «немых» инфарктов) факторов развивается недостаточность механизмов нейропластичности, то перспективным видится использование фармакологических средств, не только оказывающих нейропротекторное действие, но и стимулирующих процессы нейропластичности.

Одним из таких препаратов, обладающим плеiotропным эффектом, является цитиколин (Цераксон®) — эндогенный мононуклеотид и важное промежуточное звено в синтезе фосфолипидов клеточных мембран. В ряде экспериментов показано, что цитиколин оказывал положительное влияние на выживаемость нейронов в условиях ишемии, нивелировал эффекты эксайтотоксичности. Помимо этого, препарат улучшает холинергическую передачу, обладает модулирующим эффектом на глутамат- и дофаминергические нейротрансмиттерные системы и способствует усилению процессов активации нейроглии, постипшемического нейрогенеза и нейропластичности. В многочисленных клинических исследованиях продемонстрирован терапевтический эффект цитиколина в остром и восстановительном периодах инсульта, что доказывает не только нейропротекторные, но и нейрорепараторные свойства препарата. Его положительное влияние продемонстрировано также при черепно-мозговой травме различной степени тяжести, а также у пожилых пациентов с КН сосудистого и нейродегенеративного генеза [31].

Особый интерес представляют работы, в которых цитиколин использовали для профилактики и лечения ПОКД. Так, М. Iacoboni и соавт. [32] показали, что внутривенное (в/в) введение цитиколина в дозе 2000 мг/сут в течение 2 нед до вмешательства и вплоть до 10-го дня после операции, затем продолженное в течение 15 дней каждого месяца в течение 6 мес в дозе 1000 мг/сут, эффективно уменьшало когнитивный дефицит у пациентов при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения. Причем терапевтический эффект был менее заметен в группе пациентов, получавшей цитиколин в меньшей дозе перорально, но по той же схеме.

М. Bricourt и соавт. [33] провели контролируемое исследование, в котором оценивали влияние препарата (500 мг в/в за день до операции, утром и вечером в день операции и в течение 5 дней после операции) на посленаркозное пробуждение, ориентацию и реакции, когнитивные функции и степень самообслуживания у 414 госпитализированных пациентов, которым предстояли кардиохирургические, нейрохирургические, ортопедические и другие вмешательства. Выяснилось, что при повторной оценке на 4-е сутки после операции в основной группе наблюдалось достоверное улучшение показателей когнитивных функций и навыков самообслуживания без какого-либо влияния на скорость посленаркозного пробуждения.

Интраоперационное применение цитиколина при вмешательствах на сонных артериях было изучено в рандомизированном исследовании А. Neidhardt и соавт. [34]. Показано, что в/в введение 1 г препарата интраоперационно до пережатия артерии и 1 г через 1 ч после операции улучшало неврологические исходы операции по сравнению с таковыми в группе пациентов без применения интраоперационной нейропротекции.

В проведенном нами пилотном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании также установлено, что интраоперационное применение цитиколина в виде внутривенной инфузии в дозе 1000 мг не влияло на потребность в общем анестетике, достоверно улучшало течение периода посленаркозной реабилитации (уменьшение времени до пробуждения, экстубации и ориентации пациента) и в 2,5 раза чаще предотвращало развитие когнитив-

ного дефицита в раннем послеоперационном периоде по сравнению с группой плацебо [35]. Учитывая полимодальный нейнротекторный и нейрорепаративный эффект цитиколина, представляется перспективным его дальнейшее использование как средства профилактики и коррекции ПОКД в раннем, а также позднем послеоперационном периодах.

Таким образом, ПОКД является одним из нежелательных феноменов, связанных с применением общей анесте-

