

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. Фоянкин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Ежи Майковски, президент Противозипелтической лиги Польши, руководитель Отдела эпилептологии, эпилепсии Диагностического и терапевтического центра (Варшава, Польша)
Д-р Эвжен Ружичка, 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 противозипелтической 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. Zulkova, 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. V.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 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, включен в реферативную базу Scopus

2017, том 9, №

1

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., перерегистрирован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.

Неврология, психиатрия, психосоматика. 2017;9(1):1–110.

Отпечатано в типографии «Логан».

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

Исайкин А.И., Иванова М.А.

Плечелопаточный периартроз	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

Данилов Д.С.

Сравнение эффективности серотонинергических антидепрессантов мультимодального рецепторного действия тразодона и вортиоксетина при лечении больных эндогенной депрессией (метаанализ двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований)	11
--	----

Лутохин Г.М., Гераскина Л.А., Фоякин А.В., Максимова М.Ю.

Влияние нарушений дыхания во сне на раннее функциональное восстановление при ишемическом инсульте	20
---	----

Мухина Т.С., Шарова Е.В., Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Смирнов А.С., Куликов М.А., Александрова Е.В., Челябинина М.В., Машеров Е.Л., Пронин И.Н.

Особенности нейронатомии активного движения руки у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (анализ данных функциональной магнитно-резонансной томографии)	27
--	----

Микадзе Ю.В., Богданова М.Д., Абузайд С.М., Шахнович А.Р., Лысенко Е.С.

Функциональная специализация полушарий для речевых и зрительно-перцептивных процессов по показателям изменения скорости кровотока при односторонних поражениях головного мозга	34
--	----

Доронин Б.М., Монгуш Х.Д.

Некоторые факторы риска инсульта у жителей Республики Тыва	39
--	----

Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Томилова И.К.

Тройственный синергизм этилметилгидроксипиридина сукцината, магния и витамина В ₆ : молекулярные механизмы	42
---	----

Соколова М.Г., Лобзин С.В., Литвиненко И.В., Резванцев М.В., Полякова Л.А.

Клинический и биохимический полиморфизм спинальной мышечной атрофии	50
---	----

Ласков В.Б., Логачева Е.А., Третьякова Е.Е., Гриднев М.А.

Клинико-эпидемиологические особенности больных рассеянным склерозом в Курской области	55
---	----

Калачева А.Г., Громова О.А., Гришина Т.Р., Богачева Т.Е., Демидов В.И., Торшин И.Ю., Томилова И.К.

Изучение эффектов магния оротата на модели первично-генерализованных судорог	61
--	----

Слизкова Ю.Б., Брюзгин В.А.

Коррекция расстройств сна у сотрудников МЧС: результаты применения мелатонина пролонгированного действия	67
--	----

Хатькова С.Е., Костенко Е.В., Похабов Д.В., Густов А.В., Калягин А.Н., Жукова Н.Г.

Оценка безопасности и эффективности российского препарата ботулотоксина А Релатокс® в сравнении с Ботоксом® при спастичности руки после ишемического инсульта (мультицентровое рандомизированное исследование)	71
--	----

Торшин И.Ю., Громова О.А., Майорова Л.А., Волков А.Ю.

О таргетных белках, участвующих в осуществлении нейропротекторных эффектов цитрата лития	78
--	----

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

Остроумова О.Д., Каравашкина Е.А.

Комплексная терапия когнитивных и эмоциональных нарушений у больных артериальной гипертензией	84
---	----

О Б З О Р Ы

Сосина В.Б., Захаров В.В., Строков И.А., Вахнина Н.В.

Когнитивные нарушения при сахарном диабете	90
--	----

Таппахов А.А., Попова Т.Е., Николаева Т.Я., Гурьева П.И., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Сапронова М.Р.

Генетическая основа болезни Паркинсона	96
--	----

Ахмадеева Г.Н., Магжанов Р.В., Таяпова Г.Н., Байтимеров А.Р.

Клинические особенности, диагностика и лечение когнитивных расстройств при болезни Паркинсона	101
---	-----

Антоненко Л.М., Парфенов В.А.

Лекарственная терапия периферического вестибулярного головокружения	106
---	-----

LECTURE

<i>Isaikin A.I., Ivanova M.A.</i>	
Scapulohumeral periarthritis	4

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

<i>Danilov D.S.</i>	
Comparison of the efficacy of the multimodal serotonergic antidepressants trazodone and vortioxetine in the treatment of patients with endogenous depression: A meta-analysis of double-blind randomized placebo-controlled trials	11
<i>Lotokhin G.M., Geraskina L.A., Fonyakin A.V., Maksimova M.Yu.</i>	
The impact of sleep-disordered breathing on early functional recovery in ischemic stroke	20
<i>Mukhina T.S., Sharova E.V., Boldyreva G.N., Zhavoronkova L.A., Smirnov A.S., Kulikov M.A., Aleksandrova E.V., Chelyapina M.V., Masherov E.L., Pronin I.N.</i>	
The neuroanatomy of active hand movement in patients with severe traumatic brain injury: Analysis of functional magnetic resonance imaging data	27
<i>Mikadze Yu.V., Bogdanova M.D., Abuzaid S.M., Shakhnovich A.R., Lysenko E.S.</i>	
Functional hemispheric specialization for verbal and visual perceptual processes in terms of blood flow velocity changes in unilateral brain lesions	34
<i>Doronin B.M., Mongush Kh.D.</i>	
Some risk factors of stroke in dwellers of the Republic of Tyva	39
<i>Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Grishina T.R., Tomilova I.K.</i>	
The triple synergy of ethylmethylhydroxypyridine succinate, magnesium, and vitamin B₆: Molecular mechanisms	42
<i>Sokolova M.G., Lobzin S.V., Litvinenko I.V., Rezyantsev M.V., Polyakova L.A.</i>	
Clinical and biochemical polymorphism of spinal muscular atrophy	50
<i>Laskov V.B., Logacheva E.A., Tretyakova E.E., Gridnev M.A.</i>	
Clinical and epidemiological features of patients with multiple sclerosis in the Kursk Region	55
<i>Kalacheva A.G., Gromova O.A., Grishina T.R., Bogacheva T.E., Demidov V.I., Torshin I.Yu., Tomilova I.K.</i>	
Investigation of the effects of magnesium orotate in a model of primary generalized seizures	61
<i>Slizkova Yu.B., Bryuzgin V.A.</i>	
Correction of sleep disorders in EMERCOM employees: The results of using long-acting melatonin	67
<i>Khatkova S.E., Kostenko E.V., Pokhabov D.V., Gustov A.V., Kalyagin A.N., Zhukova N.G.</i>	
Evaluation of the safety and efficacy of the Russian botulinum toxin-A relatox versus botox in treating arm and hand spasticity after ischemic stroke: A multicenter randomized trial	71
<i>Torshin I.Yu., Gromova O.A., Mayorova L.A., Volkov A.Yu.</i>	
Targeted proteins involved in the neuroprotective effects of lithium citrate	78

CLINICAL OBSERVATIONS

<i>Ostroumova O.D., Karavashkina E.A.</i>	
Combination therapy for cognitive and emotional impairments in patients with arterial hypertension	84

REVIEWS

<i>Sosina V.B., Zakharov V.V., Stokov I.A., Vakhnina N.V.</i>	
Cognitive impairment in diabetes mellitus	90
<i>Tappakhov A.A., Popova T.E., Nikolaeva T.Ya., Gurieva P.I., Shnaider N.A., Petrova M.M., Sapronova M.R.</i>	
The genetic basis of Parkinson's disease	96
<i>Akhmadeeva G.N., Magzhanov R.V., Tayupova G.N., Baitimerov A.R.</i>	
The clinical features, diagnosis, and treatment of cognitive impairments in Parkinson's disease	101
<i>Antonenko L.M., Parfenov V.A.</i>	
Drug therapy for peripheral vestibular vertigo	106

Исайкин А.И.^{1,2}, Иванова М.А.¹

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и ²Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожневникова ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
^{1,2}119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Плечелопаточный периартроз

Наиболее частой причиной боли в плечелопаточной области является периартроз плечевого сустава. Термин «плечелопаточный периартроз» объединяет поражения как мышц, так и собственно капсулы сустава. В повседневной клинической практике более обосновано разграничение периартикулярных поражений на патологию вращающей манжеты (*rotator cuff pathology*) и поражение собственно капсулы (*frozen shoulder*). Диагноз ставится на основании клинических данных. В подавляющем большинстве случаев эффективна консервативная терапия, по особым показаниям выполняют хирургическое вмешательство. Лучшие результаты дает комплексное лечение, включающее фармакотерапию (нестероидные противовоспалительные препараты, периартикулярное введение глюкокортикоидов и местных анестетиков) и немедикаментозные методы (мануальная терапия с высокоамплитудной мобилизацией сустава, постизометрическая релаксация, активная гимнастика).

Ключевые слова: плечелопаточный периартроз; синдром замороженного плеча; синдром вращательной манжеты плеча; субакромиальный импинджмент-синдром; лечение.

Контакты: Алексей Иванович Исайкин; alexisa68@mail.ru

Для ссылки: Исайкин АИ, Иванова МА. Плечелопаточный периартроз. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):4–10.

Scapulohumeral periarthritis

Isaikin A.I.^{1,2}, Ivanova M.A.¹

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery and ²A. Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
^{1,2}11, Rossolimo St., Moscow 119021

Periarthritis of the shoulder joint is the most common cause of humeroscapular pain. The term “scapulohumeral periarthritis” encompasses injuries of both the muscles and the joint capsule proper. It is more justified to differentiate periarticular lesions from rotator cuff pathology and injury of the capsule proper (frozen shoulder) in daily clinical practice. The diagnosis is generally based on clinical data. Medical therapy is effective in the vast majority of cases; surgery is performed as specially indicated. The best results are yielded by combination treatment for scapulohumeral periarthritis, which encompasses pharmacotherapy (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, periarticular injection of glucocorticoids and local anesthetics) and non-pharmacological therapies (manual therapy with high-amplitude joint mobilization, post-isometric relaxation, and active exercises).

Keywords: *scapulohumeral periarthritis; frozen shoulder; rotator cuff syndrome; subacromial impingement syndrome, treatment.*

Contact: *Aleksey Ivanovich Isaikin; alexisa68@mail.ru*

For reference: *Isaikin AI, Ivanova MA. Scapulohumeral periarthritis. Nеврологиya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(1):4–10.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-4-10>

Определение

Плечевой периартроз – группа разных по этиологии и клинической картине заболеваний околоуставного аппарата плечевого сустава, проявляющихся болью и ограничением подвижности в нем [1, 2].

Для обозначения этого состояния в литературе используют ряд терминов: «плечевой периартрит», «плечевая периартропатия», «синдром замороженного плеча» (СЗП) и другие, что вносит определенные сложности и отчасти объясняет большой разброс статистических данных.

Термин «плечелопаточный периартроз» наиболее часто употребляется в нашей стране для обозначения неспецифического поражения периартикулярных тканей. В МКБ-10 такой диагноз отсутствует; все периартикулярные поражения области плечевого сустава представлены в виде отдельных нозологических форм, в основном соответствующих классификации Т. Thornhill (1989): тендинит

мышц вращательной манжеты (с указанием конкретной мышцы); тендинит двуглавой мышцы плеча; кальцифицирующий тендинит; разрыв (частичный или полный) сухожилий мышц области плечевого сустава; адгезивный капсулит (АК).

Таким образом, термин «плечелопаточный периартроз» объединяет поражения как мышц, так и собственно капсулы сустава. По нашему мнению, в повседневной клинической практике более обосновано разграничивать периартикулярные поражения на патологию вращающей манжеты (куда входят первые четыре формы, по Т. Thornhill – *rotator cuff pathology*) и поражение собственно капсулы (АК – *frozen shoulder*). Это разграничение имеет значение в дебюте заболевания, так как длительно существующая патология вращательной манжеты приводит к изменениям капсулы, и наоборот, при АК в процесс вовлекаются периартикулярные мышцы и сухожилия.

Распространенность

Боль в плече отмечается у 7–26% населения; по данным скандинавского исследования, на таких пациентов приходится 18% оплачиваемых больничных листов [1]. Чаще всего боль в плечелопаточной области обусловлена плечевым периартрозом, доля которого в структуре причин боли в плече на специализированном приеме достигает 43% [3].

Факторы риска

Факторами риска периартикулярного поражения плечевого сустава могут быть прямая и непрямая травма, хроническая микротравматизация структур плечевого сустава. Обсуждается роль врожденных аномалий строения сустава и связочно-мышечного аппарата, таких как дисбаланс мышц вращательной манжеты плеча и нарушение центровки головки плечевой кости в суставе. В их патогенезе имеют значение как дегенеративно-дистрофические, так и воспалительные, метаболические, нейротрофические процессы и до конца не изученные иммунные механизмы. Плечелопаточный периартроз часто возникает после инсульта (на стороне гемипареза), инфаркта миокарда, поражения легких и плевры, патологии желчного пузыря и других заболеваний внутренних органов. Исследования последнего десятилетия показали значение психологических, социальных и экологических факторов в развитии и поддержании болевого синдрома плеча [1–5].

Однозначного мнения о влиянии патологии шейного отдела позвоночника на развитие плечелопаточного болевого синдрома нет. Рефлекторное напряжение мышц, участвующих в формировании вращательной манжеты плеча, может способствовать возникновению болевого синдрома и дисфункции плеча. Компрессия иннервирующих плечевой сустав вегетативных волокон при дискогенной радикулопатии гипотетически также может приводить к нарушению суставной трофики. Другими причинами боли и нарушений подвижности в плечевом суставе могут быть различные варианты поражения плечевого сплетения и отдельных сосудисто-нервных пучков (при туннельных синдромах), а также неопластические процессы [2, 4].

Клинические формы

Патология вращательной манжеты плеча (*rotator cuff pathology*) считается самой распространенной причиной боли и двигательных нарушений в плечевом суставе. Чаще страдают мужчины старше 40 лет, обычно в процесс вовлекается доминантная рука [2, 6]. В 1972 г. C.S. Neer был предложен термин «синдром столкновения плеча», или «синдром сдавления ротаторов плеча, субакромиальный синдром» («*impingement syndrome*», или «*subacromial impingement syndrome*»; M75.1 в МКБ-10), практически синонимичный патологии вращательной манжеты плеча.

Патогенез. Синдром развивается при поражении сухожилий и мышц в результате хронической микротравматизации или острой травмы преимущественно под коракромиальной аркой. Наиболее уязвимое место вращательной манжеты – сухожилие надостной мышцы, находящееся непосредственно под акромиальным отростком. Важную роль играет строение самого акромиона: форма заостренного крючка (3-й тип по L.U. Bigliani), а также отложение на его нижней поверхности солей кальция в виде шипов-остеофитов предрасполагают к травматизации сухожилий. Кроме то-

го, в развитие этого синдрома вносят вклад хронические воспалительные процессы и кальцификация сухожилий [6, 7].

C.S. Neer выделил три стадии процесса. **Стадия 1** – острое воспаление, отек (и возможное кровоизлияние) сухожилия мышц вращательной манжеты плеча. Возникает у пациентов до 25 лет и регрессирует при адекватной консервативной терапии. **Стадия 2** – утолщенное сухожилие создает повышенные условия для трения, в нем развиваются необратимые явления тендинита и фиброза. Отмечается в возрасте 25–45 лет. **Стадия 3** – фактически механическое разрушение сухожилий вращательной манжеты плеча. Наблюдаются уменьшение субакромиального пространства и остеофиты коракромиальной арки. Развивается у пациентов старше 40 лет [6, 7].

Клиническая картина. Для патологии вращательной манжеты плеча характерна разлитая тупая боль в верхненаружном отделе плеча, иногда с иррадиацией до уровня локтя. Боль, как правило, возникает после значительных или непривычных физических нагрузок, усиливается при подъеме руки вверх и заведении ее за спину. Многие пациенты отмечают, что боль мешает уснуть, особенно, если они лежат на стороне пораженного сустава. В более поздних стадиях боль усиливается, возможно появление тугоподвижности сустава. Характерно избирательное ограничение подвижности в пораженной мышце при сохранении (в ранних стадиях) объема пассивных движений.

Диагностика. Основу диагностики патологии вращательной манжеты плеча составляют клинические тесты. По данным систематического обзора J. Neerhans и соавт. [8], самыми информативными были признаны положительный тест болезненной дуги (Дауборна) и тест на сопротивление наружной ротации. Однако в Кохрановском обзоре указано, что невозможно определить преимущество тех или иных тестов для диагностики синдрома вращательной манжеты в связи с разнообразием их проведения и интерпретации в разных исследованиях [9].

В пробе Дауборна при дугообразном отведении и подъеме руки вверх во фронтальной плоскости возникает боль в пораженных структурах, которые защемляются между акромионом и большим бугорком плечевой кости. Появление боли при отведении руки на 60–120° указывает на повреждение сухожилия надостной мышцы и/или субакромиальной сумки, а при подъеме руки вверх на 160–180° – на патологию ключично-акромиального сустава. Большое значение для диагностики пораженной мышцы имеет воспроизведение типичного паттерна боли при пальпации места проекции поврежденных сухожилий [2]. Для поражения надостной мышцы и ее сухожилия характерна боль в среднем секторе верхней дуги плечевого сустава, а также боль при сопротивлении активному отведению плеча, но маятниковобразные движения плеча вперед и назад при этом остаются безболезненными.

При **субакромиальном бурсите** больные жалуются на боль при отведении и сгибании в плече в положении лежа на больной стороне. Боль может иррадиировать вниз по руке; иногда пациенты вспоминают о предшествующем перенапряжении, но чаще никакой явной причины выявить не удается. Объем движений в плечевом суставе может быть резко ограничен из-за боли. При пальпации переднебоковой поверхности сустава выявляется болезненность различной степени выраженности.

При *поражении подостной и малой круглой мышц* усиление боли в верхнем отделе плеча возникает при проведении пробы на сопротивление активной наружной ротации плеча; «бытовой эквивалент» этой пробы – затруднение причисывания головы.

Для *поражения подлопаточной мышцы* характерна боль при проведении пробы на сопротивление активной внутренней ротации, «бытовой эквивалент» пробы – затруднение доставания предметов из заднего кармана брюк, а также боль при попытке завести руку за спину.

При *тендините сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча* (бицепса) боль возникает в верхнепередних отделах плеча после (или на фоне) физических нагрузок, связанных с перенапряжением двуглавой мышцы. При пальпации определяется болезненность в межбугорковой борозде, отведение и ротация плеча, как правило, не нарушены. Для выявления поражения сухожилия бицепса проводят тест на сопротивление активной супинации кисти. Разрыв сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча характеризуется резкой болью, иногда хрустом в момент травмы, например, при подъеме тяжести или резком насильственном разгибании согнутой в локтевом суставе руки (у пожилых людей возможен бессимптомный дебют травмы). Сила руки при сгибании предплечья уменьшается, активное напряжение двуглавой мышцы плеча умеренно болезненно. Выявляются отсутствие тонуса и западение в верхней ее части, брюшко мышцы выбухает под кожей нижней трети плеча, сгибание и супинация предплечья ослаблены. Исследование нужно проводить при сравнении со здоровой конечностью.

Слабость и затруднение при поднятии руки вверх могут свидетельствовать о *разрыве сухожилий вращательной манжеты* – частом осложнении вывиха плеча. Как правило, повреждаются сухожилия всех трех мышц одновременно, но возможны и изолированные разрывы сухожилий надостной мышцы или только подостной и малой круглой мышц. На ранних этапах диагностика затруднена симптомами вывиха плеча и последующей гипсовой иммобилизацией. Обычно больные обращаются после продолжительного, но неэффективного реабилитационного лечения. Типичны жалобы на нарушение функции плечевого сустава, боль, утомляемость и ощущение дискомфорта в нем. При пальпации отмечается болезненность в области большого бугорка, характерны двигательные расстройства: не удается отведение плеча – при попытке выполнить это движение рука активно отводится от туловища на 20–30°, а затем подтягивается кверху вместе с надплечьем (симптом Леклерка); объем пассивных движений полный, но, если отвести плечо и не удерживать его, рука падает (симптом падающей руки). Кроме того, при пассивном отведении плеча, в момент прохождения горизонтального уровня, появляется симптом болезненного препятствия в результате уменьшения подакромиального пространства.

При *поражении ключично-акромиального сустава* максимальное отведение руки (более чем на 90°) ограничено из-за боли, определяется болезненность при пальпации в проекции ключично-акромиального сустава. Для диагностики широко применяется проба Дауборна.

Из параклинических исследований методом выбора является УЗИ мышц (при сохранении симптомов свыше 6 нед) как достаточно информативный, безопасный и недорогой метод, основная задача которого – исключение разрыва мышц вращательной манжеты плеча. Магнитно-резонансная томография (МРТ) показана при необходимости хирургического вмешательства [10]. Среди дополнительных методов исследования традиционно применяется рентгенография плечевых суставов, в первую очередь для исключения серьезной патологии – переломов, вывихов, опухолевых поражений, кровоизлияния в сустав и др. УЗИ представляется оправданным и экономически эффективным методом оценки патологии вращательной манжеты плеча с возможностью визуализации как статических показателей, так и состояния мышц при движениях. В сложных случаях возможно проведение МРТ сустава [6].

Прогноз. В 2014 г. вышло «Руководство по диагностике и лечению субакромиального болевого синдрома (синдрома вращательной манжеты)», подготовленное Нидерландской ортопедической ассоциацией [10]. В основу руководства положен мультидисциплинарный подход. Отмечается, что длительность симптомов свыше 3 мес ассоциирована с плохим прогнозом. Прогноз ухудшается и при наличии высокоинтенсивной боли в дебюте заболевания, возрасте пациента 45–55 лет, 2-м и 3-м типах формы акромиона по L.U. Bigliani. Негативные психосоциальные факторы способствуют хронизации процесса. Для предотвращения возникновения поражений вращательной манжеты плеча или их обострения рекомендуется избегать повторяющихся нагрузок на мышцы плечевого пояса, избыточного напряжения мышц рук, вибрации, соблюдать принципы эргономики при работе. Раннее возвращение к труду улучшает прогноз заболевания.

Адгезивный капсулит (синонимы – ретрактивный капсулит, СЗП) – хроническое фиброзное воспаление капсулы плечевого сустава, характеризующееся значительным ограничением активных и пассивных движений. Распространенность АК в популяции составляет 2–5% [11,12], у пациентов с сахарным диабетом – 11–36% [13]. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–60 лет, несколько чаще АК возникает у женщин и лиц, занятых ручным трудом [14]. Локализация поражения односторонняя, редко – двусторонняя.

J.D. Zuckerman и A. Rokito [15] предложили подразделять АК на первичный и вторичный, а вторичный АК в свою очередь – на внутренний, внешний и связанный с системным заболеванием, что важно для дифференцированного лечения. *Первичный (идиопатический)* АК характеризуется постепенным болезненным ограничением объема активных и пассивных движений на фоне фиброзного воспаления капсулы сустава в отсутствие явных провоцирующих факторов. *Вторичный* АК возникает на фоне процессов, вызывающих ограничение подвижности плечевого сустава. *Внутренний* АК развивается при патологии вращательной манжеты плеча, *внешний* – после травм, артрита или хирургических вмешательств на плече. АК, *связанный с системным заболеванием*, часто появляется на фоне эндокринных заболеваний (сахарный диабет, гипо- или гипертиреоз) [16].

Патогенез. В основе СЗП лежит воспалительная контрактура сустава. При артроскопии наблюдаются воспаление синовиальной оболочки и утолщение суставной капсулы, причины развития которых неясны. Установлено повышение уровня фактора некроза опухоли α , интерлейкина 1 и 6 в синовиальной оболочке. При иммуногистохимическом исследовании в капсуле обнаружены отложения коллагена 3-го типа, повышенное содержание трансформирующего фактора роста, тромбоцитарного фактора роста, фиброзный процесс в капсуле сустава, что увеличивает ее жесткость [17, 18]. Вы-

явлено повышение фибробластической пролиферации связок. Эти изменения сходны с таковыми при контактуре Дюпюитрена: обнаружены неоангиогенез и нейрогенез в субсиновиальном слое [19]. По данным МРТ, имеется утолщение суставной капсулы, особенно в подмышечной области, коракоплечевой связке [20]. К. Tamai и соавт. [21] выявили накопление гадолиния в синовиальной оболочке плечевого сустава у пациентов с СЗП, что, по мнению авторов, является результатом воспаления и неоангиогенеза. Под влиянием внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов (ГК) накопление гадолиния уменьшается. У пациентов с большой продолжительностью болезни по данным рентгенографии часто наблюдается атрофия головки плечевой кости. Снижение минеральной плотности кости выявляется уже через 2 мес после развития симптомов, однако при улучшении клинической симптоматики этот показатель возвращается к норме.

Выделяют четыре стадии АК [9, 22]. *Стадия 1* – первые 3 мес: боль и уменьшение амплитуды активных и пассивных движений. Морфологически определяется диффузный гипертрофический синовит. *Стадия 2* («замораживание») – с 3-го по 9-й месяц: резкое ограничение подвижности сустава, боль в покое. При артроскопии и биопсии выявляется гипертрофический синовит с формированием рубцовых изменений и фибрирования капсулы. *Стадия 3* – с 9-го по 15-й месяц: ограничение движений преобладает над болевым синдромом, который отмечается при попытке форсированного движения. При морфологическом исследовании обнаруживаются фиброзные изменения синовиальной оболочки, плотная коллагеновая ткань с тонким слоем гипертрофированной и гипертрофизированной синовиальной оболочки. *Стадия 4* (15–24 мес): регресс боли и постепенное восстановление объема движений.

Диагноз. Основой диагностики АК служат клинические данные. Типично постепенное начало с усилением боли и ограничением подвижности в плечевом суставе. Боль ноющая, постоянная, усиливается в положении лежа на пораженной стороне, характерна утренняя скованность. Боль усиливается также при наружной ротации, отведении руки, заведении ее за спину. Плечо на пораженной стороне приподнято, иногда наблюдается диффузная припухлость вокруг сустава, создается впечатление укорочения всех мышц плечевого пояса, в дальнейшем выявляются атрофия мышц плечевого пояса и их повышенная утомляемость. Важным признаком, позволяющим судить о вовлечении в патологический процесс капсулы сустава, является соотношение объема активных и пассивных движений: при поражении капсулы одинаково ограничены и те, и другие. В то же время больший объем пассивных движений по сравнению с объемом активных движений свидетельствует о поражении сухожилий вращательной манжеты или двуглавой мышцы плеча. При наклоне вперед объем движения в плечевом суставе не увеличивается. Отведение руки осуществляется не в плечевом суставе, а за счет лопаточно-реберного соединения – при попытке отведения руки более чем на 60° начинается ротация лопатки [4, 5, 23].

Методы дополнительной диагностики используются в основном для исключения серьезной патологии сустава. При рентгенологическом исследовании плеча не выявляются специфических изменений, но оно имеет большое значение для исключения других серьезных причин боли в плече, сопровождающихся резким ограничением подвижности (каль-

цифицирующий тендинит, артрит, травма, асептический некроз головки плечевой кости и др.). МРТ и МР-артрография носят вспомогательный характер для диагностики АК, могут выявляться утолщение коракобрахиальной связки и суставной капсулы, облитерация аксиллярного кармана, уменьшение количества жира под клювовидным отростком [22, 23].

Прогноз. В проспективном исследовании показано, что в течение 10 лет только у 39% пациентов наблюдалось полное восстановление, у 54% имелись клинические признаки без функциональных ограничений и 7% были инвалидизированы [24]. В другом исследовании установлено, что у 50% пациентов появлялись боль и скованность движений в среднем через 7 лет после начала заболевания [25].

Лечение

Консервативная терапия синдрома вращающей манжеты плеча эффективна в 70–90% случаев. Рекомендованы ограничение нагрузки на сустав в острый период с постепенной реабилитацией, назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), проведение блокад с ГК и местными анестетиками, различные виды физиотерапии, включая постизометрическую релаксацию и мануальную терапию [7]. Лечение может занять от нескольких недель до нескольких месяцев и, если заболевание не запущено, то этих методов, как правило, бывает достаточно [6, 26].

В «Руководстве по диагностике и лечению субакромиального болевого синдрома (синдрома вращательной манжеты)» (2014) подчеркивается, что предпочтительно не хирургическое лечение, а назначение НПВП в первые 2 нед заболевания, низкоинтенсивные (в границах болевого диапазона) и частые домашние занятия физкультурой [10]. Показано лечение миофасциального синдрома, в том числе с использованием массажа и растягивания мышц. При стойком болевом синдроме средством выбора считаются субакромиальные инъекции ГК, при этом не рекомендована длительная монотерапия ГК. Ударно-волновая терапия используется только при наличии кальцифицирующего тендинита, в остальных случаях ее эффект сравним с плацебо, ударно-волновая терапия не проводится в острую стадию болезни. Реабилитация в специализированных центрах может быть рекомендована при хроническом течении заболевания, резистентности к проводимой терапии и выраженном болевом синдроме. Хирургическое лечение может обсуждаться при неэффективности консервативной терапии и определяется размерами разрыва мышц и сухожилий, состоянием мышц, а также возрастом и уровнем активности пациента. При отсутствии разрыва мышц хирургическое лечение не более эффективно, чем консервативная терапия. Операции не рекомендованы при кальцифицирующем тендините. Не доказана эффективность таких физиотерапевтических методик, как ультразвуковое воздействие, электростимуляция, иглоукалывание. Не показаны ни иммобилизация, ни мануальная терапия [10].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании в параллельных группах изучали эффективность коксиба и напроксена у пациентов с острой болью в плече, обусловленной синдромом вращательной манжеты плеча. Основным показателем эффективности считалось уменьшение интенсивности боли в покое по визуальной аналоговой шкале через 7 и 14 дней после начала лечения. В исследовании участвовали 306 пациентов. Коксиб был эффективнее плацебо через 7 и 14 дней и несколько эффективнее напро-

ксена через 14 дней, отмечалась хорошая переносимость коксиба [27].

Метаанализ, проведенный В. Arroll и F. Goodyear-Smith [28], включал 7 исследований, в которых сравнивались эффективность и безопасность субакромиальных инъекций растворов ГК и плацебо, и 3 исследования, в которых сопоставлялись эффективность и безопасность субакромиального введения растворов ГК с применением НПВП при синдроме вращательной манжеты плеча. Авторы пришли к заключению об эффективности введения ГК при данной патологии, наблюдение в течение 9 мес показало большую их результативность в сравнении с НПВП и использованием высоких доз ГК.

В крупном систематическом обзоре (PRISMA) выполнен метаанализ 33 рандомизированных контролируемых исследований (n=2300), посвященных лечению импинджмент-синдрома. Комбинированное консервативное лечение, включавшее физические упражнения в сочетании с другими методами, более эффективно уменьшало болевой синдром и улучшало функциональный статус по сравнению с изолированным использованием этих методик. Лучшие результаты были получены при применении блокад в сочетании с физическими упражнениями. Гимнастика, кинезиотейпинг, иглоукалывание признаны эффективными для лечения пациентов на ранней стадии. Не рекомендовано использование низкоэнергетического лазера и блокад с НПВП. У пациентов с длительным течением заболевания и неэффективностью лечения возможно обсуждение хирургического вмешательства. Артроскопическая субакромиальная декомпрессия, в том числе в сочетании с радиочастотной и артроскопической бурсэктомией, была более эффективна, чем открытая субакромиальная декомпрессия (изолированная или в сочетании с инъекцией лейкоцитарного геля). К выбору хирургического вмешательства нужно подходить с большой осторожностью, поскольку аналогичные результаты могут быть достигнуты при использовании лечебной физкультуры [29].

НПВП традиционно назначают при АК, их эффективность у таких пациентов показана в систематическом обзоре D.A. Windt и соавт. [13]. НПВП используют на ранних стадиях заболевания, когда максимально выражен воспалительный компонент [30, 31]. В систематическом обзоре с метаанализом P. Jones и R. Lamdin [32] оценивали эффективность и безопасность коксибов в сравнении с другими ненаркотическими анальгетиками при острой боли, обусловленной поражением мягких тканей. В метаанализ было включено 3060 пациентов. Обезболивающий эффект коксибов оказался сравним с таковым трамадола, при этом коксибы характеризовались меньшим количеством побочных эффектов и более благоприятным профилем безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта по сравнению с неселективными НПВП.

Эторикоксиб (Аркоксиа®) является высокоселективным ингибитором циклооксигеназы (ЦОГ) 2, что обеспечивает меньший риск развития желудочно-кишечных осложнений. Клинические испытания показали, хорошую переносимость препарата, соответствующую таковой других групп высокоселективных ингибиторов ЦОГ2. Коксибы — препараты выбора у пациентов, имеющих риск развития яз-

венной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Эторикоксиб оказывает мощное обезболивающее действие в дозе 60–120 мг/сут, обезболивающий эффект наступает уже через 20 мин после приема препарата и сохраняется в течение 24 ч, что обеспечивает удобство применения — одна таблетка в сутки¹.

В рандомизированном сравнительном исследовании, проведенном S. Ohta и соавт. [33], у пациентов с СЗП оценивали эффективность применения коксиба и локсопрофена. Эффективность препаратов была сопоставима, при этом коксиб лучше подавлял ночную боль и таким образом улучшал качество сна.

В кохрановском обзоре отмечено, что применение оральных ГК обеспечивает быстрое уменьшение боли, улучшение функций сустава с увеличением объема движений, но эффект сохранялся менее 6 нед (уровень доказательности В) [34]. В качестве метода выбора применяется интра- или периартикулярное введение ГК. Выполнение блокад под ультразвуковым контролем несколько повышает точность введения, но не имеет дополнительных преимуществ в уменьшении боли, улучшении функций, увеличении диапазона движений или безопасности, при этом неоправданно повышается стоимость манипуляции [35].

R. Lara-de la Fuente [36] проанализирован 10-летний опыт применения пери- и интраартикулярных блокад бетаметазона (Дипроспан®) в ортопедической практике у 793 пациентов, в том числе с болью в плече. Отмечены высокая эффективность (в 92% случаев) и хорошая переносимость препарата, в 1 мл раствора которого содержится 2 мг бетаметазона динатрия фосфата и 5 мг бетаметазона дипропионата. Препарат оказывает противовоспалительное, иммуносупрессивное, противоаллергическое, десенсибилизирующее и противошоковое действие. Минералокортикоидное действие выражено очень слабо и не имеет клинического значения при применении препарата в терапевтических дозах. Бетаметазона динатрия фосфат обеспечивает быстрое наступление эффекта. Бетаметазона дипропионат обеспечивает пролонгирование действия, поэтому препарат можно вводить 1 раз в неделю и реже. Противопоказания и осложнения — стандартные для ГК.

В систематическом обзоре E. Maund и соавт. [37] изучали эффективность и стоимость различных вариантов лечения АК. Оценивали интенсивность боли, увеличение объема движений, функциональные нарушения, качество жизни, время восстановления, возвращение к работе и побочные эффекты. В исследовании невысокого качества были получены некоторые преимущества лазеротерапии в краткосрочной и среднесрочной перспективе по сравнению с группой без лечения. Отмечена эффективность блокад с ГК в проекцию сустава по сравнению с плацебо в краткосрочной перспективе. Сочетание ГК и физиотерапии эффективнее уменьшало боль, чем использование ГК и физиотерапии по отдельности.

Не выявлено преимуществ проводимой под наркозом мануальной терапии по сравнению с лечебной гимнастикой. В одном исследовании отмечена большая эффективность артрографического растяжения по сравнению с манипуляцией под наркозом в отношении уменьшения боли

¹В России эторикоксиб зарегистрирован при остеоартрозе, анкилозирующем спондилите, ревматоидном артрите, подагрическом артрите, а также для лечения боли после стоматологических операций.

и улучшения функции через 6 мес наблюдения. Сравнение артрографического растяжения с инъекциями ГК показало уменьшение степени инвалидизации при незначительных различиях по влиянию на боль и подвижность сустава. Доказательства экономической эффективности различных способов лечения были ограничены и не позволили сделать выводы о преимуществе того или иного метода [37].

Упражнения в болевом диапазоне, мобилизация (растяжение) сустава оказались высокоэффективными. Другие физиотерапевтические методы (массаж, фонофорез, электрофорез, ультразвук) не отличались значительной эффективностью [16].

В исследованиях невысокого качества показаны хорошие результаты лечения низкоэнергетическим лазером по сравнению с плацебо, в другом исследовании отмечено, что сочетание лазеротерапии и гимнастики эффективнее облегчает боль и улучшает функцию, чем изолированное применение гимнастики [38].

При неэффективности консервативной терапии широко используется мобилизация сустава с различными вариантами анестезии (местной или общей) [39–42]. Имеются противоречивые данные о применении этой методики. В рандомизированном контролируемом исследовании показано, что проведение мобилизации в сочетании с упражнениями на растяжение при АК эффективнее влияло на подвижность и функциональный статус, чем изолированное использование упражнений [43].

С.М. Farrell и соавт. [39] из клиники Мейо при длительном наблюдении (15 лет) пациентов с СЗП, которым назначали мануальную терапию под местной анестезией, отметили отличные результаты: увеличение объема движений и улучшение других функций.

М.Л. Page и соавт. [44] показали отсутствие преимуществ мануальной терапии или упражнений по сравнению с блокадой ГК при краткосрочном наблюдении. Имеются данные об осложнениях мануальной терапии в виде переломов, разрывов связок и капсулы сустава, гемартрозов, при этом самые плохие результаты и рецидивы наблюдались у пациентов с сахарным диабетом и посттравматическим АК [41, 45, 46].

Н. Sasanuma и соавт. [47] оценили клинические проявления и изменения при МРТ в области плечевого сустава до и после проведения мануальной терапии под местной анестезией у 30 пациентов с тяжелыми формами идиопатического СЗП. У всех больных было отмечено существенное улучшение: уменьшение болевого синдрома и восстановление объема движений и функции. По данным МРТ трещины капсулы были выявлены в 29 случаях, трещины губы – в 4 и изменения в головке плечевой кости – в 15.

При неэффективности консервативной терапии применяют хирургическое вмешательство на суставе артроскопическим или открытым способом с целью рассечения патологических сращений в суставе [16, 22]. Нет данных о большей эффективности различных вариантов операции, а также консервативной терапии [48]. Артроскопические операции показаны в случае полного разрыва манжеты ротаторов плеча или неэффективности консервативной терапии в течении 6 мес у молодых пациентов, особенно после травмы; вмешательство может быть проведено и в более ранние сроки [6]. В систематическом обзоре Н.С. Uppal и соавт. [49] показаны высокая эффективность, безопасность и быстрое улучшение при использовании методики артроскопического высвобождения (release) капсулы.

Собственный 20-летний опыт работы отделения боли Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова подтверждает, что при плечелопаточном периартрозе наиболее эффективной является комплексная терапия, включающая медикаментозные средства (НПВП, периартикулярное введение ГК, среди которых чаще используется Дипроспан®, и местные анестетики) и немедикаментозные методы (мануальная терапия с высокоамплитудной мобилизацией сустава, постизометрическая релаксация, активная гимнастика). При выборе НПВП у пациентов с повышенным риском желудочно-кишечных осложнений следует использовать высокоселективные ингибиторы ЦОГ2. Кроме того, при терапии хронического болевого синдрома большое значение имеют кратность приема препарата (например, один раз в день) и скорость наступления противовоспалительного и обезболивающего эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

- Roe Y, Soberg HL, Bautz-Holter E, Ostensjo S. A systematic review of measures of shoulder pain and functioning using the International classification of functioning, disability and health (ICF). *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Feb 28;14:73. doi: 10.1186/1471-2474-14-73.
- Никифоров АС, Мендель ОИ. Плечелопаточный болевой синдром: современные подходы к диагностике и лечению. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(12):1700-4. [Nikiforov AS, Mendel' OI. Humeroscapular pain syndrome: current approaches to diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;16(12):1700-4. (In Russ.)].
- Singh S, Gill S, Mohammad F, et al. Prevalence of shoulder disorders in tertiary care centre. *Int J Res Med Sci*. 2015;(3):917-20.
- Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: Геотар-Медиа; 2010. С. 161-3. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Back pain]. Moscow: Geotar-Media; 2010. P. 161-3.]
- Солоха ОА, Яхно НН. Диагностика и лечение плечелопаточной периартропатии. *Неврологический журнал*. 2006;(1):26-31. [Solokha OA, Yakhno NN. Diagnosis and treatment of glenohumeral peri arthropathy. *Neurologicheskii zhurnal*. 2006;(1):26-31. (In Russ.)].
- Khan Y, Nagy MT, Malal J, Waseem M. The painful shoulder: shoulder impingement syndrome. *Open Orthop J*. 2013 Sep 6;7:347-51. doi: 10.2174/1874325001307010347. eCollection 2013.
- Gebremariam L, Hay EM, van der Sande R, et al. Subacromial impingement syndrome – effectiveness of physiotherapy and manual therapy. *Br J Sports Med*. 2014 Aug;48(16):1202-8. doi: 10.1136/bjsports-2012-091802. Epub 2013 Nov 11.
- Hermans J, Luime JJ, Meuffels DE, et al. Does this patient with shoulder pain have rotator cuff disease? The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2013 Aug 28;310(8):837-47. doi: 10.1001/jama.2013.276187
- Hanchard NC, Lenza M, Handoll NH, Takwoingi Y. Physical tests for shoulder impingements and local lesions of bursa, tendon or labrum that may accompany impingement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;(4):CD007427. doi: 10.1002/14651858.CD007427.pub2.
- Diercks R, Bron C, Dorrestijn O, et al. Guideline for diagnosis and treatment of subacromial pain syndrome. A multidisciplinary review by the Dutch Orthopaedic Association. *Acta Orthop*. 2014 Jun;85(3):314-22. doi: 10.3109/17453674.2014.920991. Epub 2014 May 21.
- Dias R, Cutts S, Massoud S. Frozen shoulder. *BMJ*. 2005 Dec 17;331(7530):1453-6.
- Tasto JP, Elias DW. Adhesive capsulitis.

- Sports Med Arthrosc.* 2007 Dec;15(4):216-21.
13. Windt DA, van der Heijden GJ, Scholten RJ, et al. The efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for shoulder complaints. A systematic review. *J Clin Epidemiol.* 1995 May;48(5):691-704
14. Robinson CM, Seah KT, Chee YH, et al. Frozen shoulder. *J Bone Joint Surg Br.* 2012 Jan;94(1):1-9. doi: 10.1302/0301-620X.94B1.27093
15. Zuckerman JD, Rokito A. Frozen shoulder: a consensus definition. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011 Mar;20(2):322-5. doi: 10.1016/j.jse.2010.07.008. Epub 2010 Nov 4.
16. D'Orsi GM, Via AG, Frizziero A, Oliva F. Treatment of adhesive capsulitis: a review. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2012 Sep 10;2(2):70-8. Print 2012 Apr.
17. Rodeo SA, Hannafin JA, Tom J, et al. Immunolocalization of cytokines and their receptors in adhesive capsulitis of the shoulder. *J Orthop Res.* 1997 May;15(3):427-36
18. Lho YM, Ha E, Cho CH, et al. Inflammatory cytokines are overexpressed in the subacromial bursa of frozen shoulder. *J Shoulder Elbow Surg.* 2013 May;22(5):666-72. doi: 10.1016/j.jse.2012.06.014. Epub 2012 Sep 21.
19. Hagiwara Y, Ando A, Onoda Y, et al. Coexistence of fibrotic and chondrogenic process in the capsule of idiopathic frozen shoulders. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012 Mar;20(3):241-9. doi: 10.1016/j.joca.2011.12.008. Epub 2011 Dec 22.
20. Gokalp G, Algin O, Yildirim N, Yazici Z. Adhesive capsulitis: contrast-enhanced shoulder MRI findings. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2011 Apr;55(2):119-25. doi: 10.1111/j.1754-9485.2010.02215.x.
21. Tamai K, Akutsu M, Yano Y. Primary frozen shoulder: brief review of pathology and imaging abnormalities. *J Orthop Sci.* 2014 Jan;19(1):1-5. doi: 10.1007/s00776-013-0495-x. Epub 2013 Dec 4.
22. Neviasser RJ, Neviasser TJ. The frozen shoulder: diagnosis and management. *Clin Orthop Relat Res.* 1987 Oct;(223):59-64.
23. Shah N, Lewis M. Shoulder adhesive capsulitis: systematic review of randomised trials using multiple corticosteroid injections. *Br J Gen Pract.* 2007 Aug;57(541):662-7.
24. Reeves B. The natural history of the frozen shoulder syndrome. *Scand J Rheumatol.* 1975;4(4):193-6.
25. Shaffer B, Tibone JE, Kerlan RK. Frozen shoulder. A long term follow up. *J Bone Joint Surg Am.* 1992 Jun;74(5):738-46.
26. Van der Sande R, Rinkel WD, Gebremariam L, Hay EM et al. Subacromial impingement syndrome: effectiveness of pharmaceutical interventions-nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroid, or other injections: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013 May;94(5):961-76. doi: 10.1016/j.apmr.2012.11.041. Epub 2012 Dec 12.
27. Petri M, Huffman SL, Waser G, et al. Celecoxib effectively treats patients with acute shoulder tendinitis/bursitis. *J Rheumatol.* 2004 Aug;31(8):1614-20.
28. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for painful shoulder: a meta-analysis. *Br J Gen Pract.* 2005 Mar;55(512):224-8.
29. Dong W, Goost H, Lin XB, et al. Treatments for shoulder impingement syndrome: a PRISMA systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Mar;94(10):e510. doi: 10.1097/MD.0000000000000510.
30. Hsu JE, Anakwenze OA, Warrender WJ, Abboud JA. Current review of adhesive capsulitis. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011 Apr;20(3):502-14. doi: 10.1016/j.jse.2010.08.023. Epub 2010 Dec 16.
31. Neviasser AS, Hannafin JA. Adhesive capsulitis: a review of current treatment. *Am J Sports Med.* 2010 Nov;38(11):2346-56. doi: 10.1177/0363546509348048. Epub 2010 Jan 28.
32. Jones P, Lamdin R. Oral cyclooxygenase 2 inhibitors versus other oral analgesics for acute soft tissue injury: systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2010;30(7):419-37. doi: 10.2165/11533350-000000000-00000.
33. Ohta S, Komai O, Hanakawa H. Comparative study of the clinical efficacy of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib compared with loxoprofen in patients with frozen shoulder. *Mod Rheumatol.* 2014 Jan;24(1):144-9. doi: 10.3109/14397595.2013.852857.
34. Buchbinder R, Green S, Youd JM, Johnston RV. Oral steroids for adhesive capsulitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD006189.
35. Bloom JE, Rischin A, Johnston RV, Buchbinder R. Image-guided versus blind glucocorticoid injection for shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;(8):CD009147. doi: 10.1002/14651858.CD009147.pub2.
36. Lara-de la Fuente R. Steroid infiltrations in orthopedics. *Acta Ortop Mex.* 2011 Jan-Feb;25(1):12-6.
37. Maund E, Craig D, Suekarran S, et al. Management of frozen shoulder: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2012;16(11):1-264. doi: 10.3310/hta16110.
38. Page MJ, Green S, Kramer S, et al. Electrotherapy modalities for adhesive capsulitis (frozen shoulder). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 1;(10):CD011324. doi: 10.1002/14651858.CD011324.
39. Farrell CM, Sperling JW, Cofield RH. Manipulation for frozen shoulder: Long-term results. *J Shoulder Elbow Surg.* 2005 Sep-Oct;14(5):480-4
40. Hughes PJ, Evans RO, Goldberg JA. Frozen shoulder. In: Walsh WR, editor. *Orthopedic Biology and Medicine: Repair and Regeneration of Ligaments, Tendons, and Joint Capsule.* Totowa: Humana Press Inc.; 2005. P. 159-72.
41. Jacobs LG, Smith MG, Khan SA, et al. Manipulation or intra-articular steroids in the management of adhesive capsulitis of the shoulder. A prospective randomized trial. *J Shoulder Elbow Surg.* 2009 May-Jun;18(3):348-53. doi: 10.1016/j.jse.2009.02.002.
42. Nagy MT, Macfarlane RJ, Khan Y, Waseem M. The frozen shoulder: myths and realities. *Open Orthop J.* 2013 Sep 6;7:352-5. doi: 10.2174/1874325001307010352. eCollection 2013.
43. Belik D, Kaya Mutlu E. Does adding mobilization to stretching improve outcomes for people with frozen shoulder? A randomized controlled clinical trial. *Clin Rehabil.* 2016 Aug;30(8):786-94. doi: 10.1177/0269215515597294. Epub 2015 Jul 30.
44. Page MJ, Green S, Kramer S, et al. Manual therapy and exercise for adhesive capsulitis (frozen shoulder). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug 26;(8):CD011275. doi: 10.1002/14651858.CD011275.
45. Wang JP, Huang TF, Hung SC, et al. Comparison of idiopathic, post-trauma and post-surgery frozen shoulder after manipulation under anaesthesia. *Int Orthop.* 2007 Jun;31(3):333-7. Epub 2006 Aug 23.
46. Thomas SJ, McDougall C, Brown ID, et al. Prevalence of symptoms and signs of shoulder problems in people with diabetes mellitus. *J Shoulder Elbow Surg.* 2007 Nov-Dec;16(6):748-51.
47. Sasanuma H, Sugimoto H, Kanaya Y. Magnetic resonance imaging and short-term clinical results of severe frozen shoulder treated with manipulation under ultrasound-guided cervical nerve root block. *J Shoulder Elbow Surg.* 2016 Jan;25(1):e13-20. doi: 10.1016/j.jse.2015.06.019. Epub 2015 Aug 6.
48. Tashjian RZ. Is there evidence in favor of surgical interventions for the subacromial impingement syndrome? *Clin J Sport Med.* 2013 Sep;23(5):406-7. doi: 10.1097/01.jsm.0000433152.74183.53.
49. Uppal HS, Evans JP, Smith C. Frozen shoulder: A systematic review of therapeutic options. *World J Orthop.* 2015 Mar 18;6(2):263-8. doi: 10.5312/wjo.v6.i2.263. eCollection 2015.

Поступила 18.11.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование проведено при поддержке ООО «MSD Фармасьютикалс». 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.

Данилов Д.С.

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
119435, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Сравнение эффективности серотонинергических антидепрессантов мультимодального рецепторного действия тразодона и вортиоксетина при лечении больных эндогенной депрессией (метаанализ двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований)¹

Селективные серотонинергические антидепрессанты мультимодального рецепторного действия – новая группа антидепрессантов, к которой относятся тразодон и вортиоксетин. Данные об их эффективности при лечении эндогенной депрессии (большого депрессивного расстройства) в настоящее время представляются довольно неопределенными. Прямые сравнительные исследования эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином не проводились.

Цель настоящего метаанализа – сравнение эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином при лечении больных эндогенной депрессией на основании статистического обобщения результатов исследований эффективности применения каждого антидепрессанта в отдельности.

Материал и методы. На основании критериев отбора из базы данных PubMed было выбрано 7 двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности терапии тразодоном или вортиоксетином у больных эндогенной депрессией. Исследования были разделены на две группы в зависимости от сопоставимости исходных выборок больных, методов оценки их состояния и длительности наблюдения. Сравнение эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином проводилось на основании определения статистической значимости различий соотношения числа респондеров/нореспондеров или ремиттеров/норемиттеров в 1-й и 2-й группах отдельно.