зии. Актуальность проблемы профилактики и коррекции послеоперационных КН продиктована их высокой частотой, особенно у пожилых пациентов, и долгосрочными последствиями, ухудшающими качество жизни [36]. Неудачи ряда исследований, в которых изучали возможности предотвращения ПОКД, и отсутствие полного понимания природы и патогенеза этого расстройства диктуют необходимость дальнейшего изучения этих вопросов для создания эффективных терапевтических стратегий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955 Aug 6;269(6884):259-63.
2. Fontes MT, Swift RC, Phillips-Bute B, et al. Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. Predictors of cognitive recovery after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2013 Feb;116(2):435-42. doi: 10.1213/ANE.0b013e318273f37e. Epub 2013 Jan 9.
3. Alosco ML, Galio R, Spitznagel MB, et al. Cognitive function after bariatric surgery: evidence for improvement 3 years after surgery. *Am J Surg*. 2014 Jun;207(6):870-6. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.05.018. Epub 2013 Oct 10.
4. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008 Jul 12;372(9633):139-44. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60878-8. Epub 2008 Jun 24.
5. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001 Mar;45(3):275-89.
6. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Feb 21;111(8):119-25. doi: 10.3238/arztebl.2014.0119.
7. Avidan MS, Searleman AC, Storandt M, et al. Long-term cognitive decline in older subjects was not attributable to noncardiac surgery or major illness. *Anesthesiology*. 2009 Nov;111(5):964-70. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181bc9719.
8. Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Methodological issues of postoperative cognitive dysfunction research. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010 Jun;14(2):119-22. doi: 10.1177/1089253210371520.
9. Avidan MS, Xiong C, Evers AS. Postoperative cognitive decline: the unsubstantiated phenotype. *Anesthesiology*. 2010 Nov;113(5):1246-8; author reply 1248-50. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181f696f5.
10. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2001 Feb 8;344(6):395-402.
11. Blumenthal JA, Mahanna EP, Madden DJ, et al. Methodological issues in the assessment of neuropsychologic function after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1995 May; 59(5): 1345-50.
12. Chen PL, Yang CW, Tseng YK, et al. Risk of dementia after anaesthesia and surgery. *Br J Psychiatry*. 2014 Mar;204(3):188-93. doi: 10.1192/bjp.bp.112.119610. Epub 2013 Jul 25.
13. Chen CW, Lin CC, Chen KB, et al. Increased risk of dementia in people with previous exposure to general anesthesia: a nationwide population-based case-control study. *Alzheimers Dement*. 2014 Mar;10(2):196-204. doi: 10.1016/j.jalz.2013.05.1766. Epub 2013 Jul 27.
14. Avidan MS, Evers AS. Review of clinical evidence for persistent cognitive decline or incident dementia attributable to surgery or general anesthesia. *J Alzheimers Dis*. 2011;24(2):201-16. doi: 10.3233/JAD-2011-101680.
15. Steinmetz J, Siersma V, Kessing LV, Rasmussen LS; ISPOCD Group. Is postoperative cognitive dysfunction a risk factor for dementia? A cohort follow-up study. *Br J Anaesth*. 2013;110(1):i92-7. doi: 10.1093/bja/aes466.
16. Berger M, Burke J, Eckenhoof R, et al. Alzheimer's disease, anesthesia, and surgery: a clinically focused review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Dec;28(6):1609-23. doi: 10.1053/j.jvca.2014.04.014. Epub 2014 Sep 26.
17. Ito A, Goto T, Maekawa K, et al. Postoperative neurological complications and risk factors for pre-existing silent brain infarction in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Anesth*. 2012 Jun; 26(3):405-11. doi: 10.1007/s00540-012-1327-4. Epub 2012 Jan 26.
18. Hemmingsen R, Mejsholm B, Vorstrup S, et al. Carotid surgery, cognitive function, and cerebral blood flow in patients with transient ischemic attacks. *Ann Neurol*. 1986 Jul;20(1):13-9.
19. Rabbitt P, Donlan C, Watson P, et al. Unique and interactive effects of depression, age, socioeconomic advantage, and gender on cognitive performance of normal healthy older people. *Psychol Aging*. 1995 Sep; 10(3):307-13.
20. Евдокимова ТП, Лобова НМ, Гераскина ЛА и др. Когнитивные функции в отдаленные сроки реконструктивных операций на каротидных артериях. Неврология, нейропсихиатрия психосоматика. 2011;3(3):38-46. [Evdokimova TP, Lobova NM, Geraskina LA, et al. Cognitive functions in late periods after reconstructive operations on the carotid arteries. *Neurologiya, neiropsikhiatriya psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(3):38-46. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-165.
21. Terrando N, Eriksson LI, Ryu JK, et al. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol*. 2011 Dec;70(6):986-95. doi: 10.1002/ana.22664.
22. Tang JX, Baranov D, Hammond M, et al. Human Alzheimer and inflammation biomarkers after anesthesia and surgery. *Anesthesiology*. 2011 Oct;115(4):727-32. doi: 10.1097/ALN.0b013e31822e9306.
23. Vacas S, Degos V, Feng X, Maze M. The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline. *Br Med Bull*. 2013;106:161-78. doi: 10.1093/bmb/ldt006. Epub 2013 Apr 4.
24. Yin C, Gou LS, Liu Y, et al. Repeated administration of propofol upregulated the expression of c-Fos and cleaved-caspase-3 proteins in the developing mouse brain. *Indian J Pharmacol*. 2011 Nov;43(6):648-51. doi: 10.4103/0253-7613.89819.
25. Pratico C, Quattrone D, Lucanto T, et al. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Med Hypotheses*. 2005;65(5):972-82.
26. Dong S, Li CL, Liang WD, et al. Postoperative plasma copeptin levels independently predict delirium and cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Peptides*. 2014 Sep;59:70-4. doi: 10.1016/j.peptides.2014.06.016. Epub 2014 Jul 27.
27. Bilotta F, Gelb AW, Stazi E, et al. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth*. 2013 Jun;110 Suppl 1:i113-20. doi: 10.1093/bja/aet059. Epub 2013 Apr 5.
28. Doraiswamy PM, Babyak MA, Hennig T, et al. Donepezil for cognitive decline following coronary artery bypass surgery: a pilot randomized controlled trial. *Psychopharmacol Bull*. 2007; 40(2):54-62.
29. Yap KK, Joyner P. Post-operative cognitive dysfunction after knee arthroplasty: a diagnostic dilemma. *Oxf Med Case Reports*. 2014 Jun 27; 2014(3):60-2. doi: 10.1093/omcr/omu024. eCollection 2014.
30. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med*. 2009; 60:355-66. doi: 10.1146/annurev.med.60.042307.110802.
31. Secades JJ. Citalopram: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev Neurol*. 2011 Mar 14;52 Suppl 2:S1-S62.

32. Iacoboni M, Piero V, Auteri A, Lenzi GL. Protezione cerebrale in cardiocirurgia. *Recenti Progressi in Medicina*. 1991;82(11):573-76

33. Bricourt MO, Ghnassia MD, Legout-Montdargent V. Amelioration par la CDP-choline de la recuperation post-operatoire de sujets a risque cerebral. *Agressologie*. 1990;31(7):457-63.

34. Neidhardt A, Combe M, Combe O, Schipmann N. Protection cerebrale au cours du

geste chirurgical par la CDP choline. *Agressologie*. 1986 Jun;27(7):613-5.

35. Овезов АМ, Лобов МА, Надкина ЕД и др. Цитиколин в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013;7(2):27-34. [Ovezov AM, Lobov MA, Nad'kina ED, et al. Citicoline in the prevention of postoperative cognitive dysfunction during

total intravenous anesthesia. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii* 2013;7(2):27-34. (In Russ.)].

36. Berger M, Nadler JW, Browndyke J, et al. Postoperative cognitive dysfunction: minding the gaps in our knowledge of a common postoperative complication in the elderly. *Anesthesiol Clin*. 2015 Sep;33(3):517-50. doi: 10.1016/j.anclin.2015.05.008. Epub 2015 Jul 16.

Поступила 07.08.2016

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.

Юрий Иванович Кравцов (к 80-летию со дня рождения)

*Yuri Ivanovich Kravtsov
(on the occasion of his 80th birthday)*

12 сентября 2016 г. исполняется 80 лет Юрию Ивановичу Кравцову — заведующему кафедрой неврологии лечебного факультета им. В.П. Первушина Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера

Ю.И. Кравцов родился в 1936 г. в кишлаке Шайдан Ленинабадской области. С 1954 по 1960 г. учился на лечебном факультете Куйбышевского государственного медицинского института. После окончания учебы был направлен главным врачом в Старотимошинскую участковую больницу Барышского района Ульяновской области. С 1961 по 1964 г. избирался депутатом поселкового Совета п. Старо-Тимошина, с 1963 по 1964 г. — депутатом горсовета г. Барыш Ульяновской области. С 1964 по 1972 г. работал ординатором нейрохирургического отделения областной клинической больницы Куйбышева. В 1971 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Хирургическое лечение атетоза и хореоатетоза».

В 1972 г. Юрий Иванович становится ассистентом кафедры нервных болезней и нейрохирургии Куйбышевского государственного медицинского института. С 1981 г. — он доцент кафедры нервных болезней педиатри-



ческого факультета Пермского государственного медицинского института, исполняющий обязанности заведующего кафедрой, а с 1983 г. — заведующий кафедрой. В 1983 г. Ю.И. Кравцов защитил докторскую диссертацию на тему «Вегетативно-сосудистые нарушения при опухолях головного мозга». На должности заведующего кафедрой проявился организаторский талант Юрия Ивановича — под его руководством создан коллектив кафедры и клиники нервных болезней детского возраста.

В сферу научных интересов Ю.И. Кравцова входит широкий

спектр проблем диагностики и лечения неврологических заболеваний у детей: родовые поражения центральной и периферической нервной системы, черепно-мозговая травма, дегенеративные заболевания позвоночника, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения. Во многих работах Ю.И. Кравцова нашли отражение вопросы медицинской реабилитации с использованием методов мануальной, рефлекс- и физиотерапии.

Ю.И. Кравцов — автор более 450 научных трудов, в том числе 15 монографий, а также 17 патентов для врачей. Им получено 6 патентов на изобретение и 9 патентов на интеллектуальный продукт. Под руководством Ю.И. Кравцова защищено 27 кандидатских и 10 докторских диссертаций. Он является членом редколлегии «Русского журнала детской неврологии».

Ю.И. Кравцов — заслуженный деятель науки Российской Федерации, его деятельность отмечена рядом наград.

От имени медицинской общественности Пермского края поздравляем Юрия Ивановича Кравцова с юбилеем и желаем ему здоровья, успехов и творческого долголетия.

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.², Семенов В.А.³, Гришина Т.Р.²

¹ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия; ²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия; ³ФГБОУ ВО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России, Кемерово, Россия

¹141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, 9; ²153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; ³650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований этифоксина

Представлен систематический анализ экспериментальных и клинических исследований этифоксина. Анксиолитическое действие этифоксина осуществляется посредством, во-первых, модулирования активности ГАМК¹-рецепторов и, во-вторых, модуляции метаболизма нейростероидов (которые сами по себе характеризуются анксиолитическими и нейропротекторными свойствами). Проанализированы также результаты клинических исследований этифоксина. Установлено, что, помимо анксиолитического эффекта, частично сохраняющегося даже после отмены терапии, этифоксин характеризуется анальгетическими, нейротрофическими и нейропротекторными свойствами.

Ключевые слова: этифоксин; гамма-аминоуксусная кислота; нейростероиды; тревога; адаптация.

Контакты: Владимир Александрович Семенов; semenov_v_a.717@mail.ru

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Семенов ВА, Гришина ТР. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований этифоксина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):106-112.

Systematic analysis of basic and clinical studies of etifoxine

Torshin I.Yu.¹, Gromova O.A.², Semenov V.A.³, Grishina T.R.²

¹Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Russia; ²Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ³Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia

¹9, Institutsky Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700; ²8, Sheremetevsky Passage, Ivanovo 153000;

³22a, Voroshilov St., Kemerovo 650056

The paper presents a systematic analysis of experimental and clinical studies of etifoxine. The anxiolytic effect of etifoxine is due, firstly, to the modulation of GABA receptor activity and, secondly, to that of metabolism of neurosteroids that are themselves characterized by anxiolytic and neuroprotective properties. The results of clinical trials of etifoxine are also analyzed. In addition to its anxiolytic effect that partially persists even after treatment discontinuation, etifoxine is ascertained to be characterized by analgesic, neurotrophic and neuroprotective properties.

Keywords: etifoxine; gamma-amino butyric acid; neurosteroids; anxiety; adaptation.

Contact: Vladimir Aleksandrovich Semenov; semenov_v_a.717@mail.ru

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Semenov VA, Grishina TR. Systematic analysis of basic and clinical studies of etifoxine. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(3):106-112.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-106-112>

:Этифоксин используется как анксиолитическое средство при тревожных состояниях, страхе, внутреннем напряжении, депрессии. Этифоксин модулирует ГАМКергическую трансмиссию и не только превосходит большинство бензодиазепинов по степени ГАМКергического эффекта, но и характеризуется менее выраженным побочным действием.

Главное показание для назначения этифоксина — расстройства адаптации, сопровождающиеся тревогой [1]. Основными молекулярными механизмами его действия являются модуляция активности рецепторов ГАМК и биосинтеза нейростероидов. Взаимодействуя с субъединицами β_2 , β_3 рецептора ГАМК, этифоксин усиливает связывание молекулы ГАМК с одноименными рецепторами [2, 3]. Стимуляция этифоксином биосинтеза ней-

ростероидов, также модулирующих активность ГАМК-рецепторов [4], осуществляется за счет повышения экспрессии белка-транслокатора стероидов TSPO, что усиливает синтез прегненолона [5].

В экспериментальных исследованиях показаны и другие важные фармакологические эффекты этифоксина: он облегчает аллодинию [6], уменьшает отек мозга [7], тормозит развитие экспериментального аутоиммунного энцефалита [8] и предотвращает избыточную нервную возбудимость при алкогольной абстиненции [9]. Были установлены также нейротрофические эффекты молекулы: этифоксин способствует росту нейритов за счет увеличения экспрессии mPNC и белка фактора роста глии GDNF [10].

Этифоксин противопоказан в таких ситуациях, как шок, тяжелые нарушения функции печени, почек; при тяжелой дыхательной недостаточности. Как правило, средняя доза этифоксина составляет 150 мг/сут, его следует назна-

¹ГАМК — гамма-аминоуксусная кислота.

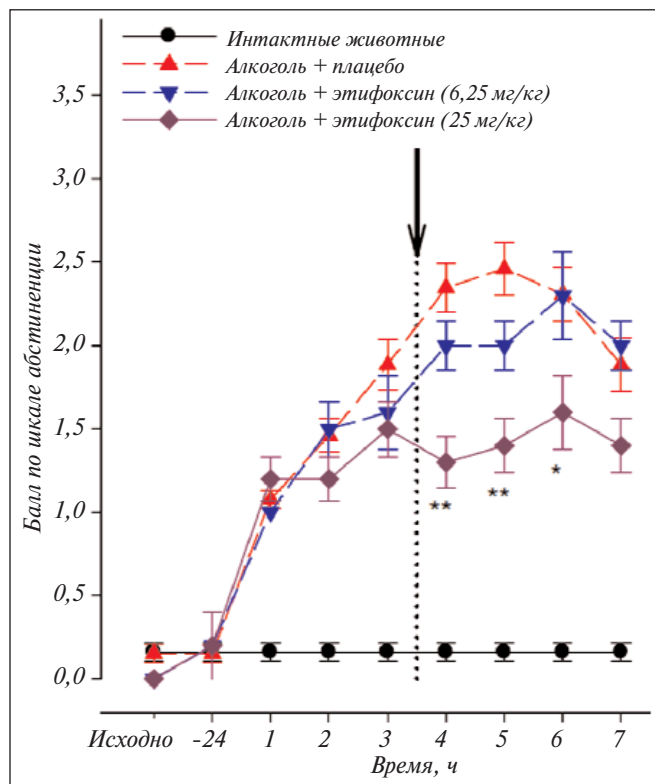


Рис. 1. Влияние этифоксина на средний балл по шкале абстиненции. Препарат вводили через 3 ч 30 мин после отмены этанола (стрелка). * $p=0,01$; ** $p=0,001$ при сравнении с плацебо

чать не более чем на 12 нед. Самым распространенным побочным эффектом препарата является сонливость на начальной стадии приема [3].