Результаты. 1) Сравнение показателей эффективности 8-недельной терапии в 1-й группе исследований: а) терапия тразодоном в средней дозе около 300 мг/сут значимо чаще, чем терапия вортиоксетином в средней дозе около 9 мг/сут, приводит к ослаблению депрессивной симптоматики до уровня отнесения больных в категорию респондеров; б) терапия тразодоном в средней дозе около 300 мг/сут значимо чаще, чем терапия вортиоксетином в средней дозе около 9 мг/сут, вызывает ослабление депрессивной симптоматики до уровня отнесения больных в категорию ремиттеров; в) терапия тразодоном в средней дозе около 300 мг/сут и терапия вортиоксетином в средней дозе около 18,5 мг/сут приводит к сопоставимому ослаблению депрессивной симптоматики до уровня отнесения больных в категорию респондеров или ремиттеров. 2) Сравнение показателей эффективности 6-недельной терапии во 2-й группе исследований: терапия тразодоном в средней дозе около 300 мг/сут статистически значимо реже, чем терапия вортиоксетином в средней дозе около 7,5 мг/сут, сопровождается ослаблением депрессивной симптоматики до уровня отнесения больных в категорию респондеров. Валидность результатов сравнения эффективности терапии во 2-й группе исследований ограничена неполной сопоставимостью клинических и демографических характеристик исходных выборок больных.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о большей эффективности тразодона (в дозе 300 мг/сут) по сравнению с вортиоксетином (в диапазоне доз от 5 до 10 мг/сут) и сопоставимой эффективности тразодона (в дозе 300 мг/сут) и вортиоксетина (в дозе от 15 до 20 мг/сут) при лечении больных эндогенной депрессией.

Ключевые слова: серотонинергические антидепрессанты мультимодального рецепторного действия; тразодон; вортиоксетин; эндогенная депрессия; большое депрессивное расстройство.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Данилов; clinica2001@inbox.ru

Для ссылки: Данилов ДС. Сравнение эффективности серотонинергических антидепрессантов мультимодального рецепторного действия тразодона и вортиоксетина при лечении больных эндогенной депрессией (метаанализ двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1):11–19.

¹Впервые положения статьи были представлены автором в докладе «Серотонинергические антидепрессанты: история в современности» на III Ежегодной научно-практической конференции «Дроздовские чтения» (15 ноября 2016 г., Москва).

Comparison of the efficacy of the multimodal serotonergic antidepressants trazodone and vortioxetine in the treatment of patients with endogenous depression: A meta-analysis of double-blind randomized placebo-controlled trials

Danilov D.S.

S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119435

Selective serotonergic antidepressants with a multimodal mechanism of action are a new group of antidepressants, which includes trazodone and vortioxetine. Data on the efficacy of trazodone and vortioxetine in treating endogenous depression (major depressive disorder) appear to be rather uncertain now. There have been no direct comparative trials of the efficiency of therapy with trazodone and vortioxetine.

Objective: to compare the efficiency of therapy with trazodone and vortioxetine in treating patients with endogenous depression on the basis of statistical generalization of the results of studies of the efficacy of each antidepressant alone.

Material and methods. On the basis of the selection criteria, 7 double-blind, randomized, placebo-controlled trials of the efficiency of therapy with trazodone or vortioxetine in patients with endogenous depression were chosen from the PubMed database. The trials were divided into 2 groups according to the comparability of original samples of patients, methods for evaluating their state, and duration of follow-up. The efficiency of therapy with trazodone and that of vortioxetine were compared by determining the statistical significance of differences in the ratio of responders/nonresponders or remitters/nonremitters in Groups 1 and 2 separately.

Results. 1) Comparison of the values of 8-week therapy efficiency in Group 1: a) therapy with trazodone at an average dose of about 300 mg/day significantly more frequently results in the alleviation of depressive symptoms to the level of classifying patients into the category of responders than that with vortioxetine at an average dose of about 9 mg/day; b) therapy with trazodone at an average dose of about 300 mg/day significantly more often relieves depressive symptoms to the level of classifying patients into a category of remitters than that with vortioxetine at average dose of about 9 mg/day; c) therapy with trazodone at an average dose of about 300 mg/day and that with vortioxetine at an average dose of about 18.5 mg/day lead to the comparable reduction of depressive symptoms to the level of referring patients to a category of responders or remitters. 2) Comparison of the values of 6-week treatment efficacy in Group 2: therapy with trazodone at an average dose of about 300 mg/day is statistically significantly less frequently accompanied by the attenuation of depressive symptoms to the level of assigning patients to a category of responders than that with vortioxetine at average dose of about 7.5 mg/day. The validity of the results of comparing the efficiency of therapy in Group 2 is constrained by incomplete comparability of the clinical and demographic characteristics of initial patient samples.

Conclusion. The findings suggest the higher efficacy of trazodone 300 mg/day versus vortioxetine 5–10 mg/day and the comparable efficacy of trazodone 300 mg/day and vortioxetine 15–20 mg/day in treating patients with endogenous depression.

Key words: multimodal serotonergic antidepressants; trazodone; vortioxetine; endogenous depression; major depressive disorder.

Contact: Dmitry Sergeevich Danilov: clinica2001@inbox.ru

For reference: Danilov DS. Comparison of the efficacy of the multimodal serotonergic antidepressants trazodone and vortioxetine in the treatment of patients with endogenous depression: A meta-analysis of double-blind randomized placebo-controlled trials. *Neurologiya, neiropsikhatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(1):11–19.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-11-19>

Понятие «селективные серотонинергические антидепрессанты мультимодального рецепторного действия» стало использоваться недавно и пока мало знакомо широкой аудитории психиатров. Своим появлением этот термин обязан развитию нового, как считается, перспективного, направления психофармакологии, связанного с созданием антидепрессантов, клинические эффекты которых реализуются благодаря сочетанию прямого влияния на различные подтипы серотониновых рецепторов и блокады обратного нейронального захвата серотонина.

В России доступны два представителя серотонинергических антидепрессантов мультимодального рецепторного действия – вортиоксетин и trazодон. Вортиоксетин был введен в клиническую практику за рубежом в 2013 г. Его эффекты связывают с прямым влиянием на 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}-, 5HT_{1D}-, 5HT₃- и 5HT₇-серотониновые рецепторы и ингибированием обратного захвата серотонина [1, 2]. Активно популяризируется представление об исключительной нейрорхимической и клинической активности вортиоксетина по сравнению с другими серотонинергическими антидепрессантами [1, 3]. Однако результаты современных нейрорхимических исследований доказывают, что не

менее ярким представителем серотонинергических антидепрессантов мультимодального рецепторного действия является trazодон, введенный в клиническую практику в 1970 г. Долгое время считалось, что его эффекты реализуется только благодаря ингибированию обратного захвата серотонина и блокаде 5HT_{2A}- и 5HT_{2C}-серотониновых рецепторов [4, 5], но сегодня получены многочисленные данные о способности trazодона и его активных метаболитов воздействовать на 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}-, 5-HT_{1C}-, 5HT_{1D}- и 5HT₃-серотониновые рецепторы [6–8]. Учитывая схожесть нейрорхимической активности trazодона и вортиоксетина, следует предполагать, что в ближайшем будущем в фундаментальных изданиях по психофармакологии и психофармакотерапии эти антидепрессанты будут выделены в отдельную группу средств селективного серотонинергического мультимодального рецепторного действия.

Хотя с момента создания trazодона прошло полвека, до сих пор существует два противоположных мнения: trazодон – высокоактивный антидепрессант (особенно при условии его адекватного дозирования), терапия которым эффективна при депрессиях различной тяжести, и trazодон – антидепрессант с умеренной активностью, монотерапия ко-

торым эффективна лишь при лечении нетяжелых депрессий. Первой точки зрения обычно придерживаются психиатры-исследователи, обосновывая ее результатами двойных слепых рандомизированных сравнительных исследований, свидетельствующих о сопоставимой эффективности тразодона и трициклических антидепрессантов или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [9, 10]. Вторая точка зрения широко распространена среди специалистов-практиков, которые обычно используют тразодон в невысоких дозах в комбинации с терапевтическими дозами других антидепрессантов при лечении депрессий, сопровождающихся нарушением сна [11, 12].

Данные об эффективности вортиоксетина довольно скудны. Кроме испытаний, посвященных сравнению эффективности терапии вортиоксетином и плацебо, было проведено лишь несколько сравнительных исследований эффективности вортиоксетина и дулоксетина, венлафаксина и агомелатина при лечении больных депрессией [1, 2, 13–15]. Их результаты свидетельствуют о том, что вортиоксетин не менее, а в некоторых случаях более эффективен, чем дулоксетин, венлафаксин и агомелатин. Сравнения эффективности вортиоксетина и трициклических антидепрессантов (эталонные средства сравнения при изучении эффектов любого нового антидепрессанта), по-видимому, не проводилось. У специалистов-практиков (особенно в нашей стране) опыт терапии вортиоксетином отсутствует. При назначении лечения психиатры вынуждены руководствоваться популяризируемыми сведениями о «высокой эффективности» и «особом широком спектре клинической активности» вортиоксетина, которые в большей степени основаны на теоретических данных о профиле его нейрохимической активности, а не на результатах клинических исследований.

Таким образом, данные о силе антидепрессивной активности тразодона и вортиоксетина в настоящее время выглядят довольно неопределенно. Вместе с тем, в связи с возможным изменением в классификации серотонинергических антидепрессантов (см. выше) и необходимостью ее обоснования с позиции особенностей не только нейрохимической активности, но и клинического действия, важным представляется сравнение профиля и силы клинических эффектов тразодона и вортиоксетина. При этом первоочередной задачей является сопоставление эффективности терапии обоими антидепрессантами в отношении депрессивной симптоматики. Однако сравнительные исследования эффективности тразодона и вортиоксетина при лечении больных депрессией не проводились.

Цель настоящего метаанализа – сравнение эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином при лечении больных эндогенной депрессией на основании статистического обобщения результатов исследований эффективности применения каждого антидепрессанта в отдельности.

Материал и методы. Для выявления исследований, позволяющих провести сравнение эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином у больных эндогенной депрессией, были изучены: база данных Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>), база данных медицинских и биологических публикаций Национального центра био-

технологической информации США (National Center for Biotechnology Information – NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и база данных Научной электронной библиотеки России (НЭБ: <http://elibrary.ru/>). Изучение баз данных проводилось по ключевым словам «trazodone», «vortioxetine», «depression», «тразодон», «вортиоксетин», «депрессия» (по состоянию на 15.12.2016 г.).

В результате первоначального поиска не обнаружено исследований, в которых бы одновременно сравнивалась эффективность терапии тразодоном и вортиоксетином. Поэтому дальнейший поиск был направлен на отбор исследований, в которых оценивалась эффективность либо тразодона, либо вортиоксетина, результаты которых могли бы быть сопоставлены с помощью метаанализа. В качестве критериев отбора таких исследований были выбраны: 1) соответствие методики проведения исследований принципам доказательной медицины (двойные слепые рандомизированные плацебоконтролируемые)²; 2) схожесть методики проведения исследований (одинаковая длительность наблюдения, стандартизированные шкалы для оценки состояния больных, одни и те же критерии оценки эффективности терапии); 3) сопоставимость исходных выборок больных в различных исследованиях по основным клиническим и демографическим характеристикам (тяжесть психического состояния, возраст, пол); 4) «положительный результат» исследования (ослабление депрессивной симптоматики при использовании тразодона или вортиоксетина статистически значимо более выраженное, чем при применении плацебо); 5) доступность опубликованной полнотекстовой версии исследования.

В результате анализа базы NCBI (PubMed) было обнаружено 7 исследований, удовлетворяющих критериям отбора (табл. 1). В базах Cochrane Library и НЭБ таких исследований найдено не было. Во всех исследованиях изучалась эффективность терапии вортиоксетином или тразодоном у больных с «рекуррентной формой большого депрессивного расстройства» (диагноз устанавливался на основании критериев Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR [17–20, 22], DSM-IV [16] или DSM-III-R [21]). Все исследования были мультицентровыми: 2 исследования были посвящены оценке эффективности терапии тразодоном и 5 – вортиоксетином. Цель 6 исследований заключалась в оценке влияния терапии на депрессивную симптоматику, 1 исследования [19] – на «когнитивные нарушения» у больных депрессией (однако в его отдельной части изучалась эффективность влияния на депрессивную симптоматику). Во всех исследованиях различия в эффективности терапии определялись при помощи оценки числа респондеров (больные, у которых на момент окончания наблюдения тяжесть депрессии составляла не более 50% от исходного уровня при оценке по стандартизированной шкале депрессии) и ремиттеров (в зависимости от методики исследования: больные, у которых на момент окончания наблюдения тяжесть депрессии составляла не более 10 баллов по шкале Монтгомери–Асберг – MADRS, не более 7 баллов по шкале Гамильтона – HAMD/HDRS или не более 2 баллов по шкале общего клинического впечатления – CGI-S)³.

²Использование этого критерия, однако, не означало, что для анализа должны были отбираться только исследования, проведенные начиная с 1990 г., т. е. с момента формулирования принципов доказательной медицины, поскольку двойные слепые рандомизированные плацебоконтролируемые исследования проводились и до этого времени.

³Эффективность терапии во всех исследованиях также оценивалась на основании различия среднего суммарного балла в процессе наблюдения относительно исходного уровня по стандартизированным шкалам. В настоящем метаанализе этот показатель не анализировался.

Таблица 1. *Исследования, отобранные для метаанализа*

Активный препарат	Средство сравнения эффективности	Место проведения исследования	Год публикации	Источник
T OAD	Плацебо	США, Канада	2009	[16]
B	Плацебо	Европа, Австралия, Северная Африка, Азия	2012	[17]
B	Плацебо, дулоксетин	Европа, Северная Африка	2014	[18]
B	Плацебо	Европа, США, Канада, Австралия, Северная Африка, Мексика	2014	[19]
B	Плацебо	США	2015	[20]
T	Плацебо, венлафаксин	США	1994	[21]
B	Плацебо, венлафаксин XR	Европа, Канада, Австралия, Азия	2012	[22]

Примечание. T – тразодон (здесь и в табл. 2–7). OAD – пролонгированная форма тразодона (однократно в сутки – «Once A Day»), зарегистрированная за рубежом в 2010 г. B – вортиоксетин (здесь и в табл. 2–7). XR – пролонгированная форма венлафаксина (однократно в сутки).

Таблица 2. *Исследования, отобранные для 1-й группы сравнения (характеристика выборок больных, методики наблюдения и лечения; длительность наблюдения – 8 нед)*

Параметр	Исследование									
	[16]	[17]	[18]		[19]		[20]			
Антидепрессант (средняя доза), мг/сут	T (310)	B (5)	B (10)	B (15)	B (20)	B (10)	B (20)	B (10)	B (20)	
Число больных, n ^a	202	140	140	151	151	195	207	155	150	
Возраст, годы (\pm CO) ^b	43,8 \pm 12,8	47,3 \pm 12,0	46,4 \pm 12,3	47,0 \pm 14,6	46,2 \pm 13,4	45,4 \pm 12,2	46,1 \pm 11,8	43,1 \pm 12,0	43,1 \pm 13,1	
Мужчины/женщины, n (%)	73/129 (36/64) ^c	53/87 (38/62)	55/85 (39/61)	54/97 (36/64)	60/91 (40/60)	61/134 (31/69)	74/133 (36/64)	37/118 ^d (24/76)	43/107 (29/71)	
Тяжесть состояния по MADRS, баллы (\pm CO)	32,6 \pm 4,1	30,6 \pm 2,8	31,6 \pm 3,8	31,8 \pm 3,4 ^e	31,2 \pm 3,4 ^e	31,6 \pm 3,8	31,7 \pm 3,5	32,3 \pm 4,5	32,4 \pm 4,3	

Примечание. ^aЧисло больных, включенных в некоторые исследования, отличается от числа больных, у которых эффективность терапии оценивалась на момент окончания этих исследований, представленных в табл. 4. ^bCO – стандартное отклонение (здесь и в табл. 3). ^cПроцентная доля больных округлена до целого (здесь и в табл. 3–7). ^dЕдинственное статистически значимое различие ($p=0,01$) между подгруппой больных, принимавших вортиоксетин, и подгруппой больных, леченных тразодоном. ^eСредний балл представлен авторами оригинального исследования для подгрупп больных, вошедших в окончательный анализ, а не для подгрупп больных, первоначально включенных в исследование.

Отобранные исследования были разделены на две группы на основании сопоставимости исходных выборок больных по основным показателям (клиническим и демографическим) и сопоставимости методики проведения (критерии включения, длительность наблюдения, использованные стандартизированные шкалы, критерии оценки эффективности лечения). Обобщение данных и их статистический анализ для каждой из двух групп исследований в рамках настоящего метаанализа проводился отдельно.

В 1-ю группу были отобраны 5 исследований (табл. 2) длительностью 8 нед. Во все исследования включали больных с индивидуальной тяжестью депрессивной симптоматики не менее 26 баллов по MADRS и индивидуальной длительностью текущего депрессивного эпизода не менее 3 мес (за исключением единственного исследования [16], в котором индивидуальная длительность текущего депрессивного эпизода составляла не менее 1 мес). Исходные выборки больных были сопоставимы по тяжести депрессивной симптоматики, возрасту и соотношению полов. Оценка изменения тяжести состояния больных (респондеры, ремитте-

ры) в 3 исследованиях проводилась при помощи MADRS [18–20], в 1 исследовании – одновременно при помощи MADRS, HDRS-24 и HDRS-17 [17], еще в 1 – при помощи HAMD-17⁴ [16]. Во всех исследованиях эффективность терапии антидепрессантом (тразодоном или вортиоксетином) сравнивалась с эффективностью плацебо.

Во 2-ю группу вошли 2 исследования (табл. 3) длительностью 6 нед. Исходные выборки больных были близки по среднему возрасту и соотношению полов. Однако сопоставимость по этим характеристикам не была очевидной, поскольку авторы одного из исследований [21] не привели точные численные данные. По-видимому, в обоих исследованиях выборки различались по исходной тяжести состояния (различия средних баллов MADRS и HAMD, небольшая величина стандартного отклонения в одном из исследований [22]). На различие ис-

⁴Аббревиатуры HAMD и HDRS равноценны для сокращенного обозначения шкалы оценки тяжести депрессии Гамильтона. В тексте приведены аббревиатуры, используемые авторами оригинальных исследований.

Таблица 3. Исследования, отобранные для 2-й группы сравнения (характеристика выборок больных, методики наблюдения и лечения; длительность наблюдения – 6 нед)

Параметр	Исследование			
	[21]			[22]
Антидепрессант (средняя доза), мг/сут	T (294–300) ^a	B (5)		B (10)
Число больных, n	77 ^b	108		100
Возраст, годы (±CO)	? ^c 40,7±? ^d	43,8±11,6		42,3±13,1 43,3±11,5 ^d
Мужчины/женщины, n (%)	Примерно 1/2 ^a	38/70 (35/65)		34/66 (34/66)
Тяжесть состояния баллы (±CO):				
по MADRS	28,0±? 27,8±? ^d	34,1±2,6		34,0±2,8 34,0±? ^d
по HAMD	24,41±? 24,7±? ^d	29,9±5,4		29,3±5,6 ? ^d

Примечание. ^aТакое значение приводится авторами исследования. ^bЧисло больных в этой подгруппе отличается от числа больных, у которых эффективность терапии оценивалась на момент окончания наблюдения, представленных в табл. 7. (?) – данные авторами не представлены. ^cЗначение для общей выборки больных (включая больных, принимавших венлафаксин и плацебо; см. табл. 1).

Таблица 4. Сравнение эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином на первом этапе метаанализа

Параметр	Исследование									
	[16]	[17]	[18]		[19]		[20]			
Антидепрессант (средняя доза), мг/сут	T (310)	B (5)	B (10)	B (15)	B (20)	B (10)	B (20)	B (10)	B (20)	
Число больных, n	202	139	139	149	151	193	204	154	148	
Респондеры/нореспондеры, n ^a (%)	109/93 ^b (54/46)	63/76 ^c (45/55) 61/78 ^d (44/56)	69/70 ^c (50/50) 68/71 ^d (49/51)	85/64 ^d (57/43)	93/58 ^d (62/38)	92/101 ^d (48/52)	120/84 ^d (59/41)	52/102 ^d (34/66%)	58/90 ^d (39/61)	
p	–	B=T >0,05	B=T >0,05	B=T >0,05	B=T >0,05	B=T >0,05	B=T >0,05	B<T 0,0001	B<T 0,006	
Ремиттеры/норемиттеры, n ^a (%)	72/130 ^b (36/64)	34/105 ^b (25/76) 40/99 ^d (29/71)	33/106 ^b (24/76) 37/102 ^d (27/73)	52/97 ^d (35/65)	58/93 ^d (38/62)	57/136 ^d (30/71)	78/126 ^d (38/62)	33/121 ^d (21/79)	33/115 ^d (22/78)	
p	–	B<T ^c 0,03 B=T ^a >0,05	B<T ^c 0,02 B=T ^a >0,05	B=T >0,05	B=T >0,05	B=T >0,05	B=T >0,05	B<T 0,004	B<T 0,007	

Примечание. ^aДля некоторых групп больных, принимавших вортиоксетин, абсолютное число респондеров/нореспондеров и ремиттеров/норемиттеров было рассчитано нами, поскольку авторы исследований привели только относительные показатели. ^bЭффективность терапии оценивалась по HAMD-17. ^cЭффективность терапии оценивалась по HDRS-24. ^dЭффективность терапии оценивалась по MADRS. ^eСтатистическая значимость различий при оценке эффективности терапии по HAMD-17 (HDRS-17). ^fСтатистическая значимость различий при оценке эффективности терапии по MADRS.

ходной тяжести состояния больных также указывает различие критериев их включения в исследования: индивидуальная тяжесть состояния – не менее 30 баллов по MADRS [22] и не менее 20 баллов по HAMD-21 [21]. Несмотря на представленные данные, оба исследования были включены в метаанализ в связи со схожестью методики проведения: изменение тяжести состояния больных (респондеры) оценивалось при помощи CGI-S. Поскольку авторы одного из исследований [21] не привели данные о числе ремиттеров, этот показатель эффективности в дальнейшем анализе не учитывался. В обоих исследованиях эффективность терапии антидепрессантом (тразо-

доном или вортиоксетином) сравнивалась с эффективностью плацебо и венлафаксина.

Статистическая обработка данных, полученных при обобщении результатов отобранных исследований, проводилась при помощи методов непараметрической статистики. Статистическая значимость различий между частотой качественных признаков (абсолютное число респондеров или ремиттеров) определялась при помощи расчета величины p по методу χ^2 .

Результаты. На первом этапе метаанализа было проведено сопоставление числа респондеров и ремиттеров на момент окончания 8 нед терапии тразодоном и вортиоксети-

Таблица 5. Сравнение эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином на втором этапе метаанализа

Параметр	[16]	[17]	Исследование [17, 19, 20]	[18]	[18–20]
Антидепрессант (средняя доза), мг/сут	T (310)	B (5)	B (10)	B (15)	B (20)
Число больных, n	202	139	486	149	503
Респондеры/нореспондеры, (%) n ^a	109/93 ^b (54/46)	63/76 ^c (45/55) 61/78 ^d (44/56)	212/274 ^d (44/ 56)	85/64 ^d (57/43)	271/232 ^d (54/46)
p	–	B=T >0,05	B<T 0,01	B=T >0,05	B=T >0,05
Ремиттеры/норемиттеры, n ^a (%)	72/130 ^b (36/64)	34/105 ^b (25/76) 40/99 ^d (29/71)	127/359 ^d (26/74)	52/97 ^d (35/65)	169/334 ^d (34/66)
p	–	B<T^a 0,03 B=T ^d >0,05	B<T 0,01	B=T >0,05	B=T >0,05

Примечание. ^aАбсолютное и относительное число респондеров/нореспондеров и ремиттеров/норемиттеров рассчитано нами (здесь и в табл. 6, 7). ^bЭффективность терапии оценивалась по HAMD-17. ^cЭффективность терапии оценивалась по HDRS-24. ^dЭффективность терапии оценивалась по MADRS. ^eСтатистическая значимость различий при оценке эффективности терапии по HAMD-17 (HDRS-17). ^fСтатистическая значимость различий при оценке эффективности терапии по MADRS.

ном в 1-й группе исследований. Сопоставление проводилось поочередно между подгруппой больных, принимавших тразодон (средняя доза – 310 мг/сут) [16], и 8 подгруппами больных, получавших вортиоксетин (разные фиксированные дозы; табл. 4).

Проведенное сравнение не выявило статистически значимых различий соотношения респондеры/нореспондеры между подгруппой больных, принимавших тразодон, и 6 подгруппами больных, леченных вортиоксетином (5, 10, 15 и 20 мг/сут) [17–19]. Сопоставление подгруппы больных, получавших тразодон, и еще 2 подгрупп больных, принимавших вортиоксетин (10 и 20 мг/сут) [20], показало, что при лечении тразодоном число респондеров статистически значимо выше, чем при применении вортиоксетина (примерно в 1,5 раза). Статистически значимые различия отсутствовали при сопоставлении соотношения ремиттеры/норемиттеры между подгруппой больных, получавших тразодон, и 4 под-

группами больных, леченных вортиоксетином (10, 15 и 20 мг/сут) [18, 19]. Сопоставление числа ремиттеров между больными, принимавшими тразодон и вортиоксетин в 2 других подгруппах (10 и 20 мг/сут) [20], показало более высокую (почти в 2 раза) эффективность терапии тразодоном. Результаты сравнения числа ремиттеров между подгруппой больных, принимавших тразодон, и еще 2 подгруппами больных, леченных вортиоксетином (5 и 10 мг/сут) [17], выглядели неоднозначно. Статистически значимые различия отсутствовали в случае, если число ремиттеров, принимавших вортиоксетин, определялось по MADRS. Однако, если этот показатель оценивался по HDRS-17, различия достигали статистической значимости (превосходство примерно в 1,5 раза числа ремиттеров при терапии тразодоном над таковым при лечении вортиоксетином).

Поскольку на первом этапе метаанализа результаты сопоставления показателей эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином оказались неоднозначными, было принято решение о проведении *второго этапа* (более углубленного) статистического сравнения. Для этого проведено укрупнение подгрупп больных, принимавших вортиоксетин. Новое деление осуществлялось по принципу отнесения к новым подгруппам больных из различных исследований, принимавших одинаковые дозы вортиоксетина. В результате было сформировано 4 подгруппы больных: 1-я – терапия вортиоксетином в фиксированной дозе 5 мг/сут, 2-я – 10 мг/сут, 3-я – 15 мг/сут и 4-я – 20 мг/сут (табл. 5). Учитывая, что дозы вортиоксетина 5 и 15 мг/сут были использованы только в исследованиях [17] и [18] соответ-

Таблица 6. Сравнение эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином на третьем этапе метаанализа

Параметр	[16]	Исследование [17, 19, 20]	[18–20]
Антидепрессант (средняя доза), мг/сут	T (310)	B (8,9) ^a	B (18,6) ^a
Число больных, n	202	625	652
Респондеры/нореспондеры, n (%)	109/93 ^b (54/46)	273/352 ^c (44/56)	356/296 ^c (55/45)
p	–	B<T 0,01	B=T >0,05
Ремиттеры/норемиттеры, n (%)	72/130 ^b (36/64)	167/458 ^c (27/73)	221/431 ^c (34/66)
p	–	B<T 0,02	B=T >0,05

Примечание. ^aСредняя доза рассчитана нами. ^bЭффективность терапии оценивалась по HAMD-17. ^cЭффективность терапии оценивалась по MADRS.

венно, эти подгруппы не отличались по численности и составу от подгрупп больных, изученных на первом этапе метаанализа. Численность и состав подгрупп больных, принимавших вортиоксетин в дозе 10 и 20 мг/сут, были иными, чем подгрупп, изученных в рамках первого этапа метаанализа.

Как показали результаты первого этапа метаанализа, применение тразодона (средняя доза – 310 мг/сут) и вортиоксетина (5 мг/сут) приводило к сопоставимой частоте ослабления депрессивной симптоматики до той степени, при которой больных можно было отнести к респондерам (см. табл. 4, 5).

Число ремиттеров при применении вортиоксетина (5 мг/сут) при оценке состояния больных по HDRS-17 было статистически значимо меньшим, чем при лечении тразодоном, хотя при оценке по MADRS это различие не достигало статистической значимости (см. табл. 4, 5). Проведенное в рамках второго этапа метаанализа сравнение подгрупп больных, принимавших тразодон (средняя доза – 310 мг/сут) и вортиоксетин (10 мг/сут), показало, что лечение тразодоном статистически значимо чаще сопровождалось ослаблением депрессивной симптоматики до той степени, при которой больных можно отнести к респондерам или ремиттерам (см. табл. 5). Сравнение в рамках первого этапа метаанализа не выявило статистически значимых различий числа респондеров и ремиттеров в подгруппах больных, леченных тразодоном (средняя доза – 310 мг/сут) и вортиоксетин (15 мг/сут; см. табл. 4, 5). Сравнение в рамках второго этапа метаанализа подгрупп больных, принимавших тразодон (средняя доза – 310 мг/сут) и вортиоксетин (20 мг/сут), показало сопоставимость частоты доли респондеров и доли ремиттеров (см. табл. 5).

Поскольку после проведения первого и второго этапов метаанализа статистически значимые различия числа респондеров и ремиттеров были выявлены между подгруппами больных, принимавших тразодон и вортиоксетин в дозе 5 мг/сут (частичное различие) или 10 мг/сут (различие во всех случаях), и не были обнаружены между подгруппами больных, получавших тразодон и вортиоксетин в дозе 15 или 20 мг/сут, была выдвинута гипотеза о зависимости различий эффективности лечения от использованной дозы вортиоксетина.

Для подтверждения этой гипотезы был проведен *третьей этап* метаанализа. Подгруппы больных, принимавших вортиоксетин, были укрупнены в еще большей степени, чем на втором этапе исследования, на основании диапазона используемых доз: 1-я подгруппа – терапия вортиоксетин в дозе от 5 до 10 мг/сут (средняя доза – 8,9 мг/сут⁵), 2-я подгруппа – от 15 до 20 мг/сут (средняя доза – 18,6 мг/сут⁵; табл. 6). Сравнение показало, что число респондеров и ремиттеров при терапии тразодоном в средней дозе 310 мг/сут было статистически значимо выше, чем при терапии вортиоксетин в средней дозе 8,9 мг/сут. Статистически значимых различий между числом респондеров и ремиттеров при лечении тразодоном в средней дозе 310 мг/сут и вортиоксетин в средней дозе 18,6 мг/сут выявлено не было.

На *четвертом этапе* статистического анализа (независимом от его первых трех этапов) было проведено срав-

Таблица 7. Сравнение эффективности терапии тразодоном и вортиоксетин на четвертом этапе метаанализа

Параметр	Исследование		
	[21]		[22]
Антидепрессант (средняя доза), мг/сут	T (294–300) ^a	B (5)	B (10)
Число больных, n	73	108	100
Респондеры/нореспондеры ^b , n (%)	44/29 (60/40)	79/29 (73/27)	76/24 (76/24)
p	–	B=T >0,05	B>T 0,03

Примечание. ^aТакая средняя доза приводится авторами исследования. ^bВо всех группах эффективность терапии оценивалась по CGI-S.

нение показателей эффективности 6-недельной терапии тразодоном и вортиоксетин в 2-й группе исследований, отобранных для метаанализа. Сопоставление проводилось поочередно между подгруппой больных, принимавших тразодон (средняя доза – 294–300 мг/сут) [16], и двумя подгруппами больных, получавших вортиоксетин в фиксированных дозах 5 и 10 мг/сут (табл. 7). Проведение статистического сравнения было возможным только в отношении числа респондеров, поскольку в одном из исследований [21] не было данных о частоте сформированных ремиссий (числе ремиттеров). Сравнение показало, что число респондеров при терапии тразодоном было статистически значимо меньшим, чем при лечении вортиоксетин в дозе 10 мг/сут, и сопоставимым с таковым при лечении вортиоксетин в дозе 5 мг/сут.

Поскольку опыт укрупнения подгрупп больных на втором и третьем этапах статистического анализа позволил выявить важные закономерности, на *пятом этапе* также было проведено укрупнение подгрупп больных, принимавших вортиоксетин, из исследований 2-й группы, отобранных для метаанализа [22]. Укрупнение было проведено за счет объединения подгрупп больных, леченных вортиоксетин в дозах 5 и 10 мг/сут. Средняя доза вортиоксетина во вновь образованной подгруппе составила 7,4 мг/сут⁵. Сравнение между подгруппой больных, принимавших тразодон (n=73, средняя доза – 294–300 мг/сут), и вновь созданной подгруппой больных, леченных вортиоксетин (n=208, средняя доза – 7,4 мг/сут), показало, что число респондеров при терапии вортиоксетин статистически значимо (p=0,02) больше (n=155, или 75%), чем при терапии тразодоном (n=44, или 60%).

Заключение. Статистическое обобщение результатов исследований 1-й группы, включенных в метаанализ (5 исследований, сопоставимых по клинико-демографическим характеристикам исходных выборок больных, методике проведения и длительности наблюдения [16–20]), свидетельствует о том, что: 1) через 8 нед терапии тразодоном OAD⁶ в средней дозе около 300 мг/сут статистически значимо чаще, чем при терапии вортиоксетин в средней дозе около 9 мг/сут, наблюдается ослабление депрессивной сим-

⁵Значение рассчитано нами.

⁶Максимально допустимая суточная доза тразодона OAD составляет 375 мг [23], а обычной пероральной формы тразодона – 600 мг [5]. Поэтому можно предполагать, что в случае сравнения с обычной пероральной формой тразодона в средней дозе около 300 мг/сут результаты различия эффективности терапии тразодоном и вортиоксетин были бы другими.

птоматики до уровня, позволяющего констатировать достижение хорошего терапевтического ответа (респондеры); 2) через 8 нед терапии тразодоном OAD в средней дозе около 300 мг/сут статистически значимо чаще, чем при терапии вортиоксетином в средней дозе около 9 мг/сут, отмечается ослабление депрессивной симптоматики до уровня, позволяющего констатировать достижение состояния лекарственной ремиссии (реммитеры); 3) через 8 нед терапии тразодоном OAD в средней дозе около 300 мг/сут и вортиоксетином в средней дозе около 18,5 мг/сут статистически значимых различий между числом респондеров или реммитеров не выявлено.

Статистическое обобщение результатов исследований 2-й группы, включенных в метаанализ (2 исследования, сопоставимые по методике проведения и длительности наблюдения [21, 22]), свидетельствует о том, что через 6 нед терапии тразодоном в средней дозе около 300 мг/сут статистически значимо реже, чем при терапии вортиоксетином в средней дозе около 7,5 мг/сут, наблюдается ослабление депрессивной симптоматики до уровня, позволяющего констатировать достижение хорошего терапевтического ответа (респондеры).

Валидность результатов статистического сравнения 1-й группы включенных в метаанализ исследований [16–20] представляется более надежной. В эту группу были отобраны исследования, строго сопоставимые по клинико-демографическим характеристикам исходных выборок больных, методике проведения и длительности наблюдения. Эта группа исследований была более представительна по числу больных (терапия тразодоном OAD – 202 пациента, терапия вортиоксетином в дозе, не превышающей 10 мг/сут, – 625 пациентов, терапия вортиоксетином в дозе, превышающей 10 мг/сут, – 652 пациента).

Репрезентативность результатов статистического сравнения 2-й группы включенных в метаанализ исследова-

ний [21, 22] является более низкой. В эту группу были отобраны исследования, предположительно сопоставимые лишь по демографическим характеристикам и не сопоставимые (хотя и близкие) по клиническим характеристикам исходных выборок больных, но строго сопоставимые по методике проведения и длительности наблюдения. Эта группа исследований была менее представительна по объему изученных выборок больных (терапия тразодоном – 73 пациента, терапия вортиоксетином в дозе, не превышающей 10 мг/сут, – 208 пациентов).

Таким образом, результаты проведенного метаанализа отдельных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых мультицентровых исследований свидетельствуют о превосходстве эффективности тразодона (300 мг/сут) над эффективностью вортиоксетина (5–10 мг/сут) и сопоставимой эффективности тразодона (300 мг/сут) и вортиоксетина (15–20 мг/сут) при лечении больных эндогенной депрессией (рекуррентным вариантом большого депрессивного расстройства). Полученные данные свидетельствуют о предположительном различии эффективности двух серотонинергических антидепрессантов (относимых в настоящее время к одной нейрохимической группе [1, 7, 8, 24]) в различном диапазоне доз. Для подтверждения этих результатов необходимо проведение дальнейших сравнительных исследований эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином. Учитывая данные о дозозависимом эффекте терапии тразодоном (возможно, нелинейном) [5] и вортиоксетином [15], рациональным представляется сравнение эффективности их различных доз (тразодона – от 150 до 600 мг/сут и вортиоксетина – от 5 до 20 мг/сут). Важно сопоставление не только силы антидепрессивного действия, но и профиля и силы других клинических эффектов, которые наблюдаются при терапии этими серотонинергическими антидепрессантами мультимодального рецепторного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther.* 2015 Jan;145:43–57. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.07.001. Epub 2014 Jul 9.
2. Garnock-Jones KP. Vortioxetine: a review of its use in major depressive disorder. *CNS Drugs.* 2014 Sep;28(9):855–74. doi: 10.1007/s40263-014-0195-x.
3. Шагиахметов ФШ, Анохин ПК, Шамакина ИЮ. Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность. Социальная и клиническая психиатрия. 2016;26(4):84–96. [Shagiakhmetov FSh, Anokhin PK, Shamakina IYu. Vortioxetine: mechanisms of multimodality and clinical efficacy. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya.* 2016;26(4):84–96. (In Russ.)].
4. Мосолов СН. Клиническое применение современных антидепрессантов. Санкт-Петербург: МИА; 1995. 568 с. [Mosolov SN. *Klinicheskoe primeneniye sovremennykh antidepressantov* [Clinical use of modern antidepressants]. Saint-Petersburg: MIA; 1995. 568 p.]
5. Шацберг АФ, Коул ДО, ДеБаттиста Ч. Руководство по клинической фармакологии. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 608 с. [Shatsberg AF, Koul DO, DeBattista Ch. *Rukovodstvo po klinicheskoi farmakologii* [Manual of clinical pharmacology]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 608 p.]
6. Odagaki Y, Toyoshima R, Yamauchi T. Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT_{1A} receptors assessed by [³⁵S]GTPγS binding. *J Psychopharmacol.* 2005 May;19(3):235–41.
7. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr.* 2009 Oct;14(10):536–46.
8. Frecska E. Trazodone – its multifunctional mechanism of action and clinical use (article in Hungarian). *Neuropsychopharmacol Hung.* 2010 Dec;12(4):477–82.
9. Patten SB. The comparative efficacy of trazodone and imipramine in the treatment of depression. *CMAJ.* 1992 Apr 1;146(7):1177–82.
10. Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5HT)-2 receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur Psychiatry.* 2007 Oct;22(7):444–7. Epub 2007 Apr 5.
11. Каплан ГИ, Сэдок БД. Клиническая психиатрия. Т.2. Москва: Медицина; 1994. 528 с. [Kaplan GI, Sedok BD. *Klinicheskaya psikhatriya* [Clinical psychiatry]. Vol. 2. Moscow: Meditsina; 1994. 528 p.]
12. Арана Дж, Розенбаум Дж. Фармакотерапия психических расстройств. Москва: Бином; 2004. 416 с. [Arana Dzh, Rozenbaum Dzh. *Farmakoterapiya psikhicheskikh rasstroystv* [Pharmacotherapy of mental disorders]. Moscow: Binom; 2004. 416 p.]
13. Pae CU, Wang SM, Han C, et al. Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2015 May;40(3):174–86.
14. Kelliny M, Croarkin PE, Moore KM, et al. Profile of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: an overview of the primary and secondary literature. *Ther Clin Risk Manag.*

- 2015 Aug 12;11:1193-212. doi: 10.2147/TCRM.S55313. eCollection 2015.
15. Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M, et al. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016 Jun;26(6):979-93. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.03.007. Epub 2016 Mar 25.
16. Sheehan DV, Croft HA, Gossen ER, et al. Extended-release trazodone in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry (Edgmont).* 2009 May;6(5):20-33.
17. Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2012 Jul;73(7):953-9. doi: 10.4088/JCP.11m07470.
18. Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014 May;29(3):138-49. doi: 10.1097/YIC.000000000000018.
19. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014 Oct;17(10):1557-67. doi: 10.1017/S1461145714000546. Epub 2014 Apr 30.
20. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenko M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2015 May;76(5):575-82. doi: 10.4088/JCP.14m09335.
21. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 1994 Apr;14(2):99-106.
22. Alvarez E, Perez V, Dragheim M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012 Jun;15(5):589-600. doi: 10.1017/S1461145711001027. Epub 2011 Jul 18.
23. Oleptro™ (trazodone hydrochloride) extended-release tablets. *P T.* 2011 Feb;36(2):2-18.
24. Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT7 receptors). *CNS Spectr.* 2015 Apr;20(2):93-7. doi: 10.1017/S1092852915000139.

Поступила 28.12.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Лутохин Г.М., Гераскина Л.А., Фоякин А.В., Максимова М.Ю.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Влияние нарушений дыхания во сне на раннее функциональное восстановление при ишемическом инсульте

При ишемическом инсульте потенциал реабилитации зависит как от локализации и величины инфаркта мозга, так и от многих других факторов, обеспечивающих восстановление функционирования нейронов области «ишемической полутени». Нарушения дыхания во сне (НДС) проявляются интермиттирующими эпизодами апноэ и гипопноэ, сопровождающимися гипоксемией и тканевой гипоксией, и могут замедлять раннее функциональное восстановление больных.

Цель исследования — изучить влияние НДС на раннее неврологическое восстановление у пациентов с ишемическим инсультом и определить предикторы неблагоприятного функционального исхода.

Пациенты и методы. Обследовано 56 пациентов (24 мужчины и 32 женщины, средний возраст — 62 ± 15 лет) с ишемическим инсультом. Всем пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию головного мозга. Неврологический дефицит оценивали с помощью шкалы NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), модифицированной шкалы Рэнкина (mRS) при поступлении и через 3 нед. С целью выявления НДС выполняли кардиореспираторное мониторирование на 2–5-е сутки заболевания. Регистрировали общее число эпизодов НДС, апноэ, гипопноэ, индекс апноэ — гипопноэ (ИАГ), индекс гипоксемии (ИГ) и суммарное время, при котором артериальная сатурация была $<90\%$ (время десатурации $<90\%$).

Результаты и обсуждение. Исходно медиана оценки по NIHSS составила 6 (4; 10) баллов, по mRS — 3 (2; 5) балла. Через 3 нед средний балл по NIHSS равнялся 3 (1,5; 5), по mRS — 1 (0; 3). В зависимости от степени достигнутой функциональной независимости больные были разделены на две группы: 1-я группа ($n=40$) — оценка по mRS ≤ 2 баллов (функционально независимые); 2-я группа ($n=16$) — оценка по mRS ≥ 3 баллов (нуждающиеся в посторонней помощи/уходе). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, локализации инфаркта мозга, выраженности атеросклероза сосудов головы, частоте кардиальной патологии. Вместе с тем во 2-й группе исходно имели место большая тяжесть неврологического дефицита ($p=0,001$), дыхательных расстройств ($p<0,04$) и чаще большие и средние очаги ($p=0,01$). Для подтверждения роли факторов, рассматриваемых в качестве предикторов неблагоприятного функционального прогноза, и выявления их конкретного вклада в исход выполнен дискриминантный анализ с включением в модель характеристик больных, имевших различие в двух группах.

Показана прогностическая значимость исследованной модели в целом в отношении раннего функционального восстановления больных. При этом только количество эпизодов апноэ продемонстрировало собственную значимость как предиктора неблагоприятного прогноза.

Заключение. Установлено, что число эпизодов апноэ в ночные часы >123 сопряжено с худшим функциональным восстановлением. Результаты сопоставительного анализа позволяют принять в качестве пороговой величины, сопряженной с неблагоприятным функциональным восстановлением в ранние сроки, ИАГ $\geq 25/ч^1$. Именно таких пациентов можно рассматривать как кандидатов для раннего применения CPAP-терапии (терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях) с целью улучшения раннего функционального восстановления.

Ключевые слова: ишемический инсульт; нарушения дыхания во сне; ранняя реабилитация.

Контакты: Людмила Александровна Гераскина; neurocor@mail.ru

Для ссылки: Лутохин ГМ, Гераскина ЛА, Фоякин АВ, Максимова МЮ. Влияние нарушений дыхания во сне на раннее функциональное восстановление при ишемическом инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):20–26.

The impact of sleep-disordered breathing on early functional recovery in ischemic stroke

Lutokhin G.M., Geraskina L.A., Fonyakin A.V., Maksimova M.Yu.

*Neurology Research Institute, Moscow Russia
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367*

The rehabilitation potential in ischemic stroke depends both on the localization and size of cerebral infarction and on many other factors ensuring the restoration of neuron function in the ischemic penumbra. Sleep-disordered breathing (SDB) appears as intermittent episodes of apnea and hypopnea, which are accompanied by hypoxemia and tissue hypoxia, and may slow early functional recovery in patients.

Objective: to evaluate the impact of SDB on early neurological recovery in patients with ischemic stroke and to identify predictors of unfavorable functional outcome.

Patients and methods. A total of 56 patients (24 men, 32 women; mean age 62 ± 15 years) with ischemic stroke were examined. All the patients underwent brain magnetic resonance imaging. Neurological deficit was assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS),

modified Rankin Scale (mRS) on admission and at 3 weeks. To identify SDB, cardiorespiratory monitoring was performed on 2–5 days after the onset of the disease. The total number of episodes of SDB, apnea, hypopnea, apnea-hypopnea index (AHI), hypoxemia index, and the total time with arterial oxygen saturation < 90% (desaturation time < 90%) were recorded.

Results and discussion. At baseline, the median NIHSS score was 6 (range 4–10) and the median mRS score was 3 (range 2–5). After 3 weeks, the median NIHSS score was 3 (range 1.5–5) and the median mRS score was 1 (range 0–3). According to the degree of achieved functional independence, the patients were divided into 2 groups: 1) 40 functionally independent patients (a mRS score of ≤ 2); 2) 16 patients in need of assistance/care (a mRS score of ≥ 3). The groups were matched for age, sex, localization of cerebral infarction, degree of cerebral atherosclerosis, and incidence of cardiac pathology. At the same time, at baseline Group 2 had a more severity of neurological deficit ($p=0.001$) and respiratory disorders ($p<0.04$) and more frequently large and medium-sized foci ($p=0.01$). Discriminant analysis with a model including the characteristics of patients who had a difference in the two groups was carried out to confirm the role of the factors considered as predictors for poor functional prognosis and to identify their specific contribution to outcome.

The investigation showed the predictive value of the studied model as a whole with relation to early functional recovery in the patients. As this took place, the number of apnea episodes demonstrated the proper importance as a predictor of poor prognosis.

Conclusion. It is established that the number of nocturnal apnea episodes >123 is associated with the worst functional recovery. The results of the comparative analysis can be taken as the threshold value associated with unfavorable functional recovery in the early stages ($AHI \geq 25/hr^1$). It is precisely these patients that can be considered as candidates for early CPAP therapy (Continuous Positive Airway Pressure) in order to improve early functional recovery.

Keywords: ischemic stroke; sleep-disordered breathing; early rehabilitation.

Contact: Lyudmila Aleksandrovna Geraskina; neurocor@mail.ru

For reference: Lutokhin GM, Geraskina LA, Fonyakin AV, Maksimova MYu. The impact of sleep-disordered breathing on early functional recovery in ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(1):20–26.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-20-26>

Повышение эффективности и дальнейшее совершенствование системы нейрореабилитации является актуальной задачей ангионеврологии [1]. Важнейшая цель ранней реабилитации, осуществляемой в остром периоде инсульта (первые 3–4 нед заболевания), – создать базу, позволяющую на следующих стадиях лечения достичь максимально возможного результата. Если на ранних этапах не будет проведено адекватное лечение, задача постстационарных реабилитационных служб значительно усложнится, а в ряде случаев может быть не выполнима [2].

Известно, что эффективность реабилитации зависит от множества факторов, таких как возраст, тяжесть инсульта, величина и локализация ишемического очага, уровень артериального давления (АД), наличие анемии, ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероза, фибрилляции предсердий (ФП), сердечной и почечной недостаточности, сахарного диабета (СД), дислипидемии, а также выраженных когнитивных нарушений и деменции [3, 4].

В последнее время у пациентов с инсультом стали уделять особое внимание нарушению дыхания во сне (НДС). Синдром нарушения дыхания во сне (СНДС) встречается у 70% процентов пациентов с острым ишемическим инсультом [5]. СНДС является доказанным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений – инфаркта миокарда, инсульта [6, 7]. Кроме того, показано, что СНДС может негативно влиять на течение острого периода инсульта и восстановление неврологических функций [8, 9]. В связи с этим активно разрабатываются вопросы раннего использования СРАР-терапии (терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях – от англ. *Continuous Positive Airway Pressure*) у больных инсультом. Исследования последних лет сфокусированы на оценке эффективности применения метода СРАР в ранние сроки ишемического инсульта для улучшения неврологического восстановления и повседневного функционирования [10–12]. Вместе с тем пока не сформулированы критерии целенаправленного отбора боль-

ных для такого вмешательства и не определены конкретные показатели НДС, изменение которых достоверно свидетельствовало бы о снижении реабилитационного потенциала.

Цель исследования – изучить влияние НДС на раннее неврологическое восстановление у пациентов с ишемическим инсультом и определить предикторы неблагоприятного функционального исхода.

Пациенты и методы. В исследование включали больных, последовательно поступивших в отделение острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) ФГБНУ НЦН. **Критерии включения:** мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше; ишемический инсульт, подтвержденный данными нейровизуализации, 1–4-е сутки от начала заболевания; оценка по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) ≥ 2 баллов, оценка по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) ≥ 1 баллов; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения/исключения: снижение уровня бодрствования (по шкале комы Глазго < 14 баллов); психомоторное возбуждение; выраженные когнитивные нарушения; нарушение носового дыхания; острая респираторная патология; хронические заболевания легких и дыхательная недостаточность III–IV степени; другие соматические расстройства в стадии обострения либо декомпенсации; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II–III стадии [13]; острый коронарный синдром; отказ от участия в исследовании.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

В наблюдение включено 56 пациентов с ишемическим инсультом, из них 24 (43%) мужчины и 32 (57%) женщины в возрасте от 19 до 87 лет (в среднем 62 ± 15 лет). Имеющаяся у больных сердечно-сосудистая патология представлена в табл. 1.

Выраженность неврологических нарушений оценивали с помощью шкалы NIHSS, функциональные возможности больного – по mRS [14]. Исследование выполняли при

Таблица 1. *Характеристика пациентов: заболевания сердечно-сосудистой системы и тяжесть НДС (n=56)*

Характеристика пациентов	Число пациентов, n (%)
АГ	47 (84)
Атеросклероз	54 (96)
ХСН	34 (61)
ИБС	25 (45)
ФП	8 (15)
СД	7 (13)
ИАГ, ч ⁻¹ , степень тяжести НДС:	
<5 (отсутствие)	8 (14)
5–14 (легкая)	14 (25)
15–29 (умеренная)	23 (41)
≥30 (тяжелая)	11 (20)

поступлении больного и повторно через 3 нед, на фоне проведения реабилитационных мероприятий. В качестве благоприятного функционального исхода (повседневная нуждаемость пациента в посторонней помощи) рассматривали оценку по mRS ≥3 баллов. Лечение осуществлялось в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи больным с ОНМК.

С целью уточнения характера инсульта и локализации инфаркта мозга всем больным при поступлении проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга (Magnetom Symphony, Siemens, 1,5 Т). По соотношению величины ишемического очага с зоной кровоснабжения заинтересованной артерии классифицировали инфаркт мозга как малый, средний, большой и обширный [15].

Также всем больным выполняли дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ЭКГ, эхокардиографию, исследование гематологических показателей в соответствии со стандартом лечения больных инсультом. На основании сопоставления данных анамнеза о дебюте заболевания, особенностей клинических проявлений, результатов УЗИ и нейровизуализации определяли патогенетический подтип ишемического инсульта (см. табл. 1).