Отметим, что нежелательные эффекты у этифоксина гораздо менее выражены, чем у бензодиазепинов. Хемореактомное моделирование молекулы этифоксина показало, что ослабление нежелательных эффектов связано с меньшей по сравнению с бензодиазепинами степенью взаимодействия молекулы этифоксина с серотониновыми, ацетилхолиновыми, адренергическими и другими рецепторами нейромедиаторов [11]. При хемореактомном моделировании установлено, что этифоксин может оказывать также противовоспалительное (за счет антигистаминавого и анти-

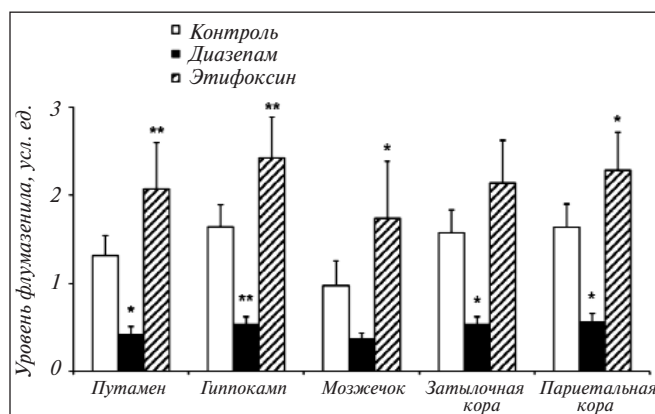


Рис. 2. Распределение [^{14}C] флумазенила по отделам головного мозга через 40–60 мин после инъекции. * $p<0,05$; ** $p<0,01$

лейкотриенового эффекта), гемодинамическое и противоопухолевое действие [11].

Результаты проведенного ранее хемореактомного анализа этифоксина подтверждают его известные фармакологические эффекты, которые систематизированы в настоящем аналитическом обзоре. Далее будут последовательно рассмотрены основы анксиолитического действия этифоксина (включая модуляцию активности ГАМК-рецепторов и нейростероидные эффекты), анальгетическое, нейротрофическое и нейропротекторное действие. Представлены результаты клинических исследований анксиолитических эффектов этифоксина.

Анксиолитическое действие

Анксиолитическое действие этифоксина осуществляется посредством двух фундаментальных молекулярно-физиологических механизмов. Во-первых, этифоксин повышает ГАМКергическую нейротрансмиссию в результате аллостерического взаимодействия с ГАМК-рецепторами [12]. Во-вторых, этифоксин активирует белок-транслокатор TSPO [13] (также известный как периферический рецептор бензодиазепинов, PBR), что приводит к интенсификации биосинтеза нейростероидов. Белок TSPO поддерживает транспорт холестерина в митохондрии для его трансформации в прегненолон и другие нейростероиды. Антагонисты белка TSPO частично подавляют влияние этифоксина на синтез нейростероидов и модуляцию ГАМКергической нейротрансмиссии [14].

В эксперименте на животных показано, что этифоксин снижает анксиогенные и судорожные проявления синдрома алкогольной абстиненции посредством модуляции ГАМК-рецепторов. В экспериментальном исследовании М. Verleye и соавт. [9] этанол составлял 3% от объема жидкой диеты в течение 8 сут, а затем 4% в течение 7 сут. В этих условиях ежедневное потребление этанола достигало 24–30 г/кг, а уровень этанола в крови — 0,5–2 г/л, что приводило к возникновению абстинентного синдрома при удалении алкоголя из диеты. Этифоксин (12,5–25 мг/кг) и препарат сравнения бензодиазепин (диазепам, 1–4 мг/кг) вводили внутривентриально через 3 ч 30 мин после моделирования синдрома абстиненции. Тяжесть проявлений абстиненции оценивали в баллах по специальной шкале, учитывающей наличие тремора, миоклонических рывков и клонического судорожного поведения. Этифоксин в дозе 12,5 и 25 мг/кг значительно снижал балл по шкале абстиненции по сравнению с группой плацебо (рис. 1).

Модуляция ГАМК-рецепторов

Этифоксин непосредственно регулирует связывание молекулы ГАМК одноименными рецепторами. Связывание этифоксина с ГАМК $_{\text{A}}$ -рецепторами оценивалось в эксперименте с использованием изотопного маркера [^{14}C] флумазенила после однократного внутривенного введения этифоксина и бензодиазепина (диазепам) [2]. Флумазенил связывается с рецепторами ГАМК $_{\text{A}}$ независимо от типа А-субъединицы (А $_1$, А $_2$, А $_3$ или А $_5$). Поэтому уменьшение связывания [^{14}C] флумазенила на 50% эквивалентно 50% занятости соответствующих сайтов в каждом из четырех подтипов ГАМК $_{\text{A}}$ -субъединицы.

Измерение уровня изотопной метки [^{14}C] флумазенила в головном мозге посредством позитронно-эмиссионной томографии показало, что этифоксин (25 мг/кг) увеличива-

ет связывание флумазенила ГАМК-рецепторами, а диазепам — уменьшает связывание флумазенила в разных отделах мозга (рис. 2) [2]. Предварительное введение разовой дозы диазепам снижало уровень и период полувыведения [^{14}C] флумазенила до 20 мин, а введение этифоксина повышало период полувыведения до 40 мин (тест Данна, $p < 0,05$).