Наличие и структуру НДС изучали методом суточного кардиореспираторного мониторинга с помощью портативной системы КТ-04-3Р(М) («Инкарт», Санкт-Петербург). Исследование осуществляли на 2–5-е сутки после дебюта заболевания. Регистрацию НДС выполняли с 23.00 до 7.00. Анализ дыхательных нарушений проводился в автоматическом режиме и дополнялся визуальной экспертной оценкой каждого фрагмента. Регистрировали: общее число эпизодов НДС; эпизоды обструктивного апноэ (ОА) – снижение потоковой скорости вдоха на ≥90% в течение ≥10 с с респираторными усилиями во время всего эпизода; эпизоды центрального апноэ (ЦА) – снижение потоковой скорости вдоха ≥90% в течение ≥10 с без респираторных усилий во время всего эпизода; эпизоды гипопноэ – снижение потоковой скорости вдоха на ≥50% в сочетании со снижением напряжения кислорода в тканях (SpO₂) на ≥3% от исходных значений либо снижение потоковой скорости вдоха на ≥30% в сочетании со снижением SpO₂ на ≥4% от исходных

значений; индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) – число эпизодов апноэ/гипопноэ в час; индекс гипоксемии (ИГ) – число эпизодов десатурации (снижение SpO₂ на ≥3% от исходных значений) в час и суммарное время, при котором артериальная сатурация была <90% (время десатурации <90%) [16].

По соотношению количества эпизодов ОА и ЦА судили о преимущественном характере дыхательных расстройств у конкретного пациента. Так, если более половины зарегистрированных НДС были представлены ЦА, диагностировали преимущественно центральное апноэ. Напротив, при доминировании ОА (>50% всех НДС) апноэ определяли как преимущественно обструктивное. Степень тяжести НДС оценивали по величине ИАГ: 5–14 событий в 1 ч – легкие, 15–29 в 1 ч – умеренно тяжелые, ≥30 в 1 ч – тяжелые нарушения. Показатель ИАГ <5 событий в 1 ч свидетельствует об отсутствии значимых НДС.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, USA). Использованы методы непараметрического анализа. Результаты представлены в виде медианы, межквартильного интервала [Me (25%; 75%)]. Для анализа данных в связанных группах применяли критерий Вилкоксона. Для определения предикторов неблагоприятного исхода заболевания использовали сравнение двух независимых групп с помощью U-критерия Манна–Уитни и критерия χ² с поправкой Йетса. Статистически значимым результат считали при p<0,05. Для подтверждения роли прогностических факторов и выявления их вклада в исход проводили дискриминантный анализ. Рассчитывали (по методу Woolf) отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) наступления неблагоприятного исхода [17].

Результаты. ОНМК с образованием инфаркта в левом полушарии головного мозга перенесли 26 (46%) больных, в правом – 24 (43%) и в вертебробазилярной системе – 6 (11%). При МРТ большой инфаркт мозга визуализирован у 19 (34%), средний – у 10 (18%), малый – у 27 (48%) больных. Кардиоэмболический инсульт диагностирован у 19 (34%) пациентов, лакунарный – у 16 (29%), атеротромботический – у 14 (25%), инсульт неуточненного генеза – у 7 (12%). Гемодинамически значимый атеросклероз брахиоцефальных артерий (стеноз >60% диаметра артерии) выявлен при дуплексном сканировании у 16 (28%) больных, гемодинамически незначимый – у 38 (68%).

НДС различной степени тяжести зарегистрированы при кардиореспираторном мониторинге у всех пациентов. Величина ИАГ составила 17 (9; 25), доминировали умеренно тяжелые расстройства (см. табл. 1). У 9 (16%) из 56 больных верифицировано преимущественно ЦА, у остальных 47 (84%) – преимущественно ОА.

Исходно тяжесть неврологического дефицита при оценке по NIHSS варьировала от 2 до 18 баллов, в среднем – 6 (4; 10) баллов. Оценка повседневной активности – функционального состояния больного (mRS) составила от 1 до 5 баллов, в среднем – 3 (2; 5) балла. Через 3 нед на фоне реабилитационных мероприятий отмечена различная динамика неврологических расстройств. При повторной оценке средний балл по NIHSS составил 3 (1,5; 5), по mRS – 1 (0; 3).

В зависимости от степени достигнутой функциональной независимости больные были распределены в две группы: 1-я группа (n=40) – оценка повседневной активности ≤2 баллов по mRS (функционально независимые); 2-я груп-

па (n=16) — оценка ≥ 3 баллов по mRS (нуждающиеся в посторонней помощи/уходе). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, локализации и патогенетическому подтипу инсульта, выраженности атеросклероза сосудов головы, частоте кардиальной патологии. Вместе с тем группы исходно различались по выраженности неврологического дефицита, тяжести дыхательных расстройств (табл. 2), а также по величине инфаркта мозга. Так, у пациен-

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов 1-й и 2-й групп

Характеристика пациентов	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=16)	p
Оценка по NIHSS, баллы	5 (4; 7)	13 (8; 15)	0,001
Оценка по mRS, баллы	2 (1; 4)	5 (4,5; 5)	0,001
НДС, число эпизодов	107 (75; 153)	197 (107; 337)	0,025
Апноэ, число эпизодов	87 (49; 123)	159 (70; 216)	0,036
ИАГ, ч ⁻¹	17 (8; 20)	25 (15; 49)	0,012

Таблица 3. Дискриминантный анализ факторов неблагоприятного функционального восстановления при ишемическом инсульте (Wilks' Lambda: 0,45603; approx. F (6,44)=8,7477; p<0,0000)

Показатель	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,44)	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Величина очага	0,457772	0,996183	0,168597	0,683	0,543497	0,456503
NIHSS, баллы	0,474465	0,961135	1,779222	0,189	0,255843	0,744157
mRS, баллы	0,477759	0,954508	2,097066	0,155	0,361100	0,638900
НДС, число эпизодов	0,481199	0,947685	2,428930	0,126	0,107831	0,892169
Апноэ, число эпизодов	0,505055	0,902921	4,730732	0,035	0,143278	0,856722
ИАГ, ч ⁻¹	0,458839	0,993868	0,271492	0,604	0,168831	0,831169

тов 2-й группы чаще имелись большие и средние очаги: 12/16 (75%) по сравнению с 12/40 (30%) у больных 1-й группы (p=0,01).

Через 3 нед лечения отмечено уменьшение выраженности неврологических расстройств в обеих группах. В 1-й группе оценка по NIHSS составила 2 (1; 4) балла, по mRS — 1 (0; 1) балл; во 2-й группе — соответственно 7 (5; 10) и 4 (3; 5) балла (p<0,001 по сравнению с исходными показателями).

Очевидно, что влияние прогностических факторов может быть в ряде случаев сочетанным и перекрываться при одновременном их наличии у одного больного. Поэтому для подтверждения роли факторов, рассматриваемых в качестве предикторов неблагоприятного функционального прогноза, и выявления их конкретного вклада в исход выполнен дискриминантный анализ с включением в модель характеристик больных, имевших различие в двух группах (табл. 3).

Установлена прогностическая значимость исследованной модели в целом в отношении раннего функционального восстановления больных. При этом среди всех изучаемых факторов только число эпизодов апноэ во время ночного сна продемонстрировало собственную значимость как предиктора неблагоприятного прогноза (см. табл. 3).

Для определения пороговой величины показателя апноэ, ассоциирующей с неблагоприятным прогнозом в отношении восстановления повседневной функциональной активности после ишемического инсульта, выполнено сопоставление абсолютных значений медиан и 25-го и 75-го процентилей в сравниваемых группах. Установлено, что число апноэ в ночные часы >123 сопряжено с худшим функциональным восстановлением (χ^2 с поправкой Йетса, p=0,005); ОШ 7,5 (95% ДИ: 4,99–11,31).

Вместе с тем в отличие от суммарного показателя апноэ показатель ИАГ является нормированным, характери-

зующим количество НДС в 1 ч, что позволяет сопоставимо оценивать тяжесть дыхательных расстройств при различной длительности периода регистрации событий и продолжительности сна. ИАГ — совокупный индекс, учитывающий наряду с эпизодами апноэ частоту гипопноэ. Очевидно, что возможно различное соотношение этих двух составляющих индекса. Поэтому на следующем этапе с целью определения величины ИАГ, ассоциирующей с неблагоприятным ранним функциональным восстановлением больных, мы сравнили клинические характеристики и количественные показатели НДС в группах больных в зависимости от показателя апноэ. Пациенты группы А (число эпизодов апноэ ≤ 123) и группы Б (число эпизодов апноэ >123) были сопоставимы по возрасту, основным клиническим характеристикам (локализация, подтип инсульта, наличие ИБС, СД, выраженность атеросклероза магистральных артерий головы, оценка по NIHSS). По условию формирования групп дыхательные расстройства ожидаемо были более выраженными в группе Б (табл. 4). Учитывая межквартильный размах (25-й и 75-й процентиля) показателя ИАГ в группе Б, полученные данные позволяют принять в качестве пороговой величины, сопряженной с неблагоприятным функциональным восстановлением в ранние сроки, ИАГ ≥ 25 событий в 1 ч.

Обсуждение. Стратегическая цель лечения ишемического инсульта может быть определена как снижение летальности, уменьшение риска повторных сердечно-сосудистых осложнений и улучшение качества и продолжительности жизни больных, при этом восстановление нарушенных неврологических функций играет ведущую роль в нормализации самостоятельного жизнеобеспечения больного, перенесшего инсульт.

ОНМК, по сути, является осложнением различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, что изначально

Таблица 4. Сравнительная характеристика НДС у пациентов А и Б групп

Характеристика	Группа А (n=38)	Группа Б (n=18)	p
НДС, число эпизодов	87,5 (63; 126,5)	269 (194; 361)	0,0000
Апноэ, число эпизодов	72,5 (45,5; 89)	189,5 (159; 295)	0,0000
Гипопноэ, число эпизодов	26 (9,5; 36,5)	45,5 (21; 73)	0,016
ИАГ, ч ⁻¹	11,5 (7,5; 18)	33,5 (25; 49)	0,0000
Время десатурации <90%, мин	12,5 (2,9; 29,4)	42,7 (23,7; 110,3)	0,009

обуславливает высокую коморбидность с инсультом. В нашем исследовании подавляющее большинство пациентов страдали артериальной гипертензией (АГ), у трети был верифицирован гемодинамически значимый стеноз брахиоцефальных артерий, почти половина больных имели ИБС и ХСН. Патология сердца может дополнительно ухудшать кровоснабжение мозга, что ведет к уменьшению адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы и замедлению раннего постинсультного восстановления [18, 19].

Особое внимание в последнее время уделяется НДС как фактору негативного влияния на течение острого периода инсульта и восстановления неврологических функций [9]. Показана большая частота НДС при инсульте, превышающая общепопуляционную, что объясняется дополнительным влиянием собственно церебрального повреждения на функцию дыхания [20]. Преобладание СНДС у пациентов с инсультом также может быть обусловлено коморбидностью, множественным влиянием одномоментно имеющих у больного факторов сердечно-сосудистого риска, которые также рассматриваются в качестве предикторов дыхательных расстройств [6, 21].

Тем не менее негативное влияние СНДС на процессы неврологического восстановления объясняется не только полиморбидностью, но и ухудшением процессов нейропластичности на фоне повторяющихся эпизодов гипоксии и гипоксемии [8]. Восстановление нарушенных неврологических функций у больных в ранние сроки инсульта связывают с началом функционирования нейронов, обратимо поврежденных при первичной ишемии мозга. Возобновление функции нервных клеток при этом происходит за счет улучшения их кровоснабжения, уменьшения гипоксии, восстановления метаболизма и купирования отека мозга. Полученные нами результаты подтверждают влияние НДС на процессы восстановления наряду с такими известными факторами, как возраст, величина инфаркта мозга, исходная выраженность неврологических нарушений. Кроме того, выявлено различие в тяжести дыхательных нарушений во время сна у больных с различным уровнем функциональной активности, достигнутым в первые 3 нед инсульта: пациенты с более тяжелыми НДС имели худший функциональный исход и нуждались в посторонней помощи (mRS 3–5 баллов).

Логично предположить, что негативное влияние НДС будет пропорционально тяжести дыхательных нарушений. В настоящее время в качестве основного критерия при оценке тяжести НДС рассматривают ИАГ. Показано, что прогноз у больных, в частности сердечно-сосудистые осложнения, включая фатальные события, неуклонно ухудшается пропорционально увеличению ИАГ [9]. Также уста-

новлено, что с увеличением ИАГ отмечается худшее неврологическое восстановление в ранние сроки после инсульта, причем выявлена взаимосвязь функционального исхода со степенью десатурации по данным артериальной оксиметрии [8]. В нашем исследовании показано самостоятельное значение числа эпизодов апноэ как предиктора восстановления повседневной активности в ранние сроки после инсульта: неблагоприятным фактором является увеличение этого показателя

до >123. Кроме того, установлена ассоциация данной величины апноэ со значением ИАГ 33,5 ч⁻¹ (25; 49), что соответствует тяжелой степени НДС. Суммарное время десатурации со снижением SaO₂ <90% достигало у этих пациентов почти 2 ч (до 25% времени регистрации) – 42,7 мин (23,7; 110,3). Очевидно, что столь длительная гипоксемия в небольшой степени определила худшее восстановление нарушенных функций, так как, поддерживая тканевую гипоксию, способна пролонгировать нарушения функционирования нейронов либо даже обусловить прогрессирующее расширение зоны «ишемической полутени» [8]. И хотя в ряде экспериментальных работ было отмечено, что периодическая гипоксия ведет к активации антиоксидантных систем и усиливает устойчивость тканей к гипоксическому воздействию [22–24], при НДС и ОА гипоксия имеет кратковременный, часто интермиттирующий характер, что, возможно, не позволяет сформироваться корректному антигипоксическому ответу организма. Также при ОА возникает и усугубляется дисфункция эндотелия, активируется атерогенез, снижается чувствительность барорецепторов, увеличивается количество провоспалительных цитокинов в зоне ишемического поражения [25, 26]. Эти изменения ассоциируются с более тяжелым течением инсульта и снижением восстановления неврологических функций. Также ранее было показано, что изменения напряжения кислорода и углекислоты, которые сопровождают НДС, приводят к локальным нарушениям мозгового кровотока и ингибированию процессов нейрональной реорганизации [27–30]. Кроме того, установлено, что ОА сопровождается нарушением церебральной ауторегуляции [31].

Перечисленные гемодинамические эффекты повторных эпизодов гипоксемии на фоне НДС предрасполагают к замедлению восстановления в ранние сроки после инсульта. Очевидно, что необходимым условием уменьшения тканевой гипоксии, помимо улучшения собственно церебральной гемодинамики, является уменьшение дыхательных нарушений, сопровождающихся апноэ и/или гипопноэ и приводящих к гипоксемии. Эта гипотеза индуцировала ряд исследований, основанных на использовании СРАР у больных с НДС и инсультом, и получила развитие в работах, посвященных оценке эффективности СРАР в отношении функционального исхода у больных. Данные, накопленные к настоящему времени, свидетельствуют об опережающем улучшении функционального восстановления (при оценке с помощью индекса Бартел) у пациентов, получающих СРАР-терапию начиная с острого периода инсульта [10, 11]. В результате проспективного наблюдения в группе СРАР-терапии выявлено опережающее восстановление невроло-

гических функций, причем именно в ранние сроки — через 1 мес после инсульта [11]. В этом аспекте ранняя активизация пациентов, их мобилизация могут рассматриваться как важнейшее условие достижения планируемой цели, поскольку восстановление повседневной функциональной активности сопряжено со снижением риска ранних инфекционных (дыхательных, мочевых) осложнений, тромбоза глубоких вен, а также способствует улучшению мотивации больного к лечению и приверженности дальнейшей терапии. В то же время через 12 и 24 мес наблюдения индекс Бартел был сопоставим в группе СРАР-терапии и группе контроля. Однако важно подчеркнуть, что в группе СРАР-терапии отмечено значимое снижение сердечно-сосудистой смертности [11]. Таким образом, начало СРАР-терапии в ранние сроки после инсульта является перспективным в отношении не только улучшения функционального восстановления больных, но и отдаленного прогноза.

Вместе с тем отсутствуют четкие критерии отбора пациентов, нуждающихся в СРАР-терапии в ранние сроки инсульта. В рандомизированных исследованиях использовали величину ИАГ >20 ч⁻¹ [11]. Другие авторы предлагают основываться на данных диагностического мониторинга НДС с помощью автоматизированных систем СРАР (auto-СРАР), при этом терапевтический режим используется начиная с величины ИАГ 5 ч⁻¹ [10]. Учитывая ограниченную приверженность больных СРАР-терапии [9], ее возможную клиническую и прогностическую эффективность и уровень финансовых затрат, представляется наиболее оправданным

персонализированное применение этого вида лечения. Перспективной группой являются пациенты с умеренными и тяжелыми НДС. Полученные нами данные позволяют принять в качестве пороговой величины, сопряженной с неблагоприятным функциональным восстановлением в ранние сроки, ИАГ ≥ 25 ч⁻¹. Именно такие пациенты, доля которых в нашем исследовании составила 30% (17/56), могут рассматриваться как кандидаты для раннего начала СРАР-терапии.

Заключение. Таким образом, наличие НДС умеренной/тяжелой степени негативно влияет на раннее восстановление неврологических функций при ишемическом инсульте. Число эпизодов апноэ в ночные часы >123 является самостоятельным прогностическим фактором неблагоприятного функционального восстановления в первые 3 нед заболевания. Этот показатель характеризует тяжесть дыхательных расстройств, которые неблагоприятно влияют на процессы нейропластичности и ограничивают возможности восстановления неврологических функций и повседневной активности пациента. Прогностическое значение ночных апноэ сохраняется после введения поправки на другие прогностические факторы, т. е. является независимым предиктором неблагоприятного исхода в отношении раннего восстановления функциональной активности после ишемического инсульта. Величина ИАГ ≥ 25 ч⁻¹ сопряжена с неблагоприятным функциональным восстановлением в ранние сроки, и таких пациентов можно рассматривать как кандидатов для раннего начала СРАР-терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадыков АС, Черникова ЛА, Шахпаронова НВ. Реабилитация неврологических больных. Москва: МедПресс-Информ; 2014. 560 с. [Kadykov AS, Chernikova LA, Shakhparonova NV. *Reabilitatsiya neurologicheskikh bol'nykh*. [Rehabilitation of neurologic patients]. Moscow: MedPress-Inform; 2014. 560 p. (In Russ.)].
2. Гудкова ВВ, Стаховская ЛВ, Кирильченко ТД и др. Ранняя реабилитация после перенесенного инсульта. *Consilium medicum* 2005;(8):692-6. [Gudkova VV, Stakhovskaya LV, Kiril'chenko TD, et al. Early rehabilitation after stroke. *Consilium medicum* 2005;(8):692-6. (In Russ.)].
3. Пирадов МА, Реброва ОЮ, Максимова МЮ. Нейросетевой алгоритм диагностики патогенетических подтипов ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004;104(S12):23-8. [Piradov MA, Rebrova OYu, Maximova MYu. Neural network algorithm for the diagnosis of pathogenic subtypes of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004;104(S12):23-8. (In Russ.)].
4. Saposnik G, Kapral MK, Liu Y, et al., Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network, Stroke Outcomes Research Canada (SORCan) Working Group SO. *Circulation*. 2011 Feb 22;123(7):739-49. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983353. Epub 2011 Feb 7.
5. Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology*. 2009 Oct 20; 73(16):1313-22. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bd137c.
6. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jan;163(1):19-25.
7. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005 Nov 10;353(19):2034-41.
8. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, et al. Sleep-Disordered Breathing and Poor Functional Outcome After Stroke. *Stroke*. 1996 Feb;27(2):252-9.
9. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke. Diagnosis, Risk Factors, Treatment, Evolution, and Long-Term Clinical Outcome. *Stroke*. 2006 Apr;37(4):967-72. Epub 2006 Mar 16.
10. Bravata DM, Concato J, Fried T, et al. Continuous Positive Airway Pressure: Evaluation of a Novel Therapy for Patients with Acute Ischemic Stroke. *Sleep*. 2011 Sep 1;34(9):1271-7. doi: 10.5665/SLEEP.1254.
11. Parra O, Sanchez-Armengol A, Bonnin M, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomized controlled trial. *Eur Respir J*. 2011 May;37(5):1128-36. doi: 10.1183/09031936.00034410. Epub 2010 Sep 16.
12. 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.000000000000024. Epub 2014 May 1.
13. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная недостаточность. 2010;(1):3-62. [National guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (third revision). *Serdechnaya nedostatochnost*. 2010;1:3-62. (In Russ.)].
14. Ворлоу ЧП, Деннис МС, ван Гейн Ж и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. Санкт-Петербург: Политехника; 1998. 629 с. [Warlow CP, Dennis MS, van Gein J, et al. *Stroke. Insul't. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vedeniya bol'nykh* [A practical guide for the patients management]. Saint-Petersburg: Politekhnik; 1998. 629 p.]
15. Верешагин НВ, Брагина ЛК, Вавилов СБ, Левина ГЯ. Компьютерная томография головного мозга. Москва: Медицина; 1986. 251 с. [Vereshchagin NV, Bragina LK, Vavilov SB, Levina GYa. *Komp'yuternaya tomografiya golovnogo mozga* [Computer tomography of the brain]. Moscow: Meditsina; 1986. 251 p.]

16. Tsara V, Amfilochiou A, Papagrigorakis JM, et al. Guidelines for Diagnosing and Treating Sleep related Breathing Disorders in Adults and Children. *Hippokratia*. 2010 Jan;14(1):57-62.
17. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Москва: Медиа Сфера; 2002. 312 с. [Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh* [Statistical analysis of medical data]. Moscow: Media Sfera; 2002. 312 p.]
18. Кистенев БА, Фонякин АВ, Гераскина ЛА, Петрова ЕА. Преходящий синдром слабости синусового узла как проявление церебробардиального синдрома у больного в остром периоде инсульта. *Неврологический журнал*. 2003;(2):16-20. [Kistenev BA, Fonyakin AV, Geraskina LA, Petrova EA. Transient sick sinus syndrome as a manifestation of cerebrocardiac syndrome in a patient with acute stroke. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2003;(2):16-20. (In Russ.)].
19. Суслина ЗА, Фонякин АВ, Гераскина ЛА и др. Кардионеврология. Справочное руководство с обзором клинических исследований. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2011. 264 с. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Geraskina LA, et al. *Kardioneurologiya. Spravochnoe rukovodstvo s obzorom klinicheskikh issledovaniy* [Cardioneurology. Reference manual and the review of clinical research]. Moscow: IMA-PRESS; 2011. 264 p.]
20. Stahl SM, Yaggi HK, Taylor S, et al. Infarct location and sleep apnea: evaluating the potential association in acute ischemic stroke. *Sleep Med*. 2015 Oct;16(10):1198-203. doi: 10.1016/j.sleep.2015.07.003. Epub 2015 Jul 17.
21. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015 May;7(5):920-9. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52.
22. Бельченко ЛА. Адаптация человека и животных к гипоксии разного происхождения. *Соросовский образовательный журнал*. 2001;(7):33-9. [Bel'chenko LA. A Human and animal Adaptation in hypoxia of different origin. *Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurnal*. 2001;(7):33-9. (In Russ.)].
23. Солкин АА, Белявский НН, Кузнецов ВИ, Николаева АГ. Основные механизмы формирования защиты головного мозга при адаптации к гипоксии. *Вестник ВГМУ*. 2012;(1):6-14. [Solkin AA, Belyavskii NN, Kuznetsov VI, Nikolaeva AG. The main mechanisms of cerebral protection in hypoxia adaptation. *Vestnik VGMU*. 2012;(1):6-14. (In Russ.)].
24. Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2009 Dec;18(4):397-403. doi: 10.1111/j.1365-2869.2009.00754.x. Epub 2009 Aug 3.
25. Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):1195-205. doi: 10.1183/09031936.00111208.
26. Cereda CW, Tamisier R, Manconi M, et al. Endothelial dysfunction and arterial stiffness in ischemic stroke the role of sleep-disordered breathing. *Stroke*. 2013 Apr;44(4):1175-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000112. Epub 2013 Mar 7.
27. Meyer JS, Ishikawa Y, Hata T, Karacan I. Cerebral blood flow in normal and abnormal sleep and dreaming. *Brain Cogn*. 1987 Jul;6(3):266-94.
28. Daly JA, Giombetti R, Miller B, Garrett K. Impaired awake cerebral perfusion in sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:A376.
29. Fisher AQ, Chaudhary BA, Taormina MA, Akhtar B. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest*. 1992 Nov;102(5):1402-6.
30. Hudgel DW, Devadatta P, Quadri M, et al. Mechanism of sleep-induced periodic breathing in convalescing stroke patients and healthy elderly subjects. *Chest*. 1993 Nov;104(5):1503-10.
31. Shapard JW. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*. 1992 Sep;13(3):437-58.

Поступила 3.02.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.

Мухина Т.С.^{1,3}, Шарова Е.В.¹, Болдырева Г.Н.¹, Жаворонкова Л.А.¹, Смирнов А.С.², Куликов М.А.¹,
Александрова Е.В.², Челябинина М.В.¹, Машеров Е.Л.², Пронин И.Н.²

¹ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГАУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

¹117485, Москва, ул. Бултерова, 5а; ²125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16; ³115409, Москва, Каширское шоссе, 31

Особенности нейроанатомии активного движения руки у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (анализ данных функциональной магнитно-резонансной томографии)

Цель исследования — анализ особенностей функциональной нейроанатомии движений у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) при разной выраженности двигательного дефекта в сопоставлении с таковой у здоровых для изучения нейропластичности мозга как основы компенсации.

Пациенты и методы. У 28 пациентов с ТЧМТ были проанализированы изменения церебральной гемодинамики при активном сжимании пальцев правой руки в кулак по данным функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ, 3Т). Группу контроля составили 17 здоровых испытуемых. В фМРТ-ответах определяли процент представленности отдельных структур мозга, участвующих в обеспечении движения, а также объем (Vox) их активации.

Результаты. В группе больных выявлена тенденция к нарастанию диффузности фМРТ-ответа с появлением нетипичных для здоровых испытуемых при двигательной нагрузке зон активации (левая лобная и теменная области, а также затылочные и височные отделы полушарий). Эта тенденция более ярко проявлялась у пациентов с правосторонним гемипарезом.

Заключение. Результаты работы уточняют имеющиеся представления о нейрофизиологических механизмах нарушения и компенсации двигательных функций при черепно-мозговой травме, что важно для разработки и совершенствования методов нейрореабилитации. Получено подтверждение выдвинутой ранее Е.В. Шаровой и соавт. (2014) гипотезы о возможном активном участии экстрапирамидной системы в компенсации посттравматического двигательного дефекта.

Ключевые слова: функциональная магнитно-резонансная томография; активные движения руки; тяжелая черепно-мозговая травма; гемипарез.

Контакты: Елена Васильевна Шарова; esharova@nsi.ru

Для ссылки: Мухина ТС, Шарова ЕВ, Болдырева ГН и др. Особенности нейроанатомии активного движения руки у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (анализ данных функциональной магнитно-резонансной томографии). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):27–33.

The neuroanatomy of active hand movement in patients with severe traumatic brain injury:

Analysis of functional magnetic resonance imaging data

Mukhina T.S.^{1,3}, Sharova E.V.¹, Boldyreva G.N.¹, Zhavoronkova L.A.¹, Smirnov A.S.², Kulikov M.A.¹, Aleksandrova E.V.², Chelyapina M.V.¹, Masherov E.L.², Pronin I.N.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; ³National Research Nuclear University,

Moscow Engineering and Physical Institute, Moscow, Russia

¹5a, Butlerov St., Moscow 117485; ²16, Fourth Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047; ³31, Kashirskoe Shosse, Moscow 115409

Objective: to analyze the characteristics of the functional neuroanatomy of movements in severe traumatic brain injury (STBI) patients with varying severity of motor defect versus that in healthy individuals for the study of brain neuroplasticity as a basis of compensation.

Patients and methods. Functional magnetic resonance imaging (fMRI, 3T) was used to analyze cerebral hemodynamic changes in 28 patients with STBI during an active right-hand finger tapping task. A control group consisted of 17 healthy individuals. The percentage of representation of individual brain structures involved in movements and volume activation (Vox) was determined in fMRI responses.

Results. The patient group showed a tendency for an increased fMRI response diffusion with the emergence of activation zones (the left frontal and parietal regions, as well as the occipital and temporal regions of the cerebral hemispheres) that are atypical for healthy individuals during motor exercises. This trend is more evident in patients with right-sided hemiparesis.

Conclusion. The results of the study clarify the existing ideas about the neurophysiological mechanisms of motor impairment and compensation in traumatic brain injury, which is important for the development and improvement of neurorehabilitation techniques. There is evidence for the hypothesis that the extrapyramidal system may be actively involved in the compensation for post-traumatic musculoskeletal defect, which was earlier proposed by E.V. Sharova et al. (2014).

Keywords: functional magnetic resonance imaging; active hand movements; severe traumatic brain injury; hemiparesis.

Contact: Elena Vasilyevna Sharova; esharova@nsi.ru

For reference: Mukhina TS, Sharova EV, Boldyreva GN, et al. The neuroanatomy of active hand movement in patients with severe traumatic brain injury: Analysis of functional magnetic resonance imaging data. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(1):27–33.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-27-33>

Изучение нейрофизиологических механизмов восстановления нарушенных функций при черепно-мозговой травме (ЧМТ) — актуальная медико-биологическая проблема. Согласно данным статистики, в России ЧМТ ежегодно получают около 600 тыс. человек, причем у 60 тыс. это тяжелая ЧМТ (ТЧМТ) [1]. Последствиями ТЧМТ могут быть разнообразные функциональные нарушения, в том числе двигательные, например, в форме посттравматического гемипареза. Хотя в терапии этой патологии достигнуты значительные успехи, стандарты ее реабилитации при ТЧМТ до настоящего времени отсутствуют.

Цель настоящего исследования — анализ особенностей функциональной нейроанатомии движений у пациентов с ТЧМТ при разной выраженности двигательного дефекта в сопоставлении с таковыми у здоровых испытуемых в контексте изучения нейропластичности мозга как основы компенсации.

Пациенты и методы. Основным методом исследования была функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ). В качестве тестового движения использовали активное сжатие пальцев в кулак. Возможное применение такого подхода обосновано серией наших предшествующих исследований у здоровых добровольцев [2, 3] и больных с опухолевым поражением мозга [4], которые показали правомерность выбора этой двигательной парадигмы для картирования двигательной системы.

Исследования выполнены у 17 здоровых праворуких испытуемых в возрасте от 21 года до 39 лет и 28 пациентов с ТЧМТ в возрасте от 18 до 48 лет. Больных обследовали через 3–6 мес после ТЧМТ. Проводили общую клинико-неврологическую оценку состояния и данных структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ). Все пациенты находились в сознании и были способны выполнить двигательную инструкцию. Среди них были пациенты с отсутствием и наличием посттравматического двигательного дефекта в форме гемипареза. Степень этого дефекта определяли по шкале оценки мышечной силы [5, 6], согласно которой грубость гемипареза возрастает по мере уменьшения величины оценочных баллов. По этому показателю пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — 20 больных без посттравматического двигательного дефекта (5 баллов); 2-я группа — 7 пациентов с легким гемипарезом (4 балла) и 1 пациент с умеренным гемипарезом (3 балла).

МРТ-изображения получали на магнитно-резонансном томографе General Electric Signa HDxt (США) с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл и скоростью нарастания поля 135 мТл/(м/с). Измерения осуществляли согласно блоковой парадигме, состоящей из 12-секундного подготовительного периода (для формирования устойчивого МР-сигнала) и 5-минутной функциональной серии — пятикратно чередования периодов покоя и выполнения пробы, длительность каждого периода — 30 с. Интервалы «активности» (т. е. выполнения тестового задания) и «покоя» строго

синхронизировали по времени. Время сканирования (без перерыва) составляло 5 мин 12 с. Двигательные пробы выполняли при закрытых глазах испытуемого.

Данные фМРТ обрабатывали с помощью программы SPM8 в среде MATLAB. Коррекцию артефактов движения в виде пятен и дополнительных изображений вдоль направления фазового кодирования [7] осуществляли по стандарту Generalized Linear Model (GLM). В каждом исследовании оценивали увеличение локального кровенаполнения мозговой ткани (+BOLD-эффект) при нагрузке по сравнению с фоном в коре и подкорковых образованиях ($p < 0,001$). Для здоровых испытуемых дополнительно проводили статистический анализ топографии ответов по группе наблюдений с помощью программы Монреальского неврологического института. Порог значимости групповых различий составлял $p < 0,001$ без Family-Wise Error (FWE). Ответы в разных мозговых структурах при движениях сравнивали с помощью парного t-теста (paired t-test) в программе SPM8 MATLAB.

Для верификации активированных зон и определения их пространственного нахождения (MNI-координаты), а также объема активации в вокселях (Vox) использовали приложение Automated Anatomical Labeling (AAL) на базе MATLAB. Структуры в полученных таблицах были объединены в более крупные функционально значимые области. Так, в моторную зону вошли *gyrus Precentralis*, *Paracentral lobula*, в лобную — *Frontal Sup.*, *Supra Marginalis*, *Frontal Mid.*, *Fusiform* и т. д.

Проводили анализ индивидуальных и групповых фМРТ-ответов с использованием различных статистических критериев. Для анализа различий процента встречаемости активированных областей между выборками «норма» и «отсутствие гемипареза» (1-я группа), «норма» и «легкий гемипарез» (2-я группа), а также между выборками пациентов с отсутствием гемипареза (1-я группа) и легким гемипарезом (2-я группа) проводили анализ на основе критерия χ^2 Пирсона. Вычисляли значения p при уровне значимости нулевой гипотезы $\alpha = 0,05$, заключающейся в сравнении распределений эмпирических и теоретических частот и определении, насколько эти распределения сходны. Если разница между ними существенна, то различия значимы и имеется связь между поведением независимой переменной и распределением эмпирических частот. Выбор данного метода обоснован некорректностью результатов классического метода однофакторного анализа, основанного на F-критерии Фишера, при встречаемости < 15 и $> 85\%$.

При анализе объемов активации (Vox) областей мозга в фМРТ-ответах, ввиду ненормальности распределений этого показателя для отдельных структур в группах наблюдений, при статистическом анализе был использован непараметрический ранговый критерий Краскела–Уоллиса. Он включает оценку разности между медианами двух независимых выборок, что позволяет перейти от численных значений к рангам и избежать получения некорректных результатов.

Результаты. Групповой анализ гемодинамических перестроек мозга при сжимании пальцев правой руки в кулак, проведенный у здоровых (рис. 1), позволил выявить три характерные зоны активации мозга: основной корковый компонент, расположенный в сенсомоторной области контралатерального (по отношению к работающей руке) полушария, ответ в дополнительной моторной коре (медиальные отделы верхней лобной извилины) и ответ в ипсилатеральном полушарии мозжечка. Участие в реакции других структур мозга, включая подкорковые образования, было выражено в значительно меньшей степени и резко варьировало.

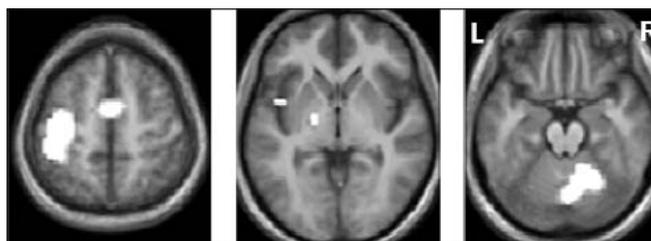


Рис. 1. Усредненный по группе здоровых испытуемых фМРТ-ответ при движении правой рукой ($n=17$, $t=3,69$, $p<0,001$)

Гемодинамические перестройки мозга при двигательной нагрузке у пациентов с ТЧМТ характеризовались высокой межиндивидуальной вариабельностью. На рис. 2 представлены разные варианты двигательных фМРТ-ответов у больных с травматическим поражением мозга. При отсутствии гемипареза (см. рис. 2, а) в первом случае (пациент З.) наличие активации в сенсомоторной зоне сочетается с ослаблением (по сравнению с нормой) ответа в мозжечке и отсутствием его в дополнительной моторной коре. Во втором случае (пациент А.) при сохранности ответа в сенсомоторной области, дополнительной моторной зоне и ипсилатеральном полушарии мозжечка выявляется, хотя и слабый, ответ в височной области контралатерального полушария, а также в черве мозжечка.

При наличии гемипареза (см. рис. 2, б) фМРТ-ответ мог незначительно отличаться от нормы (пациент О.), характеризуюсь лишь отсутствием активации в дополнительной моторной зоне. В другом случае (пациент И.) обращает на себя внимание резко выраженный диффузный характер ответа с включением нетипичных для данного вида двигательной нагрузки у здоровых испытуемых отделов мозга. Помимо контралатеральной сенсомоторной зоны, активируются области ипсилатерального полушария (моторная, теменная и височная); реакция мозжечка также носит билатеральный характер; активируются подкорковые структуры обоих полушарий.

В табл. 1 приведены результаты сравнительной оценки представленности диффузных ответов у здоровых испытуемых и пациентов с ЧМТ по данным визуального анализа фМРТ. В норме наличие диффузных ответов встречалось в 35% случаев, у пациентов с ТЧМТ при отсутствии гемипареза (1-я группа) – примерно в 45%, при легком гемипарезе (2-я группа) – в 57%. Диффузный фМРТ-ответ был выявлен также у единственного пациента с умеренным гемипарезом, который

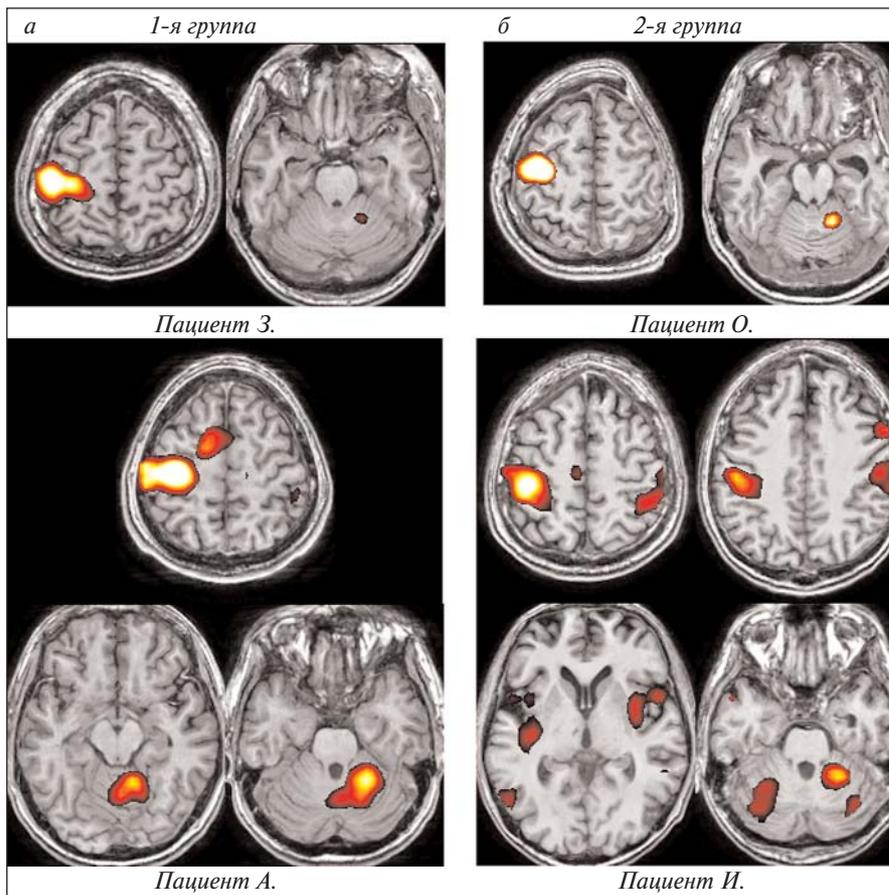


Рис. 2. Примеры фМРТ-двигательных ответов у больных с отсутствием (а) и наличием (б) гемипареза

смог выполнить эту пробу. Полученные данные свидетельствуют о наличии тенденции к нарастанию диффузности двигательного фМРТ-ответа при снижении мышечной силы после ТЧМТ.

Был проведен сравнительный статистический анализ процентной представленности структур, активированных

Таблица 1.

Сравнительная оценка представленности диффузных ответов в норме и при ЧМТ при разной выраженности гемипареза, n (%)

Группа обследованных	Локальный ответ	Диффузный ответ
Здоровые	11 (65)	6 (35)
1-я (отсутствие гемипареза)	11 (55)	9 (45)
2-я (легкий гемипарез)	3 (43)	4 (57)

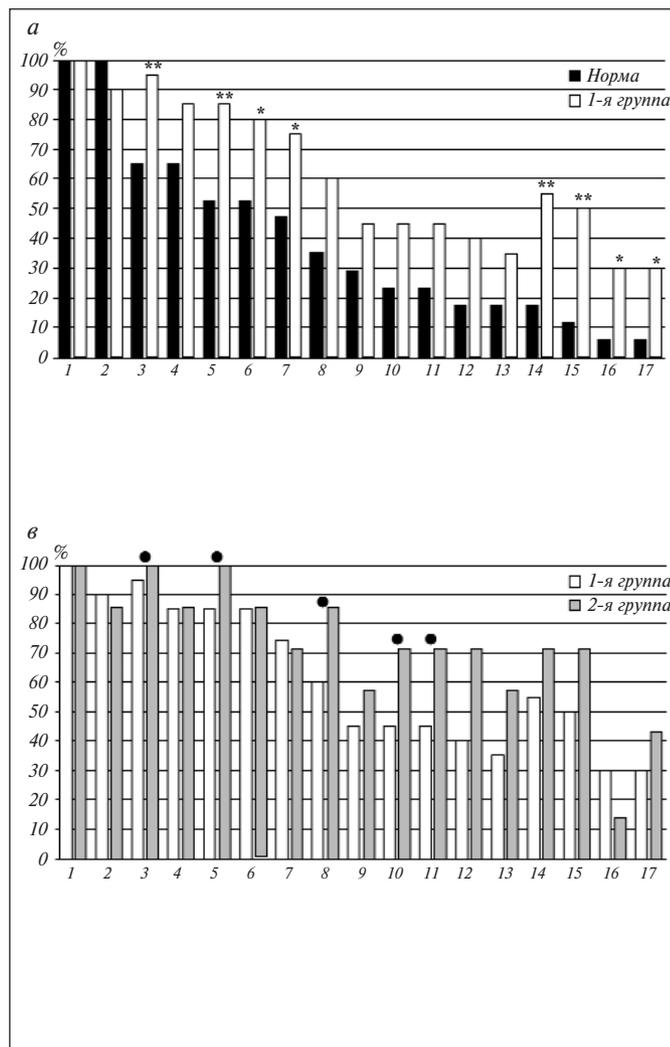


Рис. 3. Сравнительная оценка представленности (в %) фМРТ-активации отдельных мозговых структур при движении правой рукой у здоровых испытуемых и пациентов с ТЧМТ при разной выраженности гемипареза. а – в норме и при отсутствии гемипареза (1-я группа); б – в норме и при легком гемипарезе (2-я группа); в – без гемипареза (1-я группа) и при гемипарезе (2-я группа). На рис. а и б – структуры, для которых нулевая гипотеза не выполнялась, помечены звездочками: * – $0,05 < p < 0,1$ (наличие тенденции); ** – вероятность различий в интервале $0,001 < p < 0,05$; на рис. в – черные кружки – $0,15 < p < 0,28$. На рис. а–в представлены области головного мозга: 1 – моторная контралатеральная; 2 – мозжечок ипсилатеральный; 3 – теменная контралатеральная; 4 – червь мозжечка; 5 – лобная контралатеральная; 6 – дополнительная моторная; 7 – лобная ипсилатеральная; 8 – лимбическая контралатеральная; 9 – моторная ипсилатеральная; 10 – височная контралатеральная; 11 – теменная ипсилатеральная; 12 – затылочная кора; 13 – височная ипсилатеральная; 14 – речевая ипсилатеральная; 15 – мозжечок контралатеральный; 16 – таламус контралатеральный; 17 – подкорковые ядра контралатеральные

в двигательном фМРТ-ответе, у здоровых и пациентов с ЧМТ: между 1-й группой и нормой, 2-й группой и нормой, а также 1-й и 2-й группами (рис. 3). Для определения достоверности изменений и зависимости их от наличия гемипареза выполнен анализ с использованием критерия χ^2 Пирсона для дисперсий при уровне значимости нулевой гипотезы $\alpha=0,05$.

Из рис. 3, а следует, что при отсутствии гемипареза у пациентов с ТЧМТ в двигательном ответе нарастает активация не только структур, причастных к обеспечению движения в норме, но и ряда «недвигательных» областей мозга, например, лобной, затылочной коры и др. Нарастание активности дополнительной моторной коры и лобных отделов ипсилатерального (левого) полушария, а также двигательных подкорковых ядер и таламуса, входящих в систему организации движения (глубинные структуры левого полушария), менее достоверно. Наиболее значимым является усиление активации таких областей, как теменная и лобная доли контралатерального движению полушария, а также контралатеральное полушарие мозжечка. Нетипично и неожиданно достоверное усиление активации височных отделов правой гемисферы, симметричных речевой зоне.

У пациентов с легким гемипарезом (см. рис. 3, б) активное движение сопряжено с еще большим диффузным усилением возбудимости анализируемых мозговых образований по сравнению с нормой. Причем количество структур

с достоверными изменениями у них больше, чем в группе без гемипареза. Эти образования относятся не только к функциональной сети обеспечения движения в рамках пирамидной системы (контралатеральные движению лобная и теменная доли, подкорковые ядра и ипсилатеральный мозжечок). Значимо усилена активность затылочной и височной коры обоих полушарий, а также лимбических образований контралатерального движению левого полушария.

Сравнительный анализ представленности активированных структур в двигательном фМРТ-ответе у пациентов без гемипареза и с легким посттравматическим гемипарезом (рис. 3, в) выявил наличие различий в виде статистической тенденции ($0,15 < p < 0,28$) для таких областей, как контралатеральные ведущей руке лобная, височная, теменная и лимбическая зоны, а также ипсилатеральная теменная доля. В группе с легким гемипарезом представленность этих структур в двигательном фМРТ-ответе была выше, чем в группе без такого дефекта.

Полученные данные также свидетельствуют о том, что выявленная у пациентов с ТЧМТ тенденция к нарастанию диффузности двигательного фМРТ-ответа обеспечивается включением в реакцию дополнительных областей мозга, в том числе и нехарактерных для нормы.

В группах наблюдений мы сопоставили также степень активированности структур, участвующих в обеспечении

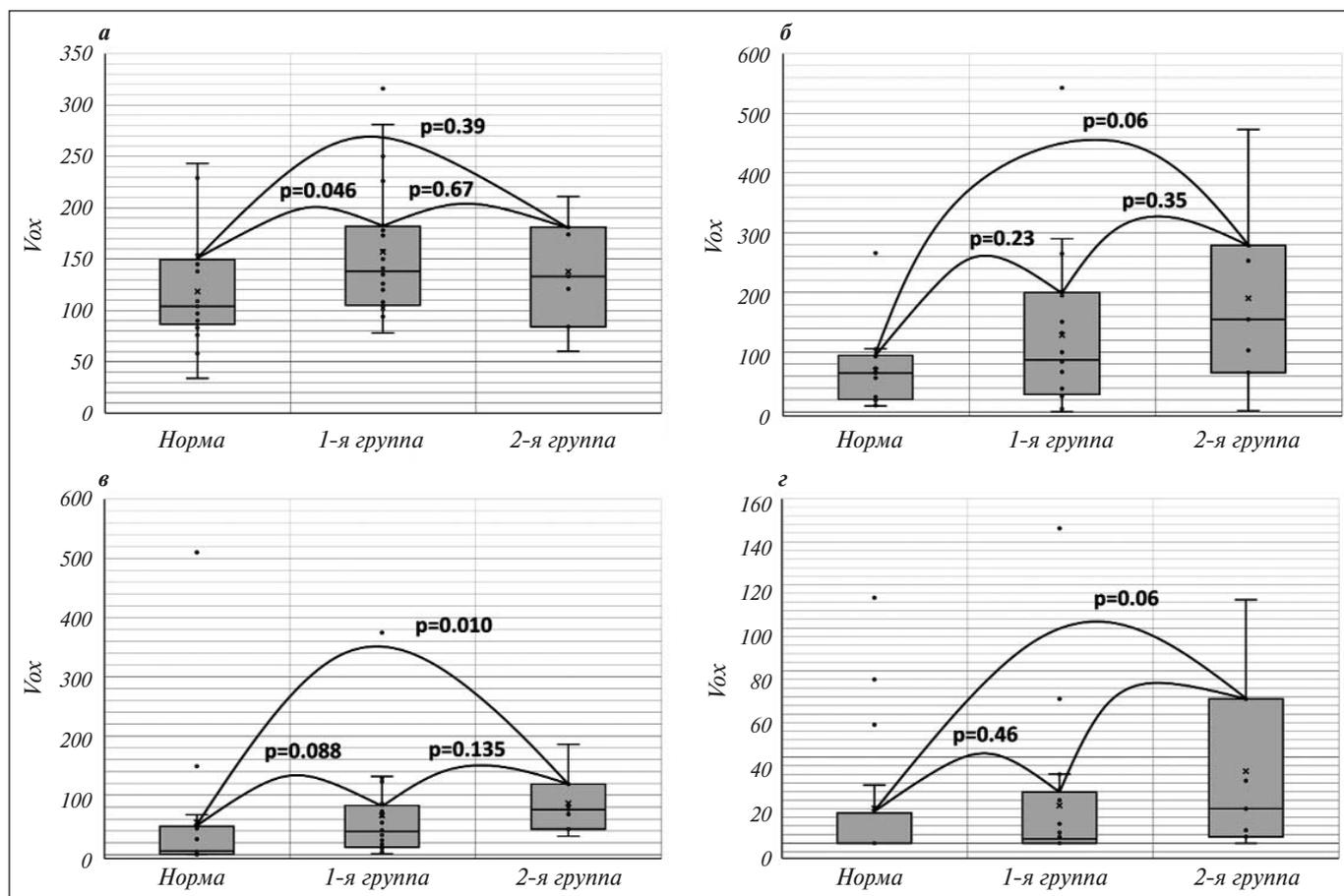


Рис. 4. Сопоставление объемов активации ряда структур головного мозга в двигательном фМРТ-ответе у здоровых лиц и пациентов с разной выраженностью посттравматического гемипареза.

а – контралатеральная моторная область; *б* – ипсилатеральный мозжечок; *в* – контралатеральная лобная область; *г* – ипсилатеральная теменная кора. Темная горизонтальная линия в середине «ящика» – медиана исследуемой выборки. Нижняя граница «ящика» соответствует 25-му перцентилю, верхняя – 75-му. В пределах «ящика» находятся показатели 50% наблюдений.

Точки внутри и в пределах «ящиков» – индивидуальные значения исследуемых показателей. Линии соединяют группы сравнения

двигательного фМРТ-ответа, сравнивая объемы их активации (V_{ox}) в норме и при ТЧМТ. Для ряда активированных структур, потенциально значимых для компенсации двигательного дефекта, в программе Excel строились диаграммы «Ящики с усами» [8] в качестве наиболее наглядного и простого метода сравнения медиан и средних значений выборок (рис. 4). Анализ этих диаграмм выявил ненормальный характер распределения объемов активации исследованных структур как в норме, так и при ТЧМТ, что обусловило выбор статистического анализа исследуемого показателя с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса.

Анализ активации основных структурных компонентов двигательного фМРТ-ответа показал следующее. Хотя процент представленности в нем контралатеральной моторной коры в группах наблюдений оставался неизменным (см. рис. 3), рис. 4, *а* демонстрирует слабое куполообразное нарастание среднего и медианы объема активации этой структуры у пациентов с ТЧМТ по сравнению с нормой: достоверное в группе без гемипареза, недостоверное (по сравнению с обеими группами) у пациентов с легким гемипарезом.

Для ипсилатерального (относительно работающей руки) мозжечка (рис. 4, *б*) отмечена обратная зависимость: хотя представленность его в активном двигательном фМРТ-ответе у пациентов обеих групп с ТЧМТ незначимо снижается по сравнению с нормой (см. рис. 3), средний объем активации нарастает, достоверно при легком гемипарезе.

Наряду с этим были выявлены значимые ($0,001 < p < 0,05$) посттравматические изменения объемов активации (преимущественное нарастание) ряда структур головного мозга, не относящихся к числу основных компонентов нормального двигательного фМРТ-ответа. Это, в частности, контралатеральная (рис. 4, *в*) и ипсилатеральная лобная кора, ипсилатеральная (рис. 4, *г*) и контралатеральная теменная кора, а также контралатеральное движению полушарие мозжечка и его червь. Для объема активации контралатеральной лобной области значимость различий между группами наблюдений была наибольшей.

Обсуждение. Результаты исследования показали тенденцию к усилению диффузности активного двигательного фМРТ-ответа у пациентов с ТЧМТ по сравнению со здоровыми. Ранее нарастание диффузности фМРТ-ответов было

Таблица 2. Соотношение локальных и диффузных фМРТ-ответов при разной латерализации поражения в группе больных с ЧМТ без гемипареза, n (%)

фМРТ-ответ	Повреждение справа	Повреждение слева
Локальный	8 (80)	2 (20)
Диффузный	4 (44)	5 (56)

отмечено при выполнении разных заданий у пациентов с ЧМТ [9], опухолью головного мозга [10] и другими формами церебрального поражения [11, 12] по мере усиления выраженности клинических признаков церебральной дисфункции. В нашем исследовании эта тенденция проявляется более наглядно с возникновением у больных двигательного дефекта в форме гемипареза – в виде увеличения процента диффузных ответов с включением нехарактерных для нормы «недвигательных» областей мозга, а также значимого увеличения объемов их активации. Одним из объяснений подобного рода изменений может быть неспецифическое диффузное повышение возбудимости мозга вследствие травмы. Другое объяснение, более соответствующее нашим представлениям, состоит в том, что изменения нейроанатомии активного движения руки у пациентов с ТЧМТ отражают проявление нейропластичности мозга как основы возможной компенсации двигательного дефекта.

В пользу второго предположения свидетельствуют данные проведенного нами анализа структурных особенностей повреждения головного мозга (данные МРТ) в группах пациентов с ТЧМТ, которые, согласно принятым представлениям [13], могут определять механизмы компенсаторного процесса и его конечный результат. Выявлено, что в наблюдениях без правостороннего гемипареза (1-я группа) в структуре травмы преобладают довольно локальные повреждения больших полушарий в лобных (преимущественно справа) и височных (больше слева) корковых областях. Во 2-й группе пациентов с легким правосторонним гемипарезом более диффузное повреждение больших полушарий сочетается с повышением в структуре церебрального дефекта доли подкорковых образований, моста и ножек мозга, а также с увеличением процента наблюдений с диффузным аксональным повреждением. Согласно данным недавних исследований, в последнем случае зачастую имеет место повреждение основного тракта, обеспечивающего движение в норме (кортикоспинальный тракт) [14, 15]. Следует добавить, что более диффузный фМРТ-ответ в обеих группах характерен для пациентов с преимущест-

венным повреждением контралатерального выполняемому движению левого полушария (табл. 2).

Таким образом, диффузный двигательный фМРТ-ответ у пациентов с ТЧМТ сопряжен с большей сложностью выполнения движения правой рукой в связи с повреждением основных регионов мозга, обеспечивающих его в норме. Сопоставление функциональной нейроанатомии движения в группах наблюдений с топографической анатомией двигательного анализатора [16] позволяет строить предположения о путях компенсации двигательного дефекта. Согласно полученным результатам, при нарастании выраженности посттравматических двигательных нарушений в фМРТ-ответ включаются такие «недвигательные» корковые области, как лобная, височная, теменная и затылочная. Они относятся к числу корковых проекций переднемостового, теменно-височно-мостового и затылочно-мезэнцефального экстрапирамидных двигательных путей. Эти данные свидетельствуют в пользу сформулированной нами ранее гипотезы о возможной активной роли трактов экстрапирамидной системы в качестве «функциональных дублеров» при посттравматических двигательных нарушениях [17].

В исследованиях больных инсультом с нарушениями двигательной сферы показано перераспределение активации между вторичными ассоциативными областями и первичной сенсомоторной зоной пораженного полушария, а также изменение их функциональных взаимодействий в процессе нейрореабилитации [18], но не объяснено, за счет каких нисходящих путей возможно при этом обеспечение движения. Наша трактовка частично отвечает на этот вопрос и обосновывает также разновариантные, персонифицированные подходы к реабилитации двигательного дефекта: интерфейс «мозг – компьютер» [19], мультимодальная афферентация [20], транскраниальная магнитная стимуляция [21].

Заключение. Проведенный в работе сравнительный качественный и количественный анализ фМРТ-ответов при активном сжимании пальцев правой руки в кулак у здоровых и пациентов с ТЧМТ позволил выявить изменения функциональной нейроанатомии этого движения при разной выраженности двигательного дефекта в форме гемипареза. Показанная тенденция к усилению диффузности активного двигательного фМРТ-ответа у пациентов с ТЧМТ по сравнению со здоровыми – с включением нехарактерных для нормы «недвигательных» областей мозга – отражает, по нашему мнению, вариативный характер механизмов компенсации посттравматических двигательных нарушений.

Работа поддержана Грантами РГНФ (№ 15-36-01038) и РФФИ (16-29-08304 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, Likhberman LB, Kravchuk AD, Roshal' LM. Traumatic brain injury: problems and prospects. *Voprosy neirokhirurgii im. N.N.Burdenko*. 2009;(2):3-8. (In Russ.)].
2. Болдырева ГН, Шарова ЕВ, Жаворонкова ЛА и др. фМРТ и ЭЭГ реакции мозга

здорового человека при активных и пассивных движениях ведущей рукой. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2014;64(5):488-99. [Boldyreva GN, Sharova EV, Zhavoronkova L, et al. fMRI and EEG response of the brain of a healthy person with active and passive movements of the leading hand. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2014;64(5):488-99. (In Russ.)].
3. Болдырева ГН, Шарова ЕВ, Жаворонкова

ЛА и др. Сопоставление фМРТ-реакций мозга здоровых людей при активных, пассивных и воображаемых движениях рукой. Медицинская визуализация. 2015;(5):100-12. [Boldyreva GN, Sharova EV, Zhavoronkova LA, et al. The fMRI mapping of brain responses of healthy people with active, passive and imagined movements of the hand. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2015;(5):100-12. (In Russ.)].

4. Болдырева ГН, Жаворонкова ЛА, Шарова ЕВ и др. фМРТ – ЭЭГ оценка реакций на двигательные нагрузки при опухолевом поражении мозга. Физиология человека. 2010;36(5):66-75. [Boldyreva GN, Zhavoronkova LA, Sharova EV i dr. fMRI – EEG estimation of reactions to locomotion in tumor lesions of the brain. *Fiziologiya cheloveka*. 2010;36(5):66-75. (In Russ.)].
5. Вейс М, Зембатый АМ, редакторы. Физиотерапия. Москва: Медицина; 1986. 496 с. [Veis M, Zembatyi AM, editors. *Fizioterapiya* [Physiotherapy]. Moscow: Meditsina; 1986. 496 p.]
6. McPeak LA. Physiatrie history and examination. In: Braddom R, editor. *Physical medicine and rehabilitation*. W.B. Saunders Company; 1996. P. 3-42.
7. Марусина МЯ, Казначеева АО. Современные виды томографии. Учебное пособие. Санкт-Петербург: СПбГУ ИТМО; 2006. 152 с. [Marusina MYa, Kaznacheeva AO. *Sovremennye vidy tomografii. Uchebnoe posobie* [Modern types of imaging. Tutorial]. Saint-Petersburg: SPbGU ITMO; 2006. 152 p.]
8. Монова АА. Статистика. Краткий курс лекций для студентов заочного отделения Смольного института. Санкт-Петербург; 2011. 156 с. [Monakhova AA. *Statistika. Kratkii kurs lektzii dlya studentov zaonchnogo otdeleniya Smol'nogo instituta* [A short course of lectures for students of the correspondence Department of the Smolny Institute]. Saint-Petersburg; 2011. 156 p.]
9. Zang K, Johnson B, Ray W, et al. Are functional deficits in concussed individuals consistent with white matter structural alterations: combined FMRI and DTI study. *Exp Brain Res*. 2010 Jul;204(1):57-70. doi: 10.1007/s00221-010-2294-3. Epub 2010 May 23.
10. Болдырева ГН, Жаворонкова ЛА, Шарова ЕВ и др. ЭЭГ – фМРТ анализ функциональной специализации мозга человека в норме и при церебральной патологии. Медицинская визуализация. 2012;(1):16-26. [Boldyreva GN, Zhavoronkova LA, Sharova EV, et al. EEG – fMRI analysis of the functional specialization of the human brain in normal and cerebral pathology. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2012;(1):16-26. (In Russ.)].
11. Купцова СВ, Петрушевский АГ, Федина ОН, Жаворонкова ЛА. фМРТ-исследование особенностей функциональной активности мозга при произвольном переключении внимания у пациентов с речевыми расстройствами. Медицинская визуализация. 2016;(4):10-21. [Kuptsova SV, Petrushevskii AG, Fedina ON, Zhavoronkova LA. An FMRI study of the peculiarities of the functional activity of the brain under arbitrary switching attention in patients with speech disorders. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2016;(4):10-21. (In Russ.)].
12. Белопасова АВ, Кадыков АС, Коновалов РН, Кремнева ЕИ. Организация нейрональной речевой сети у здоровых и ее реорганизация у пациентов с постинсультной афазией. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012;6(4):52-6. [Belopasova AV, Kadykov AS, Konovalov RN, Kremneva EI. The organization of the neuronal speech network in healthy and its reorganization in patients with post-stroke aphasia. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2012; 6(4):52-6. (In Russ.)].
13. Подачин ВП, Сидоров БМ. Компенсаторные процессы при повреждении лимбической системы. Москва: Наука; 1988. 157 с. [Podachin VP, Sidorov BM. *Kompensatornye protsessy pri povrezhdenii limbicheskoi sistemy* [Compensatory processes in damage of the limbic system]. Moscow: Nauka; 1988. 157 p.]
14. 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 of 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.)].
15. Zakharova N, Kornienko V, Potapov A, Pronin I. Neuroimaging of traumatic brain injury. London: Springer; 2014. 159 p.
16. Дуус П. Топический диагноз в неврологии. Анатомия. Физиология. Клиника. Москва: ВАЗАР-ФЕРРО; 1997. 400 с. [Duus P. *Topicheskii diagnoz v neurologii. AnATOMiya. Fiziologiya. Klinika* [Topical diagnosis in neurology. Anatomy. Physiology. Clinic]. Moscow: VAZAR-FERRO; 1997. 400 p.]
17. Шарова ЕВ, Болдырева ГН, Жаворонкова ЛА и др. Возможности фМРТ в исследовании нейропластичности обеспечения движений в норме и при черепно-мозговой травме. В кн.: Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием «Фундаментальные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация». Москва: Научный центр неврологии РАМН; 2014. С. 900-3. [Sharova EV, Boldyreva GN, Zhavoronkova LA, et al. The possibility of fMRI in the study of neuroplasticity ensure movements in normal and traumatic brain injury. In: *Materialy Vserossiiskoi nauchnoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Fundamental'nye problemy neuronauk: funktsional'naya asimmetriya, neuroplastichnost' i neurodegeneratsiya»* [Materials of all-Russian scientific conference with international participation «Fundamental problems of neuroscience: functional asymmetry, neuroplasticity and neurodegeneration»]. Moscow: Nauchnyi tsentr neurologii RAMN; 2014. P. 900-3.]
18. Саенко ИВ, Морозова СН, Змейкина ЭА и др. Исследование процессов меж-и внутриполушарных взаимодействий (функциональной коннективности) моторных зон головного мозга при использовании мультимодального экзоскелетного комплекса в нейрореабилитации больных, перенесших инсульт. В кн.: Научные труды V Съезда Физиологов СНГ. Сочи-Дагомыс; 2016. С. 31. [Saenko IV, Morozova SN, Zmeikina EA, et al. Study of the processes of inter- and intrahemispheric interactions (functional connectivity) motor areas of the brain when using multimodal exoskeleton complex in neurorehabilitation of patients with stroke. In: *Nauchnye trudy V S'ezda Fiziologov SNG* [Scientific proceedings of the V Congress of Physiologists of the CIS]. Sochi-Dagomys; 2016. P. 31.]
19. Frolov A, Husek D, Bobrov P, et al. Sources of EEG activity the most relevant to performance of brain-computer interface based on motor imagery. *Neural Network World*. 2012;22(1):21-37.
20. Zhavoronkova L, Kuptsova S, Kushnir E, et al. EEG markers of poor dual tasks performance in traumatic brain injury patients. Congress on Neurorehabilitation and Neural Repair. 21-22 May 2015. Maastricht. P. 141-2.
21. Су ВИ, Ченг СГ, Лиао КК и др. Воздействие ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на двигательную функцию у пациентов с инсультом: метаанализ. Российское издание Stroke. 2012;(3):45-55. [Su VI, Cheng SG, Liao KK, et al. Impact of rhythmic transcranial magnetic stimulation on motor function in stroke patients: a meta-analysis. *Rossiiskoe izdanie Stroke*. 2012;(3):45-55. (In Russ.)].

Поступила 14.12.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.

Микадзе Ю.В.^{1,2}, Богданова М.Д.¹, Абузайд С.М.³, Шахнович А.Р.³, Лысенко Е.С.^{1,2}

¹Факультет психологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; ²психолого-социальный факультет ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

¹119991, Москва, Ленинские горы, 1; ²117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16

Функциональная специализация полушарий для речевых и зрительно-перцептивных процессов по показателям изменения скорости кровотока при односторонних поражениях головного мозга

Цель исследования – сравнительный анализ закономерностей функциональной специализации полушарий у больных с локальными опухолевыми поражениями головного мозга и здоровых участников.

Пациенты и методы. У 40 больных (20 мужчин и 20 женщин) с локальными опухолевыми односторонними поражениями головного мозга (астроцитомы, глиомы, метастазы) в возрасте 19–60 лет (средний возраст – 33±9,2 года) исследовали функциональную специализацию полушарий для речевых и зрительно-перцептивных функций при выполнении когнитивных заданий с применением метода функциональной транскраниальной ультразвуковой доплерографии. Полученные данные сравнивали с таковыми у 57 здоровых (средний возраст – 28±5,1 года). Все участники были праворукими.

Результаты. Выявлено более выраженное усиление скорости кровотока (СК) при выполнении вербальных когнитивных заданий в сосудах левого полушария (ЛП) и более выраженное усиление СК при выполнении невербальных когнитивных заданий в сосудах правого полушария (ПП). Наблюдались те же тенденции в соотношениях усиления СК между ЛП и ПП при выполнении когнитивных заданий, которые ранее были обнаружены у здоровых участников.

Ключевые слова: функциональная специализация; речевые функции; зрительно-перцептивные функции; доплерография; скорость кровотока; мозговые артерии; когнитивные нагрузки; вербальный стимульный материал; невербальный стимульный материал.

Контакты: Юрий Владимирович Микадзе; ymikadze@yandex.ru

Для ссылки: Микадзе ЮВ, Богданова МД, Абузайд СМ и др. Функциональная специализация полушарий для речевых и зрительно-перцептивных процессов по показателям изменения скорости кровотока при односторонних поражениях головного мозга. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1):34–38.

Functional hemispheric specialization for verbal and visual perceptual processes in terms of blood flow velocity changes in unilateral brain lesions

Mikadze Yu.V.^{1,2}, Bogdanova M.D.¹, Abuzaid S.M.³, Shakhnovich A.R.³, Lysenko E.S.^{1,2}

¹Faculty of Psychology, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ²Psychosocial Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Acad. N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹1, Leninskie Gory, Moscow 119997; ²1, Ostrovityanov St., Moscow 119977; ³16, Fourth Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047

Objective: to comparatively analyze the patterns of functional hemispheric specialization in patients with local brain tumor lesions and in healthy participants.

Patients and methods. 40 patients (20 men and 20 women) with local unilateral brain tumor lesions (astrocytomas, gliomas, metastases) aged 19–60 years (mean age, 33±9.2 years) were examined for functional hemispheric specialization for verbal and visual perceptual functions when performing cognitive tasks by functional transcranial Doppler ultrasonography. The findings were compared with those in 57 healthy individuals (mean age, 28±5.1 years). All the participants were right-handed.

Results. There was a more pronounced increase in blood flow velocity (BFV) while performing verbal cognitive tasks in the vessels of the left hemisphere (LH) and a more marked rise in that when fulfilling non-verbal cognitive tasks in the vessels of the right hemisphere (RH). The trends in the ratio of LH/RH BFV amplification when performing cognitive tasks were observed to be the same as previously observed in the healthy participants.

Keywords: functional specialization; speech functions; visual perceptual functions; Doppler ultrasound; blood flow velocity; cerebral arteries; cognitive loads; verbal stimulus material; non-verbal stimulus material.

Contact: Yuri Vladimirovich Mikadze; ymikadze@yandex.ru

For reference: Mikadze YuV, Bogdanova MD, Abuzaid SM, et al. Functional hemispheric specialization for verbal and visual perceptual processes in terms of blood flow velocity changes in unilateral brain lesions. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(1):34–38.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-34-38>

Нейрокогнитивный подход, интегрирующий усилия исследователей в области когнитивной психологии и нейробиологии, направлен на создание концептуальных моделей, выступающих отправной точкой для изучения структуры процессов познания человека. Правильность построения таких моделей проверяется в экспериментальных исследованиях поведения животных, человека, в ходе которых используются различные методы, специфичные для разных нейронаук. К ним, в частности, относятся нейровизуализационные и нейропсихологические методы. Они позволяют, с одной стороны, изучать характер изменений когнитивной сферы при повреждениях головного мозга разной локализации. С другой стороны, с помощью этих методов можно фиксировать активность разных областей мозга при выполнении тех или иных когнитивных заданий. Сочетанное использование методов нейропсихологии и нейровизуализации помогает более точно понять мозговые основы психологических процессов и их нарушений, вызванных повреждением мозга.

В последнее время активно развивается направление, в котором сочетание различных когнитивных заданий с методом функциональной транскраниальной ультразвуковой доплерографии (ФТКУЗДГ) используется для определения функциональной специализации полушарий. Результаты опубликованных исследований свидетельствуют о надежности полученных данных, что позволяет применять этот метод в клинической практике [1–6]. ФТКУЗДГ обладает такими положительными характеристиками, как неинвазивность, объективность показателей, безболезненность обследования. Однако этот метод имеет и определенные недостатки: низкое пространственное разрешение, ограничение пациентов в движениях во время процедуры [7, 2]. Анализ зарубежной литературы, посвященной этой проблеме, показал, что большинство исследований проведено у здоровых участников [8–10] и лишь отдельные исследования — у больных с разными формами патологии: дислексией [11], эпилепсией [12–13], шизофренией [14], депрессией [15], инсультом [16]. Не найдено работ, касавшихся изучения особенностей функциональной специализации полушарий у больных с локальной патологией головного мозга с помощью оценки показателей мозгового кровотока в условиях когнитивных нагрузок.

Цель исследования — сравнительный анализ закономерностей функциональной специализации полушарий у больных с локальными поражениями головного мозга опухолевого генеза и здоровых участников.

Для выяснения возможного влияния одностороннего поражения головного мозга на характеристики функциональной специализации с помощью метода ФТКУЗДГ проводилось измерение скорости кровотока (СК) при выполнении речевых и зрительно-перцептивных заданий (когнитивных нагрузок) и сопоставление полученных результатов с результатами обследования здоровых участников.

Пациенты и методы. Обследовано 40 больных (20 мужчин и 20 женщин) с локальными опухолевыми односторонними поражениями головного мозга (астроцитомы, глиомы, метастазы) в возрасте 19–60 лет (средний возраст — $33 \pm 9,2$ года). У 21 пациента выявлено поражение правого полушария (ПП): лобных отделов — у 8, височных — у 9, лобно-височных — у 1, лобно-теменных — у 2, теменных — у 1; у 19 пациентов имелось поражение левого полушария (ЛП): лобных отделов — у 8, височных — у 6, височно-островковых — у 2, лобно-островковых — у 1, лобно-височно-островковых —

у 1, теменных — у 1. Топический диагноз верифицировался по результатам магнитно-резонансной томографии и протоколам операций. Все пациенты были праворукими.

Участие в исследовании носило добровольный характер. Перед исследованием каждому больному проводили общее нейропсихологическое обследование по методу синдромного анализа А.Р. Лурия для оценки состояния высших психических функций (ВПФ). Все участники демонстрировали относительный уровень сохранности ВПФ, необходимый для выполнения когнитивных заданий.

В ранее опубликованных статьях [17, 18] были представлены результаты исследования 57 здоровых участников в возрасте от 18 до 58 (средний возраст — $28 \pm 5,1$ года), в котором было установлено влияние типа стимульного материала (вербальный/невербальный), используемого в когнитивных нагрузках, и процедуры предъявления (запоминание и узнавание/сравнение) стимульного материала на изменение СК в средней и в задней мозговых артериях (СМА и ЗМА) ЛП и ПП.

Обследование проводилось методом ФТКУЗДГ. СК измеряли с помощью шлема для интраоперационного мониторинга билатерально — сначала в СМА, потом в ЗМА, в покое и при выполнении когнитивной нагрузки. Относительный показатель усиления СК рассчитывали по формуле: $[(СК_k - СК_p) \div СК_p] \times 100\%$, где $СК_k$ — среднее значение СК при выполнении когнитивного задания, $СК_p$ — среднее значение СК в состоянии покоя. Стимулы в слуховой и зрительной модальностях предъявляли с интервалом в 2–3 с.

В когнитивных заданиях с процедурой запоминания и узнавания измерение СК проходило в течение всего времени выполнения когнитивного задания, так как ранее полученные данные указывают на сходное усиление СК при его измерении отдельно в процессах запоминания и узнавания [18].

Вербальное когнитивное задание представляло собой запоминание и узнавание конкретных существительных, предъявляемых в слуховой модальности. Необходимо было запомнить 8 слов (целевые стимулы) и узнать 4 целевых стимула среди 12 дистракторов. Слова уравнивались по количеству букв и показателю частотности употребления в русском языке. Отчет о выполнении производился после окончания измерения СК.

Невербальные когнитивные задания — сравнение фотографий лиц с положительными и отрицательными эмоциями. Необходимо было сравнить 2 эмоции, которые предъявлялись одновременно. В наборе было 10 пар стимулов. От участника требовалось поднять указательный палец правой руки, если эмоции одинаковые, и указательный палец левой руки, если эмоции разные.

Результаты. Степень выраженности функциональной специализации полушарий при выполнении вербальных и невербальных когнитивных заданий определялась по межполушарным различиям в усилении СК. Показатели усиления СК в СМА и ЗМА у здоровых и больных с односторонними поражениями головного мозга представлены в табл. 1 и на рис. 1 и 2.

Запоминание и узнавание вербального материала

Результаты в группах больных с односторонними поражениями ЛП и ПП указывают на максимальное усиление СК в ЗМА ЛП при выполнении задания на запоминание и узнавание конкретных существительных и схожи со значе-

Таблица 1. Средние значения усиления СК (в %) при выполнении когнитивных заданий по сравнению с состоянием покоя в СМА и ЗМА

Группа обследованных	Конкретные существительные				Фото/эмоции (+)				Фото/эмоции (-)			
	СМА		ЗМА		СМА		ЗМА		СМА		ЗМА	
	ЛП	ПП	ЛП	ПП	ЛП	ПП	ЛП	ПП	ЛП	ПП	ЛП	ПП
Здоровые	17,5	8,87	22,36	13,05	9,11	18,63	13,29	28,73	9,23	19,01	13,93	28,3
Пациенты с поражением ПП	16	9,53	21,41	14,5	10,08	19,43	11,21	21,6	14,14	30,2	15,32	31,05
Пациенты с поражением ЛП	16,3	9,33	20,8	14,94	10,61	17,43	14,31	26,79	11,32	19,41	14,38	30,64

Примечание. Фото/эмоции (+) – фотографии лиц с положительными эмоциями; фото/эмоции (-) – фотографии лиц с отрицательными эмоциями (здесь и на рис. 2).

ниями, полученными в группе здоровых участников (см. табл. 1, рис. 1).

Достоверность межполушарных и внутриполушарных различий усиления СК при запоминании и узнавании конкретных существительных¹:

- между полушариями по показателям усиления СК в СМА и ЗМА у больных с правосторонней и левосторонней локализацией поражения ($p < 0,001$) с большим усилением СК в сосудах ЛП;

- внутри обоих полушарий (между СМА и ЗМА в пределах одного полушария) у больных с правосторонней локализацией поражения ($p < 0,03$);

- между достоверным усилением СК внутри ЛП ($p < 0,02$) и отсутствием такового внутри ПП у больных с левосторонней локализацией поражения ($p > 0,07$), что связано с большим усилением СК в ЗМА.

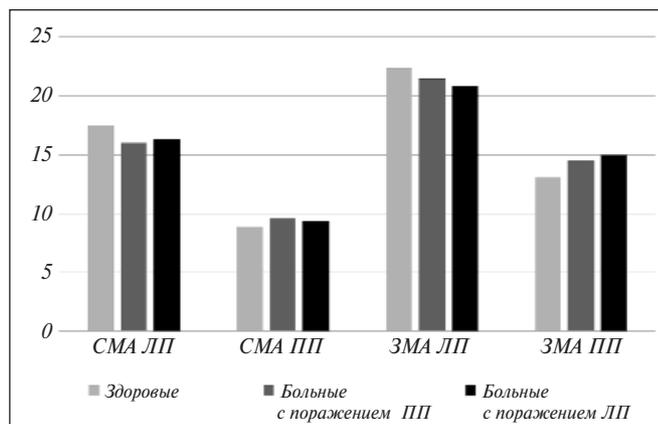


Рис. 1. Средние значения усиления СК (%) при выполнении вербальных когнитивных заданий по сравнению с состоянием покоя в СМА и ЗМА ЛП и ПП у здоровых ($n=20$), больных с поражением ПП ($n=21$) и ЛП ($n=19$)

Сравнение невербального материала

Результаты исследования, полученные в группах больных с односторонними поражениями ЛП и ПП, указывают на максимальное усиление СК в ЗМА ПП при выполнении задания на сравнение фотографий лиц с отрицательными эмоциями. Отмечена схожая с таковой в группе здоровых

тенденция усиления СК, однако у здоровых отмечена наибольшая активность в ЗМА ПП при сравнении фотографий лиц с положительными эмоциями (см. табл. 1, рис. 2).

Достоверность межполушарных и внутриполушарных различий усиления СК при сравнении фотографий лиц с положительными и отрицательными эмоциями:

- между полушариями по показателям усиления СК в СМА и ЗМА у больных с правосторонней и левосторонней локализацией поражения ($p < 0,001$) с большим усилением СК в сосудах ПП при выполнении двух вариантов невербальной нагрузки;

- внутри обоих полушарий (между СМА и ЗМА в пределах одного полушария) у больных с правосторонней и левосторонней локализацией поражения ($p < 0,02$) с большим усилением СК в ЗМА при выполнении двух вариантов невербальных заданий.

Обсуждение. Результаты обследования больных позволяют ответить на вопрос, сохраняются ли закономерности проявления функциональной специализации полушарий, обнаруженные с помощью доплерографии при использовании вербальных и невербальных нагрузок у здоровых участников, в случае проведения аналогичной процедуры у пациентов с органическими поражениями мозга. При положительном ответе на этот вопрос можно в отношении пациентов с опухолевыми поражениями головного мозга формулировать выводы, основанные на сопоставлении демонстрируемых ими показателей с результатами, полученными при обследовании здоровых участников. Такое сопоставление, например, позволяет использовать разработанную процедуру для определения доминантности по речи в предоперационный период. В то же время кардинальные изменения в этих показателях могут указывать на наличие и специфику возможных компенсаторных перестроек в работе полушарий мозга при органических поражениях мозга. Такое соотношение в показателях СК в ЛП и ПП наблюдалось у больных с локальными поражениями каждого из полушарий, когда усиление СК в ПП приобрело выраженный, но не превышающий характер по сравнению с аналогичными показателями у здоровых участников.

Результаты обследования больных с локальными опухолевыми односторонними поражениями мозга показали

¹Для выявления внутриполушарных (между СМА и ЗМА одного полушария) и межполушарных (между СМА и между ЗМА разных полушарий) различий в усилении СК при выполнении разных видов заданий использовали статистический критерий Вилкоксона.

сохранение основных межполушарных тенденций в изменении СК при использовании вербальных и невербальных нагрузок. Эти тенденции проявились в соотношении показателей СК как между полушариями, так и между сосудистыми системами в пределах полушарий.

Как и у здоровых участников, большая устойчивость в соотношении показателей, полученных по разным сосудистым системам ЛП и ПП, фиксировалась в отношении вербального стимульного материала по сравнению с невербальным. Это можно рассматривать как подтверждение возможности использования доплерографии для оценки доминантности полушарий по речи у этой категории больных.

Возможность распространения этого утверждения на больных с обширными поражениями мозга (черепно-мозговая травма, нарушения мозгового кровообращения и др.) требует дополнительных исследований.

Заключение. Выполнение разных вариантов вербальных и невербальных когнитивных заданий больными с опухолевыми локальными односторонними поражениями по сравнению со здоровыми сопровождается схожей тенденцией усиления СК в сосудах полушарий, что указывает на сохранение функциональной специализации полушарий независимо от локализации и латерализации мозгового поражения в случае локальной патологии мозга.

Выполнение вербального задания сопровождалось более выраженным стабильным усилением СК в сосудах полушарий с преобладанием активности в ЛП у больных с правосторонними и левосторонними поражениями. Полученный результат позволяет предположить возможность использования метода ФТКУЗДГ в сочетании с вер-

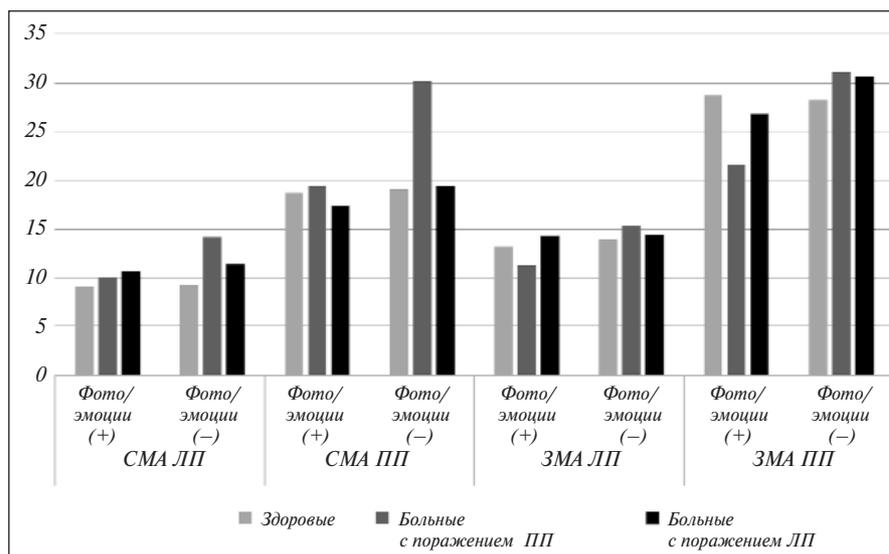


Рис. 2. Средние значения усиления СК (%) при выполнении невербальных когнитивных заданий по сравнению с состоянием покоя в СМА и ЗМА ЛП и ПП у здоровых ($n=20$), больных с поражением ПП ($n=21$) и ЛП ($n=19$)

бальными нагрузками для определения доминантности полушарий по речи в предоперационный период при очаговых поражениях мозга.

Выполнение невербальных заданий сопровождалось большим усилением СК в сосудах ПП, но в то же время следует отметить большее по сравнению с выполнением вербальных заданий проявление активности противоположного полушария. Максимально эффективной нагрузкой у больных с односторонними локальными поражениями явилось сравнение фотографий лиц с отрицательными эмоциями в отличие от результатов здоровых участников.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского гуманитарного научного фонда (проект 15-06-10636 «Исследование функциональной специализации полушарий мозга нейробиологическими и ультразвуковыми методами в норме и патологии»).

ЛИТЕРАТУРА

- Knecht S, Deppe M, Ebner A, et al. Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial Doppler sonography: a comparison with the Wada test. *Stroke*. 1998 Jan;29(1):82-6.
- Knake S, Haag A, Hamer NM, et al. Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: a comparison of functional transcranial Doppler sonography and the Wada test. *Neuroimage*. 2003 Jul;19(3):1228-32.
- Witt JA, Prömpfer K, Maydych V, Helmstaedter C. Cross-validation of the Animation Description Paradigm applied to determine language dominance via functional transcranial Doppler sonography. *Epilepsy & Behavior*. 2010; Apr;17(4):611.
- Schmidt P, Krings T, Willmes K, et al. Determination of cognitive hemispheric lateralization by «functional» transcranial Doppler cross-validated by functional MRI. *Stroke*. 1999; May;30(5):939-45.
- Deppe M, Knecht S, Papke K, et al. Assessment of hemispheric language lateralization: a comparison between fMRI and fTCD. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000 Feb;20(2):263-8.
- Szirmai I, Amrein I, Palvölgvi L, et al. Correlation between blood flow velocity in the middle cerebral artery and EEG during cognitive effort. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005 Jun;24(1):33-40.
- Duschek S, Schandry R. Functional transcranial Doppler sonography as a tool in psychophysiological research. *Psychophysiology*. 2003 May;40(3):436-54.
- Stroobant N, Buijs D, Vingerhoets G, et al. Variation in brain lateralization during various language tasks: A functional transcranial Doppler study. *Behav Brain Res*. 2009 May 16;199(2):190-6. doi: 10.1016/j.bbr.2008.11.040. Epub 2008 Dec 3.
- Vingerhoets G, Stroobant N. Lateralization of cerebral blood flow velocity changes during cognitive tasks. A simultaneous bilateral transcranial Doppler study. *Stroke*. 1999 Oct; 30(10):2152-8.
- Flöel A, Buyx A, Breitenstein C, et al. Hemispheric lateralization of spatial attention in right- and left-hemispheric language dominance. *Behav Brain Res*. 2005 Mar 30;158(2):269-75.
- Illingworth S, Bishop DV. Atypical cerebral lateralisation in adults with compensated developmental dyslexia demonstrated using functional transcranial Doppler ultrasound. *Brain Lang*. 2009 Oct;111(1):61-5. doi:10.1016/j.bandl.2009.05.002. Epub 2009 Jun 13.
- Strzelczyk A, Haag A, Raupach H. Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. *J Neurol*. 2010 Aug;257(8):1322-6. doi: 10.1007/s00415-010-5520-9. Epub 2010 Mar 23.

13. Janszky J, Jokeit H, Heinemann D. Epileptic activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2003 Sep;126(Pt 9):2043-51. Epub 2003 Jun 23.
14. Schuepbach D, Boeker H, Duschek S, Hell D. Rapid cerebral hemodynamic modulation during mental planning and movement execution: evidence of time-locked relationship with complex behavior. *Clin Neurophysiol*. 2007 Oct;118(10):2254-62. Epub 2007 Sep 4.
15. Tiemeier H, Bakker SL, Hofman A, et al. Cerebral haemodynamics and depression in the elderly. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Jul;73(1):34-9.
16. Silvestrini M, Troisi E, Matteis M. Involvement of the healthy hemisphere in recovery from aphasia and motor deficit in patients with cortical ischemic infarction: a transcranial Doppler study. *Neurology*. 1995 Oct;45(10):1815-20.
17. Лысенко ЕС. Влияние вида когнитивного задания на функциональную специализацию полушарий по данным изменений мозгового кровотока. Психологические исследования. 2016;9(47):7. [Lysenko ES. Influence of cognitive tasks on the functional specialization of the hemispheres according to the changes of cerebral bloodflow. *Psikhologicheskie issledovaniya*. 2016;9(47):7. (In Russ.)].
18. Микадзе ЮВ, Богданова МД, Лысенко ЕС и др. Оценка латерализации церебральной гемодинамики при выполнении вербальных мнестических заданий методом функциональной транскраниальной доплерографии. Экспериментальная психология. 2015;8(3):62-73. [Mikadze YuV, Bogdanova MD, Lysenko ES, et al. Assessment of the lateralization of cerebral hemodynamics when performing verbal memory tasks by the method of functional transcranial Doppler ultrasonography. *Ekspperimental'naya psikhologiya*. 2015;8(3):62-73. (In Russ.)].

Поступила 26.12.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.

Доронин Б.М.¹, Монгуш Х.Д.²¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;²Научно-исследовательский институт медико-социальных проблем и управления Минздрава Республики Тыва, Кызыл, Республика Тыва¹630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ²667000, Республика Тыва, Кызыл, ул. Ленина, 48

Некоторые факторы риска инсульта у жителей Республики Тыва

Цель исследования — изучение мнения жителей Республики Тыва о формировании здорового образа жизни с целью профилактики инсульта.

Пациенты и методы. Проведено анкетирование 302 пациентов (125 мужчин и 177 женщин, средний возраст — 56,68±2,85 года), госпитализированных в отделение неврологии Республиканской больницы №1 с диагнозами: «острое нарушение мозгового кровообращения», «дисциркуляторная энцефалопатия», «последствия острого нарушения мозгового кровообращения», «вегетососудистая дистония».

Результаты. Как показали результаты анкетирования, 17,55% пациентов затруднились ответить на вопрос, что входит в понятие «здоровый образ жизни». Никто из опрошенных не посещал постоянно спортивные секции, редко посещали — 11,26%. Курили 47,35% пациентов, злоупотребляли алкоголем 14,62%. Регулярно занимались физической культурой 7,95% респондентов. В ежедневном пищевом рационе лишь у 8,61% пациентов присутствовали овощи и фрукты. Рыбу употребляли не более 1 раза в 2 мес большинство опрошенных. Ежедневно совершали пешие прогулки на расстояния более 5 км лишь 8,61% пациентов, ежедневно занимались физическим трудом 17,88%.

Заключение. Для внедрения принципов здорового образа жизни в Республике Тыва необходимо проведение целенаправленных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: анкетирование; здоровый образ жизни; профилактика.

Контакты: Херелмаа Дагбаевна Монгуш; kherelmaa69-5@mail.ru

Для ссылки: Доронин БМ, Монгуш ХД. Некоторые факторы риска инсульта у жителей Республики Тыва. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):39–41.

Some risk factors of stroke in dwellers of the Republic of Tyva

Doronin B.M.¹, Mongush Kh.D.²¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; ²Research Institute of Sociomedical Problems and Management, Ministry of Health of the Republic of Tyva, Kyzyl, Republic of Tyva¹52, Krasnyi Prospekt, Novosibirsk 630091; ²48, Lenin St., Kyzyl, Republic of Tyva 667000

Objective: to study the opinion of dwellers in the Republic of Tyva on the formation of a healthy lifestyle in order to prevent stroke.

Patients and methods. A survey was conducted among 302 patients (125 men and 177 women; mean age, 56.68±2.85 years) admitted to the Department of Neurology, Republican Hospital One, with a diagnosis of acute cerebrovascular accident, encephalopathy, consequences of acute cerebrovascular accident, or vegetative vascular dystonia.

Results. The survey showed that 17.55% of the patients found it difficult to answer the question of what constituted a healthy lifestyle. None of the respondents constantly went to sports sections constantly, 11.26% did rarely. 47.35% were smokers; 14.62% were alcohol abusers. 7.95% of the respondents were regularly engaged in physical exercises. Only 8.61% consumed vegetables and fruits every day. The majority of respondents ate not more than once every two months. Only 8.61% of the respondents walked a distance of more than 5 km every distance; 17.88% were engaged in daily physical activity.

Conclusion. To introduce the principles of a healthy lifestyle in the Republic of Tyva, it is necessary to implement targeted preventive measures.

Keywords: survey; prevention; healthy lifestyle.

Contact: Kherelmaa Dagbaevna Mongush; kherelmaa69-5@mail.ru

For reference: Doronin BM, Mongush KhD. Some risk factors of stroke in dwellers of the Republic of Tyva. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(1):39–41.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-39-41>

Сосудистые заболевания головного мозга стоят в ряду важнейших медико-социальных проблем. Инсульт — одна из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. По данным ВОЗ, ежегодно инсульт развивается у 15–20 млн

человек. В России ежегодно переносят инсульт более 450 тыс. человек, т. е. каждые 1,5 мин у кого-то из россиян впервые развивается данное заболевание, при этом до 200 тыс. случаев заканчиваются летально, а из выживших пациентов до 80%

остаются инвалидами разной степени тяжести. Доля острых нарушений мозгового кровообращения в структуре общей смертности взрослого населения страны составляет 21,4%, уступая лишь смертности от ишемической болезни сердца (ИБС), а инвалидизация после перенесенного инсульта достигает 3,2 случая на 10 тыс. населения, занимая первое место среди всех причин первичной инвалидизации [1].

Общеизвестно, что предупредить инсульт легче, чем добиться полного восстановления утраченных функций, а тем более полного излечения пациента. Недостаточное внимание к профилактике приводит к высокому уровню госпитализации населения [2]. Важной составляющей программы профилактики инсульта можно считать модификацию образа жизни. Осведомленность пациентов о важности здорового образа жизни – необходимое условие успешной профилактики [3].

Одной из целей эпидемиологического исследования является изучение факторов риска для прогнозирования вероятности развития инсульта в различных популяциях в зависимости от региона и этнического состава населения [4–9].

Наиболее значимыми среди изменяемых факторов риска как сердечно-сосудистых, так и цереброваскулярных заболеваний при инсульте названы курение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ИБС и другие заболевания сердца, артериальная недостаточность сосудов нижних конечностей, стеноз сонной артерии, гиперхолестеринемия, ожирение, недостаточная физическая активность, злоупотребление алкоголем, гипергомоцистеинемия, гиперкоагулопатии, использование оральных контрацептивов, синдром апноэ во сне, мигрень с аурой [10, 11].

АГ – наиболее распространенный, общепризнанный и корригируемый фактор риска развития инсульта [12–14].

Курение повышает риск возникновения инсульта у мужчин на 40%, у женщин на 60%. Установлено, что при отказе от курения на протяжении 5 лет риск развития инсульта у ранее куривших и некурящих выравнивается [15–17].

Хронический алкоголизм представляет собой независимый фактор риска развития всех типов инсульта. Злоупотребление алкоголем (регулярное употребление более 70 г чистого этанола в день, алкогольные запои) повышает риск развития инсульта.

Низкая физическая активность также является фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт. Чем меньше физическая активность, тем выше риск развития инсульта и ИБС.

Первичная профилактика инсульта заключается в достижении позитивных изменений у каждого человека в общей популяции посредством изменения образа жизни: рационального питания, повышения физической активности, снижения веса, нормализации АД, отказа от вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем). Одним из действенных методов уменьшения риска развития инсульта является соблюдение диеты, богатой фруктами и овощами, растительным маслом, морскими продуктами с ограничением употребления продуктов, богатых холестерином [11].

Цель исследования – изучение мнения пациентов о формировании здорового образа жизни.

Пациенты и методы. Было проведено анкетирование пациентов, госпитализированных в отделение неврологии

в течение 2011 г. с диагнозами: «острое нарушение мозгового кровообращения», «дисциркуляторная энцефалопатия», «последствия острого нарушения мозгового кровообращения», «вегетососудистая дистония». В анкетировании приняли участие 302 пациента: 125 (41,39%) мужчин и 177 (58,61%) женщин; средний возраст – $56,68 \pm 2,85$ года, в том числе мужчин – $58,78 \pm 4,4$ года, женщин – $55,19 \pm 3,74$ года. 80,79% респондентов относились к коренному населению республики Тыва, 19,21% – к некоренному. Городские жители составили 60,26%, жители кожуунов¹ – 39,74%.

Результаты и обсуждение. На вопрос, что входит в понятие «здоровый образ жизни», затруднились ответить 17,55% пациентов. Только 5,3% опрошенных признавали, что в их населенном пункте на достаточном уровне ведется пропаганда здорового образа жизни. 25,83% респондентов указали, что сведения о здоровом образе жизни получают от медицинских работников, а 55,29% – из средств массовой информации. Регулярно читали газеты 36,42% опрошенных, наибольшей популярностью пользовались газеты «Шын» и «Информ плюс». При этом 27,85% пациентов считали, что в газетах нет материалов о здоровом образе жизни, а 66,56% – что таких материалов недостаточно. Регулярно слушали передачи о здоровом образе жизни по радио 17,22% респондентов. По мнению участников опроса, ведению здорового образа жизни способствуют его активная пропаганда (81,13% ответов) и желание самого человека (96,02%). Среди опрошенных 87,42% полагали, что главным препятствием к распространению здорового образа жизни среди населения является отсутствие или низкий уровень его пропаганды. Кроме того, были названы и такие причины, как отсутствие парков, стадионов, спортивных залов (24,50%), различных кружков и секций в населенных пунктах (62,25%). Допускали, что общественные организации могут влиять на формирование здорового образа жизни 69,87% пациентов.

Несмотря на доказанную эффективность физической активности, большая часть населения ведет сидячий образ жизни. Между тем регулярная физическая активность – основа здорового образа жизни и средство профилактики различных сердечно-сосудистых заболеваний. В целом, чем больше физическая активность, тем меньше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Регулярно занимались физической культурой 7,95% респондентов. Ежедневно совершали пешие прогулки на расстояния более 5 км лишь 8,61% пациентов, каждый день занимались физическим трудом только 17,88%. В то же время 44,04% опрошенных ежедневно проводили более 1 ч у экрана телевизора или монитора компьютера. Никто из пациентов не посещал постоянно спортивные секции, редко их посещали 11,26%. Никогда не занимались в танцевальных кружках 97,35% респондентов и редко посещали такие занятия лишь 1,99%. При этом 41,73% опрошенных отметили, что посещали бы танцевальные кружки, спортивные секции, если бы они были в их населенном пункте.

Курение – независимый фактор риска развития инсульта для всех возрастных, расовых и этнических групп, мужчин и женщин. Хронический алкоголизм является независимым фактором риска развития всех типов инсульта [11]. Среди опрошенных курили 47,35%, умеренно употребляли алкоголь 21,52%, ежедневно употребляли алкоголь 5,66%, не более 1 раза в неделю – 24,06%. Могли причис-

¹Кожуун – муниципальный район в Республике Тыва.

лить себя к злоупотребляющим алкоголем 14,62% респондентов. 50,95% опрошенных впервые начали употреблять алкогольные напитки в возрасте до 20 лет.

Рациональное питание целесообразно для профилактики инсульта. Среди опрошенных назвать свой пищевой рацион правильным могли лишь 4,3%. В ежедневном пищевом рационе только у 8,61% респондентов присутствовали овощи и фрукты. 72,19% опрошенных употребляли рыбу не чаще 1 раза в 2 мес.

Избыточная масса тела (индекс массы тела — от 25 до 29,9 кг/м²) и ожирение — независимый фактор риска развития артериальной гипертензии (АГ), СД и ИБС, при которых риск развития инсульта существенно увеличивается. У 43,46% лиц, отвечавших на вопросы анкеты, было диагностировано ожирение, причем у 18,54% — ожирение I степени.

АГ является независимым и важнейшим фактором риска развития инсульта, инфаркта миокарда, других сердечно-сосудистых заболеваний, а также смерти от них. 81,13% респондентов страдали АГ, но лишь 22,45% из них регулярно принимали гипотензивные средства. Как основную причину нерегулярного применения гипотензивных средств 64,37% пациентов назвали их высокую стоимость.

Считали, что в настоящее время медицина находится на более низком уровне, чем в «доперестроечное» время, 21,52%

опрошенных. Большинство из них (92,16%) убеждены, что это связано с повсеместным внедрением платных услуг.

Участники опроса считают, что стоит активно вести пропаганду здорового образа жизни среди населения на тувинском языке, возрождать национальные традиции в питании, употреблении алкогольных напитков. Они также полагают возможным возрождение исправительных учреждений для злоупотребляющих алкоголем и «товарищеских» судов над лицами, ведущими аморальный образ жизни.

Заключение. Таким образом, выявлена плохая осведомленность населения о принципах здорового образа жизни. Необходимы профилактика курения и алкоголизма с учетом региональных особенностей, что будет способствовать предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся частыми причинами смертности населения. Отмечено неудовлетворительное состояние питания и пищевых привычек среди населения республики: недостаточное потребление овощей и фруктов, рыбных продуктов. Выявлено, что среди респондентов немало людей, ведущих малоподвижный образ жизни. Для внедрения принципов здорового образа жизни целесообразны проведение профилактических мероприятий и разработка соответствующих программ республиканского и кожного уровней.

ЛИТЕРАТУРА

- Скворцова ВИ, редактор. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. Москва: Литерра; 2008. 192 с. [Skvortsova VI, editor. *Snizhenie zabolevaemosti, smernosti i invalidnosti ot insul'tov v Rossiiskoi Federatsii* [Reducing morbidity, mortality and disability from stroke in the Russian Federation]. Moscow: Literra; 2008. 192 p.]
- Щепин ОП, Медик ВА, редакторы. Здоровье населения региона и приоритеты здравоохранения. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 384 с. [Shepchin OP, Medik VA, redaktory. *Zdorov'e naseleeniya regiona i prioritety zdoravoohraneniya* [The health of the population of the region and the health priorities]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 384 p.]
- Стаховская ЛВ, Котов СВ, редакторы. Инсульт: руководство для врачей. Москва: МИА; 2014. 400 с. [Stakhovskaya LV, Kotov SV, editors. *Insul't: rukovodstvo dlya vrachei* [Stroke: a guide for physicians]. Moscow: MIA; 2014. 400 p.]
- Алифирова ВМ, Антухова ОМ. Инсульт. Эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Томск: Печатная мануфактура; 2009. 292 с. [Alifirova VM, Antukhova OM. *Insul't. Epidemiologiya, diagnostika, lechenie, profilaktika* [Stroke. Epidemiology, diagnosis, treatment, prevention]. Tomsk: Pechatnaya manufaktura; 2009. 292 p.]
- Николаева ТЯ. Ишемический инсульт в Восточной Сибири: эпидемиология, факторы риска, клинико-генетические и нейроиммунные механизмы. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва; 2005. 40 с. [Nikolaeva TYa. Ischemic stroke in Eastern Siberia: epidemiology, risk factors, clinical-genetic and neuroimmune mechanisms. Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 2005. 40 p.]
- Стаховская ЛВ, Клочихина ОА, Богатырева МД, Коваленко ВВ. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;(5):4–10. [Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD, Kovalenko VV. Epidemiology of stroke in Russia according to the results of the territorial-population registry (2009–2010). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;(5):4–10. (In Russ.)]
- Суслина ЗА, Варакин ЮЯ, Верещагин НВ. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики. Москва: МЕДпресс-информ; 2006. 256 с. [Suslina ZA, Varakin YuYa, Vereshchagin NV. *Sosudistye zabolevaniya golovnogo mozga. Epidemiologiya. The basics of prevention*. Moscow: MEDpress-inform; 2006. 256 p.]
- Mikulik R, Bunt L, Hrdlicka D, et al. Calling 911 in response to stroke: a nationwide study assessing definitive individual behavior. *Stroke*. 2008 Jun;39(6):1844–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.499806. Epub 2008 Apr 24.
- Saposnik G, Del Brutto OH. Stroke in South America: A Systematic Review of Incidence, Prevalence, and Stroke Subtypes. *Stroke*. 2003 Sep; 34(9):2103–7. Epub 2003 Aug 7.
- Violi F, Crigui M, Londoni A, Castiglioni C. Relation between risk factors and cardiovascular complications in patients with peripheral vascular disease. Results from the F.D.G.P. study. *Atherosclerosis*. 1996 Feb;120(1–2):25–35.
- Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2011. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insul't* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2011. 288 p.]
- Скворцова ВИ. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения. Системные гипертензии. 2005;(2):3–10. [Skvortsova VI. Hypertension and cerebrovascular disorders. *Sistemnye gipertenzii*. 2005;(2):3–10. (In Russ.)]
- Ebbesson SO, Adler AI, Risica PM, et al. Cardiovascular disease and risk factor Eskimo populations: The Alaska-Siberia Project. Internation. *Int J Circumpolar Health*. 2005 Sep;64(4):365–86.
- Kim AS, Cahill E, Cheng NT. Geographic variation in stroke burden worldwide. *Stroke*. 2015 Dec;46(12):3564–70. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008226. Epub 2015 Oct 20.
- Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. For the ARIC investigators. Cigarette smoking and profession of atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *JAMA*. 1998 Jan 14; 279(2):119–24.
- Mazzone P, Tierney W, Hossain M, et al. Pathophysiological impact of cigarette smoke exposure on the cerebrovascular system with a focus on the blood-brain barrier: expanding the awareness of smoking toxicity in an underappreciated area. *Int J Environ Res Public Health*. 2010 Dec;7(12):4111–26. doi: 10.3390/ijerph7124111. Epub 2010 Nov 26.
- Xin X, He J, Frontini MG. Effects of alcohol reduction on blood pressure. *Hypertension*. 2001 Nov;38(5):1112–7.