Воздействие этифоксина на связывание ГАМК осуществляется посредством связывания этифоксина с аллостерическим сайтом ионотропных ГАМК $_{\text{A}}$ -рецепторов [15, 16]. В состав ГАМК $_{\text{A}}$ -рецептора, как правило, входят две субъединицы типа $\alpha_{1,2}$, субъединицы типа β_2 и одна субъединица типа γ_2 . ГАМК $_{\text{A}}$ -рецепторы содержат множественные сайты связывания для различных модуляторов, в том числе сайт связывания бензодиазепинов, расположенный на стыке α - и γ -субъединиц рецептора. Этифоксин непосредственно взаимодействует с β -субъединицами ГАМК $_{\text{A}}$ -рецепторов и модифицирует конформации сайтов связывания ГАМК (рис. 3) [17]. Этифоксин и нейростероиды связываются с различными сайтами ГАМК-рецепторов и оказывают аддитивное действие за счет повышения уровня ингибирующей ГАМКергической трансмиссии [18].

При хемореактомном моделировании было установлено, что этифоксин может воздействовать на функцию серотониновых (5-HT) рецепторов. Известно, что в отдельных участках ЦНС, ГАМК и серотонин секретируются совместно и действуют синергично [19]. В эксперименте установлено взаимодействие между активностью различных подтипов рецепторов 5-HT $_2$ и ГАМКергическими эффектами этифоксина на модели тревожности с помощью теста с четырьмя квадрантами (FPT-тест). Данный тест позволяет оценить действие анксиолитических средств с помощью измерения исследовательской активности при воздействии слабого электрического шока при переходах с квадранта на квадрант. Антагонист 5-HT $_2\text{A}$ -рецептора (SR46349B) блокировал активность этифоксина в дозах 40 и 50 мг/кг, в то время как антагонист 5-HT $_2\text{B}$ -рецептора (SB206553) и антагонист 5-HT $_2\text{C}$ -рецептора (RS10-2221) не влияли на эффекты этифоксина [19].

Модулирующие эффекты непосредственного воздействия этифоксина на ГАМК-рецепторы опосредованы β_2 - и β_3 -субъединицами ГАМК-рецепторов. Эксперименты *in vitro* с ГАМК-рецепторами в мембране показали, что хлоридный ток β -субъединиц ГАМК-рецепторов дозозависимо уменьшался только для β -субъединиц рецепторов: преимущественно для β_2 и β_3 и гораздо в меньшей степени для субъединиц типа β_1 [20].

Нейростероидные эффекты

Этифоксин потенцирует функционирование ГАМКА-рецепторов не только непосредственно, за счет взаимодействия с аллостерическими сайтами рецептора, но и косвенно, посредством модуляции биосинтеза нейростероидов. Оба эти механизма важны для осуществления эффектов этифоксина. Этифоксин активирует белок-транспортёр TSPO, который переносит холестерин внутрь митохондрий и играет ключевую роль в регуляции биосинтеза нейростероидов в ЦНС и периферической нервной системе [21]. Анксиолитическое действие этифоксина не может быть блокировано при использовании лишь специфических ингибиторов ГАМК-рецепторов или только специфических ингибиторов белка TSPO [12, 13, 22].

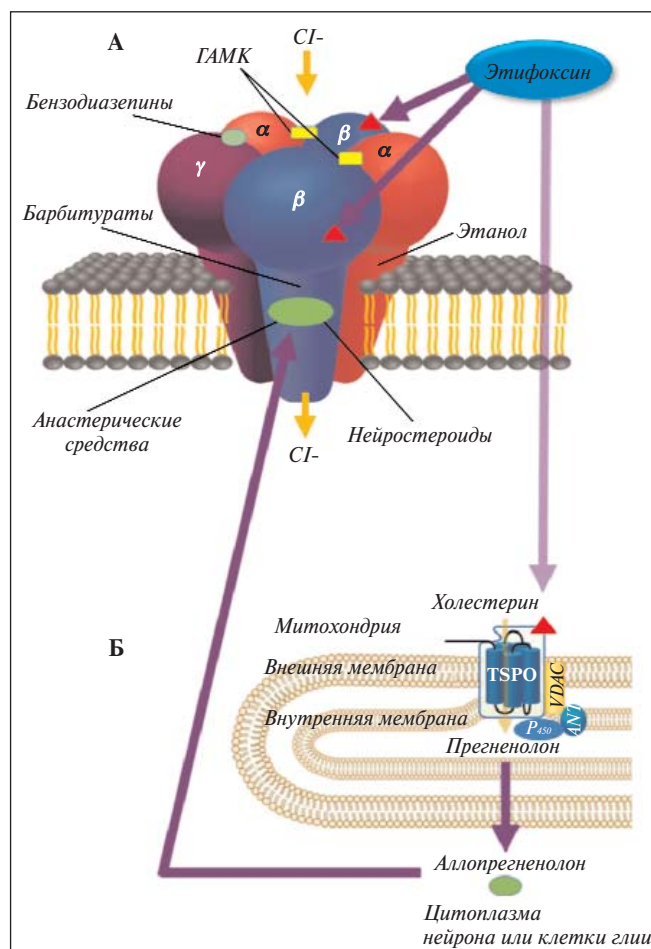


Рис. 3. Основные молекулярные механизмы анксиолитического эффекта этифоксина. А — непосредственное воздействие на рецептор ГАМК. Пять субъединиц формируют центральную хлорид-селективную пору рецептора. Рецептор имеет аллостерические сайты связывания для бензодиазепинов, барбитуратов, нейростероидов и этифоксина, которые модулируют открытие/закрытие поры для тока хлорид-анионов при воздействии ГАМК на рецептор. Этифоксин оказывает анксиолитическое действие посредством связывания с β_2 - и β_3 -субъединицами рецептора, не затрагивая сайты связывания бензодиазепинов. Б — косвенное воздействие на рецептор ГАМК за счет модуляции метаболизма нейростероидов. Этифоксин стимулирует биосинтез нейростероидов за счет связывания с белком TSPO наружной мембраны митохондрий. TSPO образует комплекс с потенциал-зависимым анионным каналом VDAC и аденин-нуклеотидным транспортером ANT. При этом активируются транспорт холестерина через внешнюю мембрану митохондрий и биотрансформации холестерина ферментом-цитохромом P450 (P450scc) в прегненолон и затем в аллопрегненолон — аллостерические модуляторы синаптических и внесинаптических рецепторов ГАМК

В эксперименте на животных внутрибрюшинное введение этифоксина приводило к значительному увеличению концентрации прегненолона, прогестерона, дигидро- и тетрагидропрогестерона [13]. Прегненолон и прогестерон, подобно этифоксину, способствуют восстановлению миели-

В эксперименте, ассоциированная с этифоксином потенциация ГАМК-рецепторов головного и спинного мозга облегчала протекание механической аллодинии. Воздействие этифоксина на поясничный отдел спинного мозга снижало возбудимость ноцицептивных нейронов [28]. Антиаллодинический эффект блокировался в моделях с делециями генов, участвующих в биосинтезе 3α -нейростероидов [6].