Поступила 20.01.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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, Калачева А.Г.¹, Торшин И.Ю.², Гришина Т.Р.¹, Томилова И.К.¹¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;²ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия¹153000, Иваново, Шереметевский пр., 8;²141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский пер., 9

Тройственный синергизм этилметилгидроксипиридина сукцината, магния и витамина В₆: молекулярные механизмы

Цель исследования – оценка тройственного эффекта этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС), органической соли магния (лактат магния) и витамина В₆ (пиридоксин).

Материал и методы. Проведен систематический анализ молекулярных механизмов тройственного синергидного действия ЭМГПС, магния и витамина В₆. Для хемоинформационного анализа был разработан новый математический метод, основанный на комбинаторной теории разрешимости, позволяющий получить количественные оценки значений констант сродства к белкам протеома.

Результаты. Фармакологические эффекты молекулы ЭМГПС, характеризующейся ноотропными и антиоксидантными свойствами, осуществляются в синергизме с магнием и витамином В₆. Систематический анализ синергидных взаимодействий указал на наличие 46 биологических ролей, в осуществлении которых может проявляться синергизм ЭМГПС, магния и пиридоксина. Основными аспектами такого синергизма являются: защита нейронов от повреждения за счет противодействия эксайтотоксичности клеток и обезвреживание избытка гомоцистеина (снижение риска развития ишемического и тромботического инсульта, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца); улучшение когнитивных функций, нейромышечной передачи, уменьшение тревоги за счет активации рецепторов ацетилхолина, ГАМК¹ и дофамина; нормализация метаболизма липидов и глюкозы благодаря снижению гипергликемии и улучшению переработки жиров.

Ключевые слова: синергизм; магний; пиридоксин; этилметилгидроксипиридина сукцинат; системная фармакология.

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

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Калачева АГ и др. Тройственный синергизм этилметилгидроксипиридина сукцината, магния и витамина В₆: молекулярные механизмы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1):42–49.

The triple synergy of ethylmethylhydroxypyridine succinate, magnesium, and vitamin B₆: Molecular mechanisms

Gromova O.A.¹, Kalacheva A.G.¹, Torshin I.Yu.², Grishina T.R.¹, Tomilova I.K.¹

¹Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia;

²Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Moscow Region, Russia

¹8, Sheremetevsky Passage., Ivanovo 153000; ²9, Institutsky Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700

Objective: to evaluate the triple effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS), organic magnesium salt (magnesium lactate), and vitamin B₆ (pyridoxine).

Material and methods. A systematic analysis of the molecular mechanisms of the triple synergic action of EMHPS, magnesium, and vitamin B₆ was carried out. For chemoinformational analysis, the investigators developed a new mathematical method based on the combinatorial theory of solvability, which allows one to obtain quantitative estimates of the affinity constants of proteome proteins.

Results. The pharmacological effects of the EMHPS molecule characterized by nootropic and antioxidant properties are shown to work in synergy with magnesium and vitamin B₆. A systematic analysis of synergy interactions indicated 46 biological roles, in which the synergy of EMHPS, magnesium, and pyridoxine could be manifested. The main goals of this synergy are to protect neurons from damage, by combating excitotoxicity in the cells and to neutralize excess homocysteine (to reduce the risk of ischemic and thrombotic stroke, myocardial infarction, and coronary heart disease); to improve cognitive functions and neuromuscular transmission, to reduce anxiety, by activating acetylcholine, GABA, and dopamine receptors; to normalize lipid and glucose metabolism, by lowering hyperglycemia and improving the processing of fats.

Keywords: synergy; magnesium; pyridoxine; ethylmethylhydroxypyridine succinate; systems pharmacology.

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

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, et al. The triple synergy of ethylmethylhydroxypyridine succinate, magnesium, and vitamin B₆: Molecular mechanisms. *Nevrologiya, Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(1):42–49.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-42-49>

¹ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

Системная фармакология изучает любое лекарственное средство в контексте всего протеома человека (т. е. множества всех белков организма), что открывает возможность для более глубокого понимания эффектов лекарственных средств. Получаемая посредством протеомного анализа информация обосновывает политаргетность препарата.

Из системной фармакологии следует, что ни одно лекарственное средство не может быть вполне эффективным, если применяется на фоне нарушения биологической активности других белков. Поскольку дефицит микронутриентов — наиболее типичная причина нарушения активности белков протеома, использование определенных микронутриентов в сочетании с лекарственными молекулами является перспективным направлением для оптимизации эффектов препаратов.

Цель исследования — оценка тройственного синергизма этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС, 125 мг) с органической солью магния в виде лактата дигидрата (327,6 мг), имеющего высокую биодоступность, и витамина В₆ в виде пиридоксина гидрохлорида (10 мг)². Проведенное ранее хемореактомное моделирование эффектов молекулы ЭМГПС указало на молекулярные механизмы антигипоксического, ноотропного, анксиолитического, антитромботического действия ЭМГПС, установленные в экспериментальных и клинических исследованиях [1]. В частности, хемореактомный анализ раскрыл такие свойства ЭМГПС, как активация ацетилхолиновых рецепторов, ГАМК_A-рецепторов, каннабиноидного рецептора СВ₂, α-рецептора пролифераторов пероксисом (PPARα), участвующего в регуляции углеводного обмена, ингибирование транспортера дофамина, биосинтеза простагландина (ПГ) Е₂ и других провоспалительных молекул, а также коагуляционных факторов. Были полученные числовые значения соответствующих констант, описывающих эти разновидности биологических активностей [1].

Системно-биологический анализ 720 магний-зависимых белков протеома человека и 78 В₆-зависимых белков позволил установить конкретные молекулярные механизмы, в которых участвуют магний и пиридоксин: поддержание метаболизма аминокислот, углеводов, липидов и стероидов, синтез АТФ и реализация эффектов нейротрансмиттеров [2].

Таким образом, полученные в работах [1, 2] результаты позволяют провести полноценный систематический анализ молекулярных механизмов тройственного синергидного действия ЭМГПС, магния и витамина В₆, результаты которого представлены в настоящей работе.

Материал и методы. Хемореактомный анализ направлен на оценку биологических активностей исследуемой молекулы (в частности, моделирование профиля средства исследуемой молекулярной структуры к различным белкам протеома). Для проведения хемоинформационного анализа был разработан новый математический метод, основанный на комбинаторной теории разрешимости [1, 3–5], позволяющий получить количественные оценки значений констант средства к белкам протеома.

Протеомный анализ эффектов магния и пиридоксина проводился на основании списка из 720 магний-зависимых белков протеома человека и списка из 78 В₆-зависимых белков протеома. Данные списки, составленные на основе имеющихся аннотаций генома человека в базах данных

NCBIPROTEIN, EMBL, UNIPROT и HPM, анализировались посредством метода функционального связывания [6], одной из информационных технологий современной биоинформатики.

Результаты. Хемореактомное моделирование молекулы ЭМГПС позволило получить прогноз различных биологических активностей ЭМГПС (активация ацетилхолиновых рецепторов, ГАМК_A-рецепторов, каннабиноидного рецептора СВ₂, ингибирование транспортера дофамина, биосинтеза ПГЕ₂ и др.). Каждой из этих активностей соответствуют определенные гены из генома человека (табл. 1).

Сравнение данных о генах, представленных в табл. 1, с данными о синергидных реактомных ролях магний-зависимых и В₆-зависимых белков показало, что синергидному действию ЭМГПС, магния и пиридоксина соответствует активация PPARα. Рецепторы PPAR способствуют увеличению в клетке числа пероксисом — обязательных клеточных оргanelл, содержащих окислительно-восстановительные ферменты (например, уратоксидазу, каталазу, ферменты расщепления жирных кислот). Наряду с митохондриями пероксисомы являются главными потребителями кислорода в клетке. Белки-рецепторы типа PPAR необходимы для переработки избыточного холестерина и снижения уровня глюкозы в крови. Пероксисомы участвуют в детоксикации, синтезе желчных кислот, построении миелиновой оболочки нервов.

Активация рецептора PPARα стимулирует экспрессию генов *метаболизма сахаров* (малеинового фермента), *гема* (5-аминолевулинатсинтаза), *липидов* (лигаза длинноцепочечных жирных кислот, сквален-синтаза, белок CREB1), *биосинтеза стероидов* (цитохром IA1, сквален-синтаза, фарнезилпирофосфат синтаза, геранил-геранил пирофосфат синтаза, изопентенилдифосфат дельта-изомераза 1, S-ацетилтрансфераза). Активация этих генов стимулирует, в частности, переработку жиров и воспроизводство митохондрий (рис. 1).

Совместный анализ генов, вовлеченных в ответ генома на ЭМГПС (см. табл. 1), и синергидных ролей магния и пиридоксина с использованием биологических ролей белков по международной номенклатуре GeneOntology (GO) указал на наличие 46 биологических ролей, в осуществлении которых может проявляться синергизм ЭМГПС, магния и пиридоксина (табл. 2).

Таким образом, в соответствии с результатами анализа были выделены следующие направления метаболического действия синергизма ЭМГПС, магния и пиридоксина (в терминах номенклатуры GO): 1) клеточное дыхание, энергетический метаболизм; 2) иммунитет, регуляция воспаления; 3) синаптическая передача сигнала; 4) формирование структур нейронов; 5) антиоксидантное действие; 6) вазоактивное действие; 7) регенерация тканей. Рассмотрим более подробно отдельные примеры синергизма, имеющие отношение к функционированию и выживанию нейронов.

Синергизм ЭМГПС, магния и пиридоксина в осуществлении эффектов нейротрансмиттеров

Анализ показал участие синергизма ЭМГПС, магния и пиридоксина в осуществлении такой биологической роли, как синаптическая передача сигнала (функциональная категория GO:0007268), и позволил выделить соответствующую

²МексВ 6 (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия).

Таблица 1. *Гены, участвующие в осуществлении биологических активностей ЭМГПС, установленных в результате хемореактного моделирования*

Биологическая активность	Гены	Физиологические эффекты
Активация М ₃ -мускариновых рецепторов ацетилхолина	<i>CHRM3</i>	Улучшение памяти, нейропротекция
Активация никотиновых α-, β-рецепторов ацетилхолина	<i>CHRNA2, CHRNA3, NACHRA3, CHRNA4, NACRA4, CHRNA5, NACHRA5, CHRNA6, CHRNA7, NACHRA7, CHRNA9, NACHRA9, CHRNB2, CHRNB3, CHRNB4</i>	Нейропротекторный эффект, улучшение внимания
Активация α-, β-, γ-, ГАМК _A -рецепторов	<i>GABRB3, GABRG2, GABRA5, GABRB2, GABRA1, GABRA2, GABRB1, GABRA4, GABRA6, GABRA3, GABRG3, GABRG1</i>	Уменьшение боли, тревоги, релаксация, купирование лекарственной зависимости
Активация каннабиноидного рецептора CB ₂	<i>CNR2, CB2A, CB2B</i>	Регуляция избыточного аппетита, профилактика метаболического синдрома, СД 2-го типа
Ингибирование транспортера дофамина	<i>DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, DRD1B, DRD1L2</i>	Улучшение внимания, тонкой моторики, купирование болезней зависимости
Ингибирование ЦОГ2	<i>PTGS2, COX2</i>	Регуляция воспаления
Ингибирование 5-липоксигеназы	<i>ALOX5, LOG5</i>	Регуляция воспаления
Продукция ПГЕ ₂	<i>PTGER1, PTGER2, PTGER3, PTGER4, PTGES, MGST1L1, MPGES1, PIG12, PTGES2, PGES2, PTGES3, P23, TEBP</i>	Регуляция воспаления
Ингибирование ФНОα активированного фактора транскрипции NF-κB (50 мкМ)	<i>TNF, TNFA, TNFSF2, TNFRSF1A, TNFAR, TNFR1, CHUK, IKKA, TCF16, IKKB, IKKβ, NFKBIA, IKBA, MAD3, NFKBI, NFKBIB, IKBB, TRIP9, NKRF, ITBA4, NFKB1, NFKB2</i>	Регуляция воспаления
Ингибирование коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов (50 мкг/мл)	<i>GP6, PRKCDDDR1, CAKEDDR1, NEPNTRK4, PTK3A</i>	Коагуляция крови
Ингибирование коагуляционного фактора 10	<i>F10</i>	Коагуляция крови
Ингибирование тромбина	<i>F2</i>	Коагуляция крови
Активация рецептора PPARα	<i>PPARA</i>	Регуляция углеводного обмена

Примечание. Приведены международные обозначения генов и их синонимы. СД – сахарный диабет; ЦОГ2 – циклооксигеназа 2.

щие гены и белки. Например, активация ЭМГПС никотиновых рецепторов ацетилхолина типа *CHRNA4*, *CHRNA5* и *CHRNA6* оптимизирует процессы пре- и постсинаптического возбуждения холинергических синапсов, что улучшает когнитивные функции. Активирующее влияние ЭМГПС на рецепторы ГАМК (*GABRA5*, *GABRB2*, *GABRA3*, *GABRG1*) оказывает защитный эффект в отношении клеток ЦНС на фоне повышенного артериального давления, а также при поражении бета-амилоидом: установлено, что эффект развивается по линии каскада выживания нейронов Акт (PKA) и ERK1/2.

Таким образом, синергизм ЭМГПС, магния и пиридоксина в осуществлении синаптической передачи сигнала (рис. 2) может быть описан следующим образом. Молекула ЭМГПС способствует активации рецепторов ацетилхолина, ГАМК и дофамина. Активация этих рецепторов на поверхности постсинаптической мембраны является важнейшим шагом в передаче сигнала через синапс.

Ионы магния необходимы для активности ионных каналов и других белков, которые способствуют формирова-

нию потенциала действия (амплитуда, длительность) после активации постсинаптических рецепторов. Например, магний-зависимый калиевый канал *KCNA1* необходим для поддержания ГАМКергической трансмиссии [7]. Магний-зависимые Са-каналы L-типа играют важную роль в модуляции активности G-белков, участвующих во внутриклеточной передаче сигнала от дофаминовых рецепторов [8]. Активность магний-зависимого фермента фосфодиэстеразы 7B (*PDE7B*) необходима для устранения гиперактивации нейронов при активации тех или иных постсинаптических метаболитных рецепторов [9]. Ион магния имеет принципиальное значение для ограничения избыточной активности NMDA-рецепторов [10, 11].

Витамин B₆ важен для метаболизма нейротрансмиттеров, так как является кофактором ферментов глутаматдекарбоксилаз (гены *GAD1*, *GAD2*, биосинтез ГАМК, инактивация глутамата), аминобутират аминотрансферазы (ген *ABAT*, метаболизм ГАМК) и ДОФА декарбоксилазы (ген *DDC*, биосинтез дофамина). Дефицит пиридоксина ведет к снижению активности дигидроксифенилаланин декарбок-

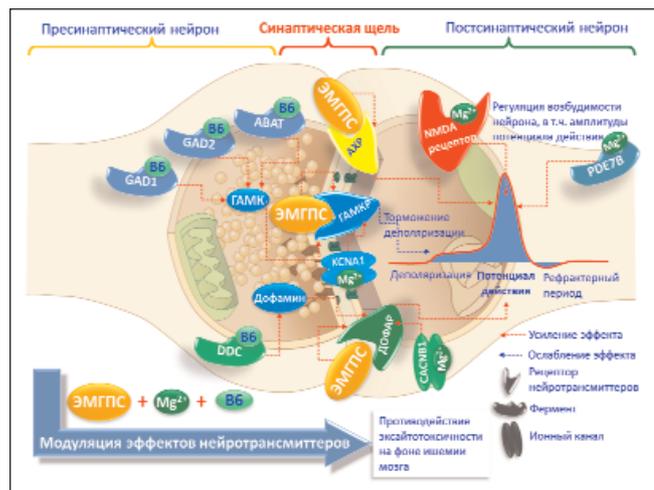
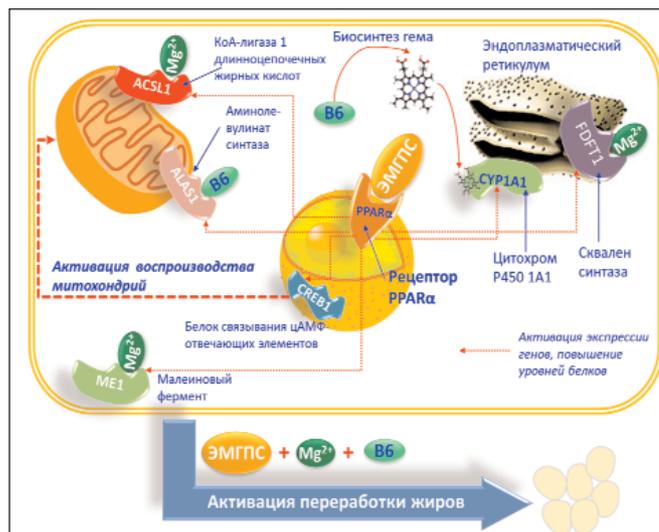


Рис. 2. Синергизм комбинации ЭМГПС, магния и пиридоксина в осуществлении синаптической передачи сигнала и противодействия эксайтотоксичности на фоне ишемии мозга. GAD1 – глутаматдекарбоксилаза 1; GAD2 – глутаматдекарбоксилаза 2; AVAT – ген фермента аминобутират аминотрансферазы, которая преобразует ГАМК в сукциниловый полуальдегид; AXP – ацетилхолиновый рецептор; ГАМК_A – рецепторы, эндогенным агонистом которых является ГАМК; PDE7 – фосфодиэстераза 7; PDE8 – фосфодиэстераза 8; KCNA1 – калиевый мембранный канал 1; DDC – ДОФА-декарбоксилаза; ДОФА_R – дофаминовый рецептор; SACNB1 – вольтаж зависимый кальциевый канал L-типа 1

ных состояний [12], ускоряет развитие когнитивных нарушений при нейродегенерации [13].

Рассмотрим более подробно тройственный синергизм ЭМГПС, магния и пиридоксина на примере ГАМК, которая воздействует на тормозные синапсы мозга и снижение уровня которой приводит к повышению возбудимости нервных центров. ГАМКергическая активность противодействует эксайтотоксичности, вызываемой избыточной активацией NMDA-рецепторов глутаматом в условиях ишемии. ЭМГПС способствует повышению ГАМКергической активности (по данным хемореактивного моделирования, за счет активации ГАМК-рецепторов) [1].

Функционирование ГАМК-рецепторов и магниевых-зависимых NMDA-глутаматных рецепторов тесно взаимосвязано. С одной стороны, NMDA-рецепторы участвуют в процессах секреции ГАМК [14], а с другой – активация NMDA-рецепторов увеличивает возбуждение нейронов (вплоть до эксайтотоксичности), что является прямо противоположным действием ГАМК эффектом. Ион магния, блокируя устье NMDA-рецепторов, удерживает на оптимальном уровне их активность (позволяя осуществляться тормозящим эффектам ГАМК) и амплитуду потенциала действия. При дефиците магния токи ионов натрия и калия через NMDA-рецептор будут резко возрастать, что не только нарушит нормальные физиологические процессы секреции ГАМК, но и приведет к существенному снижению ГАМКергической активности нейронов вследствие их гипервозбуждения.

Два витамин-В₆-зависимых фермента влияют на метаболизм ГАМК: глутамат декарбоксилазы (гены GAD1, GAD2), участвующий в биосинтезе ГАМК из L-глутамата, и амина-

Рис. 1. Гены и белки, участвующие в осуществлении синергидных реактивных ролей комбинации ЭМГПС, магния и пиридоксина в переработке жиров. ALAS1 – ген 5-аминолевулинатсинтазы; CREB1 – фактор транскрипции, связывающий cAMP-респонсивный элемент CRE и белок-активатор 1, CYP1A1 – ген фермента цитохрома P450; FDFT1 – фарнезил-дифосфат фарнезилтрансфераза 1

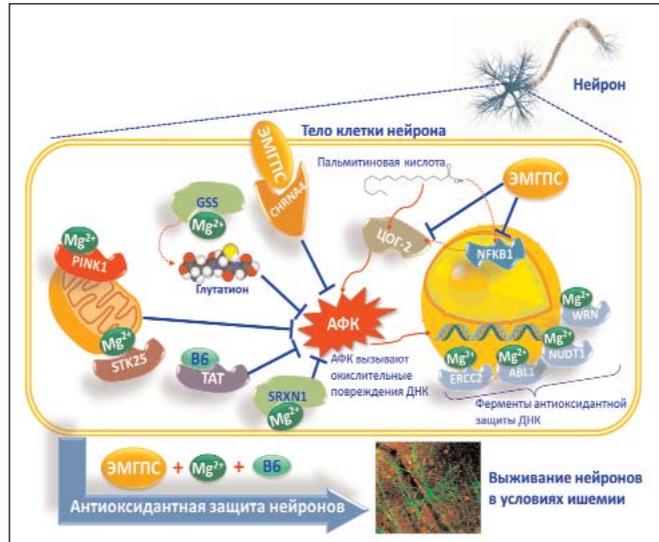


Рис. 3. Синергизм комбинации ЭМГПС, магния и пиридоксина в осуществлении антиоксидантного действия. GSS – глутатионсинтаза; PINK1 – митохондриальная серин/треонин киназа 1; STK-25 – серин-треонин киназа 25; TAT – тирозин аминотрансфераза; SRXN1 – сульфидредоксин 1; CHRNA4 – никотиновый ацетилхолиновый рецептор A4; ERCC2 – белок репарации ДНК 2; ABL1 – тирозин киназа ABL 1; NUDT1 – 7,8-дигидро-8-оксогуанин трифосфатаза; WRN – ген синдрома Вернера (ускоренное старение)

силазы (ДОФА-декарбоксилазы) – фермента, который синтезирует дофамин, а также конвертирует 5-гидрокситриптофан в серотонин. Снижение активности DDC на фоне дефицита витамина В₆ сопровождается дефицитом дофамина и серотонина и повышает риск формирования депрессив-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 2. Биологические роли белков, участвующих в осуществлении синергидных ролей ЭМГПС, магния и пиридоксина

Номенклатура GO	Биологическая роль	ЭМГПС	Магний	В ₆
Клеточное дыхание, энергетический метаболизм				
GO:0001666	Ответ на гипоксию	5	13	4
GO:0005739	Активация работы митохондрий и воспроизводство новых митохондрий	4	86	32
GO:0006006	Метаболизм глюкозы	1	9	1
GO:0006629	Метаболизм липидов	1	7	1
GO:0006631	Метаболизм жирных кислот	1	7	2
GO:0009055	Перенос электрона, клеточное дыхание	1	3	4
GO:0020037	Связывание гема	2	7	2
GO:0032869	Клеточный ответ на инсулин	1	6	2
Иммунитет, регуляция воспаления				
GO:0002230	Активация противовирусной защиты	1	3	1
GO:0006954	Воспалительная реакция	11	20	1
GO:0009615	Реакция на вирус	3	6	2
GO:0032496	Ответ на липополисахариды	10	13	2
GO:0043123	Активация сигналов IκB/NF-κB	4	14	1
GO:0051092	Активация фактора транскрипции NF-κB	7	14	1
GO:0051384	Ответ на глюкокортикоиды	2	7	3
Неврологические роли				
GO:0007268	Синаптическая передача сигнала	8	10	4
GO:0007601	Визуальное восприятие	1	14	1
GO:0007623	Циркадный ритм	1	5	1
GO:0007626	Двигательное поведение	6	8	1
GO:0051968	Глутаматергическая передача сигнала	2	2	1
Формирование структур нейронов				
GO:0043025	Формирование нейронов	7	25	3
GO:0030424	Формирование аксонов	3	15	3
GO:0043679	Рост и ветвление аксона	3	4	2
GO:0030672	Увеличение объема синаптических мембранных везикул	1	1	1
GO:0030425	Рост дендритов	9	31	2
GO:0043005	Рост нейритов	4	16	1
Антиоксидантное действие				
GO:0006979	Ответ на окислительный стресс	3	12	1
GO:0070301	Клеточный ответ на перекись водорода	1	7	1
GO:0055093	Ответ на гипероксию	1	2	1
Вазоактивное действие				
GO:0045429	Активация биосинтеза оксида азота	2	2	1
GO:0048661	Активация роста клеток гладких мышц	2	6	1
Регенерация тканей				
GO:0008284	Активация деления клеток	5	23	3
GO:0009611	Заживление ран	1	4	1
GO:0030307	Рост клеток	1	7	1
GO:0043066	Торможение апоптоза	3	21	1
Эмбриональное и постэмбриональное развитие				
GO:0009791	Постэмбриональное развитие	1	8	1
GO:0040014	Рост многоклеточного организма	1	1	1
GO:0007605	Восприятие звука	4	4	1
GO:0007420	Развитие мозга	1	10	1
GO:0060021	Развитие неба	1	4	1
Синергизм с другими микронутриентами				
GO:0005506	Связывание иона железа	1	1	2
GO:0005509	Связывание иона кальция	2	33	1
GO:0006874	Гомеостаз клеточного кальция	5	21	1
GO:0008270	Связывание иона цинка	1	26	2
GO:0010039	Реакция на ион железа	1	3	1
GO:0007568	Блокирующее воздействие на факторы транскрипции, инициирующие процессы старения клеток (аутофагия, нестабильность протеосомы, накопление гликированных белков и т. д.)	1	21	3

Примечание. В графе «Магний» представлено число магний-зависимых белков, в графе «В₆» – число витамин-В₆-зависимых белков, в графе «ЭМГПС» – число генов, участвующих в осуществлении хемореактивных ролей ЭМГПС.

Таблица 3. Синергидные эффекты ЭМГПС, пиридоксина и магния

Эффект	ЭМГПС	Пиридоксин	Магний	Примечание (потенцирование эффектов за счет включения пиридоксина и магния, в том числе при коморбидных состояниях)
Антиоксидантный	++++	+	+	Синергидный эффект
Антигипоксический	++	+++	++	Профилактика анемии, хронических заболеваний легких и др.
Мембранопротекторный	++	++	++	Потенцирование регенерации
Нейропротекторный (противодействие эксайтотоксичности)	++	++	++	Потенцирование нейропротекции
Синаптическая передача сигнала	+++	+++	+++	Создание благоприятного фона для синаптической нейтрансмиссии
Стресс-протекторный	++	+++	+++	Усиление эффектов при остром и хроническом стрессе, депрессии, тревожных состояниях, алкогольном делирии, алкогольной абстиненции и др.
Ноотропный	+++	++	++	Создание фона для максимального отклика на ноотропную терапию
Антитромботический	+	++	++++	Профилактика тромбозов и др.
Противосудорожный	+	+++	++++	Профилактика магний-зависимых мышечных судорог и др.
Анксиолитический	++	++	++	Повышение анксиолитического потенциала
Снижение гипергликемии	+	++	++	Благоприятный эффект при СД
Обезвреживание гомоцистеина	++	++++	+	Синергидный эффект для профилактики атеросклероза, тромбоза, хронического эндотелиального воспаления и др.
Противовоспалительный	++	++	++	Благоприятный эффект при заболеваниях, сопровождающихся хроническим воспалением
Антибактериальный	+	++	+++	Усиление антибактериальной активности аминогликозидов, фторхинолонов
Регуляция липидного обмена (улучшение переработки жиров, активация пероксисом)	++	+	++	Снижение эндотоксикации
Слабое ингибирование серотониновых и опиоидных рецепторов	+	0	0	Влияние пиридоксина и магния неизвестно
Удлинение интервала QT	0	0	Нормализация интервала QT	Снижение риска внезапной смерти, фибрилляции предсердий, аритмии типа «пируэт»; 4*
Комбинированная терапия с антибиотиками	0	++	++++	Снижение риска дефицита магния на фоне приема магний-выводящих антибиотиков (фторхинолоны и аминогликозиды); 4*
Комбинированная терапия с диуретиками	0	++	++++	Снижение риска дефицита магния на фоне приема магний-выводящих диуретиков (фуросемид, гидрохлортиазид); 4*

Примечание. (+) слабый, (++) – умеренный, (+++) – выраженный, (++++) – очень сильный эффект; 0 – влияние неизвестно; * – дополнительные преимущества (сумма в балах по пиридоксину и магнию).

бутират аминотрансфераза (ген *ABAT*), участвующий в инактивации ГАМК. Низкий уровень пиридоксина приведет к низкой активности обоих ферментов, что чрезвычайно снизит интенсивность метаболизма ГАМК и, следовательно-

но, ГАМКергическую активность нейронов. Таким образом, установлен выраженный фармакодинамический синергизм ЭМГПС, магния и пиридоксина в реализации эффектов ГАМК.

Синергизм ЭМГПС, магния и витамина В₆ в реализации антиоксидантного действия

Считается, что ЭМГПС оказывает антиоксидантное и мембранопротекторное действие, что выражается в повышении активности супероксиддисмутаза и ингибировании перекисного окисления липидов. Более детального исследования молекулярных механизмов антиоксидантного эффекта ЭМГПС не проводилось. Необходимость такого рода исследований обусловлена тем, что даже в случае приема максимальной дозы МексiВ 6 суммарная доза ЭМГПС не превышает 1 г. Это весьма малое количество для того, чтобы проявилось хоть сколько-нибудь значимое действие антиоксиданта на организм — ведь 1 г для пациента с массой 70 кг составляет всего 14 мг/кг. Следовательно, эффективность ЭМГПС как антиоксиданта вряд ли обусловлена прямым взаимодействием молекулы ЭМГПС с активными формами кислорода и, вероятнее всего, связана со специфическим взаимодействием с определенными белками-рецепторами протеома.

Проведенный анализ показал принципиальную важность синергизма ЭМГПС, магния и пиридоксина в осуществлении антиоксидантного эффекта. По данным гемореактомоного моделирования, ЭМГПС может активировать ионотропные (никотиновые) рецепторы ацетилхолина, снижать активность биосинтеза ПГ за счет ингибирования ЦОГ2, а также активность провоспалительного и прооксидантного фактора транскрипции NF-κB [1]. Эти эффекты повышают антиоксидантный ресурс организма, стимулируя холинергическую нейротрансмиссию [15–17], снижая экспрессию ЦОГ2 посредством NF-κB [18].

Антиоксидантные эффекты магния осуществляются, во-первых, за счет поддержания синтеза глутатиона посредством ферментов глутатион синтетазы, глутамат-цистеин лигазы. Трипептид глутатион является одним из основных антиоксидантов организма. Во-вторых, магний поддерживает активность белка сульфидредоксина, который противодействует стрессу [19]. В-третьих, магний необходим для поддержания активности протеинкиназ, участвующих в антиоксидантном ответе организма на окислительный стресс: митохондриальная серин/треонин киназа [20], серин/треонин протеинкиназа [21, 22], серин/треонин киназа 25 [23]. Витамин В₆ существенно дополняет антиоксидантный эффект посредством поддержания активности фермента тирозин аминотрансферазы (ген *TAT*) [24, 25]. Полный спектр эффектов МексiВ 6 представлен в табл. 3.

Синергизм между ЭМГПС, пиридоксином и магнием весьма важен не только для обезвреживания гомоцистеина, снижения риска инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического и тромботического инсульта, но и для улучшения переработки жиров, нормализации интервала QT, развития противосудорожного действия, снижения потерь магния при терапии антибиотиками и диуретиками (см. табл. 3).

Заключение. ЭМГПС способствует прерыванию ишемического каскада за счет поддержания синтеза АТФ, противодействия глутаматной эксайтотоксичности и оксидативному стрессу [26]. Результаты исследований, проводимых нами уже более 20 лет, показывают, что реабилитация пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом и другой сосудистой патологией существенно затруднена при гипомагнемии и недостаточности пиридоксина, повышающего биодоступность магния [25]. Поэтому у пациентов с деформированным гомеостазом магния эффективность применения нейропротекторов снижена. И наоборот, восполнение недостаточности магния обеспечивает оптимальный фон для действия нейропротекторов, в том числе ЭМГПС. Ранее были сформулированы детальные молекулярные механизмы действия ЭМГПС, которые потенцируются магнием и пиридоксином [1, 2].

Особый интерес представляют следующие синергидные роли ЭМГПС, магния и пиридоксина:

- защита нейронов от повреждения за счет противодействия эксайтотоксичности клеток и обезвреживание избытка гомоцистеина (снижение риска развития ишемического и тромботического инсульта, инфаркта миокарда, ИБС);
- улучшение когнитивных функций, нейромышечной передачи, снижение уровня тревоги за счет активации рецепторов ацетилхолина, ГАМК и дофамина;
- нормализация метаболизма липидов и глюкозы благодаря уменьшению гипергликемии и улучшению переработки жиров.

Таким образом, усиление ЭМГПС пиридоксином (В₆) и магнием в оригинальной комбинации МексiВ 6 может существенно усиливать основные эффекты ЭМГПС (антиоксидантный, мембранопротекторный, антигипоксический, ноотропный, анксиолитический и стресс-протекторный). Данный препарат может быть применен у широкого круга пациентов с цереброваскулярной патологией. Мультифаргетность действия МексiВ 6 обеспечивается именно тройственным синергизмом ЭМГПС, магния и пиридоксина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова ОА, Торшин ИЮ, Федотова ЛЭ, Громов АН. Хемореактомоный анализ сукцината этилметилгидроксипиридина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):53–60. [Gromova OA, Torshin IYu, Fedotova LE, Gromov AN. Chemoreactome analysis of ethylmethylhydroxypyridine succinate. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):53–60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-53-60
2. Громова ОА, Торшин ИЮ, Калачева АГ и др. МексiВ 6 как результат фортификации

- этилметилгидроксипиридина сукцината магнием и пиридоксином: протеомные эффекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):38–44. [Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, et al. MexiВ 6 as a result of fortification of ethylmethylhydroxypyridine succinate with magnesium and pyridoxine: proteome effects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):38–44. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-38-44
3. Громова ОА, Калачева АГ, Торшин ИЮ

- и др. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013;(6):115–29. [Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, et al. Deficiency of magnesium — a significant risk factor of comorbid conditions: results of a large-scale screening of magnesium status in the regions of Russia. *Farmateka*. 2013;(6):115–29. (In Russ.)].
4. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА, Гоголева ИВ. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском сома-

- тических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и Гинекология. 2014;(2):10–23. [Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA, Gogoleva IV. Analysis of the relationship between the availability of magnesium and risk of somatic diseases in women 18–45 years with data mining methods. Effective pharmacotherapy. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2014;(2):10–23. (In Russ.)].
5. Torshin IYu. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis* 2016 July;26(3): 483–496. doi: 10.1134/S1054661816030202
6. Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New York: Nova Biomedical Books; 2009.
7. Zhang C, Messing A, Chiu S. Specific alteration of spontaneous GABAergic inhibition in cerebellar purkinje cells in mice lacking the potassium channel Kv1. 1. *J Neurosci*. 1999 Apr 15;19(8):2852–64.
8. Campbell V, Berrow N, Fitzgerald E, et al. Inhibition of the interaction of G protein G(o) with calcium channels by the calcium channel beta-subunit in rat neurones. *J Physiol*. 1995 Jun 1;485 (Pt 2):365–72.
9. Bender A, Beavo J. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. *Pharmacol Rev*. 2006 Sep;58(3):488–520.
10. Zhang X, Feng Z, Chergui K. Allosteric modulation of GluN2C/GluN2D-containing NMDA receptors bidirectionally modulates dopamine release: implication for Parkinson's disease. *Br J Pharmacol*. 2014 Aug;171(16): 3938–45. doi: 10.1111/bph.12758.
11. Solomons N. Trace elements in nutrition of the elderly. 1. Established RDAs for iron, zinc, and iodine. *Postgrad Med*. 1986 May 1;79(6): 231–2, 235–6, 238–9 passim.
12. Hvas AM, Juul S, Bech P, Nexø E. Vitamin B6 level is associated with symptoms of depression. *Psychother Psychosom*. 2004 Nov–Dec; 73(6):340–3.
13. Malouf R, Grimley Evans J. The effect of vitamin B6 on cognition. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD004393.
14. Ferreira DD, Stutz B, de Mello FG, et al. Caffeine potentiates the release of GABA mediated by NMDA receptor activation: Involvement of A1 adenosine receptors. *Neuroscience*. 2014 Dec 5;281:208–15. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.09.060. Epub 2014 Oct 5.
15. Palee S, Apaijai N, Shinlapawittayatorn K, et al. Acetylcholine Attenuates Hydrogen Peroxide-Induced Intracellular Calcium Dyshomeostasis Through Both Muscarinic and Nicotinic Receptors in Cardiomyocytes. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(1):341–9. doi: 10.1159/000445628. Epub 2016 Jun 29.
16. Dorszewska J, Florczak J, Rozycka A, et al. Polymorphisms of the CHRNA4 gene encoding the alpha4 subunit of nicotinic acetylcholine receptor as related to the oxidative DNA damage and the level of apoptotic proteins in lymphocytes of the patients with Alzheimer's disease. *DNA Cell Biol*. 2005 Dec;24(12):786–94.
17. Stegemann A, Bohm M. The alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonist tropisetron counteracts UVA-mediated oxidative stress in human dermal fibroblasts. *Exp Dermatol*. 2016 Dec;25(12):994–996. doi: 10.1111/exd.13220.
18. Gao Z, Zhang H, Liu J, et al. Cyclooxygenase-2-dependent oxidative stress mediates palmitate-induced impairment of endothelium-dependent relaxations in mouse arteries. *Biochem Pharmacol*. 2014 Oct 15;91(4):474–82. doi: 10.1016/j.bcp.2014.08.009. Epub 2014 Aug 19.
19. Chang T, Jeong W, Woo H, et al. Characterization of mammalian sulfiredoxin and its reactivation of hyperoxidized peroxiredoxin through reduction of cysteine sulfinic acid in the active site to cysteine. *J Biol Chem*. 2004 Dec 3;279(49):50994–1001. Epub 2004 Sep 24.
20. Wang X, Guo J, Fei E, et al. BAG5 protects against mitochondrial oxidative damage through regulating PINK1 degradation. *PLoS One*. 2014 Jan 24;9(1):e86276. doi: 10.1371/journal.pone.0086276. eCollection 2014.
21. Sengupta S, Tu S, Wedin K, et al. Interactions with WNK (with no lysine) family members regulate oxidative stress response 1 and ion co-transporter activity. *J Biol Chem*. 2012 Nov 2;287(45):37868–79. doi: 10.1074/jbc.M112.398750. Epub 2012 Sep 18.
22. Abousaab A, Warsi J, Elvira B, et al. Down-Regulation of Excitatory Amino Acid Transporters EAAT1 and EAAT2 by the Kinases SPAK and OSR1. *J Membr Biol*. 2015 Dec;248(6):1107–19. doi: 10.1007/s00232-015-9826-5. Epub 2015 Aug 2.
23. Pombo C, Bonventre J, Molnar A, et al. Activation of a human Ste20-like kinase by oxidant stress defines a novel stress response pathway. *EMBO J*. 1996 Sep 2;15(17):4537–46.
24. De Pra SD, Ferreira GK, Carvalho-Silva M, et al. L-tyrosine induces DNA damage in brain and blood of rats. *Neurochem Res*. 2014 Jan;39(1):202–7. doi: 10.1007/s11064-013-1207-9. Epub 2013 Dec 3.
25. Torshin IY, Gromova OA. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. New York: Nova Science Publ.; 2011. 196 p.
26. Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Нарцисов ЯР и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Инсульт*. 2006;(18):47–54. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsissov YaR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of Mexidol in complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Insul't*. 2006;(18):47–54. (In Russ.)].

Поступила 20.11.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование проведено при 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.

Соколова М.Г.¹, Лобзин С.В.¹, Литвиненко И.В.², Резванцев М.В.², Полякова Л.А.¹¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия¹191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ²194044, Санкт-Петербург, Выборгский район, Лесной проспект, 2

Клинический и биохимический полиморфизм спинальной мышечной атрофии

Цель исследования – клиничко-лабораторное изучение спинальной мышечной атрофии (СМА) для уточнения особенностей патогенеза и роли нейротрофических факторов в формировании полиморфизма данного заболевания.

Пациенты и методы. Обследовано 35 больных с различными наследственными формами СМА в возрасте от 9 мес и до 53 лет (средний возраст – 14,5 года). Проводилось клиническое, генеалогическое и лабораторное исследование. Контрольную группу составили 40 здоровых (7–45 лет, средний возраст – 16,5 года). Определение уровня нейротрофинов: фактора роста головного мозга (ФРГМ), фактора роста нерва (ФРН) и цилиарного нейротрофического фактора (ЦНТФ) проводили иммуноферментным методом в образцах сыворотки крови.

Результаты. Выявлены изменения экспрессии нейротрофических факторов у больных СМА. Данные иммуноферментного анализа свидетельствуют о том, что концентрация ФРГМ, ФРН и ЦНТФ в сыворотке крови у больных СМА статистически значимо выше, чем у здоровых. В группе больных СМА младше 18 лет отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) повышение концентрации ФРН (3680 ± 936 пг/мл) в сравнении с лицами контрольной группы (625 ± 444 пг/мл) того же возраста.

Заключение. Клинический полиморфизм СМА, по нашему мнению, можно объяснить полиморфизмом различных патогенетических факторов: генетических, морфофункциональных, биохимических. Впервые отмечена роль гиперэкспрессии нейротрофинов в развитии более тяжелых клинических типов СМА (проксимальная СМА), что может быть связано как с онтогенетическими особенностями детского возраста, так и с длительностью заболевания. Результаты исследования в дальнейшем могут быть использованы для подбора патогенетической персонализированной терапии СМА.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия; полиморфизм; нейротрофины; иммуноферментный метод; сыворотка крови.

Контакты: Мария Георгиевна Соколова; sokolova.m08@mail.ru

Для ссылки: Соколова МГ, Лобзин СВ, Литвиненко ИВ и др. Клинический и биохимический полиморфизм спинальной мышечной атрофии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):50–54.

Clinical and biochemical polymorphism of spinal muscular atrophy

Sokolova M.G.¹, Lobzin S.V.¹, Litvinenko I.V.², Rezvantsev M.V.², Polyakova L.A.¹¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia¹41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 119015; ²2, Lesnoy Prospect, Vyborg District, Saint Petersburg 194044;

Objective: to conduct clinical laboratory studies of spinal muscular atrophy (SMA) for the clarification of the pathogenetic features and role of neurotrophic factors in the formation of polymorphism of this disease

Patients and methods. Thirty-five patients aged 9 months to 53 years (mean age, 14.5 years) with different inherited forms of SMA were examined. Clinical, genealogical, and laboratory tests were carried out. A control group consisted of 40 healthy individuals aged 7–45 years (mean age, 16.5 years). The levels of neurotrophins, such as brain-derived growth factor (BDGF), nerve growth factor (NGF), and ciliary neurotrophic factor (CNTF) in serum samples were determined by enzyme immunoassay.

Results. Changes in the expression of the neurotrophic factors were found in patients with SMA. The enzyme immunoassay data suggest that the serum concentrations of BDGF, NGF, and CNTF in patients with SMA were significantly higher than those in healthy controls. The group of SMA patients aged under 18 years showed a statistically significant ($p < 0.001$) increase in NGF concentrations (3680 ± 936 ng/ml) versus the control group of the same age (625 ± 444 pg/ml).

Conclusion. In our opinion, the clinical polymorphism of SMA can be explained by the polymorphism of various pathogenic factors: genetic, morphofunctional, and biochemical ones. Overexpression of neurotrophins was first noticed to play a role in the development of more severe clinical types of SMA (proximal SMA), which may be related to both the ontogenetic features of children's age and disease duration. The study results can be further used to choose pathogenetic personalized therapy for SMA.

Keywords: spinal muscular atrophy; polymorphism; neurotrophins; enzyme immunoassay; serum

Contact: Maria Georgievna Sokolova; sokolova.m08@mail.ru

For reference: Sokolova MG, Lobzin SV, Litvinenko IV, et al. Clinical and biochemical polymorphism of spinal muscular atrophy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(1):50–54.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-50-54>

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — клинически и генетически гетерогенная группа нейромышечных заболеваний. Выделяют проксимальные (ПСМА), дистальные и бульбарные СМА, которые в свою очередь могут быть врожденными или возникать после периода нормального развития моторного аппарата. В основе заболевания лежит прогрессирующий дегенеративный процесс в альфа-мотонейронах передних рогов спинного мозга, что приводит к возникновению симметричного вялого пареза поперечно-полосатых мышц с их перерождением [1]. Все клинические формы заболевания картированы на коротком плече хромосомы 5 в области 5q12.2-13.3. Локус СМА представляет собой большой инвертированный повтор размером 500 тыс пар нуклеотидов, содержащий 4 гена: *SMN*, *NAIP*, *SERF1A(H4F5)* и *GTF2H2(BTF2p44)* [2]. Известно, что фенотипический полиморфизм СМА определяется генетической гетерогенностью. Так, поражение популяции альфа-мотонейронов, иннервирующих проксимальные или дистальные отделы конечностей, образует специфическую форму двигательных нарушений. Изучение биохимического полиморфизма представляет собой качественно новую ступень и позволяет уточнить молекулярно-биохимические механизмы развития данной группы заболеваний с позиции оценки нейротрофической регуляции, что будет способствовать подбору патогенетической терапии.

Цель исследования — клинико-лабораторное изучение СМА для уточнения особенностей патогенеза и роли нейротрофических факторов в формировании полиморфизма данного заболевания.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 35 больных с наследственными формами СМА в возрасте от 9 мес до 53 лет (средний возраст — 14,5 года). Проводилось клиническое, генеалогическое и лабораторное обследование. Данные анамнеза анализировали на основании выписных эпикризов из стационаров, медико-генетических центров и т. д. Контрольную группу составили 40 здоровых (7–45 лет, средний возраст — 16,5 года). Определение уровня нейтрофинов: фактора роста головного мозга (ФРГМ), фактора роста нерва (ФРН) и цилиарного нейротрофического фактора (ЦНТФ) проводили иммуноферментным методом в образцах сыворотки крови. Были использованы иммуноферментные на-

боры фирмы RayBiotech, Inc. Пороговые величины ФРГМ, ФРН, ЦНТФ составляли 20, 14 и 8 пг/мл соответственно. Выбор данных нейротрофических факторов был продиктован результатами многочисленных исследований, которые установили, что все они участвуют в процессе дифференцировки нейронов [3, 4]. Кроме того, ФРГМ регулирует процесс созревания синапсов [5], ФРН необходим для роста аксонов и усиливает ветвление дендритов [6], а ЦНТФ относится к семейству нейропоэтических цитокинов и рассматривается как ключевой фактор жизнедеятельности глиальных клеток [7].

В исследовании применяли следующие процедуры и методы статистического анализа: определение числовых характеристик переменных; оценку соответствия эмпирического закона распределения количественных переменных теоретическому закону нормального распределения по критерию Шапиро–Уилка, оценку значимости различия средних арифметических значений в независимых выборках с использованием Т-критерия Стьюдента. Описание количественных признаков было выполнено с использованием среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Нулевая статистическая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета Statistica 8.0 (StatSoft®, Inc., USA).

Результаты и обсуждение. Среди 35 больных СМА у 29 имелась ПСМА, у 2 — дистальный тип СМА, у 3 — бульбарно-спинальная форма и у 1 — мономиелитическая. В зависимости от времени начала и варианта клинического течения ПСМА подразделяют на 4 типа [6].

ПСМА I типа установлена у 7 детей в возрасте от 9 мес до 3 лет. Заболевание у них диагностировано интранатально. С рождения у детей наблюдались сниженная двигательная активность («синдром вялого ребенка») и характерная пассивная поза с отведением и наружной ротацией бедер («поза лягушки»). На момент обследования у этих пациентов отмечались выраженные двигательные нарушения в виде периферического паралича проксимальных отделов ног и рук, арефлексии (снижение сухожильных и периостальных рефлексов), диффузной мышечной гипотонии. По мере прогрессирования заболевания патологический процесс распространялся на мышцы туловища, рук и шеи. Параллельно с мышечной атрофией нарастали и перифериче-



Рис. 1. Больная Н., 9 лет. ПСМА II типа. Выраженный кифосколиоз



Рис. 2. Больной А., 23 года. ПСМА III типа

Таблица 1. Концентрация нейротрофинов в сыворотке крови в изучаемых группах ($X \pm \sigma$)

Концентрация нейротрофинов, пг/мл	Больные СМА (n=35)	Здоровые (контроль, n=40)	p
ФРН	2687±1455	647±411	<0,001
ФРГМ	32 307±11 250	24 317±6488	<0,001
ЦНТФ	24,7±13,7	18,4±10,9	0,034

Таблица 2. Концентрация нейротрофинов в сыворотке крови в изучаемых группах в зависимости от возраста ($X \pm \sigma$)

Концентрация нейротрофинов, пг/мл	Больные СМА (n=35)		Здоровые (контроль, n=40)	
	до 18 лет (n=21)	старше 18 лет (n=14)	до 18 лет (n=20)	старше 18 лет (n=20)
ФРН	3680±936	1196±448***	625±444**	668±385**
ФРГМ	36 103±11 534	26 611±8254**	26 876±6924*	21 758±4969*
ЦНТФ	21,8±13,9	28,1±12,5	21,1±13,8	15,7±6,4**

Примечание. Различия концентрации нейротрофинов в зависимости от возраста у больных СМА и в группе контроля: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. Различия концентрации нейротрофинов в зависимости от наличия либо отсутствия СМА в одинаковых возрастных группах: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

ские парезы. Дети не могли сидеть и держать голову, вставать на ноги, перестали брать в руки игрушки. Определялся характерный мелкий тремор пальцев вытянутых рук. Чувствительных расстройств, а также задержки психического развития у этих пациентов не выявлено. Отмечались вегетативные нарушения в виде умеренного дистального гипергидроза.

ПСМА II типа страдали 12 детей (4 девочки и 8 мальчиков) в возрасте от 2 до 12 лет. У 2 из этих пациентов заболевание носило семейный характер, у 10 – спорадический. Двигательный дефект проявлялся с рождения. В соответствии с классификацией T. Munsat (1990) больные были разделены на три группы: тяжелый тип (возраст начала ПСМА – от 0 до 6 мес) – 4 больных; промежуточный тип (возраст начала – от 1 до 8 мес) – 6 больных и мягкий, благоприятный тип (возраст начала – после 1 года) – 2 больных. Клиническая картина была представлена вялыми параличами рук и ног, с преобладанием процесса в проксимальных отделах, активные движения сохранялись в дистальных отделах рук, мышцах шеи, мимической и дыхательной мускулатуре. Наблюдались генерализованные фасцикуляции мышц и выраженная диффузная мышечная гипотония. Изменения в костно-суставной системе также были представлены выраженными контрактурами крупных суставов конечностей и кифосколиозом (рис. 1). Функции тазовых органов сохранены. Нарушений чувствительности и интеллекта не отмечалось.

ПСМА III типа диагностирована у 10 больных в возрасте от 7 до 28 лет. В 8 случаях установлен спорадический характер заболевания, в 2 подтвердился аутосомно-рецессивный тип наследования (болели брат и сестра пациентов). ПСМА дебютировала в возрасте 2–10 лет. Двигательные нарушения имели проксимальную локализацию, развивалась арефлексия. Особенности синдрома поражения мышц проявлялись компенсаторной гипертрофией икроножных и ягодичных мышц, фасцикуляциями (рис. 2). Пирамидных знаков и бульбарных нарушений не выявлено.

В 1 случае развивалась офтальмоплегия, в 2 – сердечная недостаточность вследствие нарушения проводимости сердца. Заболевание у всех пациентов прогрессировало медленно.

Дистальный тип СМА наблюдался у 2 пациентов (болезнь Арана–Дюшенна) и носил спорадический характер, начало заболевания приходилось на 30 лет и 32 года. Клинические проявления были представлены дистальными парезами рук, сопровождающимися фасцикуляциями. Характерная особенность данного типа СМА – формирование сгибательных контрактур в пальцах кистей. В дальнейшем развивался мышечный синдром. Течение заболевания было медленно прогрессирующим, амиотрофии распространялись на проксимальные отделы рук, а затем на туловище и ноги. Этот процесс длился несколько десятков лет. Дифференциальный диагноз проводили прежде всего с наследственной моторно-сенсорной невропатией I и II типов и хронической полиневропатией.

Основными отличительными признаками полиневропатии являются дистальный тип нарушения чувствительности и преимущественное поражение разгибателей.

Бульбарно-спинальную форму СМА (болезнь Кеннеди) имели 3 мужчин, возраст больных на момент обследования – 38 лет, 44 и 53 года. При осмотре у них выявлялись бульбарные симптомы: атрофия мышц языка с фасцикуляциями, парез мягкого неба со снижением глоточного рефлекса, затруднение глотания, арефлексия, фасцикуляции в области лица. Пирамидные знаки отсутствовали, как и нарушения чувствительности и признаки поражения головного мозга. Заболевание прогрессировало очень медленно, не влияя на ожидаемую продолжительность жизни. Дефектный ген обнаружен на длинном плече X-хромосомы в зоне гена андрогенных рецепторов. Особенностью поражения бульбарных мышц явились их длительная функциональная сохранность, несмотря на наличие выраженных атрофий.

Еще у 1 больного (47 лет) диагностирована *мономиелическая мышечная атрофия* – редкая форма, при которой наблюдается поражение только одной конечности. Заболевание возникло в 40 лет и имело медленно прогрессирующее течение. Наблюдались атрофии проксимальных и дистальных отделов правой руки, арефлексия, контрактуры суставов, других нарушений со стороны нервной системы не выявлено.

Данные иммуноферментного анализа свидетельствуют о том, что концентрации ФРГМ, ФРН и ЦНТФ в сыворотке крови у больных СМА статистически значимо выше, чем у здоровых (табл. 1).

Для дальнейшего изучения больные СМА были разделены на две возрастные группы – младше 18 лет (n=21) и старше 18 лет (n=14). Концентрация нейротрофинов, результаты оценки достоверности различий показателей в зависимости от возрастной группы у больных СМА и в группе контроля, а также результаты оценки достоверности разли-

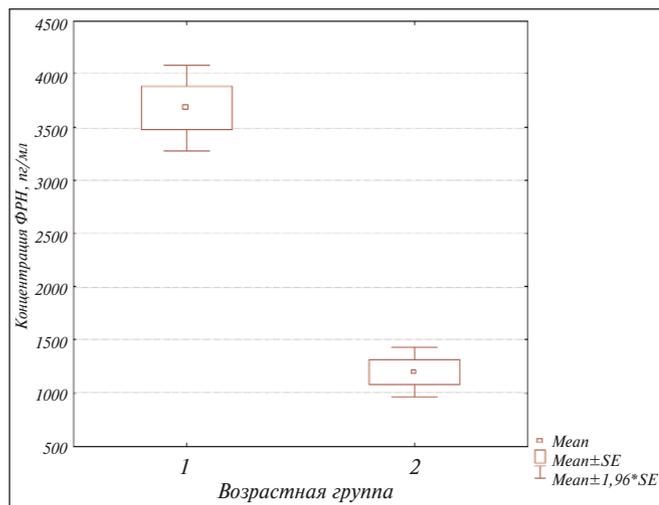


Рис. 3. Концентрация ФРН в сыворотке крови у больных СМА в возрастных группах до 18 лет (1) и старше 18 лет (2)

чий концентрации нейротрофинов в одинаковых возрастных группах в зависимости от наличия либо отсутствия СМА приведены в табл. 2.

Было выявлено, что уровень ФРН и ФРГМ статистически значимо ($p < 0,05$) выше у пациентов младше 18 лет, чем у пациентов старше 18 лет (рис. 3, 4).

Также было установлено, что в контрольной группе уровень ФРГМ у лиц до 18 лет статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем у лиц старше 18 лет (рис. 5).

Сопоставление концентраций ФРН у здоровых (контрольная группа) и больных СМА показало, что в группе больных СМА младше 18 лет имеет место статистически значимое ($p < 0,001$) повышение концентрации ФРН (3680 ± 936 пг/мл) в сравнении с контрольной группой (625 ± 444 пг/мл) того же возраста. Для концентрации ФРГМ выявлена та же закономерность.

При сравнении концентрации нейротрофинов в возрастной группе старше 18 лет установлено, что у больных СМА концентрация ФРН и ЦНТФ статистически значимо ($p < 0,001$) превышала таковую в контрольной группе: 1196 ± 448 против 668 ± 385 пг/мл для ФРН и $28,1 \pm 12,5$ против $15,7 \pm 6,4$ пг/мл для ЦНТФ.

Анализ неврологических симптомов позволил выделить общие диагностические критерии СМА в виде развития симметричных вялых парезов конечностей с преимущественным поражением проксимальных отделов ног и мышц туловища. Денервация мышечных волокон у больных СМА подтверждена при электромиографии: регистрировалась спонтанная активность в виде фибрилляций, ритма «частоты», синхронизированных потенциалов, что свидетельствовало о системном процессе на уровне мотонейронов спинного мозга. Однако, несмотря на схожесть ряда клинических симптомов, отмечался полиморфизм формулы двигательных нарушений, времени дебюта заболевания, характера его прогрессирования и прогноза. В клиническом полиморфизме распределения парезов определенную роль играет соматототическая организация альфа-мотонейронов в группы (ядра) по локализации (кисть – предплечье – плечо) и функции (сгибатели – разгибатели). Установлено также, что проксимальные формы заболевания имеют более ранний дебют и более тяжелое, прогрессирующее течение, хотя

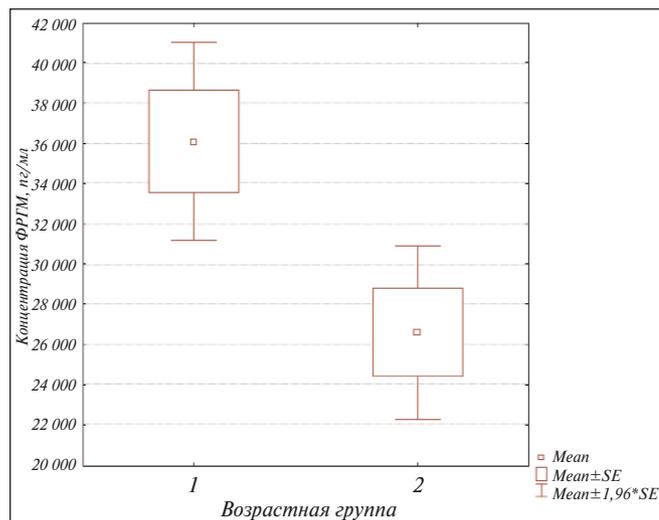


Рис. 4. Концентрация ФРГМ в сыворотке крови у больных СМА в возрастных группах до 18 лет (1) и старше 18 лет (2)

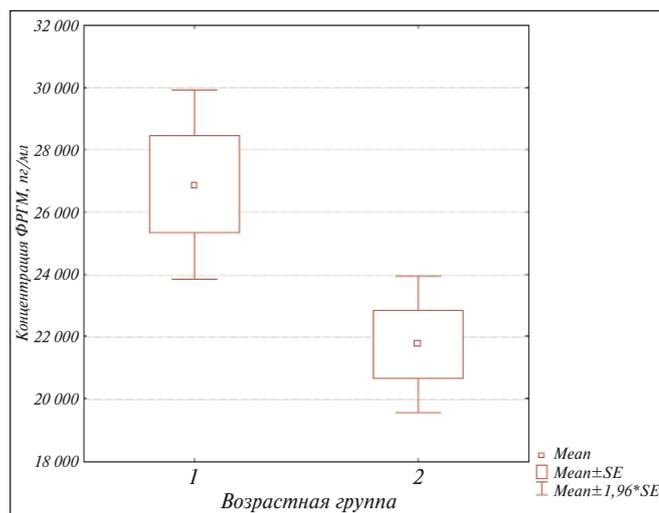


Рис. 5. Концентрация ФРГМ в сыворотке крови у обследованных контрольной группы (здоровые) в возрасте до 18 лет (1) и старше 18 лет (2)

дольше остаются сохранными движения в дистальных отделах конечностей. В то же время дистальные формы СМА отличаются более мягким течением и более поздним началом. Возможно, фенотипический полиморфизм можно объяснить гетерогенным полиморфизмом СМА. Известно, что патологические гены СМА картированы на коротком плече хромосомы 5 в области 5q12.2–13.3, но характер мутаций может быть различным, как и комбинация пораженных локусов (7, 8 экзоны) [8]. Установлено, что больные ПСМА I типа имеют от 1 до 2 копий гена *SMNc*, у большинства пациентов с ПСМА II типа ген *SMNc* представлен 2–3 копиями, а большая часть больных ПСМА III типа имеют от 3–4 до 5–6 копий гена *SMNc* [9]. Однако описаны случаи, когда число копий гена *SMNc* не коррелирует с тяжестью течения заболевания [10]. Существует мнение, что увеличение числа копий других генов, лежащих в области дупликации – *SERF1A(H4F5)*, *NAIP* и *GTF2H2*, – также могут влиять на фенотип больного ПСМА [11]. Но доказано, что присутст-

вие мутаций в этих генах не коррелирует с тяжестью течения ПСМА [12]. Ряд исследователей отмечает гендерную зависимость: ПСМА типа I значительно чаще наблюдается у девочек [13]. Предполагают, что наличие гена *NAIP* является необходимым условием для активации протективного фактора, зависящего от пола [14]. К сожалению, редкость данной патологии не позволяет подтвердить это предположение на более широкой выборке пациентов. Таким образом, генетические исследования показали, что основным модификатором фенотипа СМА является ген *SMNc*, а критическим параметром — количество белка *SMN*, которое он может продуцировать [15]. Однако высокая степень вариабельности у индивидов размеров генов и последовательности их расположения в регионе СМА может объяснить отсутствие в настоящее время четкой генетически-фенотипической корреляции данного заболевания. Возможно, существует полиморфизм как биохимических, так и молекулярных механизмов, приводящих к формированию различных форм СМА. Так, в нашем исследовании выявлена гиперэкспрессия нейротрофинов (ФРН, ФРГМ, ЦНТФ) в сыворотке крови у больных СМА. Кроме того, отмечено, что содержание ФРН и ФРГМ в сыворотке крови у больных СМА в возрасте до 18 лет статистически значимо превышает эти показатели у больных СМА старше 18 лет. Если учесть, что проксимальные формы СМА чаще наблюдаются у детей, то можно предположить, что существуют биохимические мо-

дифицирующие факторы, играющие определенную роль в формировании клинического полиморфизма СМА, одним из которых является гиперэкспрессия ФРН и ФРГМ. Важно отметить, что гиперэкспрессия нейротрофинов у больных ПСМА может быть связана с длительностью заболевания, в результате чего на протяжении многих лет болезни происходит гибель значительной части популяции нейронов, а синтез нейротрофинов клетками-мишенями остается значительным вследствие активно протекающих процессов роста у детей. Однако, как показали наши исследования в области патогенеза СМА в эксперименте с органо-типической культурой ткани, высокие концентрации нейротрофинов оказывают ингибирующее действие на рост нейритов сенсорных ганглиев [16]. Вследствие этого гиперэкспрессию нейротрофинов можно рассматривать как фактор, способствующий дальнейшему прогрессированию и развитию более тяжелой клинической формы СМА — СМА I и II типа.

Заключение. Таким образом, клинический полиморфизм СМА, по нашему мнению, можно объяснить полиморфизмом различных патогенетических факторов: генетических, морфофункциональных, биохимических. Впервые отмечена роль гиперэкспрессии нейротрофинов в развитии более тяжелых клинических типов СМА (ПСМА), что может быть связано как с онтогенетическими особенностями детского возраста, так и с длительностью заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, редактор. Неврология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 936 с. [Gusev EI, editor. Neurology. National Guide. Under edition RAS academician Gusev E.I. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 936 p.]
2. Sumner CJ. Molecular mechanisms of spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007 Aug;22(8): 979-89.
3. Blais M, Levesque P, Bellenfant S, Berthod F. Nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3 and glial-derived neurotrophic factor enhance angiogenesis in a tissue-engineered in vitro model. *Tissue Eng Part A*. 2013 Aug;19(15-16):1655-64. doi: 10.1089/ten.tea.2012.0745. Epub 2013 Mar 26.
4. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins. Roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677-736.
5. He YY, Zhang XY, Yung WH, et al. Role of BDNF in central motor structures and motor diseases. *Mol Neurobiol*. 2013 Dec;48(3):783-93. doi: 10.1007/s12035-013-8466-y. Epub 2013 May 7.
6. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor. 35 years later. *Science*. 1987 Sep 4;237(4819): 1154-62.
7. Sun XL, Chen BY, Duan L, et al. The pro-form of glia cell line-derived neurotrophic factor: a potentially biologically active protein. *Mol Neurobiol*. 2014 Feb;49(1):234-50. doi: 10.1007/s12035-013-8515-6. Epub 2013 Aug 10.
8. Ogino S, Wilson RB. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn*. 2004 Jan;4(1):15-29.
9. Wirth B, Brichta L, Schrank B, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased *SMN2* copy number. *Hum Genet*. 2006 May;119(4): 422-8. Epub 2006 Mar 1.
10. Prior TW, Swoboda KJ, Scott HD, et al. Homozygous *SMN1* deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by *SMN2*. *Am J Med Genet A*. 2004 Oct 15; 130A(3):307-10.
11. Забненкова ВВ, Дадали ЕЛ, Поляков АВ. Модифицирующие факторы, оказывающие влияние на тяжесть течения спинальных мышечных атрофий I—IV типов. Медицинская генетика. 2011;(5):15-21. [Zabnenkova VV, Dadali EL, Polyakov AV. The modifying factors influenced on the severity of spinal muscular atrophy, type I—III. *Meditsinskaya genetika*. 2011;(5):15-21. (In Russ.)].
12. Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, et al. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr*. 2009 May;98(5): 865-72. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008. 01201.x. Epub 2009 Jan 20.
13. Oprea GE, Krober S, McWhorter ML, et al. Platin 3 Is a Protective Modifier of Autosomal Recessive Spinal Muscular Atrophy. *Science*. 2008 Apr 25;320(5875):524-7. doi: 10.1126/science.1155085.
14. Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, et al. Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of *SMN2* gene copies, deletion in the *NAIP* gene and probably gender influence the course of the disease. *Acta Biochim Pol*. 2009;56(1):103-8. Epub 2009 Mar 14.
15. Le TT, Pham LT, Butchbach ME, et al. *SMN2*Delta7, the major product of the centromeric survival motor neuron (*SMN2*) gene, extends survival in mice with spinal muscular atrophy and associates with full-length *SMN*. *Hum Mol Genet*. 2005 Mar 15;14(6):845-57. Epub 2005 Feb 9.
16. Соколова МГ, Пеннийянен ВА, Резванцев МВ и др. Оценка реиннервационного процесса у больных спинальной мышечной атрофией 2 типа в комплексном клинико-экспериментальном исследовании. Вестник СЗГМУ. 2014;6(4):45-52. [Sokolova MG, Penniyainen VA, Rezvantsev MV, et al. Study of reinnervation process in patients with 2 type of spinal muscular atrophy: clinical experimental study. *Vestnik SZGMU*. 2014;6(4):45-52. (In Russ.)].

Поступила 30.11.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.

Ласков В.Б., Логачева Е.А., Третьякова Е.Е., Гриднев М.А.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия
305041, Курск, ул. К. Маркса, 3

Клинико-эпидемиологические особенности больных рассеянным склерозом в Курской области

Цель работы — анализ регионального регистра больных рассеянным склерозом (РС) на территории Курской области с учетом гендерных и возрастных особенностей пациентов, степени их инвалидизации и спектра назначенных препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС).

Пациенты и методы. Проанализированы данные 877 пациентов, включенных в региональный регистр РС в 2014–2016 гг. Диагноз РС обоснован критериями McDonald в редакции С.Н. Polman и подтвержден данными магнитно-резонансной томографии головного мозга. Активно наблюдались 793 (91,4%) пациента, из них 529 (66,7%) получали ПИТРС.

Результаты и обсуждение. Установлено, что Курская область является зоной высокого риска развития РС; определены территории с максимальной и минимальной распространенностью заболевания. Случаи РС в 2,5 раза чаще встречаются среди женщин. Факторы риска РС в регионе: женский пол (кроме возраста 26–30 лет) и проживание в городах; возможна также роль генетических характеристик, контакта с пестицидами, промышленных аллергенов. Связь симптомного дебюта РС с возрастом у лиц мужского и женского пола в регионе имеет свои особенности. Изучена структура инвалидности у пациентов. В качестве ПИТРС в регионе наиболее часто назначались глатирамера ацетат и интерфероны.

Заключение. Полученные результаты могут быть использованы для планирования лекарственного обеспечения больных РС, работы службы медико-социальной экспертизы, повышения эффективности организации лечения и применения ПИТРС в регионе.

Ключевые слова: рассеянный склероз; кабинет рассеянного склероза; регистр; диагностика; распространенность; гендерные особенности; дебют рассеянного склероза; лечение; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза.

Контакты: Виталий Борисович Ласков; vbl46@mail.ru

Для ссылки: Ласков ВБ, Логачева ЕА, Третьякова ЕЕ, Гриднев МА. Клинико-эпидемиологические особенности больных рассеянным склерозом в Курской области. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1):55–60.

Clinical and epidemiological features of patients with multiple sclerosis in the Kursk Region

Laskov V.B., Logacheva E.A., Tretyakova E.E., Gridnev M.A.

*Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia
3, Karl Marx St., Kursk 305041*

Objective: to analyze the regional register of patients with multiple sclerosis (MS) in the Kursk Region in terms of gender- and age-related characteristics of patients, the degree of their disability and a range of prescribed disease-modifying drugs (DMDs) used to treat MS.

Patients and methods. Data on 877 patients included in the regional MS register in 2014–2016 were analyzed. The diagnosis of MS was substantiated by the McDonald criteria edited by С.Н. Polman and evidenced by brain magnetic resonance imaging. A total of 793 (91.4%) patients, of whom 529 (66.7%) received DMDs for MS, were actively followed up.

Results and discussion. The Kursk Region was established to be a high-risk area for MS; territories with its maximum and minimum prevalence were determined. MS cases were 2.5 times more common among women. The risk factors for MS in the region were as follows: female gender (except for the age of 26–30 years) and urban residence; the role of genetic characteristics and exposure to pesticides and industrial allergens was also possible. The relationship of the symptomatic onset of MS to age in males and females has its own characteristics in the region. The pattern of disability was studied in patients. Glatiramer acetate and interferons were most frequently prescribed as DMDs for MS in the region.

Conclusion. The findings may be used to plan drug supply for patients with MS and the work of sociomedical examination service and to enhance the efficiency of organizing the treatment with and use of DMD for MS in the region.

Keywords: multiple sclerosis; multiple sclerosis room; register; diagnosis; prevalence; gender features; onset of multiple sclerosis; treatment; disease-modifying drugs for multiple sclerosis.

Contact: Vitaly Borisovich Laskov; vbl46@mail.ru

For reference: Laskov VB, Logacheva EA, Tretyakova EE, Gridnev MA. Clinical and epidemiological features of patients with multiple sclerosis in the Kursk Region. *Nevrologiya, neuropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(1):55–60.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-55-60>

Диагностический и лечебный процесс при рассеянном склерозе (РС) имеет ряд особенностей, которые носят системный характер и обусловлены необходимостью непрерывного наблюдения за динамикой неврологического дефици-

та, нейрорадиологической картиной заболевания, степенью инвалидизации. Важно также использование индивидуализированного подхода к определению потребности в лечении, сроков и характера превентивной терапии препаратами, из-

Таблица 1. *Распространенность РС в различных городах и районах Курской области*

Город/район	Распространенность РС на 100 тыс. населения
Курская область в целом	
Население области в целом	78,4
Городское население	89,2
Сельское население	63,2*
Районные центры (города) и районы области	
Суджа	157,3
Щигры	154,1
Курчатов	112,4
Обоянь	111,4
Медвенский район	103,8
Пристенский район	101,1
Железногорск	99,4
Черемисиновский район	94,1
Курск	86,5
Фатеж	85,5
Мантуровский район	84,8
Горшеченский район	81,4
Рыльский район	80,6
Беловский район	79,8
Поныровский район	79,6
Хомутовский район	79,4
Солнцевский район	77,4
Касторенский район	67,6
Большесолдатский район	67,5
Советский район	67,3
Рыльск	61,9
Курский район	58,3
Золотухинский район	58,0
Дмитриев	56,6
Дмитриевский район	55,3
Льгов	54,3
Коньшевский район	53,8
Фатежский район	53,6
Обоянский район	49,3
Суджанский район	48,3
Железногорский район	48,0
Октябрьский район	45,3
Глушковский район	43,4
Кореневский район	41,6
Щигровский район	36,9
Льговский район	30,5
Тимский район	26,7
Курчатовский район	21,5

* – различия показателей достоверны ($p < 0,01$).

меняющими течение РС (ПИТРС) [1–4]. В связи с этим большое значение приобретает организация консультативно-диагностической помощи таким пациентам: раннее выявление и лечение РС, ведение регистра пациентов с РС и активное их наблюдение, а также планирование потребности в ПИТРС [5–7]. Для решения этих задач в Курской области создан Региональный центр организации лечения больных РС (РЦОЛРС) на базе Курской областной консультативной поликлиники под патронажем кафедры неврологии Курского государственного медицинского университета. Основным подразделением центра служит консультативный кабинет РС [8].

Высокая частота РС, его инвалидирующие последствия и вместе с тем возможность реального замедления прогрессирования заболевания при условии раннего начала и

адекватного выбора терапии ПИТРС придают организационным аспектам проблемы РС высокую актуальность [1, 9]. Их значение еще более возрастает, если учесть ведущую роль РС в инвалидизации людей молодого возраста и увеличение заболеваемости РС в ряде регионов нашей страны [10].

Анализ региональных особенностей заболеваемости РС, его клинических и эпидемиологических характеристик позволяет определить пути совершенствования организации помощи пациентам с РС. При этом имеющиеся в распоряжении невролога ПИТРС позволяют осуществлять персонализированный подход к лечению [3, 8].

В связи с этим представляет интерес медико-социальная характеристика больных РС в Курском регионе.

Цель исследования – анализ данных регионального регистра больных РС на территории Курской области. Определяли распространенность РС в различных регионах Курской области, возрастную и гендерную структуру РС, его инвалидирующие последствия, спектр назначенных ПИТРС.

Пациенты и методы. Исследование проведено в 2014–2016 гг. на базе РЦОЛРС Курской областной консультативной поликлиники. Проанализированы данные 877 больных РС, содержащиеся в региональном регистре. Диагноз РС во всех случаях установлен в соответствии с критериями McDonald в редакции С.Н. Polman и подтвержден данными магнитно-резонансной томографии головного мозга [11, 12]. Из 877 пациентов 793 (91,4%) являлись на повторные консультации и находились под активным наблюдением, из них 529 (66,7%) больных в соответствии с наличием показаний получали ПИТРС; 84 (9,6%) пациента по разным причинам утратили связь с РЦОЛРС.

Сравнительный анализ проведен по факту заболевания, возрастно-половым характеристикам, месту проживания больных, давности заболевания, инвалидизации. При оценке распространенности РС и эпидемиологической характеристике по различным признакам использованы относительные величины. Источниками информации о численности населения городов и районов Курской области служили справочные материалы Федеральной службы государственной статистики. Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) и MS Excel.

Результаты. На момент проведения анализа (2015 г.) в региональном регистре зарегистрировано 877 больных РС; с учетом общей численности населения Курской области распространенность РС в регионе составляет 78,4 случая на 100 тыс., что существенно выше среднего показателя распространенности РС среди населения России (50,0 случаев; $p < 0,01$). Вместе с тем заболеваемость РС на различных территориях Курской области колеблется в широких пределах (табл. 1).

Анализ данных табл. 1 свидетельствует о достоверном и значительном преобладании случаев РС среди городского населения; в городах проживает 66% всех больных. Обращает на себя внимание высокая вариабельность распространенности РС в районах и районных центрах (городах) Курской области. Так, свыше 100 случаев РС на 100 тыс. населения зарегистрировано в районных центрах Суджа, Щигры, Курчатов, Обоянь, а также в Медвенском и Пристенском районах. Наименьшая распространенность РС (менее 30 случаев на 100 тыс. населения) наблюдалась в Тимском и

Курчатовском районах.

Большое влияние на распространенность РС в Курской области оказывает гендерный фактор: показатель РС у женщин (72%) в 2,5 раза выше, чем у мужчин (28%; $p < 0,01$).

Анализ возрастной структуры больных РС (табл. 2) показал, что наиболее часто РС встречается в возрасте от 31 года до 55 лет – 67% случаев. При этом наиболее уязвимым является возраст от 36 до 40 лет.

В возрасте от 21 года до 30 лет среди больных преобладают мужчины, причем в 26–30 лет это различие высоко достоверно ($p < 0,01$). В возрасте 16–20 лет, а также начиная с 31 года среди больных превалируют лица женского пола.

Большой интерес в плане диагностической настороженности имеет определение возраста, в котором наблюдается клинический дебют РС. Связь частоты дебюта заболевания и возраста представлена на рис. 1. Как показано на рис. 1, на возраст 16–50 лет приходится подавляющее большинство случаев дебюта РС – 94,1% (без учета пола пациентов). Примерно в четверти случаев (24,5%) заболевание начинается между 16 и 25 годами, что указывает на необходимость внимательной интерпретации жалоб и тщательного поиска неврологических симптомов у лиц этого возраста. В возрасте от 21 года до 45 лет РС манифестирует у 77,4% пациентов, что также нацеливает на исключение этого заболевания при обращении лиц данного возраста к неврологу или врачу общей практики. Случаи дебюта РС в детском возрасте были единичными.

Анализ возрастных особенностей клинического дебюта РС с учетом пола в целом не выявил достоверных различий: средний возраст начала РС для женщин составил 33 ± 2 года, для мужчин – 31 ± 3 года ($p > 0,05$). Вместе с тем соотношение числа пациентов женского и мужского пола в разных возрастных периодах было неодинаковым (рис. 2). Так, в возрасте 16–25 лет РС чаще дебютировал у мужчин ($p < 0,5\%$). В 26–30 лет заболевание возникало одинаково часто у мужчин и женщин; в 31 год – 50 лет оно чаще дебютировало у женщин, за исключением возрастного интервала от 36 до 40 лет, когда дебют РС незначительно чаще регистрировался у мужчин. Статистическая оценка различий частоты первых клинических проявлений заболевания в зависимости от пола и возраста представлена в табл. 3. Данные табл. 3 свидетельствуют о более раннем дебюте РС у девочек и одинаковой частоте манифеста-

Таблица 2. Распределение больных РС в Курской области в зависимости от возраста

Возраст, годы	Доля больных РС, %			t
	популяция в целом	женский пол	мужской пол	
16–20	0,8	1	0,5	0,77
21–25	6,2	6,5	7,5	0,40
26–30	10,5	8	17,0	3,28
31–35	13,5	14	11,0	1,26
36–40	15,8	15,5	17,0	0,45
41–45	12,2	11	11,0	0,07
46–50	12,6	14,5	11,5	1,28
51–55	13,2	13,5	12,5	0,35
56–60	9,9	10	9,0	0,36
61–65	3,9	4	2,5	0,98
66–70	1,1	1,5	0,5	1,49
71–75	0,2	0,5	0,0	1,74

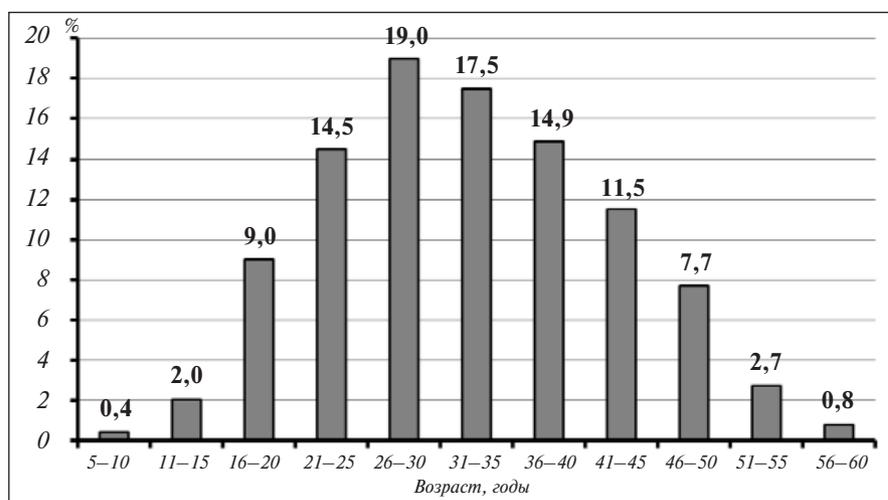


Рис. 1. Частота дебюта РС в зависимости от возраста (в % от общего числа больных)

ции заболевания у лиц обоего пола в пубертатном периоде. В возрасте 16–30 лет РС возник у 50% мужчин и 41% женщин. В целом наиболее часто (в 85,0% случаев у женщин и в 89,5% случаев у мужчин) РС дебютировал в 16–45 лет.

Прогрессирующий характер РС является причиной инвалидизации пациентов. Среди находящихся в региональном регистре больных 60% имели инвалидность. В структуре инвалидности преобладала III группа – 47,0% случаев. С увеличением возраста пациентов и длительности заболевания частота и степень инвалидизации возрастали (рис. 3). Так, среди больных моложе 35 лет доля инвалидов составляла 34% (доминировали лица с III группой инвалидности). Среди больных 36–55 лет доля имеющих инвалидность была достоверно выше – 65% ($p < 0,01$), причем при

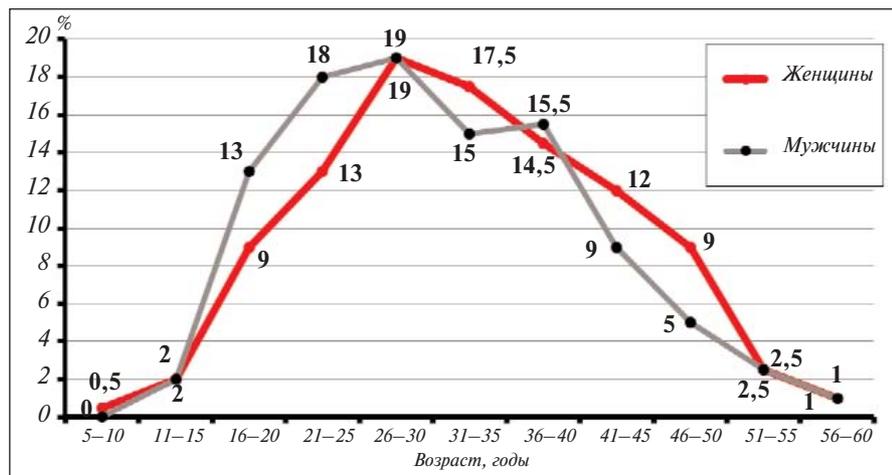


Рис. 2. Распределение мужчин и женщин с РС в зависимости от возраста дебюта заболевания (в %)

Таблица 3. Распределение больных РС в Курской области в зависимости от возраста дебюта заболевания и пола

Возраст, годы	Доля больных с дебютом РС в соответствующем возрасте, %		t
	популяция в целом	женский пол	
5-10	0,4	0,5	1,74
11-15	2,0	2,0	0,24
16-20	9,0	9,0	1,52
21-25	14,5	13,0	1,60
25-30	19,0	19,0	0,05
31-35	17,5	17,5	0,84
36-40	14,9	14,5	0,36
41-45	11,5	12,0	1,35
46-50	7,7	9,0	2,21
51-55	2,7	2,5	0,22
56-60	0,8	1,0	0,74

некотором преобладании III группы инвалидности отчетливо выросло число инвалидов II группы. Среди пациентов 56 лет и старше инвалидность имели 91%, при этом преоб-

Таблица 4. Частота назначения ПИТРС (в % от общего числа пациентов, получающих ПИТРС)

МНН	Препарат торговое название	Число больных, n (%)
Платирамера ацетат	Копаксон	263 (49,7)
Интерферон бета-1b	Ронбетал	98 (18,5)
Интерферон бета-1a	Генфаксон	70 (13,2)
	СинноВекс	47 (8,9)
	Авонекс	43 (8,1)
Финголимод	Гиления	8 (1,5)

Примечание. МНН – международное непатентованное название.

ладали лица со II группой, а число лиц с I и III группами было примерно равным.

Таким образом, с увеличением возраста частота и степень инвалидизации существенно нарастают. В значительной мере это объясняется тем, что длительно болеющие пациенты не имели возможности бесплатно использовать ПИТРС в ранние сроки заболевания.

Структура и частота назначения ПИТРС, используемых в регионе, представлены в табл. 4. Как видно, наиболее часто больные региона получают глатирамера ацетат (49,7% случаев), а также интерферон бета-1a (30,2%).

Обсуждение. Распространенность РС в Курской области составляет 78,4 случая на 100 тыс. населения, что существенно (в 1,6 раза) превышает среднюю распространенность РС по России, а также в ряде других регионов страны [1, 13]. Этот показатель, полученный в эпидемиологических исследованиях либо определенный нами по материалам региональных регистров больных РС, с учетом демографической характеристики регионов (данные Федеральной государственной службы статистики) колебался от 48,1 на 100 тыс. населения в Брянской области [10] до 53,3 в Калужской [13], 55,1 в Воронежской [9] и 55,4 в Смоленской [14] областях.

Таким образом, Курская область с показателем 78,4 случая на 100 тыс. населения относится к зоне высокого риска развития РС и занимает лидирующие позиции по заболеваемости РС. Это обстоятельство следует учитывать при планировании

потребности больных в ПИТРС, а также при организации ежегодного контроля динамики патологического процесса и коррекции показаний/противопоказаний к назначению ПИТРС в каждом конкретном случае. Совершенствование системы лекарственного обеспечения больных с РС входит в задачи государственной программы Курской области «Развитие здравоохранения в Курской области» на 2014–2020 гг.

Анализируя распространенность РС в Курской области, следует иметь в виду, что этот показатель определяется не только уровнем заболеваемости, но и длительностью течения РС. Таким образом, высокая распространенность РС среди населения региона может быть следствием не только более частого развития заболевания, но и prolongation жизни больных в результате эффективного лечения и/или преобладания благоприятных форм течения болезни.

Несмотря на значимость проблемы, эпидемиологические данные о РС (распространенность, заболеваемость, ле-

тальность) в конкретных регионах страны, весьма скудны, а имеющиеся в литературе сведения нередко фрагментарны. Так, могут быть представлены показатели по областному центру, но не по области в целом и, тем более, по районным центрам и поселкам, что затрудняет интерпретацию и сравнительную оценку эпидемиологической ситуации. Нередко географическое положение регионов с имеющимися эпидемиологическими характеристиками столь различно, что их сопоставление лишено смысла.

Распространенность РС в отдельных районах Курской области колеблется в больших пределах. При этом высокая частота РС в районном центре может сопровождаться малой его распространенностью в соответствующем сельском регионе. Таким образом, поиск причин высокой частоты РС в регионе в целом и избирательного ее повышения на отдельных территориях весьма актуален.

Среди факторов риска развития РС в Курской области следует рассматривать принадлежность к женскому полу (исключение составляет возрастная категория 26–30 лет, в которой среди больных РС преобладают мужчины) и проживание в городах.

Вопрос об иных факторах риска РС обсуждается. Указанные в современных исследованиях факторы

риска РС столь многочисленны и разнообразны, что некоторые из них, по-видимому, являются статистическими ассоциациями, а не реальными участниками этиопатогенеза. Так, не вызывает сомнения роль генетических особенностей, пола, миграционных процессов в развитии РС [15–17], а также этнической принадлежности [18]. Однако развитие РС связывают также с влиянием кислот, хронических бактериальных инфекций, проживанием вблизи нефтеперерабатывающих предприятий (в определенном возрастном интервале) и на территориях с породами из красноватых терригенных отложений речного происхождения, с особенностями питания (избыточное потребление домашнего мяса, животных жиров) [16, 18]. К факторам риска РС причисляют также рождение вторым и последующим ребенком, контакт с различными токсичными веществами, перенесенные черепно-мозговые травмы, корь и герпетическую инфекцию, употребление некачественной питьевой воды, контакт с собаками и сельскохозяйственными животными, хронический стресс [19]. Вероятно, все агенты, влияющие на иммунную систему, могут в каких-то условиях выступать провокаторами развития РС. Вместе с тем их действие, вероятно, опосредовано и носит вторичный характер.

Причины высокой распространенности РС в Курской области остаются неясными. Развитие заболевания может быть связано с генетическими особенностями населения

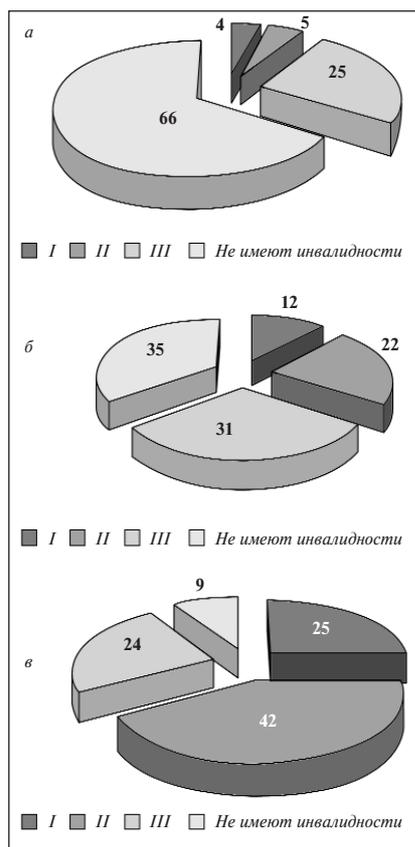


Рис. 3. Структура инвалидности (в %) у больных РС в разных возрастных группах: моложе 55 лет (а), 36–55 лет (б) и 56 лет и старше (в). I, II, III – группы инвалидности

провести анализ сроков наступления пубертатного периода, генетических характеристик, особенностей онтогенеза.

С учетом наличия определенного алгоритма назначения ПИТРС требует пояснения распределение пациентов в зависимости от получаемых препаратов [2, 5, 15]. Более высокая частота назначения глатирамера ацетата в нашем регионе объясняется более ранними сроками поступления этого лекарственного средства в фармацевтическую сеть региона. Анализ динамики инвалидизации на фоне лечения ПИТРС не входил в задачи данной работы и будет предпринят в дальнейшем.

Полученные данные о возрасте, в котором наиболее часто происходит клиническая манифестация РС в Курской области, следует учитывать при диагностике и дифференциальной диагностике: это возраст от 21 года до 40 лет, с акцентом на 25–35 лет ($p \leq 0,05$). В возрасте 16–30 лет симптомы РС чаще проявляются у мужчин, чем у женщин.

Заключение. Таким образом, Курская область относится к регионам с высоким риском развития РС. Вероятные причины этого нуждаются в дальнейшем изучении и могут быть связаны с генетическими особенностями, влиянием токсических факторов (пестицидов), аллергизирующим продуктом промышленности и сельского хозяйства. Факторами риска для региона следует считать принадлежность к женскому полу и проживание в городах. Это обстоятельство

во, а также сведения о возрасте дебюта РС в регионе необходимо учитывать при амбулаторно-поликлиническом приеме и диспансеризации населения. Врачам из районных центров с высокой распространенностью РС целесообразно пройти повышение квалификации по диагностике РС и принципам ведения пациентов.

Полученные результаты полезны для планирования лекарственного обеспечения больных, работы службы медико-социальной экспертизы и указывают на целесообразность дальнейшего анализа организации лечения пациентов с РС и эффективности использования ПИТРС в Курской области.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бойко АН, Кукель ТМ, Лысенко МА и др. Клиническая эпидемиология рассеянного склероза в Москве. Современные клинко-демографические особенности на примере популяции одного из округов города. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2014;(2):10-5. [Boiko AN, Kukul' TM, Lysenko MA, et al. Clinical epidemiology of multiple sclerosis in Moscow. Modern clinical and demographic characteristics for example population of one of the districts of the city. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;(2):10-5. (In Russ.)].
2. Гусев ЕИ, Завалишин ИА, Бойко АН. Рассеянный склероз. Москва: Реал Тайм; 2011. 528 с. [Gusev EI, Zavalishin IA, Boiko AN. *Rasseyannyy skleroz* [Multiple sclerosis]. Moscow: Real Taim; 2011. 528 p.]
3. Шмидт ТЕ. На пути к индивидуализированному подходу к лечению пациентов с рассеянным склерозом. Неврологический журнал. 2011;16(2):4-10. [Shmidt TE. On the way to the individualized approach to the treatment of patients with multiple sclerosis. *Neurologicheskii zhurnal*. 2011;16(2):4-10. (In Russ.)].
4. Шмидт ТЕ, Яхно НН, редакторы. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 4-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 272 с. [Shmidt TE, Yakhno NN, editors. *Rasseyannyy skleroz: rukovodstvo dlya vrachei* [Multiple sclerosis: a guide for physicians]. 4th edition. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 272 p.]
5. Мктрчян ВР, Брылев ЛВ, Давыдова ОВ и др. Фармакологический анализ применения лекарственных средств первой и второй линии в лечении рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):35-9. [Mktrchyan VR, Brylev LV, Davydova OV, et al. Pharmacoeconomic analysis of the use of first- and second-line drugs in the treatment of multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(3):35-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-35-39
6. Синеок ЕВ, Малов ИВ, Власов ЯВ. Ранняя диагностика нейродегенеративных изменений при рассеянном склерозе на основе программы диагностики сетчатки. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;(8):9-13. [Sineok EV, Malov IV, Vlasov YaV. Early diagnosis of neurodegenerative changes in multiple sclerosis on the basis of retinal diagnostic. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;(8):9-13. (In Russ.)].
7. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010 May;9(5):520-32. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8.
8. Ласков ВБ, Тимошилов ВИ, Полякова ЕЛ, Карнаухова ЕН. Медико-социальные особенности больных рассеянным склерозом в Курской области (по данным регионального регистра за 2014 год). Электронный научный журнал «INNOVA». 2016;1(2):17-8. [Laskov VB, Timoshilov VI, Polyakova EL, Karnaukhova EN. Medico-social characteristics of patients with multiple sclerosis in the Kursk region (according to regional register for 2014). *Elektronnyi nauchnyi zhurnal «INNOVA»*. 2016;1(2):17-8. (In Russ.)]. URL: [http://innomagazine.ru/issues/2016-1-2/innova2-2016\(1\).pdf](http://innomagazine.ru/issues/2016-1-2/innova2-2016(1).pdf)
9. Бреннер О. Рассеянный склероз в Воронежской области. Когда никто не застрахован. РИА: Воронеж. [Brenner O. Multiple sclerosis in the Voronezh region. When no one is safe. RIA: Voronezh. (In Russ.)]. URL: <https://riavr.ru/news/rasseyannyy-skleroz-kogda-nikto-ne-zastrakhovan/>.
10. Юрченко ЮН, Юрченко АН, Смагина ИВ. Эпидемиология рассеянного склероза в Брянской области. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):31-3. [Yurchenko YuN, Yurchenko AN, Smagina IV. Epidemiology of multiple sclerosis in the Bryansk Region. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):31-3. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-31-33
11. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald Criteria». *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840-6.
12. 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.
13. Маслова НН, Андреева ЕА. Эпидемиология рассеянного склероза в Калужской области. Вестник Новосибирского государственного университета. 2013;11(3):168-73. [Maslova NN, Andreeva EA. Epidemiology of multiple sclerosis in the Kaluga region. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013;11(3):168-73. (In Russ.)].
14. Якушина ТИ. Оптимизация лечения больных РС на основании комплексной оценки эффективности терапии. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Воронеж; 2016. [Yakushina TI. Optimization of the treatment of MS patients on the basis of a comprehensive assessment of the effectiveness of therapy. Autoref. diss. doct. med. sci. Voronezh; 2016.]
15. Бойко АН, Быкова ОВ, Сиверцева СА, редакторы. Рассеянный склероз у детей и подростков: клиника, диагностика, лечение. Москва: МИА; 2016. С. 19-41. [Boiko AN, Bykova OV, Sivertseva SA, editors. *Rasseyannyy skleroz u detei i podrostkov: klinika, diagnostika, lechenie* [Multiple sclerosis in children and adolescents: clinical features, diagnosis, treatment]. Moscow: MIA; 2016. P. 19-41.]
16. Сиверцева СА, Журавлев МН, Муравьев СА, Бойко АН. Эпидемиология рассеянного склероза в Тюменской области. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2006;(3):22 – 5. [Sivertseva SA, Zhuravlev MN, Murav'ev SA, Boiko AN. Epidemiology of multiple sclerosis in the Tyumen region. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;(3):22 – 5. (In Russ.)].
17. Соколова ЕА, Малкова НА, Коробко ДС и др. Первые результаты объединенного общероссийского исследования по клинической генетике рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(2):6-9. [Sokolova EA, Malkova NA, Korobko DS, et al. The first results of the joint Russian studies of the clinical genetics of multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(2):6-9. (In Russ.)].
18. Бахтиярова КЗ, Магжанов РВ. Эпидемиологический анализ рассеянного склероза в Республике Башкортостан. Неврологический журнал. 2006;(4):20-4. [Bakhtiyarova KZ, Magzhanov RV. Epidemiological analysis of multiple sclerosis in the Republic of Bashkortostan. *Neurologicheskii zhurnal*. 2006;(4):20-4. (In Russ.)].
19. Алифирова ВМ, Титова МА. Анализ факторов риска развития рассеянного склероза в Томской области. Неврологический журнал. 2012;17(3):20-2. [Alifirova VM, Titova MA. Analysis of risk factors for the development of multiple sclerosis in the Tomsk region. *Neurologicheskii zhurnal*. 2012;17(3):20-2. (In Russ.)].

Поступила 20.01.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.

Калачева А.Г.¹, Громова О.А.¹, Гришина Т.Р.¹, Богачева Т.Е.¹, Демидов В.И.¹, Торшин И.Ю.², Томилова И.К.¹

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия

¹153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; ²141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский пер., 9

Изучение эффектов магния оротата на модели первично-генерализованных судорог

Цель исследования — изучение противосудорожного и нейропротективного эффекта магния оротата на тиосемикарбазидной модели судорог у крыс.

Материал и методы. Исследование проведено на 112 белых крысах-самцах массой 200 г, у которых моделировали тяжелые клонико-тонические судороги воздействием конвульсанта тиосемикарбазида. На фоне вызванных тиосемикарбазидом судорог оценивали противосудорожные эффекты препаратов: габапентина; комбинации габапентин + магния оротат; натрия вальпроата; комбинации натрия вальпроат + магния оротат; магния оротата. Сравнивали неврологический статус, характеристики судорог, выживаемость, массу тела, концентрации магния в плазме крови и в эритроцитах. После окончания эксперимента животных забивали и анализировали гистологические характеристики мозга и нервов.

Результаты. Установлено, что магния оротат уменьшал тяжесть и длительность судорог, вызванных тиосемикарбазидом, увеличивал выживаемость животных, потенцировал противосудорожное действие габапентина и вальпроата натрия. Данные нейрогистологического анализа показали, что использованная модель судорог приводила к ишемическому повреждению головного мозга.

Заключение. Сделан вывод, что магния оротат минимизировал уровень ишемического повреждения нейроцитов и способствовал восстановлению морфологии тканей мозга при воздействии тиосемикарбазида.

Ключевые слова: судороги; ишемия; нейропротекция; магния оротат; габапентин; вальпроат натрия; тиосемикарбазид.

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

Для ссылки: Калачева АГ, Громова ОА, Гришина ТР и др. Изучение эффектов магния оротата на модели первично-генерализованных судорог. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1):61–66.

Investigation of the effects of magnesium orotate in a model of primary generalized seizures

Kalacheva A.G.¹, Gromova O.A.¹, Grishina T.R.¹, Bogacheva T.E.¹, Demidov V.I.¹, Torshin I.Yu.², Tomilova I.K.¹

¹Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia;

²Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Moscow Region, Russia

¹8, Sheremetevsky Pr., Ivanovo 153000; ²9, Institutsky Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700

Objective: to investigate the anticonvulsant and neuroprotective effects of magnesium orotate in a rat thiosemicarbazide model of seizures in rats.

Material and methods. The investigation was conducted in 112 male albino rats weighing 200 g, in which severe clonic-tonic seizures were simulated by the convulsant thiosemicarbazide. The anticonvulsant effects against of thiosemicarbazide-induced seizures were evaluated in the following drugs: gabapentin; a combination of gabapentin + magnesium orotate; sodium valproate; a combination of sodium valproate + magnesium orotate; and magnesium orotate. The neurological status, characteristics of seizures, survival rates, body weight, and plasma and red blood cell magnesium concentrations were compared. After completing the animal experiment, the animals were euthanized and the histological characteristics of their brains and nerves were analyzed.

Results. Magnesium orotate was ascertained to reduce the severity and duration of thiosemicarbazide-induced seizures, to increase animal survival rates, and to potentiate the anticonvulsant action of gabapentin and sodium valproate. The neurohistological findings showed that the used model of seizures led to ischemic brain damage.

Conclusion. It has been concluded that magnesium orotate minimized the level of ischemic damage to nerve cells and contributed to restoration of the morphology of brain tissues after thiosemicarbazide administration.

Keywords: seizures; ischemia; neuroprotection; magnesium orotate; gabapentin; sodium valproate; thiosemicarbazide.