Анализ электрической активности отдельных нейронов из нервных волокон различных типов (А β , А δ , С) показал, что этифоксин увеличивает порог механической ноцицепции и снижает возбудимость нейронов после периферической ноцицептивной стимуляции. Эффекты наблюдались при концентрациях этифоксина более 5 мМ (рис. 6). Увеличение болевого порога при электрическом воздействии было особенно устойчивым при концентрациях этифоксина 30 мМ ($p < 0,01$) и 60 мМ ($p < 0,01$). Эффекты этифоксина блокировались ингибитором ГАМК-рецепторов бикикуллином.

На модели артрита этифоксин вызывает аналгезию за счет активирования синтеза аллопрегненолона [29], ингибирования ГАМКергических сигналов в спинном мозге и устранения нарушений глицинергической передачи сигнала простагландина Е₂. Этифоксин-индуцированная аналгезия сопровождалась снижением активации микроглии и уровня провоспалительных медиаторов [30].

Этифоксин эффективен для устранения невропатической боли, вызванной химиотерапией винкристином: отмечено значительное ослабление болевой чувствительности при механическом воздействии под влиянием этифоксина [31], что также опосредуется нейростероидами [32].

Интересно, что этифоксин потенцирует действие противосудорожных препаратов. В эксперименте установлена потенциация противосудорожных препаратов на фоне приема этифоксина (50 мг/кг): добавление этифоксина к терапии усиливало противосудорожное действие клобазама на 410%, а вальпроевой кислоты — на 20–80% [33]. С точки зрения защитного индекса (отношение значения ED₅₀ в тесте на вращающейся платформе к значению ED₅₀ в тесте на судороги) и терапевтического индекса (отношение LD₅₀ к ED₅₀ в тесте на судороги) этифоксин был в среднем в 12–14 раз более эффективен, чем вальпроат [34].

Нейротрофические и нейропротекторные эффекты

Этифоксин стимулирует рост нейритов как *in vitro*, так и *in vivo*. Нейротрофическое и нейропротекторное действие этифоксина может быть опосредовано TSPO, поскольку эти эффекты имитируются селективными лигандами TSPO, но не селективными лигандами ГАМК-рецепторов [35].

В нейронах клеточной линии PC12 этифоксин дозозависимо увеличивал рост аксоноподобных структур. При этом экспрессия глиального нейротрофического фактора GDNF достигала максимума при концентрации этифоксина 20 мкМ (двукратное увеличение по сравнению с контролем, $p = 0,005$) [10]. Этифоксин поддерживал индуцированный GDNF рост нейритов, существенно увеличивая их длину через 10 дней после применения.

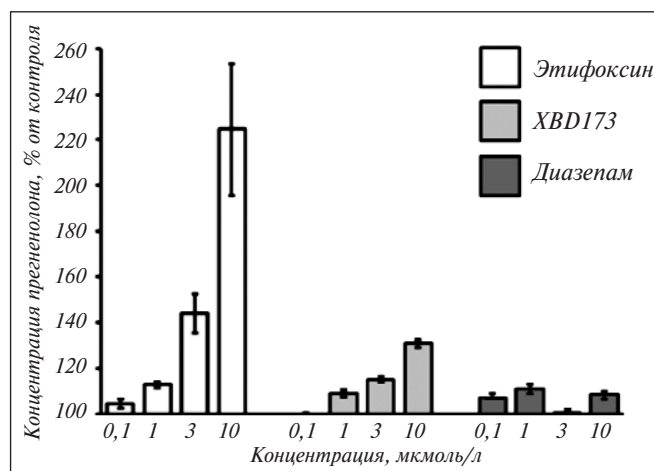


Рис. 5. Дозозависимое повышение синтеза нейростероидов при воздействии этифоксина, XBD173 (селективный агонист TSPO) или контрольной молекулы (диазепам) на глиальные клетки

Использование этифоксина дозозависимо повышало уровень экспрессии мРНК нейротрофического фактора GDNF. Например, при концентрации этифоксина 5 мкМ уровень мРНК GDNF увеличился в 1,5 раза ($p = 0,035$) по сравнению с плацебо (обработка физиологическим раствором).

В эксперименте этифоксин усиливал регенерацию периферических нервов на протяжении 10 мм после применения безклеточных нервных трансплантатов — безопасного и эффективного метода для восстановления нервов после повреждения протяженностью от 1 до 5 см. Безклеточные нервные аллотрансплантаты, полученные из нативных периферических нервов, сохраняют структуру и компоненты внеклеточного матрикса исходного нерва и практически не стимулируют иммунный ответ организма-хозяина. Кроме того, этифоксин стимулирует регенерацию миелина нервных волокон [10]. Анализ нейротрофических и нейропротекторных эффектов этифоксина является предметом отдельного исследования.

Анксиолитические эффекты: клинические исследования

Этифоксин был эффективен при лечении расстройства адаптации с тревожностью, диагностированного в соответствии с критериями DSM-IV ($n = 170$). Пациенты получали лечение этифоксином (150–200 мг/сут) или контрольным препаратом (буспирон, 15–20 мг/сут) в течение 4 нед. Общая оценка клинического состояния па-

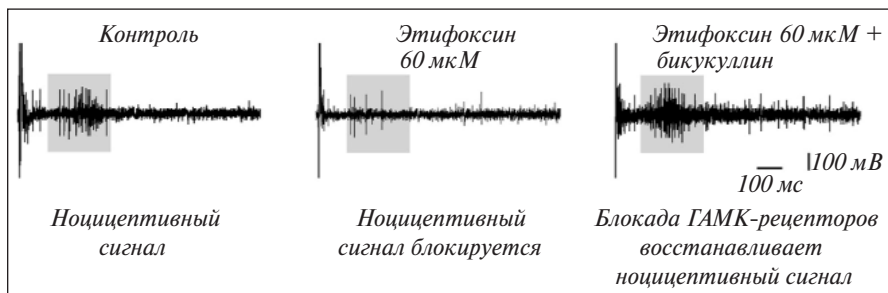


Рис. 6. Анализ записей электрической активности ГАМКергических нейронов в различных условиях

циентов и индекс эффективности значительно улучшились в группе этифоксина [36].