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

For reference: Kalacheva AG, Gromova OA, Grishina TR, et al. Investigation of the effects of magnesium orotate in a model of primary generalized seizures. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(1):61–66.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-61-66>

Магний — эссенциальный элемент, участвующий в биохимических и физиологических реакциях, протекающих в организме, в частности в контроле активности нервной системы, нервно-мышечной передаче, энергетическом и электролитном обмене. Магний входит в состав основных нейроак-

тивных ферментов, таких как глутаминсинтетаза, играющая важную роль в регуляции процессов возбуждения-торможения в коре. При дефиците ионов магния электрическая возбудимость клеток повышается. В клинико-экспериментальных исследованиях отмечено снижение внутриклеточной концен-

трации магния в нейронах при психических и неврологических нарушениях, в том числе при эпилепсии [1, 2].

Цель исследования – изучение влияния магния оротата¹ на выраженность и тяжесть течения первично-генерализованных судорог у крыс, вызванных тиосемикарбазидом, а также противосудорожного и нейропротективного действия препаратов.

Материал и методы. Исследование проведено на 112 белых крысах-самцах массой 200 г. Животные были разделены на группы: 1-я группа (n=16) – интактный контроль; 2-я группа (n=16) – контроль с воспроизведением первично-генерализованных судорог; 3-я группа (n=16) – животные, получавшие магния оротат в дозе 0,3 г/кг внутривентрикулярно в течение 18 дней; 4-я группа (n=16) – животные, получавшие габапентин в дозе 300 мг/кг внутривентрикулярно за 90 мин до воспроизведения судорог; 5-я группа (n=16) – животные, получавшие магния оротат в дозе 0,3 г/кг внутривентрикулярно в течение 18 дней и габапентин в дозе 300 мг/кг внутривентрикулярно за 90 мин до воспроизведения судорог; 6-я группа (n=16) – животные, получавшие вальпроат натрия в дозе 50 мг/кг внутривентрикулярно в течение 4 дней до воспроизведения судорог; 7-я группа (n=16) – животные, получавшие магния оротат в дозе 0,3 г/кг внутривентрикулярно в течение 18 дней и вальпроат натрия в дозе 50 мг/кг внутривентрикулярно в течение 4 дней до воспроизведения судорог.

Для определения противосудорожных свойств препаратов воспроизводили экспериментальную модель первично-генерализованной эпилепсии (судороги, вызванные электрическим и химическим воздействием) [3].

В экспериментальных группах судороги вызывали внутривентрикулярным введением тиосемикарбазидом в дозе 28 мг/кг. При этом у животных всех групп регистрировали

экспериментальных животных определяли на 18-й день исследования с помощью стандартных наборов «Ольвекс». Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0.

Патогистологическое исследование секционного материала (головного мозга)

Патогистологическое исследование основано на сравнительном изучении секционного материала у животных 2-й и 3-й групп. Животных забивали на 21-е сутки. После краниотомии головной мозг извлекали целиком и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, через 1 сут с помощью фронтальных разрезов выделяли зону прецентральной извилины переднего мозга. Проводка нервной ткани осуществлялась по стандартной схеме (обезживание в этиловом спирте, ксилоле) с последующим изготовлением парафиновых блоков. Изготовленные на санном микротоме Microm гистологические срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Дубликаты срезов с помощью набора реактивов компании «Биовитрум» были окрашены по методу Ниссля и импрегнированы серебром. Морфометрическое исследование гистологических срезов проводилось на анализаторе изображения BioVision (Австрия) и заключалось в подсчете поврежденных нейроцитов пирамидного слоя коры полушарий переднего мозга в 10 разных полях зрения с последующей статистической обработкой результатов. Микрофотографии получены с помощью исследовательского микроскопа Micros и цифровой окулярной камеры DCM 900.

Результаты и обсуждение. Установлено, что курсовое введение магния оротата достоверно увеличило содержание магния в плазме крови по сравнению с таковым у интактных животных и животных, у которых

воспроизводили модель тиосемикарбазидовых судорог (рис. 1, а). Однократное введение конвульсанта тиосемикарбазидом в максимальной дозе привело к значимому снижению уровня магния в эритроцитах (рис. 1, б). Курсовое введение магния оротата сохранило уровень магния в эритроцитах на прежнем уровне. Комбинация магния оротата с противосудорожными средствами привела к значительному уменьшению уровня магния в эритроцитах (известно, что такие препараты, как вальпроат, стимулируют развитие дефицита магния). Возможно, реализация противосудорожного действия сопровождается выбросом магния из депо. Увеличение дозы препарата магния и длительности его введения способны восполнять истощенное депо, что требует дальнейшего изучения.

Результаты исследования показали, что курсовое введение магния оротата в указанной дозе на модели тиосемикарбазидовых судорог достоверно увеличило латентный период до начала судорог (p=0,006), снизило тяжесть судорожных приступов (по признакам «манежный бег» и «тониче-

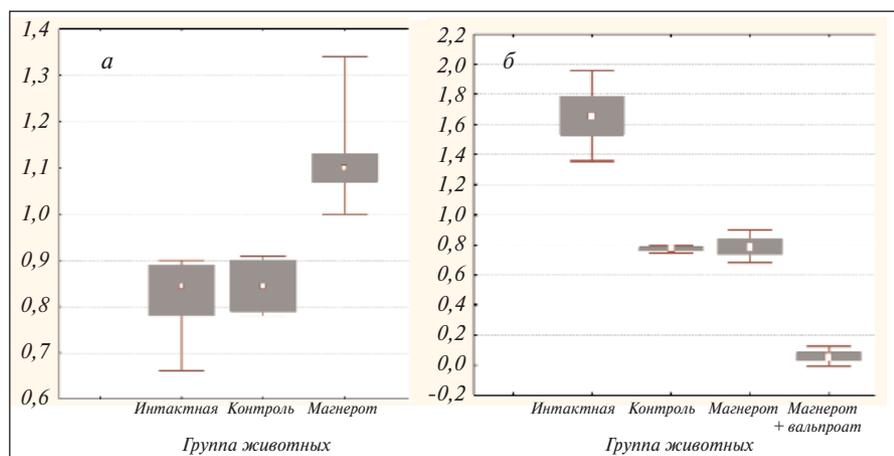


Рис. 1. Содержание магния (в моль/л) в плазме крови (а) и эритроцитах (б) у подопытных животных

латентное время до первого судорожного приступа, количество, характер судорог (вздрагивание, манежный бег, клонические судороги, тонико-клонические судороги с боковым положением, тоническая экстензия, тоническая экстензия, заканчивающаяся гибелью) и летальность в течение 90 мин. После одномоментной декапитации была получена кровь. Содержание магния в плазме крови и эритроцитах у

¹Магнерот® (Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ).

ская экстензия»; $p=0,005$), уменьшило длительность судорог ($p=0,005$) и количество судорожных приступов ($p=0,018$; рис. 2). Летальность животных в группах, получавших магнерот, была существенно ниже и составила 83%, тогда как во 2-й группе (контроль) все животные погибли.

Гистологическое исследование. Эффекты приема магния оротата

Проведено сравнительное гистологическое исследование образцов секционного материала животных с моделью судорог (2-я группа, контроль) и животных с моделью судорог и приемом магния оротата (3-я группа). В контрольной группе во всех наблюдениях выявлено выраженное нарушение кровообращения на уровне микроциркуляторного русла, равномерно проявлявшееся в сером и белом веществе полушарий переднего мозга. В капиллярах явления гемостаза характеризовались агрегацией эритроцитов с выраженным периваскулярным отеком нервной ткани (рис. 3, а). Полнокровие венул сопровождалось дилатацией их просвета (рис. 3, б). В коре полушарий у 2 крыс выявлены мелкоочаговые периваскулярные кровоизлияния (рис. 3, в). В интрацеребральных артериях и артериях мяг-

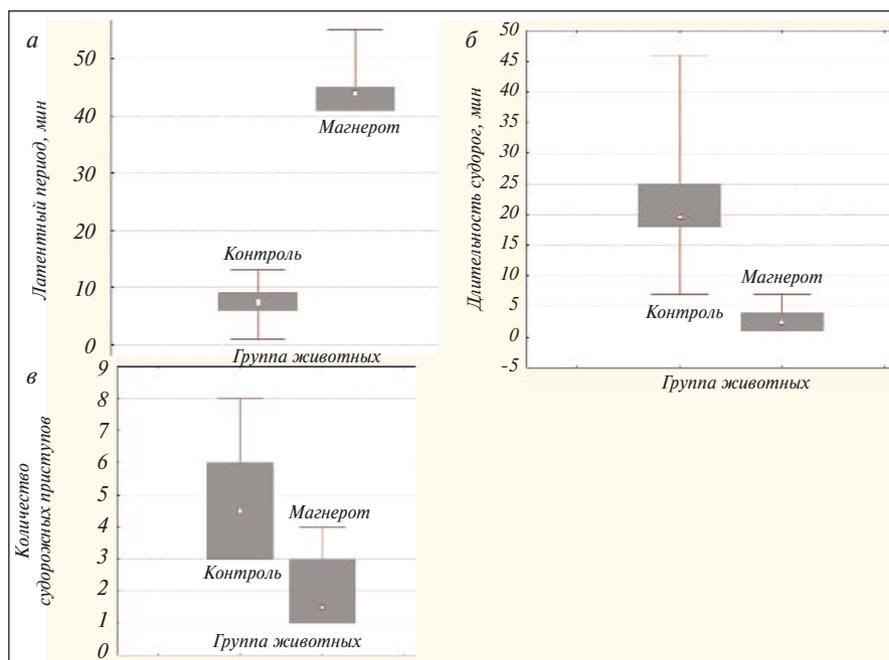


Рис. 2. Латентный период до судорожных приступов (а), их продолжительность (б) и количество (в) у животных контрольной группы и животных, получавших магния оротат

кой мозговой оболочки отмечены признаки стойкого спазма с перпендикулярной ориентацией эндотелиальных клеток и формированием интимальных подушечек (рис. 3, з).

В контрольной группе также отмечены выраженные повреждения нейроцитов. Ишемическое повреждение ней-

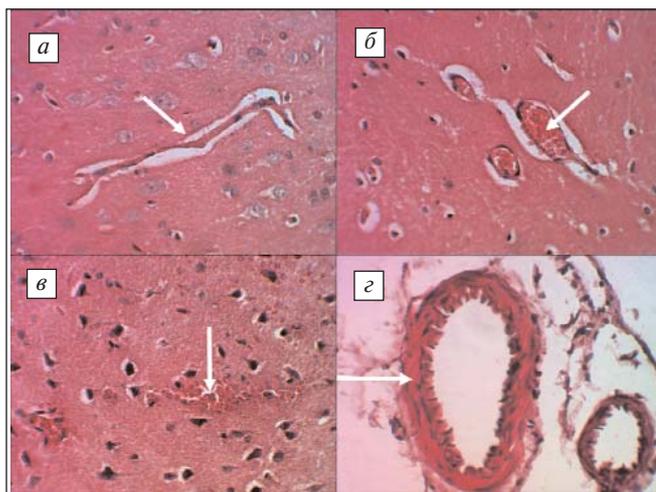


Рис. 3. Гистологическое исследование сосудов у животных с моделью судорог (2-я группа, контроль): а — агрегация эритроцитов, перикапиллярный отек серого вещества коры переднего мозга (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 480 (здесь и на рис. б–д); б — полнокровие и дилатация венул. Выраженный периваскулярный и перичелюлярный отек нервной ткани (стрелка); в — мелкоочаговые диapedезные кровоизлияния в пирамидном слое коры больших полушарий (стрелка); г — спастическое состояние пиальной артерии (стрелка)

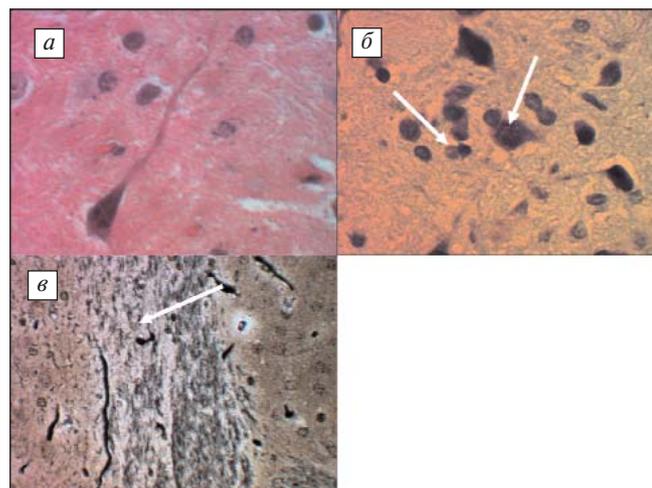


Рис. 4. Нейрогистологическое исследование нервной ткани у животных с моделью судорог (2-я группа, контроль): а — пирамидная нервная клетка коры с гомогенизированной цитоплазмой и набухшим аксоном. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 1200; б — некроз нейроцита с явлениями нейрофагии. Преобладание темных форм поврежденных нейронов (стрелки). Окраска толуидиновым синим по Нисслю. Ув. 1200; в — комиссуральные волокна коры головного мозга имеют размытые контуры с участками демиелинизации (стрелка). Импрегнация серебром. Ув. 480

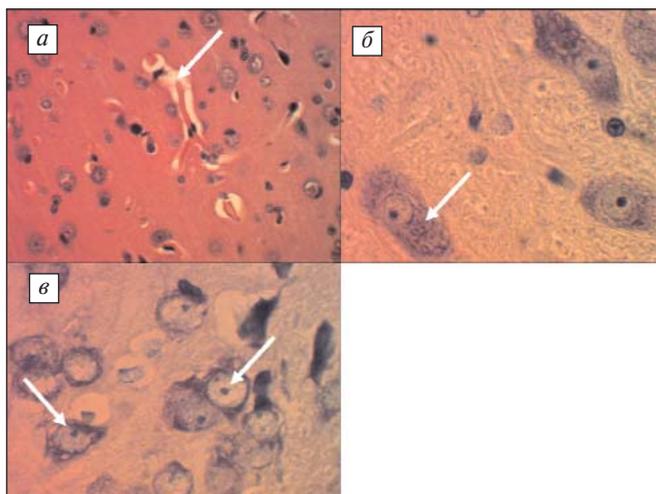


Рис. 5. Гистологическое исследование нервной ткани у животных с моделью судорог, получавших магния оротат: а – гемостаз, отек нервной ткани (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 480; б – в цитоплазме нейроцитов равномерно распределены мелкие глыбки Ниссля (стрелка). Окраска толуидиновым синим по Нислю. Ув. 1200 (здесь и на рис. в); в – пролиферация олигодендроглиоцитов (стрелки)

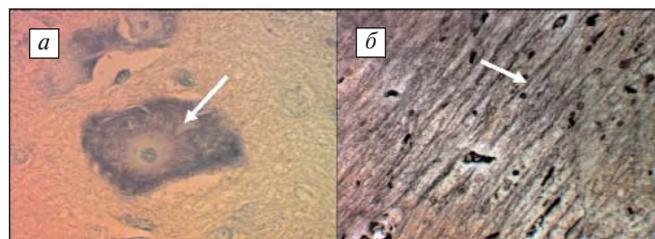


Рис. 6. Состояние нейроцитов у животных, получавших магния оротат: а – хроматолиз нейроцита (стрелка). Окраска толуидиновым синим по Нислю. Ув. 1200; б – четкие контрастированные контуры комиссуральных волокон коры головного мозга (стрелка). Импрегнация серебром. Ув. 480

роцитов коры и подкорковых ядер выражалось в исчезновении грануляций Ниссля, в гомогенизации цитоплазмы с исчезновением контуров ядра, набуханием аксона (рис. 4, а). Наблюдалась гибель нейроцитов пирамидного слоя коры, сопровождавшаяся уменьшением объема клеток, гиперхромией цитоплазмы, размытием границ ядра, нейрофагической реакцией (рис. 4, б). Импрегнация серебром зон головного мозга, содержащих проводящие пути, показала неравномерную окраску и нечеткость контуров нервных волокон, а также очаговую пролиферацию микроглиальных элементов (рис. 4, в).

Гистологический анализ образцов, полученных у животных 3-й группы, показал, что расстройства кровообращения при приеме магния оротата характеризовались гемостазом в капиллярах, умеренно выраженным перикапиллярным и перипеллюлярным отеком нервной ткани коры и белого вещества переднего мозга (рис. 5, а), при этом только в 2 из 16 наблюдений выявлены мелкоочаговые кровоизлияния в створе головного мозга. Спастическое состояние интрацеребральных и пинальных артерий зарегистрировано лишь в 1 случае. Значительная часть нейроцитов коры и подкорковых ядер на светооптическом уровне не имела структурных повреждений (рис. 5, б). В большинстве образцов отмечена выраженная реакция макроглиальных элементов, которая характеризовалась гипертрофией дренажных олигодендроглиоцитов, очаговой пролиферацией астроцитов (рис. 5, в). Выраженная реакция макроглиальных элементов (пролиферация астроцитов, гипертрофия олигодендроглиоцитов) при использовании магния оротата, возможно, связана с анаболическим эффектом оротовой кислоты.

При приеме магния оротата у животных отмечались менее выраженные повреждения нейроцитов и проводящих нервных путей, чем в контрольной группе. В цитоплазме

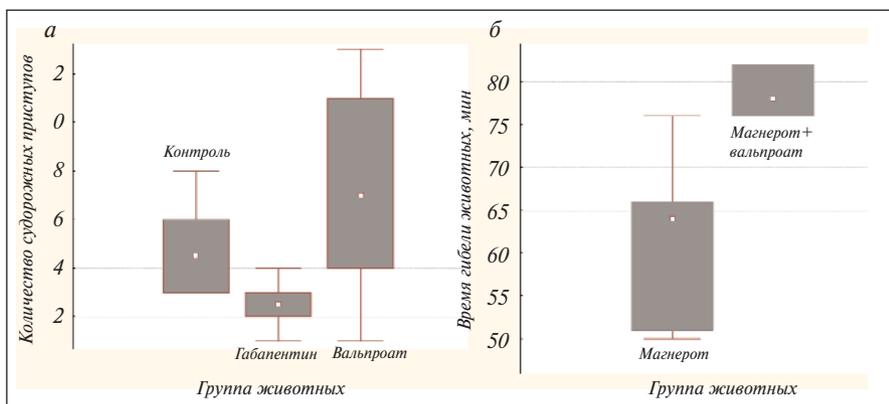


Рис. 7. Количество судорожных приступов и выживаемость в группах животных, получавших габапентин, вальпроат натрия + магния оротат, и в контрольной группе: а – количество судорожных приступов; б – время гибели животных в группах, получавших магний оротат

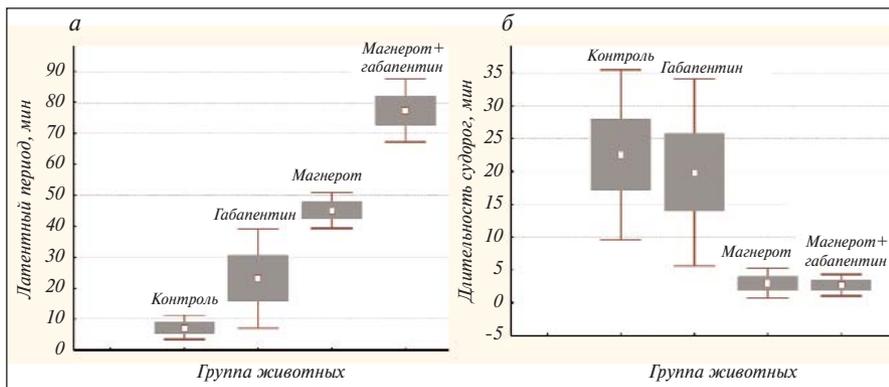


Рис. 8. Длительность латентного периода (а) и судорог (б) при раздельном и сочетанном приеме габапентина и магния оротата

отдельных нейроцитов выявлен очаговый и тотальный лизис глыбок Ниссля при сохранении ядра (рис. 6, а), что позволяет рассматривать такие клетки как светлые формы повреждения нейроцитов. Импрегнация серебром проводящих путей головного мозга в большинстве наблюдений показала сохранность миелиновых оболочек нервных волокон, которые имели четкие контуры (рис. 6, б). Лишь в 2 из 16 наблюдений выявлены мелкие фокусы демиелинизации комиссуральных и ассоциативных волокон. Таким образом, имеются отличительные особенности в характере повреждения нейроцитов, выражающиеся в преобладании светлых форм у крыс, получавших магнезиум оротат. Такие изменения нейроцитов принято считать *обратимыми* в отличие от преимущественного формирования темных форм нейроцитов в коре головного мозга у крыс контрольной группы.

Морфометрический анализ показал, что у животных 3-й группы количество поврежденных нервных клеток коры составило 34,2% по сравнению с таковым у животных 2-й группы, у которых было 49,8% поврежденных клеток при достоверных морфологических признаках необратимой гибели нейроцитов. Можно предположить, что использование магния оротата в качестве превентивной терапии у животных 3-й группы оказало хорошее нейропротективное действие на клетки коры головного мозга в условиях стресса (ишемии), вызванного судорогами, что подтверждено *сохранностью органелл цитоплазмы нейроцитов*.

Взаимодействие магния оротата с противосудорожными препаратами

При оценке тяжести судорожной активности было выявлено, что у животных, которые получали противосудорожный препарат габапентин (4-я группа) в указанной дозе на модели тиосемикарбазидовых судорог, достоверно увеличилось латентное время до первого судорожного приступа ($p=0,04$), уменьшилось количество судорожных приступов ($p=0,02$) по сравнению с таковыми в контрольной группе и группе, получавшей вальпроат натрия (рис. 7, а). В 4-й группе все животные выжили. При этом сочетание вальпроата с магния оротатом повышало выживаемость животных на 30% (рис. 7, б).

Сочетание магнерота с габапентином (5-я группа) достоверно уменьшило латентный период до развития судорог ($p=0,008$), ослабило тяжесть судорожных приступов (по признаку «тонико-клонические судороги»; $p=0,03$) и значительно сократило их длительность ($p=0,03$) по сравнению с таковыми в контроле (2-я группа) и группе, получавшей габапентин (4-я группа; рис. 8). При сравнении групп, получавших магния оротат, также выявлены достоверные изменения: у животных 5-й группы, которым вводили комбинацию магнерот + габапентин, по сравнению с животными 3-й

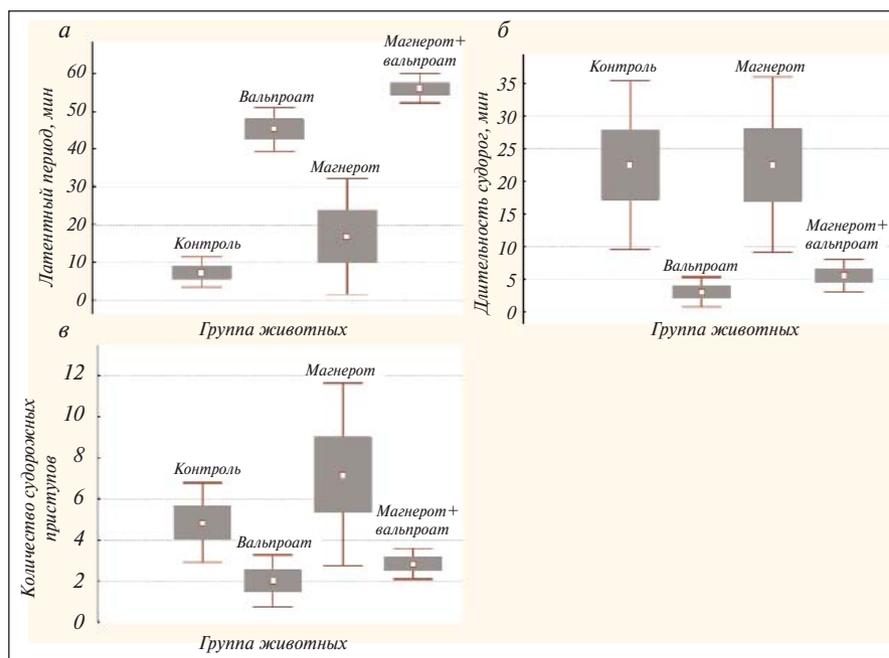


Рис. 9. Длительность латентного периода (а), судорог (б) и количество судорожных приступов (в) при раздельном и сочетанном приеме вальпроата и магния оротата

группы, получавшими только магнерот, достоверно уменьшался латентный период до появления судорог ($p=0,006$) и ослабевала тяжесть судорожных приступов (по признаку «клонические судороги»; $p=0,03$). В 5-й группе выживаемость животных составила 100%.

У крыс, которым вводили вальпроат натрия (6-я группа), при оценке тяжести судорог достоверных изменений по сравнению с контролем не наблюдалось. Однако летальность в этой группе составила 83,3%. В 7-й группе животных, получавших комбинацию магнерот + вальпроат натрия, достоверно увеличился латентный период до возникновения судорог ($p=0,006$) и уменьшилась их тяжесть по показателю «клонические судороги» ($p=0,03$) в сравнении с группой, получавшей вальпроат натрия (6-я группа). В 7-й группе животных, получавших сочетание магнерота с вальпроатом, по сравнению с группой, получавшей только магнерот (3-я группа), достоверно увеличился латентный период до развития судорог ($p=0,02$) и время до наступления гибели животных ($p=0,04$), уменьшилась выраженность судорожных приступов (рис. 9, а–в), в том числе по признакам «клонические судороги» ($p=0,03$) и «манежный бег» ($p=0,005$).

Таким образом, использованная тиосемикарбазидная модель приводит к развитию тяжелых судорог, выраженному ишемическому повреждению головного мозга и очень высокой смертности животных, приближающейся к 100%. Магнерот снижает тяжесть и длительность тиосемикарбазидных судорог, способствует защите нейроцитов от ишемии, обратимости ишемического повреждения нейронов и восстановлению морфологии тканей мозга. В результате достоверно повышается выживаемость животных.

С практической точки зрения, весьма интересным результатом данной работы является то, что магнерот потенцирует противосудорожное действие таких широко используемых средств, как габапентин и вальпроат натрия: совме-

стное применение габапентина и магнерота, вальпроата натрия и магнерота *per os* (в дозе 0,3 г/кг) достоверно удлиняют латентный период до начала судорог.

Тяжелое течение широкого круга заболеваний (эпилепсия, инсульт, детский церебральный паралич, алкогольное отравление, гипертермический синдром, некоторые инфекционные заболевания и др.) сопровождается развитием судорог. Сдерживающим фактором развития судорог является адекватная обеспеченность нервного волокна ионами магния [1], т. е. достаточная концентрация ионов магния в нервной и мышечной ткани поддерживает физиологическую нервно-мышечную проводимость. Образно выражаясь, магний является своего рода «изоляционным материалом» на пути проведения избыточного нервного импульса

[4–6]. Поэтому противосудорожную терапию обязательно следует сопровождать компенсацией дефицита магния.

Важным результатом обсуждаемого исследования является и то, что использование магнерота в качестве превентивной терапии оказало выраженный нейропротективный эффект на клетки коры головного мозга в условиях ишемии, что подтверждено обратимостью повреждения нейроцитов. При этом препарат снижал интенсивность процесса демиелинизации интрацеребральных нервных волокон и уменьшал до минимальных значений объем очага демиелинизации в сравнении с таковыми в контрольной группе. Препараты, способствующие сохранению миелиновых оболочек и не оказывающие побочного действия, весьма востребованы в современной неврологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова ОА. Магний и пиридоксин: основы знаний. Москва: ПротоТип; 2006. 234 с. [Gromova OA. *Magnii i piridoksin: osnovy znaniy* [Magnesium and pyridoxine: basic knowledge]. Moscow: ProtoTip; 2006. 234 p.].
2. Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. Москва: МЦНМО; 2012. 684 с. [Torshin IYu, Gromova OA. *Ekspertnyi analiz dannykh v molekulyarnoi farmakologii* [Expert data analysis in molecular pharmacology]. Moscow: MTsNMO; 2012. 684 p.].
3. Хабриев РУ, редактор. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых лекарственных веществ. Москва: Медицина; 2005. С. 281-9. [Khabriev RU, editor. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh lekarstvennykh veshchestv* [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmaceutical substances]. Moscow: Meditsina; 2005. P. 281-9.].
4. Селянина НВ. Мозговой нейротрофический фактор как прогностический критерий развития когнитивных нарушений у больных острой черепно-мозговой травмой. Медицинский альманах. 2013;(1):127-9. [Selyanina NV. Brain-derived neurotrophic factor as a prognostic criterion for the development of cognitive impairment in patients with acute traumatic brain injury. *Meditsinskii al'manakh*. 2013;(1):127-9. (in Russ.)].
5. Селянина НВ, Каракулова ЮВ. Активация репаративных процессов в остром периоде черепно-мозговой травмы под влиянием нейротрофической терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(5):46-9. [Selyanina NV, Karakulova YuV. Activation of reparative processes in the acute period of traumatic brain injury under the influence of neurotrophic therapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(5):46-9. (in Russ.)].
6. Торшин ИЮ, Громова ОА. Magnesium and Pyridoxine: Fundamental Studies and Clinical Practice. New York: Nova Science Publishers; 2011.

Поступила 10.10.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование проведено при поддержке «Вёрваг Фарма ГмБХ и Ко. КГ». 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.

Слизкова Ю.Б., Брюзгин В.А.

ФГБУЗ «72 Центральная поликлиника Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий» Москва, Россия
121357, Москва, ул. Ватутина, 1

Коррекция расстройств сна у сотрудников МЧС¹: результаты применения мелатонина продолжительного действия

Цель исследования – оценка эффективности мелатонина продолжительного действия у сотрудников МЧС при расстройствах сна (инсомния), связанных с десинхронозом.

Пациенты и методы. Обследовано 30 пациентов (сотрудники МЧС), имеющих проявления инсомнии, связанной с десинхронозом. Использованы следующие тесты и анкеты: тест краткосрочной вербальной памяти (тест «пяти слов»), модифицированная балльная шкала субъективных характеристик сна, госпитальная шкала тревоги и депрессии, опросник для скрининга индивидуальной значимости качества сна (дисфункциональных убеждений), тест символично-цифрового кодирования, индивидуальные дневники сна.

Результаты. По данным тестов и опросников, под влиянием лечения отмечалось статистически значимое улучшение качества сна, показателей краткосрочной памяти, когнитивных функций (концентрации внимания), а также уменьшение тревоги и депрессии.

Заключение. Мелатонин продолжительного действия имеет хороший профиль безопасности и может быть рекомендован в качестве препарата первого ряда при расстройстве сна, связанном с десинхронозом.

Ключевые слова: расстройство сна; десинхроноз; внимание; память; мелатонин.

Контакты: Юлия Борисовна Слизкова; ubslizkova@mail.ru

Для ссылки: Слизкова ЮБ, Брюзгин ВА. Коррекция расстройств сна у сотрудников МЧС: результаты применения мелатонина продолжительного действия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1):67–70.

Correction of sleep disorders in EMERCOM employees: The results of using long-acting melatonin

Slizkova Yu.B., Bryuzgin V.A.

*Central Polyclinic Seventy-Two, Ministry of the Russian Federation for Civil Defense, Emergencies, and Elimination of Consequences of Natural Disasters (EMERCOM), Moscow, Russia
1, Vatutin St., Moscow 121357*

Objective: to evaluate the efficacy of long-acting melatonin in EMERCOM employees with sleep disorders (insomnia) associated with desynchronization.

Patients and methods. 30 patients (EMERCOM employees) having manifestations of desynchronization-associated insomnia were examined using the following tests and questionnaires: the short-term verbal memory test (five words test); the modified point subjective sleep characteristics scale; the Hospital Anxiety and Depression Scale; the Screening Dysfunctional Beliefs and Attitudes Scale; the symbolic-digital coding test; individual sleep diaries.

Results. According to the tests and questionnaires, the treatment resulted in a statistically significant improvement in sleep quality and indicators of short-term memory and cognitive functions (attention concentration) and a reduction in anxiety and depression.

Conclusion. Long-acting melatonin has a good safety profile and can be recommended as a first-line drug to treat desynchronization-associated sleep disorders.

Keywords: sleep disorder; desynchronization; attention; memory; melatonin.

Contact: Yulia Borisovna Slizkova; ubslizkova@mail.ru

For reference: Slizkova YuB, Bryuzgin VA. Correction of sleep disorders in EMERCOM employees: The results of using long-acting melatonin. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(1):67–70.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-67-70>

Нарушение сна – одно из наиболее часто встречающихся расстройств в неврологической практике. Те или иные нарушения сна, по данным российских и зарубежных исследований, наблюдаются в среднем у половины населения стран Западной Европы, Северной Америки и Российской Федерации [1, 2]. Инсомния – симптомокомплекс, включающий в себя нарушения засыпания, продолжитель-

ности и качества сна, возникающие при наличии адекватных условий для засыпания и ведущие к расстройствам повседневной деятельности [3, 4]. Фактором риска, способствующим появлению инсомнии, являются нарушение циркадных ритмов в течение дня с развитием десинхроноза, сменная работа, длительные авиаперелеты и связанный с ними десинхроноз. Сформировался новый термин «джет-

¹Министерство Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий.

лаг» (от англ. *jet* — реактивный, *lag* — задержка), который означает расстройство сна из-за быстрого пересечения часовых поясов, а также «социальный джетлаг» — стрессовая перегрузка. Также отсутствие достаточного освещения в течение дня, применение светодиодных ламп для освещения помещения, длительное пребывание перед монитором компьютера и экраном телевизора, частое использование смартфона являются дополнительными причинами, провоцирующими инсомнию. Все эти факторы имеют место у сотрудников МЧС в их ежедневной рутинной работе.

Цель исследования — оценка эффективности применения мелатонина с пролонгированным высвобождением² у сотрудников МЧС с расстройством сна (инсомния), связанным с десинхронозом.

Пациенты и методы. Обследовано 30 пациентов (сотрудники различных подразделений МЧС) с диагнозом инсомния. Среди них было 18 (60%) женщин и 12 (40%) мужчин в возрасте от 31 года до 56 лет (средний возраст — $45,9 \pm 3,7$ года). У всех пациентов работа носила суточный характер, часто была связана с физическим и эмоциональным перенапряжением, длительным пребыванием у монитора компьютера, а также в помещении с искусственным освещением светодиодными и люминесцентными лампами, что требовало повышенной концентрации внимания на протяжении всей смены, «ненормированным» рабочим днем, частыми командировками и авиаперелетами на большие расстояния с пересечением нескольких часовых поясов.

У всех пациентов установлен диагноз инсомнии. При первичном осмотре все они предъявляли жалобы на отсутствие сна в течение нескольких суток, дневную сонливость, раннее пробуждение, позднее засыпание, кошмарные сновидения (в течение нескольких месяцев).

Использовались следующие тесты и анкеты: тест краткосрочной вербальной памяти (тест «пяти слов»), модифицированная балльная шкала субъективных характеристик сна, госпитальная шкала тревоги и депрессии, опросник для скрининга индивидуальной значимости качества сна (дисфункциональных убеждений), тест символично-цифрового кодирования, индивидуальные дневники сна.

Тестирование проводили при первичном обращении и после окончания лечения (через 21 день).

Критерии включения: в исследование включали только пациентов, давших письменное информированное согласие на участие в нем.

Качество сна оценивали с помощью модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна до и после терапии. Индекс эффективности сна определяли на основании данных дневника сна пациента по следующей формуле: время сна/время нахождения в кровати $\times 100\%$. Изменение внимания в ходе терапии оценивали с помощью теста символично-цифрового кодирования. Динамику памяти анализировали на основании теста оценки кратковременной слуховой памяти [5].

Интенсивность дисфункциональных убеждений и отношение ко сну определяли на основании данных опросника для скрининга индивидуальной значимости качества сна (дисфункциональных убеждений) [6].

Оценку депрессии и тревоги проводили с использованием широко применяемой в клинической практике госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety And Depression scale, HADS) [7]. Результаты представляли в виде

²Циркадин® («Ипсен Фарма», Франция).

процента пациентов (отдельно для тревоги и депрессии) без явных тревожно-депрессивных симптомов (общая оценка — от 0 до 7 баллов), а также с субклинической тревогой или депрессией (общая оценка — от 8 до 10 баллов).

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

Пациенты принимали мелатонин с пролонгированным высвобождением в дозе 2 мг 1 раз в сутки за 2 ч до сна в течение 21 дня. Тестирование проводилось до начала лечения и после его окончания (через 21 день). В случае суточного дежурства пациент пропускал прием препарата, далее прием мелатонина возобновлялся по предложенной схеме, и время исследования, соответственно, удлинялось.

Полученные данные проверены на нормальность распределения, проведена их математическая обработка с расчетом средних величин, стандартного отклонения, стандартной ошибки средней арифметической величины и доверительного интервала. Достоверность сходства (различий) признаков проверяли при помощи *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследования. По данным модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна, у всех 30 пациентов, получавших мелатонин пролонгированного действия, отмечалось улучшение качества сна. Так, если при первом визите среднее значение по этой шкале составляло $13,7 \pm 2,3$ балла, то при повторном обследовании (через 21 день) отмечалось достоверное увеличение среднего показателя до $15,6 \pm 2,5$ балла ($p < 0,05$).

По данным опросника для скрининга индивидуальной значимости качества сна (дисфункциональных убеждений), на протяжении исследования средний общий показатель снизился с $20,8 \pm 1,7$ балла при первичном обследовании до $13 \pm 2,8$ балла ($p > 0,05$) после окончания лечения.

Показатели нарушения психического благополучия снизились: с $5,7 \pm 0,5$ балла при первичном обращении до $3,8 \pm 0,3$ балла по повторному визите через 21 день ($p > 0,05$). Показатели нарушения физического благополучия также претерпели положительную динамику — при первом визите они составляли $4,7 \pm 0,3$ балла, а после лечения — уже $2,4 \pm 0,6$ балла ($p > 0,05$). Улучшились и такие параметры, как «снижения активности и производительности» и «сильное беспокойство», которые уменьшились соответственно с $5,1 \pm 0,9$ до $3 \pm 0,1$ балла и с $5,3 \pm 0,7$ до $2,8 \pm 0,2$ балла.

По результатам теста краткосрочной вербальной памяти при первичном обследовании пациенты воспроизводили $4,66 \pm 1,3$ слова, при повторном — $4,6 \pm 0,6$ слова ($p > 0,05$), что указывает на незначительное изменение характеристик краткосрочной памяти в результате лечения мелатонином пролонгированного действия. При этом женщинам чаще были нужны подсказки при повторном воспроизведении теста «пяти слов».

По данным теста символично-цифрового кодирования, среднее количество правильно воспроизведенных символов при первичном исследовании составило $38 \pm 4,6$ балла, а при повторном тестировании оно увеличилось до $48 \pm 6,3$ балла ($p < 0,05$). Это достоверно демонстрирует положительное влияние препарата на улучшение концентрации внимания пациентов после окончания лечения.

При оценке по шкале HADS на момент первого визита у 12 (40%) пациентов отмечались проявления тревоги

($14 \pm 2,2$ балла), которые выражались в виде жалоб на снижение трудовой активности из-за расстройства сна и полностью регрессировали к концу исследования ($p > 0,05$). Проявления депрессии первично имелись у 8 (26,7%) пациентов (средней показатель — $14 \pm 1,2$ балла), при повторном обследовании их количество уменьшилось, и они регистрировались лишь у 4 (13,4%) пациентов (средний показатель — $11,5 \pm 0,4$ балла; $p > 0,05$), что связано с нормализацией качества и продолжительности сна.

Пограничное состояние тревожности при первом визите отмечалось у 9 (30%) пациентов (средний показатель — $8,33 \pm 1,7$ балла), к концу лечения данные проявления сохранялись у 4 (13,4%) пациентов (средний показатель — $9 \pm 0,5$ балла; $p > 0,05$). У 12 пациентов диагностированы депрессивные пограничные нарушения (средний показатель — $9 \pm 2,1$ балла), которые полностью регрессировали к концу исследования ($p > 0,05$).

После окончания лечения абсолютное большинство пациентов (86,7%) оценили терапию циркадином как «очень эффективную», 13,3% — как «эффективную».

Все участники исследования строго соблюдали режим приема препарата (за 2 ч до сна). По данным дневника сна, который пациенты заполняли в течение 3 нед, в 50% случаев до начала исследования отмечалась потребность в дневном отдыхе, после окончания исследования такой потребности не было. До начала исследования практически 100% пациентов указывали на просмотр телевизионных передач за 30 мин до сна. После окончания лечения 25% пациентов стали использовать перед сном расслабляющие процедуры (например, принимали ванну). У 25% обследованных привычки, связанные с подготовкой ко сну, не изменились.

До начала лечения время, проведенное в постели без сна, у 50% пациентов составляло около 30 мин и у 50% — около 1 ч. После окончания терапии 50% пациентов указали, что стали засыпать сразу, 50% находились в постели без сна не более 15 мин. Ночные пробуждения при первичном обращении имелись у 75% пациентов (до 3 пробуждений по 10 мин), после лечения у 50% обследованных они полностью регрессировали, а еще у 50% отмечалось не более 1 пробуждения за ночь продолжительностью до 10 мин. До назначения циркадина утренний подъем у всех пациентов вызывал затруднение, после лечения 75% обследованных стали просыпаться на 1 ч раньше обычного. Длительность ночного сна после лечения не изменилась у 25% пациентов, увеличилась на 1 ч 45 мин также у 25% и на 1 ч — 1 ч 30 мин у 50%. Охарактеризовали свое утреннее самочувствие как бодрое 50% пациентов, у которых увеличилась продолжительность сна, и как усталость также 50% (из них 25% — как вялость).

При первичном обследовании, оценка качества сна, по данным дневника сна (от 1 до 5 баллов), составляла 2,75 балла, индекс эффективности сна — 88,13%, а через 21 день эти показатели улучшились до 3,25 балла и 93,64% соответственно.

Обсуждение. Результаты нашего исследования показали, что терапия мелатонином пролонгированного высвобождения привела к нормализации циркадных ритмов, что имеет большое значение для лиц, работающих в ночную смену, в том числе для сотрудников МЧС, страдающих первичной инсомнией, и тем самым значительно улучшила качество сна. Это согласуется с результатами исследований, в которых также указан позитивный эффект мелатонина [5, 8].

При использовании циркадина отмечено достоверное улучшение таких характеристик сна, как уменьшение времени засыпания, увеличение продолжительности сна, сокращение количества ночных пробуждений, улучшение качества утреннего пробуждения (уменьшение утренней сонливости), повышение индекса эффективности сна, улучшение когнитивных функций, в частности способности к концентрации внимания. В опубликованных исследованиях также приводятся данные о положительном действии циркадина на различные характеристики сна [9].

У наших пациентов наблюдались улучшение памяти, нормализация показателей психического и физического благополучия, повышение активности и работоспособности, уменьшение беспокойства из-за потери контроля над сном, а также тревоги и депрессии, однако эти данные не являются достоверными из-за небольшой статистической выборки пациентов. Результаты нашей работы подтверждают данные других исследований, согласно которым стимуляция рецепторов мелатонина ингибирует его распад, что приводит к антидепрессивному эффекту [10, 11].

Отечественные и зарубежные авторы считают экзогенный мелатонин достаточно безопасным препаратом [9, 12]. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании у добровольцев установлено отсутствие токсического действия мелатонина в суточной дозе 10 мг [13]. Мы также не наблюдали побочных реакций при терапии циркадином.

В ряде исследований показан благоприятный профиль безопасности циркадина по сравнению с бензодиазепинами (БД), которые часто применяются в нашей стране. БД относятся к анксиолитикам (алпразолам, диазепам, клоназепам, лоразепам, медазепам, оксазепам, тофизопам, феназепам и хлордиазепоксид) и имеют широкий спектр побочных эффектов. [14]. Во время приема БД недопустимо выполнение работы, связанной с концентрацией внимания, особенно вождение транспорта, поэтому эти препараты не показаны сотрудникам МЧС.

Важно, что наши пациенты стали соблюдать правила гигиены сна. По данным отечественных и зарубежных исследователей, сон при включенном свете, световой шум (особенно голубого спектра) способствуют разрушению мелатонина и снижению его эффективности [15, 16]. Именно голубой свет используется во многих приборах освещения и в подсветке на спецтехнике (проблесковых маячках на транспорте) МЧС.

Применение мелатонина не сопровождается развитием привыкания, остаточных эффектов. Прием препарата не вызывает ретроградной амнезии. Под влиянием мелатонина регрессирует дневная сонливость во время длительных перелетов за счет стабилизации цикла «сон — бодрствование» [17]. После прекращения 3-недельного и 6-месячного курсов лечения мелатонином не наблюдалось появления отсроченной бессонницы [16], а также явлений зависимости в виде абстинентного синдрома [16, 18]. При использовании мелатонина не отмечено парадоксальной расторможенности (агрессивность, раздражительность и чрезмерное волнение), а также развития толерантности к препарату. Наоборот, при длительной терапии наблюдалось усиление его гипнотического эффекта [16]. По данным литературы, продолжительный прием экзогенного мелатонина не приводит к депрессивным осложнениям, напротив, проявляется антидепрессивное действие мелатонина [19].

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что применение мелатонина пролонгированного действия улучшает когнитивные функции (показатели краткосрочной памяти), что коррелирует с данными аналогичных исследований [20].

Ряд препаратов мелатонина входит в список безрецептурных (мелаксен), что способствует лучшей приверженности лечению. Циркадин отпускается по рецепту.

Заключение. Таким образом, мелатонин пролонгированного высвобождения (циркадин) значительно улучшил качество сна у сотрудников МЧС, страдающих первичной

инсомнией. Наблюдались достоверная нормализация параметров сна (его продолжительности), уменьшение количества ночных пробуждений, улучшение качества утреннего пробуждения, индекса эффективности сна, когнитивных функций (повышение концентрации внимания).

При приеме препарата не возникало побочных эффектов. Все 30 пациентов оценили терапию как «эффективную».

Учитывая хороший профиль безопасности, циркадин может рассматриваться в качестве препарата первого ряда при инсомнии, в том числе связанной с десинхронозом.

ЛИТЕРАТУРА

- Grewal R, Doghramji K. Epidemiology of insomnia. In: Attarrian HP, Schuman C, editors. *Clinical Handbook of insomnia*. Springer Science+Business Media, LLC; 2010. P. 13-22.
- Morin CM, Jarrin DC. Epidemiology of insomnia. Prevalence Course, Risk Factors, and Public Health Burden. *Sleep Med Clin*. 2013; (8):281-97.
- Shutte-Rodin S, Broch I, Buy D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008 Oct 15;4(5):487-504.
- Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol*. 2010 Nov;24(11):1577-601. doi: 10.1177/0269881110379307. Epub 2010 Sep 2.
- Левин ЯИ. Мелатонин (Мелаксен) в терапии инсомнии. *Русский медицинский журнал*. 2005;(7):498–500. [Levin YaI. Melatonin (Melaxen) in the treatment of insomnia. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;(7):498–500. (In Russ.)].
- Тхостов АШ, Рассказова ЕИ. Шкала дисфункциональных убеждений в отношении сна. Учебно-методическое пособие. Москва: Издательство МГУ; 2007. 33 с. [Tkhostov ASH, Rasskazova EI. *Shkala disfunktsional'nykh ubezhdenii v otnoshenii sna*. *Uchebno-metodicheskoe posobie* [Scale of dysfunctional beliefs about sleep. Textbook]. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 2007. 33 p.]
- Zigmond AC, Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70.
- Датиева ВК, Ляшенко ЕА, Левин ОС. Применение мелатонина при нарушении сна. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015;(1):36-9. [Datieva VK, Lyashenko EA, Levin OS. The use of melatonin for sleep disorders. *Sovremennaya terapiya v psikhiiatrii i neurologii*. 2015;(1):36-9. (In Russ.)].
- Ковров ГВ, Агальцов МВ, Сукмарова ЗН. Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения при первичных нарушениях сна у пациентов старше 55 лет. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):24-30. [Kovrov GV, Agal'tsov MV, Sukmarova ZN. Effectiveness of prolonged-release melatonin in improving quality of sleep in patients aged 55 or over. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):24-30. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-2-24-30
- Котова ОВ. Роль мелатонина в лечении депрессии. *Неврология, психиатрия, психосоматика*. 2011;3(2):85-8. [Kotova OV. Role of melatonin in the treatment of depression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(2):85-8. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2011-153
- Захаров ВВ. Нарушение памяти и сна в амбулаторной практике. *Неврология, Психиатрия, психосоматика*. 2013;5(1):54-8. [Zakharov VV. Memory and sleep disorders in an outpatient setting. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(1):54-8. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2400
- Clay E, Falissard B, Moore N, Toumi M. Contribution of prolonged-release melatonin and anti-benzodiazepine campaigns to the reduction of benzodiazepine and Z-drugs consumption in nine European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Apr;69(4):1-10. doi: 10.1007/s00228-012-1424-1. Epub 2012 Jun 1.
- Seabra ML, Bignotto M, Pinto LR Jr, Tufik S. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J Pineal Res*. 2000 Nov;29(4):193-200.
- Левин ОС, редактор. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии: справочник. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 352 с. [Levin OS, editor. *Osnovnye lekarstvennye sredstva, primenyemye v neurologii: spravochnik* [Essential drugs used in neurology: a guide]. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 352 p.]
- Яхно НН. Отчет о клинической эффективности препарата МЕЛАКСЕН фирмы Unipharm—USA (США) при лечении инсомний. *Лечащий врач*. 1999;(10):26–7. [Yakhno NN. Report on the clinical effectiveness of the drug MELAXEN by Unipharm—USA (USA) in the treatment of insomnia. *Lechashchii vrach*. 1999;(10):26–7. (In Russ.)].
- Lemoine P, Wade AG, Katz A, et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials. *Integr Blood Press Control*. 2012;5:9-17. doi: 10.2147/IBPC.S27240. Epub 2012 Jan 25.
- Beaumont M, Batejat D, Pierard C, et al. Caffeine or melatonin effects on sleep and sleepiness after rapid eastward transmeridian travel. *J Appl Physiol* (1985). 2004 Jan;96(1):50-8. Epub 2003 Sep 5.
- Wang JZ, Wang ZF. Role of melatonin in Alzheimer-like neurodegeneration. *Acta Pharmacol Sin*. 2006 Jan;27(1):41-9.
- Быков ЮВ, Ханнанова АН, Беккер РА. Мелатонин и бензодиазепины в лечении инсомнии: за и против (обзор литературы). *В мире научных открытий*. 2016;(7):60-82. [Bykov YuV, Khannanova AN, Bekker RA. Melatonin and benzodiazepines in the treatment of insomnia: for and against (literature review). *V mire nauchnykh otkrytii*. 2016;(7):60-82. (In Russ.)].
- Ерышев ОФ, Анипченко АВ, Андреева НЭ, Андрианов ФВ. Открытое и несравнительное исследование эффективности и безопасности мелаксена при лечении нарушений сна у пациентов с алкогольной зависимостью в период воздержания от употребления алкоголя. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;(6):47–53. [Eryshev OF, Anipchenko AV, Andreeva NE, Andrianov FV. Open and non-comparative study of the efficacy and safety of melaxen in the treatment of sleep disorders in patients with alcohol dependence in the period of abstinence from alcohol. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;(6):47–53. (In Russ.)].

Поступила 12.01.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.

Хатькова С.Е.¹, Костенко Е.В.², Похабов Д.В.³, Густов А.В.⁴, Калягин А.Н.⁵, Жукова Н.Г.⁶

¹ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр», Минздрава России, Москва, Россия; ²ГАОУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗ г. Москвы», Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ⁴ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия; ⁵ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия; ⁶ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия
¹125367, Москва, Ивановское шоссе, 3; ²105120, Москва, ул. Земляной вал, 53; ³660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ⁴603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ⁵664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; ⁶634050, Томск, Московский тракт, 2

Оценка безопасности и эффективности российского препарата ботулотоксина А Релатокс® в сравнении с Ботоксом® при спастичности руки после ишемического инсульта (мультицентровое рандомизированное исследование)

Цель исследования — оценка безопасности и эффективности первого российского ботулотоксина А (БТА) Релатокс® и препарата Ботокс® при спастичности руки после ишемического инсульта.