В рандомизированном исследовании этифоксин был столь же эффективен для лечения расстройства адаптации с тревожностью ($n=177$), как и препарат бензодиазепинового ряда (алпразолам). В течение 4 нед пациентам одной группы ($n=87$) назначали этифоксин (150 мг/сут), а другой ($n=90$) — алпразолам (1,5 мг/сут). Прием этифоксина и алпразолама сопровождался уменьшением балла по шкале Гамильтона для оценки тревоги (НАМ-А) [1]. После 1-й недели терапии балл по шкале НАМ-А снизился на $51\pm 22\%$ в группе этифоксина и на $58\pm 18\%$ в группе алпразолама ($p<0,05$ в пользу алпразолама). Тем не менее через 1 нед после прекращения лечения балл НАМ-А в группе этифоксина продолжал снижаться ($-0,6\pm 4,5$), в то время как в группе алпразолама он увеличился ($+2,2\pm 7,0$; $p=0,019$). Побочные эффекты (сонливость, седативный эффект, усталость, желудочно-кишечные симптомы) чаще встречались в группе алпразолама (42%), чем в группе этифоксина (15%; $p=0,002$).

Таким образом, после прекращения приема лекарств, баллы по соматическому разделу шкалы НАМ-А и суммарные баллы НАМ-А продолжали снижаться в группе этифоксина (35-й день), тогда как в группе алпразолама балл по НАМ-А повышался [1]. Одно из возможных объяснений этого — нормализация под влиянием этифоксина метаболизма нейростероидов, что приводит к сохранению эффекта препарата даже после отмены терапии.

В рандомизированном исследовании у пациентов с нарушениями адаптации с тревогой ($n=191$) сравнивали эффективность этифоксина в дозе 50 мг/сут и бензодиазепина лоразепама в дозе 0,5–1 мг/сут. Показано, что по анксиолитическому действию этифоксин не уступает лоразепаму (снижение балла по НАМ-А на 54% для этифоксина и на 52% для лоразепама). При этом процент пациентов без отклика на терапию (снижение балла по НАМ-А менее чем на 50%) был достоверно ниже при использовании этифоксина ($p=0,03$). Сравнение состояния пациентов по другим шкалам (шкале общей клинической оценки CGI, шкале соци-

альной адаптации SAS-SR, шкале Шихана) показало более выраженный эффект этифоксина ($p=0,03$). Кроме того, через 1 нед после прекращения терапии в группе этифоксина отмечено гораздо меньшее число пациентов с рецидивами тревожных состояний (8 пациентов в группе лоразепама и только 1 в группе этифоксина; $p=0,034$) [37].

К нежелательным эффектам этифоксина относятся сонливость, аллергические реакции кожи, острые реакции гиперчувствительности, гепатит, маточные кровотечения [38]. Дерматологические реакции, или острые реакции гиперчувствительности, являются наиболее частыми (59% всех побочных реакций) и проявляются кожными высыпаниями. В то же время этифоксин не вызывает амнезии и столь выраженного седативного эффекта, как бензодиазепины (лоразепам) [39]. Кроме того, этифоксин не взаимодействует с кортикотропин-релизинг-факторами, тем самым минимально вмешиваясь в метаболизм глюкокортикоидов [40].

Препарат лишен характерных для бензодиазепинов побочных эффектов. Например, в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании однократной дозы этифоксина (50 и 100 мг) у здоровых испытуемых ($n=48$) препарат не вызывал амнезии и седации, которые наблюдались при приеме лоразепама в дозе 2 мг. Показатели психомоторной реакции (время реакции) и памяти (тесты по списку слов) были значительно нарушены при использовании лоразепама, но не этифоксина [39].

Заключение

Выраженное анксиолитическое действие этифоксина (стрезам) и значительно более «мягкий» (по сравнению с бензодиазепинами) профиль побочных эффектов обусловлен высокоспецифическим модулированием активности ГАМК-рецепторов. Стимулирование этифоксином метаболизма нейростероидов посредством активации белка-транспортера TSPO является важным механизмом осуществления его анксиолитического, анальгетического и нейротрофического действия.

ЛИТЕРАТУРА

- Stein D. 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.
- Bouillot C, Bonnefoi F, Liger F, Zimmer L. A microPET comparison of the effects of etifoxine and diazepam on [(11)C]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.
- Choi Y, Kim K. 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.
- do Rego JL, Vaudry D, Vaudry H. The non-benzodiazepine anxiolytic drug etifoxine causes a rapid, receptor-independent stimulation of neurosteroid biosynthesis. *PLoS One*. 2015 Mar 18;10(3):e0120473. doi: 10.1371/journal.pone.0120473. eCollection 2015.
- Wolf L, Bauer A, Melchner D, et al. Enhancing neurosteroid synthesis-relationship to the pharmacology of translocator protein (18 kDa) (TSPO) ligands and benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry*. 2015 Mar;48(2):72–7. doi: 10.1055/s-0034-1398507. Epub 2015 Feb 5.
- Zeitler A, Kamoun N, Goyon S, et al. Favouring inhibitory synaptic drive mediated by GABAA 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.
- Girard P, Pansart Y, Gillardin J. 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.
- 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 Sep;108:229–37. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.03.053. Epub 2016 Mar 30.
- Verleye M, Heulard I, Gillardin J. The anxiolytic etifoxine protects against convulsant and anxiogenic aspects of the alcohol withdrawal syndrome in mice. *Alcohol*. 2009 May;43(3):197–206. doi: 10.1016/j.alcohol.2009.02.003.
- Dai T, Zhou X, Li Y, et al. Etifoxine promotes glia-derived neurite outgrowth in vitro and in vivo. *J Reconstr Microsurg*. 2014 Jul;30(6):381–8. doi: 10.1055/s-0034-1381751. Epub 2014 Jun 23.
- Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Эффекты этифоксина (хемореактомное моделирование). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):44–49. [Torshin I.Y., Gromova O.A., Fedotova L.E., Gromov A.N. Effects of etifoxine: Chemoreactome simulation. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):44–49. (In Russ.)].

- doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-44-4912.
12. Schlichter R, Rybalchenko V, Poisbeau P, et al. Modulation of GABAergic synaptic transmission by the non-benzodiazepine anxiolytic etifoxine. *Neuropharmacology*. 2000 Jul 10;39(9):1523-35.
 13. Verleye M, Akwa Y, Liere P, et al. The anxiolytic etifoxine activates the peripheral benzodiazepine receptor and increases the neurosteroid levels in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005 Dec;82(4):712-20. Epub 2006 Jan 4.
 14. Girard C, Liu S, Cadepond F, et al. Etifoxine improves peripheral nerve regeneration and functional recovery. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Dec 23;105(51):20505-10. doi: 10.1073/pnas.0811201106. Epub 2008 Dec 15.
 15. Nothdurfter C, Rammes G, Baghai T, et al. Translocator protein (18 kDa) as a target for novel anxiolytics with a favourable side-effect profile. *J Neuroendocrinol*. 2012 Jan;24(1):82-92. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02166.x.
 16. Ugale R, Sharma A, Kokare D, et al. Neurosteroid allopregnanolone mediates anxiolytic effect of etifoxine in rats. *Brain Res*. 2007 Dec 12;1184:193-201. Epub 2007 Sep 25.
 17. Verleye M, Pansart Y, Gillardin J. Effects of etifoxine on ligand binding to GABA(A) receptors in rodents. *Neurosci Res*. 2002 Oct;44(2):167-72.
 18. Verleye M, Schlichter R, Neliat G, et al. Functional modulation of gamma-aminobutyric acid(A) receptors by etifoxine and allopregnanolone in rodents. *Neurosci Lett*. 2001 Apr 6;301(3):191-4.
 19. Bourin M, Hascoet M. Implication of 5-HT2 receptor subtypes in the mechanism of action of the GABAergic compound etifoxine in the four-plate test in Swiss mice. *Behav Brain Res*. 2010 Apr 2;208(2):352-8. doi: 10.1016/j.bbr.2009.11.046. Epub 2009 Dec 17.
 20. Verleye M, Dumas S, Heulard I, et al. Differential effects of etifoxine on anxiety-like behaviour and convulsions in BALB/cByJ and C57BL/6J mice: any relation to overexpression of central GABAA receptor beta2 subunits? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Jun;21(6):457-70. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.09.008. Epub 2010 Oct 12.
 21. Papadopoulos V, Amri H, Li H, et al. Structure, function and regulation of the mitochondrial peripheral-type benzodiazepine receptor. *Therapie*. 2001 Sep-Oct;56(5):549-56.
 22. Verleye M, Schlichter R, Gillardin J. Interactions of etifoxine with the chloride channel coupled to the GABA(A) receptor complex. *Neuroreport*. 1999 Oct 19;10(15):3207-10.
 23. Schumacher M, Guennoun R, Mercier G, et al. Progesterone synthesis and myelin formation in peripheral nerves. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001 Nov;37(1-3):343-59.
 24. Dubrovsky B. Neurosteroids, neuroactive steroids, and symptoms of affective disorders. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006 Aug;84(4):644-55. Epub 2006 Sep 7.
 25. Pinna G, Costa E, Guidotti A. Fluoxetine and norfluoxetine stereospecifically and selectively increase brain neurosteroid content at doses that are inactive on 5-HT reuptake. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Jun;186(3):362-72. Epub 2006 Jan 24.
 26. Belelli D, Casula A, Ling A, Lambert JJ. The influence of subunit composition on the interaction of neurosteroids with GABA(A) receptors. *Neuropharmacology*. 2002 Sep;43(4):651-61.
 27. Poisbeau P, Keller A, Aouad M, et al. Analgesic strategies aimed at stimulating the endogenous production of allopregnanolone. *Front Cell Neurosci*. 2014 Jun 17;8:174. doi: 10.3389/fncel.2014.00174. eCollection 2014.
 28. Juif P, Melchior M, Poisbeau P. Characterization of the fast GABAergic inhibitory action of etifoxine during spinal nociceptive processing in male rats. *Neuropharmacology*. 2015 Apr;91:117-22. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.12.022. Epub 2014 Dec 26.
 29. Aouad M., Petit-Demouliere N., Goumon Y., Poisbeau P. Etifoxine stimulates allopregnanolone synthesis in the spinal cord to produce analgesia in experimental mononeuropathy. *Eur J Pain*. 2014;18(2):258-68. doi: 10.1016/j.eurj.2014.02.022.
 30. Aouad M, Zell V, Juif P, et al. Etifoxine analgesia in experimental monoarthritis: a combined action that protects spinal inhibition and limits central inflammatory processes. *Pain*. 2014 Feb;155(2):403-12. doi: 10.1016/j.pain.2013.11.003. Epub 2013 Nov 14.
 31. Zeilhofer H. Etifoxine (Stresam) for chemotherapy-induced pain? *Pain*. 2009 Dec 15;147(1-3):9-10. doi: 10.1016/j.pain.2009.09.021. Epub 2009 Oct 12.
 32. Aouad M, Charlet A, Rodeau J, Poisbeau P. Reduction and prevention of vincristine-induced neuropathic pain symptoms by the non-benzodiazepine anxiolytic etifoxine are mediated by 3alpha-reduced neurosteroids. *Pain*. 2009 Dec 15;147(1-3):54-9. doi: 10.1016/j.pain.2009.08.001. Epub 2009 Sep 27.
 33. Kruse H, Kuch H. Potentiation of clobazam's anticonvulsant activity by etifoxine, a non-benzodiazepine tranquilizer, in mice. Comparison studies with sodium valproate. *Arzneimittelforschung*. 1986 Sep;36(9):1320-2.
 34. Kruse H, Kuch H. Etifoxine: evaluation of its anticonvulsant profile in mice in comparison with sodium valproate, phenytoin and clobazam. *Arzneimittelforschung*. 1985;35(1):133-5.
 35. Girard C, Liu S, Adams D, et al. Axonal regeneration and neuroinflammation: roles for the translocator protein 18 kDa. *J Neuroendocrinol*. 2012 Jan;24(1):71-81. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02215.x.
 36. Servant D, Graziani P, Moyse D, Parquet P. Treatment of adjustment disorder with anxiety: efficacy and tolerance of etifoxine in a double-blind controlled study. *Encephale*. 1998 Nov-Dec;24(6):569-74.
 37. Nguyen N, Fakra E, Pradel V, et al. Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. *Hum Psychopharmacol*. 2006 Apr;21(3):139-49.
 38. Cottin J, Gouraud A, Jean-Pastor M, et al. Safety profile of etifoxine: A French pharmacovigilance survey. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016 Apr;30(2):147-52. doi: 10.1111/fcp.12169. Epub 2016 Jan 26.
 39. 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.
 40. Verleye M, Andre N, Gillardin J. Lack of interaction between etifoxine and CRF1 and CRF2 receptors in rodents. *Neurosci Res*. 2006 Sep;56(1):53-60.

Поступила 10.08.2016

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.