Пациенты и методы. Мультицентровое рандомизированное клиническое исследование проходило в 6 центрах Российской Федерации, в нем приняли участие 160 пациентов, перенесших ишемический инсульт со спастичностью верхней конечности ≥ 2 баллов по шкале Эшворта. Не ранее чем через 3 мес после инсульта проводилась однократная инъекция Релатокса® или Ботокса® с последующей оценкой изменения мышечного тонуса, наличия и выраженности нежелательных явлений (НЯ, местных и системных реакций).

Результаты. После инъекции Релатокса® у всех пациентов отмечалось достоверное снижение мышечного тонуса в мышцах верхней конечности по данным шкалы Эшворта ($p < 0,05$), которое зафиксировано при всех визитах по сравнению с исходным. Наибольшее снижение мышечного тонуса наблюдалось через 1 и 2 мес после инъекции, а в паттерне «пальцы» — через 3 мес после инъекции. Эффект после инъекции сохранялся в течение 3 мес, что подтверждалось данными шкалы Эшворта во время последнего визита по сравнению с исходным ($p < 0,05$). Достоверных различий в отношении снижения мышечного тонуса между группами пациентов, леченных Релатоксом® и Ботоксом®, не выявлено ($p > 0,05$). Показаны хорошая переносимость и безопасность Релатокса®, сопоставимые с таковыми препарата сравнения. Количество зарегистрированных местных и системных реакций в обеих группах было незначительным и достоверно не различалось ($p > 0,05$). Не зафиксировано существенных различий в лабораторных показателях и данных электрокардиографии у пациентов обеих групп ($p > 0,05$). Серьезных НЯ в ходе исследования также не выявлено.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о безопасности и эффективности Релатокса® в отношении снижения мышечного тонуса верхней конечности у больных после ишемического инсульта, что является важным компонентом в структуре реабилитации (прежде всего, функционального восстановления) пациентов со спастическим парезом верхней конечности.

Ключевые слова: ботулотоксин типа А; Релатокс®; Ботокс®; спастичность; мышечный тонус; верхняя конечность.

Контакты: Светлана Евгеньевна Хатькова; hse15@yandex.ru

Для ссылки: Хатькова СЕ, Костенко ЕВ, Похабов ДВ и др. Оценка безопасности и эффективности российского препарата ботулотоксина А Релатокс® в сравнении с Ботоксом® при спастичности руки после ишемического инсульта (мультицентровое рандомизированное исследование). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):71–77.

Evaluation of the safety and efficacy of the Russian botulinum toxin-A relatox versus botox in treating arm and hand spasticity after ischemic stroke: A multicenter randomized trial

Khatkova S.E.¹, Kostenko E.V.², Pokhabov D.V.³, Gustov A.V.⁴, Kalyagin A.N.⁵, Zhukova N.G.⁶

¹Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Moscow Research and Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ³Prof. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; ⁴N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; ⁵Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Irkutsk, Russia; ⁶Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia

¹3, Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367; ²53, Zemlyanoi Val, Moscow 105120; ³1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022; ⁴190, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126; ⁵1, Krasnoe Vosstanie St., Irkutsk 664003; ⁶2, Moskovsky Road, Tomsk 634050

Objective: to evaluate the safety and efficacy of the first Russian botulinum toxin-A relatox versus botox in treating arm and hand spasticity after ischemic stroke.

Patients and methods. A multicenter randomized clinical trial was conducted in 6 centers of the Russian Federation, which covered 160 patients with prior ischemic stroke and upper limb spasticity (an Ashworth scale score of at least 2). Not earlier than 3 months after stroke, a single injection of relatox or botox was made, followed by the evaluation of changes in muscle tone and the presence and severity of adverse events (local and systemic reactions).

Results. After relatox injection, all the patients had significantly decreased upper limb muscle tone according to the Ashworth scale ($p < 0.05$), which was recorded at all visits as compared to that at the baseline visit. The greatest muscle tone reduction was observed at 1 and 2 months after injection, and that in the pattern of fingers was seen at 3 months. The effect persisted within 3 months following the injection, which was confirmed by the Ashworth scale scores during the last visit as compared to the baseline one ($p < 0.05$). No significant differences were found in muscle tone reductions between the relatox and botox groups ($p > 0.05$). Relatox showed the good tolerability and safety that was comparable to those of the comparison drug. The number of registered local and systemic reactions was low and was not significantly different in both groups ($p > 0.05$). There were no considerable differences in laboratory parameters and electrocardiographic findings in both patient groups ($p > 0.05$). Serious adverse events were not detected during the study either.

Conclusion. The findings suggest that relatox is safe and efficient in decreasing upper limb muscle tone in patients after ischemic stroke, which is an important component in the structure of rehabilitation (first of all, functional recovery) of patients with spastic paresis of the upper limb.

Keywords: botulinum toxin type A therapy; relatox; botox; spasticity; muscle tone; upper limb.

Contact: Svetlana Evgenyevna Khatkova; hse15@mail.ru

For reference: Khatkova SE, Kostenko EV, Pokhabov DV, et al. Evaluation of the safety and efficacy of the Russian botulinum toxin-A relatox versus botox in treating arm and hand spasticity after ischemic stroke: A multicenter randomized trial. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(1):71–77.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-71-77>

В Российской Федерации отмечается неуклонный рост распространенности цереброваскулярной патологии; ежегодно около 450 тыс. пациентов переносят инсульт [1, 2], причем более чем у половины из них развиваются двигательные нарушения, которые зачастую сопровождаются избыточно повышенным мышечным тонусом (спастичностью) [3]. Спастичность является одним из наиболее инвалидирующих симптомокомплексов, возникающих после инсульта [4, 5]. Она усугубляет двигательные нарушения и часто появляется уже в первые недели и месяцы после сосудистого события [6–8]. При отсутствии адекватного лечения спастичность приводит к развитию контрактур, пролежней, деформации конечностей и т. д. [9].

Из-за спастичности пациенты зачастую не способны осуществлять многие простые действия в повседневной жизни, они становятся зависимыми от других членов семьи и/или ухаживающих лиц, у них снижается социальная активность, нарушается пространственное представление о своем теле, они нередко испытывают боль, депрессию и др. [10]. Реабилитация таких больных является крайне сложной. Восстановление нарушенных функций конечностей, даже частичное, позволяет быстрее социально адаптировать пациентов, но требует от врача опыта, высокой квалификации и знания новейших лечебных и реабилитационных технологий.

Большим достижением в реабилитации пациентов с постинсультной спастичностью явилось внедрение в реабилитационные схемы высокоэффективных препаратов ботулотоксина типа А (БТА) — фокального миорелаксанта пролонгированного действия [11]. Уникальность механизма действия БТА сделала его востребованным в неврологии, реабилитации и других областях медицины. Помимо прямого периферического действия, выражающегося в блокаде

выделения ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе посредством связывания с определенными транспортными белками, осуществляющими направленное движение синаптических пузырьков с ацетилхолином к пресинаптической мембране, в последние годы открыт антиноцицептивный эффект БТА. Активно изучается и его непрямоe влияние на ЦНС, в результате чего происходит не только модуляция мышечного тонуса, но и активизация процессов нейропластичности, необходимых для восстановления пациентов после очагового поражения мозга.

В последние десятилетия проведено большое количество рандомизированных мультицентровых исследований, показавших эффективность препаратов БТА в отношении снижения мышечного тонуса, улучшения пассивной и активной функции верхней конечности и их безопасность [12–14]. Накоплен значительный клинический опыт использования препаратов БТА различных зарубежных производителей, разработаны оптимальные терапевтические стратегии, отраженные в консенсусах и опубликованных клинических рекомендациях национального и международного уровня [11, 15–18].

В России ботулинотерапия внедрена в практику различных учреждений [19–22]. В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы четыре препарата БТА зарубежных производителей. Все они показали эффективность при лечении постинсультной спастичности верхней конечности [19].

Особое значение для российского здравоохранения в свете активно развивающейся доктрины 3-этапной системы реабилитации имеет внедрение в клиническую практику и схемы реабилитации больных отечественных препаратов. В 2013–2015 гг. в нескольких крупных медицинских центрах

различных регионов России проведено исследование отечественного БТА Релатокс^{®1}, показавшее его безопасность и эффективность. В 2016 г. препарат зарегистрирован для лечения постинсультной спастичности верхней конечности.

В данной статье освещены результаты первого отечественного исследования, посвященного изучению клинической безопасности и эффективности препарата для лечения пациентов со спастичностью верхней конечности — «Оценка безопасности и эффективности препарата Релатокс[®] при спастичности руки после ишемического инсульта». За несколько лет до этого препарат прошел все необходимые испытания на животных, после чего были проведены клинические исследования с участием взрослых пациентов с целью коррекции мимических морщин и блефароспазма. Результаты исследований показали хорошую переносимость, безопасность и эффективность препарата.

Цель исследования — оценка безопасности и эффективности Релатокса[®] при спастичности руки после ишемического инсульта, а также его сравнение по этим параметрам с препаратом Ботокс^{®2}. Сравнение проводили с препаратом Ботокс[®] как наиболее исследованным, являющимся «золотым» стандартом ботулинотерапии, имеющим отчасти сходный состав с Релатоксом[®]. Оба препарата являются БТА — гемагглютинин-комплексом, лиофилизатом для приготовления раствора для внутримышечного введения. Действующие вещества их составе — комплекс БТА с гемагглютинином 100 ЕД. Основные отличия состоят в процессах производства, разных веществах-стабилизаторах: у Релатокса[®] это желатин 6 мг, мальтоза 12 мг, у Ботокса[®] — сывороточный альбумин человека 0,5 мг, натрия хлорид 0,9 мг и др. [23].

Пациенты и методы. В 6 крупных медицинских центрах Российской Федерации (от 15 до 40 пациентов в каждом) проведено мультицентровое простое слепое рандомизированное исследование, в которое было включено 160 пациентов со спастичностью верхней конечности вследствие ишемического инсульта. Все пациенты завершили участие в исследовании. Среди пациентов было 107 (67%) мужчин и 53 (33%) женщины в возрасте от 27 до 73 лет (средний возраст — 55,89±10,23 года). Все пациенты методом рандомизации (конвертов) были распределены на две группы: 1-я группа — 80 пациентов: 50 (62,5%) мужчин и 30 (37,5%) женщин, средний возраст — 54,24±9,58 года, получали инъекции Релатокса[®]; 2-я группа — 80 пациентов: 57 (71,25%) мужчин и 23 (28,75%) женщины, средний возраст — 57,3±10,6 года получали инъекции Ботокса[®].

В каждой группе были определены подгруппы со следующими ведущими мышечными паттернами: «плечо» — приведение и внутренняя ротация плеча, «локоть» — сгибание в локтевом суставе, «кисть» — сгибание кисти и «пальцы» — сгибание пальцев. Ведущий паттерн определял исследователь. Каждая подгруппа включала 20 пациентов.

Критерии включения в исследование: пациенты с постинсультной спастичностью верхней конечности в возрасте 18–75 лет с массой тела ≥45 кг; выраженность спастичности ≥2 баллов по шкале Эшворта в мышцах верхнего плечевого пояса, сгибателях локтя, кисти и/или пальцев; срок после развития инсульта ≥3 мес; все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в кли-

ническом исследовании и согласились выполнять требования протокола (заполнять дневник самонаблюдения, нанять контрольные визиты врачу).

Критерии исключения: аллергические реакции на все компоненты препарата БТА; костные и суставные контрактуры; предшествующее лечение БТА или фенолом; прием миорелаксантов; бензодиазепинов, препаратов, повышающих внутриклеточное содержание ионов кальция (амидопирин и др.); геморрагический инсульт в анамнезе; инфекционные заболевания в острой фазе; воспалительные процессы в месте инъекции; миастения и миастеноподобные синдромы; наличие в анамнезе системных, онкологических заболеваний, заболеваний сердечно-сосудистой, мочевыделительной и других систем в стадии декомпенсации; беременность или лактация, а также участие в каком-либо другом клиническом исследовании за 3 мес до настоящего исследования.

Согласно протоколу исследования, во время скринингового визита проводились физикальное (температура тела, артериальное давление — АД, частота дыхательных движений — ЧДД, частота сердечных сокращений — ЧСС) и неврологическое обследование, электрокардиография (ЭКГ), лабораторные анализы (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, дополнительно — гликозилированный гемоглобин у лиц с сахарным диабетом, а у принимающих варфарин — международное нормализованное отношение), оценка спастичности с помощью шкалы Эшворта, качества жизни по опроснику SF-36, объема активных и пассивных движений в суставах верхней конечности (с помощью гониометра), а также уровня инвалидизации по шкале DAS и выраженности боли по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Во время этого визита пациенты подписывали информированное согласие.

В ходе визита рандомизации осуществляли инъекцию Релатокса[®] или Ботокса[®] под контролем электромиографии (ЭМГ; многофункциональный портативный электромиограф-электромиостимулятор «МИСТ», «Нейротех», Таганрог) с последующей термометрией через 3 ч после введения препарата и регистрацией местных и системных реакций.

Повторные визиты назначали через 1 нед, 1, 2 и 3 мес. Во время каждого визита проводили те же исследования, что и при визите рандомизации. Между визитами пациенты заполняли дневники самонаблюдения, в которых регистрировали любые отклонения в состоянии здоровья — нежелательные явления (НЯ) и/или серьезные НЯ (СНЯ). Оценка местных и системных реакций проводилась по 4-балльной шкале. К местным реакциям были отнесены кровоизлияние и раздражение кожи, боль, отечность и гиперемия в месте инъекции; к системным реакциям — головная боль, нарушение чувствительности, мышечная слабость, нарушение координации, ортостатическая гипотензия, тошнота, зуд, сыпь, артралгии, бурсит, аллергические реакции (крапивница и др.), депрессия, нарушение сна и др. Данные обследования регистрировали в первичной документации и затем переносили в индивидуальную регистрационную карту. Первичная оценка эффективности осуществлялась через 1 мес после инъекции (визит 3).

Исследование проведено в соответствии со стандартами качественной клинической практики (GCP), этически-

¹Релатокс[®] (Научно-производственное объединение «Микроген». Номер регистрационного удостоверения — 001593 от 19.03.2012).

²Ботокс[®] (Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд, Каслбар Роуд, Веспорт, Ко. Мейо, Ирландия/Castlebar Road, Wespport, Co. Mayo, Ireland).

Таблица 1. Расчет дозы препаратов Релатокс® и Ботокс®

Мышцы	Суммарная доза, ЕД
Сгибатели пальцев:	
<i>m. flexor digitorum profundus</i> (глубокий сгибатель пальцев)	15–50
<i>m. flexor digitorum superficialis</i> (поверхностный сгибатель пальцев)	15–50
<i>m. adductor pollicis</i> (мышца, приводящая большой палец кисти)	20
<i>m. flexor pollicis longus</i> (длинный сгибатель большого пальца кисти)	20
Сгибатели кисти:	
<i>m. flexor carpi radialis</i> (лучевой сгибатель запястья)	15–60
<i>m. flexor carpi ulnaris</i> (локтевой сгибатель запястья)	10–50
Сгибатели локтевого сустава:	
<i>m. biceps brachii</i> (двуглавая мышца плеча)	100–150
<i>m. brachialis</i> (плечевая мышца)	20–60
<i>m. brachioradialis</i> (плечелучевая мышца)	20–100
<i>m. pronator teres</i> (круглый вращатель предплечья)	10–30
Мышцы, приводящие плечевой сустав к туловищу:	
<i>m. pectoralis major</i> (большая грудная мышца)	20–100
<i>m. teres major</i> (большая круглая мышца)	5–40
<i>m. latissimus dorsi</i> (широчайшая мышца спины)	20–100

Примечание. Максимальная суммарная разовая доза не превышала 400 ЕД.

Таблица 2. Оценка спастичности по шкале Эшворта (паттерн «плечо»; $M \pm t$, баллы)

Препарат	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Релатокс®	2,6±0,68	2,15±0,78*	1,85±0,84*	1,8±0,86*	2,05±0,81*
Ботокс®	3,05±0,76	2,25±1,12*	1,73±0,95*	1,88±1,10*	2,05±0,97*

Примечание. Для удобства статистической обработки значение спастичности 1+ было приведено к значению 1,5 (здесь и в табл. 3–5). * – $p < 0,05$ (здесь и в табл. 3–7).

Таблица 3. Оценка спастичности по шкале Эшворта (паттерн «локоть»; $M \pm t$, баллы)

Препарат	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Релатокс®	2,70±0,66	2,03±0,88*	1,38±0,65*	1,40±0,70*	1,70±0,85*
Ботокс®	2,70±0,57	2,25±0,66*	1,75±0,77*	1,78±0,80*	2,15±0,80*

Таблица 4. Оценка спастичности по шкале Эшворта (паттерн «кисть»; $M \pm t$, баллы)

Препарат	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Релатокс®	2,80±0,62	2,38±0,60*	2,08±0,65*	2,23±0,73*	2,25±0,84*
Ботокс®	2,85±0,67	2,28±1,02*	1,75±0,85*	1,75±0,77**	1,88±0,90*

Таблица 5. Оценка спастичности по шкале Эшворта (паттерн «пальцы»; $M \pm t$, баллы)

Препарат	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Релатокс®	2,95±0,69	2,40±0,79*	1,68±0,63*	1,65±0,71*	1,50±0,87*
Ботокс®	2,85±0,67	2,43±0,63*	2,13±0,83*	1,98±0,87*	2,00±0,79*

ми принципами Хельсинской декларации, Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей», требованиями Федерального закона No 61-ФЗ от

12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств» и правилами Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ 52379-2005) на основании разрешения Совета по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации и разрешения на проведение клинических исследований Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Восстановление препаратов проводилось 0,9% раствором натрия хлорида. Препарат вводили под контролем ЭМГ с использованием иглы для ЭМГ-контроля 37,5 или 50 мм в зависимости от толщины мышц. Расчет дозы препарата и определение числа точек для инъекций исследователь выполнял индивидуально для каждого пациента (табл. 1).

Оценка изменения мышечного тонуса проводилась по шкале Эшворта по исследуемым паттернам, согласно протоколу клинического исследования («плечо», «локоть», «кисть», «пальцы»).

При паттерне «плечо» инъекции препарата Релатокс® проведены в средних дозах: *m. pectoralis major* – 53,04±24,37 ЕД, *m. teres major* – 23,39±6,81 ЕД, *m. latissimus dorsi* – 30,00±9,13 ЕД.

В статистическую обработку было включено 160 пациентов, получивших инъекцию препарата Релатокс® (n=80, 1-я группа) и инъекцию препарата Ботокс® (n=80, 2-я группа). Для создания базы данных применяли программу MS Excel. Статистический анализ данных выполняли с использованием методов описательной статистики, рассчитывали средние величины и ошибку средней ($M \pm t$). Для проверки гипотез проводили расчет критерия Стьюдента, статистически значимыми результаты считали при уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты. После инъекции при оценке по шкале Эшворта в обеих группах отмечалось достоверное снижение спастичности ($p < 0,05$) при всех визитах по сравнению с исходным. Так, в 1-й группе (инъекция Релатокса®) среднее значение мышечного тонуса при визите 1 составило 2,6±0,68 балла. Наибольшее снижение уровня спа-

стичности зафиксировано при визите 3 (1,85±0,84 балла) и визите 4 (1,8±0,86 балла) – через 1 и 2 мес после инъекции. Достоверное снижение спастичности отмечено и через 3 мес к моменту визита 5 – 2,05±0,81 балла ($p < 0,05$) по сравнению

Таблица 6. Оценка степени ограничения возможности у пациентов по шкале DAS ($M \pm m$, баллы)

Показатель	Визит 1		Визит 2		Визит 3		Визит 4		Визит 5	
	Релатокс® (n=80)	Ботокс® (n=80)								
Гигиена	1,98±0,89	1,76±0,92	1,61±0,95*	1,38±0,91*	1,33±0,90*	1,22±0,89*	1,30±0,95*	1,15±0,96*	1,37±1,01*	1,27±1,00*
Одевание	2,31±0,63	2,23±0,62	2,05±0,76*	1,95±0,78*	1,74±0,74*	1,72±0,78*	1,75±0,72*	1,71±0,77*	1,86±0,78*	1,90±0,83*
Положение конечности	2,35±0,55	2,37±0,62	2,03±0,80*	1,97±0,88*	1,75±0,80*	1,71±0,96*	1,70±0,79*	1,76±0,87*	1,90±0,87*	1,88±0,88*
Боль	1,60±1,09	1,39±1,10	1,06±1,01*	0,94±0,94*	0,78±0,91*	0,84±0,93*	0,65±0,83*	0,81±0,89*	0,81±0,96*	0,83±0,90*

Таблица 7. Оценка качества жизни пациентов по опроснику SF-36 ($M \pm m$, баллы)

Шкалы	Визит 1		Визит 2		Визит 3		Визит 4		Визит 5	
	Релатокс®	Ботокс®	Релатокс®	Ботокс®	Релатокс®	Ботокс®	Релатокс®	Ботокс®	Релатокс®	Ботокс®
Физическое функционирование	27,85±23,50	24,22±23,26	33,31±25,38*	27,27±23,84*	33,89±25,71*	29,24±23,90*	35,77±25,76*	30,44±25,03*	34,74±24,44*	31,35±25,95*
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	12,82±25,40	7,28±16,089	19,55±31,12*	13,46±25,06*	24,68±33,61*	16,88±27,34*	23,72±31,70*	21,47±31,14*	18,33±31,66**	19,41±30,44*
Интенсивность боли	57,59±29,34	59,86±28,05	66,82±27,92*	66,32±25,76*	70,91±27,37*	74,01±23,69*	77,87±23,75*	72,95±25,96*	70,47±28,48*	71,81±26,46*
Общее состояние здоровья	49,19±12,99	46,83±13,49	51,86±12,17*	49,01±13,82**	50,62±14,01**	51,11±13,79*	52,00±14,44*	50,91±13,82*	50,32±14,28**	49,59±12,97**
Жизненная активность	47,75±18,19***	42,09±17,27***	49,37±17,03**	46,41±16,67*	50,00±18,07**	50,58±15,00*	51,03±19,02**	49,29±16,20*	48,90±18,68**	50,93±15,23*
Социальное функционирование	51,42±25,40	52,22±25,74	60,49±24,24*	57,31±26,47*	58,60±25,91*	60,74±25,30*	61,18±24,89*	61,00±23,43*	58,56±22,66*	62,04±21,65*
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	35,21±42,02	29,72±40,35	45,44±44,27*	34,60±41,84**	55,85±45,06*	47,62±43,40*	51,56±45,94*	41,67±40,42*	38,22±42,69**	36,49±40,98**
Психическое здоровье	55,05±17,37	50,99±17,18	58,45±16,16*	54,50±17,75*	58,50±15,79*	56,05±17,72*	58,68±18,20*	56,66±16,84*	56,77±17,23**	56,96±15,95*

** — $p > 0,05$; *** — $p > 0,05$ при сравнении показателей 1-й и 2-й групп.

с исходным визитом, что говорит о длительности эффекта, сравнимой с таковой препарата Ботокс® (табл. 2–5).

По данным шкалы Эшворта наблюдалось также достоверное уменьшение спастичности ($p < 0,05$) при всех визитах по сравнению с исходным после инъекции в мышцы, формирующие паттерны «локоть», «кисть» и «пальцы». Средние дозы препарата составили: *m. biceps brachii* – $95,22 \pm 20,48$ ЕД, *m. brachialis* – $30,95 \pm 12,46$ ЕД, *m. brachioradialis* – $36,02 \pm 23,58$ ЕД, *m. pronator teres* – $24,77 \pm 7,79$ ЕД, *m. flexor carpi radialis* – $44,07 \pm 16,94$ ЕД, *m. flexor carpi ulnaris* – $35,83 \pm 12,39$ ЕД, *m. flexor digitorum profundus* – $36,48 \pm 12,46$ ЕД, *m. flexor digitorum superficialis* – $34,14 \pm 14,73$ ЕД, *m. adductor pollicis* – $15,00 \pm 4,18$ ЕД, *m. flexor pollicis longus* – $15,69 \pm 4,58$ ЕД. Наибольшее снижение уровня спастичности зафиксировано при визитах 3 и 4 с сохранением эффекта до визита 5, а в группе пациентов, получивших инъекцию препарата Релатокс®, в паттерне «пальцы» наибольшее снижение уровня спастичности достигнуто к моменту визита 5 (через 3 мес после инъекции; см. табл. 2–5). Во 2-й группе (инъекция Ботокс®) использовали сопоставимые дозы ($p > 0,05$).

Обследование по шкале DAS выявило улучшение бытовых навыков по всем показателям («гигиена», «одевание», «положение конечности» и «боль») к моменту всех визитов по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$), причем наиболее выраженный эффект отмечался при визитах 3 и 4 (через 1 и 2 мес после инъекции; $p < 0,05$) и сохранялся в течение 3 мес после инъекции ($p < 0,05$). Достоверных различий между препаратами не выявлено (табл. 6).

Оценка по шкале ВАШ и результаты гониометрии показали во всех паттернах в обеих группах достоверное снижение выраженности болевого синдрома по сравнению с исходным уровнем, которое сохранялось до конца исследования, и увеличение объема активных и пассивных движений максимально выраженное через 1 и 2 мес после инъекции.

Оценка качества жизни пациентов по опроснику SF-36 свидетельствовала о достоверном улучшении по показателям «физическое функционирование», «интенсивность боли», «социальное функционирование», «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», «психическое здоровье», «общее состояние здоровья» по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$) у пациентов обеих групп практически на момент всех визитов. Случаев неэффективности лечения за время исследования не было.

В течение всего периода наблюдения после инъекции не выявлено значимых отклонений в результатах ЭКГ, а также при физикальном (температура тела, ЧДД, ЧСС) и неврологическом осмотре. Также не зарегистрировано СНЯ. Появление местных реакций через 3 ч после инъекции в ви-

де боли, раздражения, отечности в месте инъекции, а также системных реакций (головная боль, нарушение чувствительности и координации, мышечная слабость) в равной степени отмечено у пациентов обеих групп. Причем при повторных осмотрах пациентов наблюдался полный регресс СНЯ, что подтверждает высокую безопасность применения исследуемого препарата.

Заключение. Первое российское мультицентровое рандомизированное клиническое исследование, посвященное безопасности и эффективности препарата Релатокс® при спастичности руки после ишемического инсульта по праву занимает особое место в ряду проведенных ранее исследований препаратов БТА у пациентов со спастичностью верхней конечности. Анализ результатов этого исследования в нашей стране публикуется впервые в настоящем издании. Публикация опирается на данные, представленные группой российских экспертных центров из различных регионов страны, принимавших участие в реализации этого проекта.

Впервые проанализированы клинические результаты применения отечественного препарата Релатокс®, показаны его хорошая переносимость и высокий профиль безопасности (отсутствие изменений в результатах лабораторных и инструментальных тестов, малое количество СНЯ и полное отсутствие СНЯ) на популяции российских пациентов. Эффективность же препарата проявилась не только в снижении мышечного тонуса, увеличении объема активных и пассивных движений, но и в уменьшении уровня инвалидизации и боли, улучшении качества жизни пациентов после инъекции.

И хотя данное исследование выполнено на небольшом количестве пациентов и является сравнительным, а не плацебоконтролируемым, полученные результаты позволяют рекомендовать препарат Релатокс® для практического здравоохранения с целью лечения спастичности верхней конечности после ишемического инсульта. Безусловно, Релатокс® является новым препаратом на российском рынке, многие вопросы пока остаются неизученными и требуют проведения дальнейших детальных исследований для получения более точной и объективной информации об оптимальных дозах, максимально допустимых дозах, количестве точек инъекции в каждую мышцу, длительности эффекта и др.

Крайне важно также довести результаты проведенного исследования до целевой российской медицинской аудитории для большей осведомленности клиницистов о новом препарате, безопасности и эффективности его использования.

Опыт, полученный в этом первом мультицентровом исследовании на территории Российской Федерации будет успешно экстраполирован в практическое здравоохранение и внедрен в схемы реабилитации больных со спастичностью верхней конечности после ишемического инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стаховская ЛВ, Клочихина ОА, Богатырева МД, Коваленко ВВ. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(5):4-10. [Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD, Kovalenko VV. Epidemiology

of stroke in Russia according to the results of the territorial-population registry (2009–2010). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(5):4-10. (In Russ.).
2. Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Айриян НЮ. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. *Consilium Medicum*. 2005;(1):10-2. [Skvortsova VI,

Stakhovskaya LV, Airiyan NYu. Epidemiology of stroke in the Russian Federation. *Consilium Medicum*. 2005;(1):10-2. (In Russ.).
3. Lance JW. Symposium synopsis. In: Feldman R, Young R, Koella W, editors. *Disordered motor control*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1980. P. 485–94.
4. Gracies JM. Pathophysiology of spastic

- paralysis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve*. 2005 May;31(5):552-71.
5. Mayer NH. Clinicophysiological concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. *Muscle Nerve Suppl*. 1997;6:S1-13.
6. Lundstrom E, Smits A, Borg J, Terent A. Four-fold increase in direct costs of stroke survivors with spasticity compared with stroke survivors without spasticity: the first year after the event. *Stroke*. 2010 Feb;41(2):319-24. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.558619. Epub 2009 Dec 31.
7. Lundstrom E, Smits A, Terent A, Borg J. Time-course and determinants of spasticity during the first six months following first-ever stroke. *J Rehabil Med*. 2010 Apr;42(4):296-301. doi: 10.2340/16501977-0509.
8. Lundstrom E, Terent A, Borg J. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. *Eur J Neurol*. 2008 Jun;15(6):533-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02114.x. Epub 2008 Mar 18.
9. Sheehan G. The neurophysiology of spasticity. In: Barnes MP, Johnson GR, Editors. *Upper Motor Neurone Syndrome and Spasticity*. New York: Cambridge University Press; 2008. P. 9–63.
10. Shaw LC, Price CI, van Wijck FM, et al. Botulinum Toxin for the Upper Limb after Stroke (BoTULS) Trial: effect on impairment, activity limitation, and pain. *Stroke*. 2011 May; 42(5):1371-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.582197. Epub 2011 Mar 17.
11. Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy, Neurology A.o.C.P.I.i. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. London: RCP; 2009.
12. Хатькова СЕ, Орлова ОР, Тимербаева СЛ, Познякова ЕВ. Оценка клинического профиля пациентов со спастичностью верхней конечности, которым показаны инъекции ботулинического токсина типа А (по данным международного исследования). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(8):23-6. [Khat'kova SE, Orlova OR, Timerbaeva SL, Poznyakova EV. Assessment of the clinical profile of patients with spasticity of the upper limb, which shows the injection of botulinum toxin type A (according to international survey). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(8):23-6. (In Russ.)].
13. Gracies JM, Brashear A, Jech R, et al. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015 Oct;14(10):992-1001. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00216-1. Epub 2015 Aug 26.
14. Bensmail D, Robertson JV, Fermanian C, Roby-Brami A. Botulinum toxin to treat upper-limb spasticity in hemiparetic patients: analysis of function and kinematics of reaching movements. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010 Mar-Apr;24(3):273-81. doi: 10.1177/1545968309347682. Epub 2010 Jan 12.
15. Brashear A. Spasticity: diagnosis and management. 2nd ed. New York: Demos Medical Publishing; 2016.
16. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016 Jun;47(6):e98-e169. doi: 10.1161/STR.0000000000000098. Epub 2016 May 4.
17. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med*. 2009 Jan;41(1):13-25. doi: 10.2340/16501977-0303.
18. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016 May 10;86(19):1818-26. doi: 10.1212/WNL.0000000000002560. Epub 2016 Apr 18.
19. Куликов АЮ, Угрехелидзе ДТ. Фармакоэкономическое исследование применения препаратов ботулинического токсина при терапии постинсультной спастичности верхней конечности. Фармакоэкономика: Теория и практика. 2014;2(3):28-37. [Kulikov AYU, Ugrekheldze DT. Pharmacoeconomic study of the use of botulinum toxin in the treatment of post-stroke spasticity of the upper limb. *Farmakoekonomika: Teoriya i praktika*. 2014;2(3):28-37. (In Russ.)].
20. Орлова ОР, Тимербаева СЛ, Хатькова СЕ и др. Ботулинотерапия в клинической практике. В кн.: Голубев ВЛ, редактор. *Избранные лекции по неврологии*. Том 2. Москва: МЕДпресс-информ; 2012. С. 81-103. [Orlova OR, Timerbaeva SL, Khat'kova SE, et al. Botulinum toxin therapy in clinical practice. In: Golubev VL, editor. *Izbrannye lektsii po neurologii*. Том 2 [Selected lectures in neurology. Vol.2]. Moscow: MEDpress-inform; 2012. P. 81-103.]
21. Хатькова СЕ, Конева ЕС, Сидякина ИВ. Комплексная реабилитация больных с постинсультной спастичностью руки. Практическое руководство для врачей. Москва: ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; 2011. [Khat'kova SE, Koneva ES, Sidiyagina IV. *Kompleksnaya reabilitatsiya bol'nykh s postinsul'tnoi spastichnost'yu ruki*. *Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei* [Comprehensive rehabilitation of patients with post-stroke spasticity of the hand. A practical guide for physicians]. Moscow: FGBU «Lechebno-reabilitatsionnyi tsentr» Minzdravsotsrazvitiya Rossii; 2011.]
22. Хатькова СЕ, Орлова ОР, Болина АЮ и др. Основные принципы ведения пациентов с нарушением тонуса после очагового повреждения головного мозга. *Consilium Medicum*. 2016;18(2.1):25–33. [Khat'kova SE, Orlova OR, Botsina AYU, et al. The basic principles of managing the patients with impaired tone after focal brain damage. *Consilium Medicum*. 2016;18(2.1):25–33. (In Russ.)].
23. Райцева СС. Особенности проведения эстетической ботулинотерапии препаратом Релатокс®. Клинический опыт. *Метаморфозы*. 2017; (17):74-91. [Raitseva SS. The features of the aesthetic botulinum toxin therapy with Relatox®. *Clinical experience*. *Metamorfozy*. 2017; (17):74-91. (In Russ.)].

Поступила 14.01.2017

Исследование проведено при поддержке Федерального государственного предприятия Научно-производственное объединение «Микроген» Минздрава России, филиал предприятия в г. Уфе «Иммунопрепарат». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.², Майорова Л.А.³, Волков А.Ю.⁴

¹ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия; ²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия; ³ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет», Иваново, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный университет» МСХА им К.А. Тимирязева, Москва

¹141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский пер., 9; ²153300, Иваново, Шереметевский пр., 8; ³153460, Иваново, Шереметевский пр. 7; ⁴127550, Москва, ул. Тимирязевская, 49

О таргетных белках, участвующих в осуществлении нейропротекторных эффектов цитрата лития

Препараты на основе органических солей лития являются перспективными нейропротекторами, которые эффективны уже в микромолярном диапазоне концентраций и при этом отличаются высокой безопасностью (V класс токсичности).

Цель исследования – выяснение более детальных механизмов осуществления биологических и фармакологических эффектов цитрата лития посредством анализа возможных взаимодействий иона лития с белками протеома человека, которые представлены также в протеоме крысы.

Материал и методы. С использованием цитрата лития проведена экспериментальная валидация двух таргетных белков лития – гликоген синтетазы 3β (GSK-3β) и инозитол монофосфатазы 1 (IMPA1).

Результаты. Показано, что курсовой прием цитрата лития *per os* снижает активность этих белков в гидролизатах головного мозга крыс. Проведен анализ эффектов лития в масштабе протеомов человека и крысы. Установлено существование 47 белков в протеомах человека и крысы, активность которых зависит от ионов лития. Выделено четыре группы литий-зависимых белков: 1) регулируемые посредством киназы GSK3β; 2) модулирующие уровень инозитолфосфатов; 3) модулирующие метаболизм нейротрансмиттеров; 4) действующие посредством других механизмов.

Ключевые слова: цитрат лития; нейропротекция; механизм действия; таргетные белки; биоинформатика.

Контакты: Торшин Иван Юрьевич; tiy1357@yandex.ru

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Майорова ЛА, Волков АЮ. О таргетных белках, участвующих в осуществлении нейропротекторных эффектов цитрата лития. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1):78–83.

Targeted proteins involved in the neuroprotective effects of lithium citrate

Torshin I. Yu.¹, Gromova O. A.², Mayorova L. A.³, Volkov A. Yu.⁴

¹Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Moscow Region, Russia; ²Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ³Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, Russia; ⁴Russian State Agrarian University, K.A. Timiryazev Moscow Agricultural Academy, Moscow, Russia

¹9, Institutsky Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700; ²8, Sheremetevsky Passage, Ivanovo 153300; ³7, Sheremetevsky Passage, Ivanovo 153460; ⁴49, Timiryazevskaya St., Moscow 127550

Preparations based on organic lithium salts are promising neuroprotective agents that are effective just in the micromolar concentration range and, at the same time, have high safety (Toxicity Class V).

Objective: to elucidate more detailed mechanisms responsible for the biological and pharmacological effects of lithium citrate, by analyzing the possible interactions of lithium ion with human proteome proteins that are also represented in the rat proteome.

Material and methods. The targets of lithium are two proteins, such as glycogen synthase-3β (GSK-3β) and inositol monophosphatase 1 (IMPA1), were experimentally validated using lithium citrate.

Results. The cycle use of oral lithium citrate was shown to decrease the activity of these proteins in the rat brain hydrolysates. The effects of lithium were analyzed in the human and rat proteomes. 47 proteins were ascertained to be present in the human and rat proteomes, the activity of which depended on lithium ions. There were 4 groups of lithium-dependent proteins: 1) the proteins regulated by GSK3β kinase; 2) those modulating the level of inositol phosphates; 3) those modulating the metabolism of neurotransmitters; 4) those working via other mechanisms.

Keywords: citrate lithium; neuroprotection; mechanism of action; targeted proteins; bioinformatics.

Contact: Ivan Yuryevich Torshin; tiy1357@yandex.ru

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Mayorova LA, Volkov AYU. Targeted proteins involved in the neuroprotective effects of lithium citrate. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(1):78–83.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-78-83>

Препараты на основе органических солей лития являются перспективными нейропротекторами, которые эффективны уже в микромолярном диапазоне концентраций и при этом отличаются высокой безопасностью (V класс токсичности).

Цель исследования — выяснение более детальных механизмов осуществления биологических и фармакологических эффектов цитрата лития посредством анализа возможных взаимодействий иона лития с белками протеома человека, которые представлены также в протеоме крысы. Результаты анализа протеомных баз данных — NCBI PROTEIN, EMBL, UNIPROT, Human Proteome Map (HPM), BIOCYC-HUMAN и др., — проведенного нами с использованием методов биоинформатики [1–3], показали, что в протеомах человека и крысы существует по меньшей мере 47 белков, активность которых так или иначе может контролироваться ионами лития. Получены экспериментальные подтверждения участия двух литий-зависимых белков — гликоген синтетазы β (GSK-3 β) и инозитол монофосфатазы (IMPA1) в осуществлении фармакологических эффектов цитрата лития.

Материал и методы. *Экспериментальная валидация таргетных литий-зависимых белков, участвующих в нейропротекции.* Взрослые самцы крыс массой 220 ± 40 г ($n=20$, «Белый мох», Московская область) на протяжении всего исследования содержались в стандартных лабораторных условиях (отдельные клетки, условия день-ночь 12/12ч, температура $20-22^\circ\text{C}$, при свободном доступе к пище и воде). Для участия в эксперименте отбирали активных животных, с гладкой блестящей шерстью, без внешних признаков заболеваний.

Модель глобальной церебральной ишемии воспроизводили посредством двусторонней окклюзии общих сонных артерий на 10 мин [4]. Животным под наркозом (хлоралгидрат, 300 мг/кг внутривенно — в/в) производили разрез мягких тканей передней поверхности шеи, после чего выделяли и перевязывали с обеих сторон общие сонные артерии, затем рану послойно ушивали. В данной модели наблюдается снижение мозгового кровотока не менее чем на 30% по сравнению с исходным, а выживаемость весьма высока (75–80%). У большинства выживших животных в остром периоде отмечался небольшой неврологический дефицит. В послеоперационном периоде в течение 1 мес животным вводили цитрат лития *per os* путем зондирования (100 мкг/кг/сут элементарного лития, т. е. $0,016$ ммоль/кг/сут, $n=10$) или плацебо (цитрат натрия, $n=10$).

Приготовление гидролизата тканей мозга. Через 1 мес после создания модели крысы были подвержены эвтаназии хлоралгидратом (700 мг/кг в/б) с целью исследования тканей головного мозга. Образцы мозга после экстракции немедленно помещали в жидкий азот, затем нарезали, оттаивали и гомогенизировали посредством ультразвукового сонофикатора Q500 (Qsonica, США). Затем гомогенат мозга центрифугировали (10 000 об/мин, 10 мин, $+4^\circ\text{C}$, центрифуга CF15RN, Hitachi, Япония), отделяли супернатант, который центрифугировали второй раз в тех же условиях.

Оценка активности GSK-3 β в гидролизатах тканей мозга. Измерения проводили с использованием комплекта реактивов CS0990 (Sigma Aldrich, США) для анализа активности GSK-3 β . 500 мкл гидролизата мозга инкубировали на льду (3 ч) в пробирке с гелевыми гранулами (EZview Red Protein G Affinity Gel), на которые были предварительно нанесены моноклональные антитела к GSK-3 β крыс (Sigma Aldrich,

США), и трижды промывали 0,5 мл буферного раствора из комплекта реактивов. Реакционную смесь: пептидный субстрат GSK-3 β , 5 мкл; буфер для анализа, 12,5 мкл, промывочный буфер, 7,5 мкл; АТФ, [γ - ^{32}P], 2,5 мкл (с удельной активностью 10 мКи/мл) помещали в пробирки с адсорбированной GSK-3 β , инкубировали в течение 30 мин при 20°C и центрифугировали при $8000 \times g$. Затем 25 мкл реакционной смеси наносили на фосфат-целлюлозную бумагу P81, сушили в течение 1 мин, промывали 4 раза с помощью 10 мл фосфорной кислоты (5 мин), этанолом (1 мин) и ацетоном (1 мин). Образцы сушили при комнатной температуре и количество образовавшегося ^{32}P -фосфата (которое и является мерой активности GSK-3 β) измеряли с помощью Triathler MultiLabel Tester (Hidex, Финляндия). Содержание общего белка определяли колориметрически, используя набор реагентов Coomassie™ Plus Bradford (Thermo Fisher Scientific, США).

Измерение IMPA1 (IMPase-1) в гидролизатах тканей мозга. 500 мкл гидролизата мозга инкубировали на льду (3 ч) с гелевыми гранулами (EZview Red Protein G), покрытыми моноклональными антителами ab184165 к IMPA1 (Abcam, США), затем промывали 0,5 мл буферного раствора. Измерение активности IMPase-1 проводили с использованием набора реагентов «малахитовый зеленый» MAK307 (Sigma Aldrich, США) для количественного определения фосфата и D-мио-инозит-1-фосфата (Cayman Chem, США) в качестве субстрата фермента IMPase-1. Гелевые гранулы с адсорбированной IMPase-1 размещали на 30 мин в среде, содержащей 50 мМ трис/HCl (pH 7,8), NaCl (10 мМ), KCl (30 мМ), MgSO₄ (4 мМ) и 1 мМ инозитол-1-монофосфата. Затем гранулы извлекали и количество свободного фосфата измеряли колориметрически (620 нм) с использованием малахитового зеленого в соответствии с описанием производителя [5]. Количество фосфата, высвобожденного после 30 мин реакции на 1 мг общего белка, использовали в качестве меры активности фермента IMPase-1.

Результаты. Ингибирование активности GSK-3 β в гидролизатах мозга после курсового приема цитрата лития. Установлено, что в гидролизатах головного мозга крыс, получавших плацебо, активность GSK-3 β на пептидном субстрате из набора реагентов CS0990 составила 52639 ± 1822 имп/мин/мг белка. В гидролизатах головного мозга крыс, получавших цитрат лития, активность GSK-3 β снизилась до 36925 ± 2372 имп/мин/мг белка (до 70% исходной активности).

Зависимость активности GSK-3 β от концентрации ионов лития в экспериментах *in vitro* (добавление LiCl в концентрациях 1, 2, 4 ммоль/л) была менее выраженной в гидролизатах мозга крыс, получавших цитрат лития, по сравнению с группой плацебо (рис. 1). Так, после добавления 4 мМ LiCl активность снизилась на 31% в гидролизатах мозга из группы плацебо и только на 15% в гидролизатах мозга из группы цитрата лития.

Таким образом, прием относительно низких доз цитрата лития (100 мкг/кг элементарного лития) в течение 4 нед способствовал снижению активности GSK-3 β в гидролизатах мозга. При этом зависимость активности GSK-3 β от внешних концентраций ионов лития была в существенной степени ослаблена. Снижение активности GSK-3 β в мозге после курсового воздействия цитрата лития может объясняться как прямым ее ингибированием ионами лития, так и опосредованной регуляцией посредством внутриклеточного фосфорилирования.

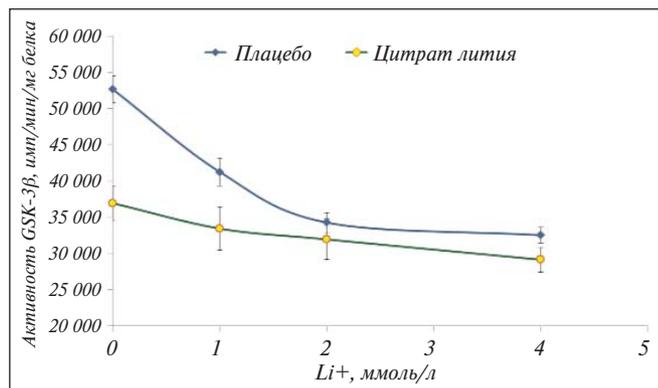


Рис. 1. Активность GSK-3β в гидролизатах мозга крыс, получавших цитрат лития (100 мкг/кг/сут элементарного лития) или плацебо (цитрат натрия)

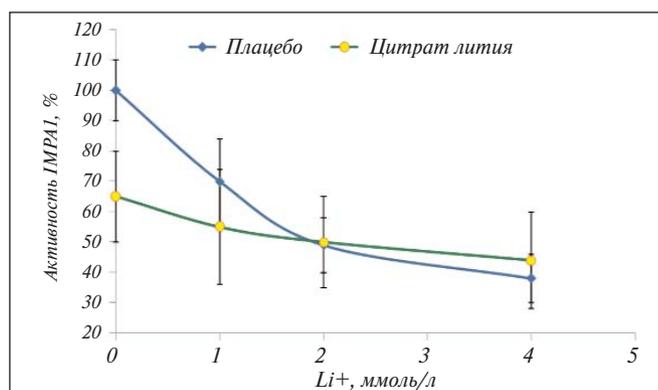


Рис. 2. Активность IMPA1 в гидролизатах мозга крыс, получавших цитрат лития (100 мкг/кг/сут элементарного лития) или плацебо (цитрат натрия)

Ингибирование активности IMPA1 в гидролизатах мозга после курсового приема цитрата лития. В гидролизатах головного мозга в группе плацебо среднюю активность IMPA1 принимали за 100±9%. В гидролизатах мозга в группе цитрата лития активность IMPA1 снизилась до 65±14% (по сравнению с группой плацебо). Как и в случае GSK-3β, зависимость активности IMPA1 *in vitro* от концентрации ионов лития была менее выражена для гидролизатов мозга из группы цитрата лития (рис. 2).

Обсуждение. Существование двух механизмов действия лития (ингибирование GSK-3β и IMPA1), каждый из которых был экспериментально доказан, позволяет предположить, что активность иона лития *in vivo* может быть существенно выше, чем это следует из результатов исследований *in vitro*. Поэтому полученные результаты важно обсудить в контексте протеомов (т. е. совокупности всех белков данного организма) человека и крысы.

Список 47 литий-зависимых белков (включая белки транспорта иона лития) был составлен на основе имеющихся аннотаций геномов, представленным в базах данных NCBI PROTEIN, EMBL, UNIPROT и HPM. Аннотации белков анализировали методом функционального связывания — одной из информационных технологий современной биоинформатики [1–3].

По данным анализа, из 50 057 известных белков протеома человека было выделено 20 180 аннотированных белков, для которых установлены хотя бы основные биологические роли. Из 20 180 белков 47 были так или иначе связаны с осуществлением биологических ролей лития. Условно эти белки названы «литий-зависимыми». Данные белки также представлены в протеоме крысы, причем аминокислотные последовательности литий-зависимых белков протеома крысы характеризовались высокой степенью идентичности соответствующим белкам протеома человека (85±12%).

Анализ показал, что литий-зависимые белки протеомов человека и крысы могут быть разделены на четыре группы: 1) белки, связанные с Wnt/катенин- и другими сигнальными каскадами, регулируемые посредством GSK-3β; 2) белки, связанные с внутриклеточной передачей сигнала посредством фосфоинозитидов; 3) белки, связанные с модуляцией метаболизма нейротрансмиттеров и активности рецепторов нейротрансмиттеров; 3) белки, действующие посредством других механизмов. Анализ протеомов крысы и человека подтвердил, что ингибирование GSK-3β [6–14] и IMPA1 [15–19] — одна из основных фармакологических мишеней действия лития в ЦНС.

Литий-зависимые белки, связанные сигнальными каскадами, регулируемые GSK-3β. Ингибирование ионами лития киназы GSK-3β (ген *GSK3β*) является одним из основных механизмов осуществления фармакологических эффектов препаратов лития. GSK-3β фосфорилирует более 40 белков, среди которых бета-катенин, аксины (модулируют взаимодействия бета-катенина [6]), сигнальные белки MAP1B, MAP2, CREB, фактор ответа на гипоксию, тау-белок, субстрат рецептора инсулина, основной белок миелина, фактор роста нервов, рецептор провоспалительного фактора транскрипции NF-κB (p65 и p105), сигнальный белок Notch [7].

Основной таргетный белок воздействия ионов лития — GSK-3β — представляет собой серин/треониновую киназу, которая распознает и фосфорилирует серины в аминокислотных последовательностях типа [S/T]XXXS(P) таргетных белков [8] (X — произвольный аминокислотный остаток). Среди литий-зависимых белков, обсуждаемых в настоящей работе, соответствующей последовательностью для бета-катенина является DSGIHSGATTTAPS, для белка C/EBPα — TPPTPVSP, для белка C-Jun — EEPQTVPEMPGETP-PLSPIDMESQER, для фактора CREB — KRREILSRPSYR, для фактора трансляции eIF-2B — DSEELDSRAGSPQLD-DIKVF, для тау-белка — TPPKSPSAK, SPVVGDTSPR и др.

Фермент GSK-3β ингибируется непосредственно ионами лития [8], при этом наблюдается снижение экспрессии провоспалительного фактора транскрипции NF-κB и фермента биосинтеза провоспалительных простагландинов (ПГ) циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) в ЦНС [9] и др. Белки, активность которых изменяется при ингибировании литием фермента GSK-3β, представлены в таблице.

GSK-3β — **негативный регулятор каскада Wnt**, который необходим для роста аксонов. В процессе внутриклеточной передачи сигнала по каскаду Wnt фермент GSK-3β образует комплекс с бета-катенином (ген *CTNBN1*), что приводит к деградации бета-катенина посредством убиквитин-протеасомного механизма. Ингибирование GSK-3β литием, следовательно, способствует активации нейротрофического каскада Wnt.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Литий-зависимые белки протеомов человека и крысы, регулируемые посредством киназы GSK3B и модулирующие уровни инозитолфосфатов

Ген человека	Ген крысы	Белок	Функция белка/гена	Роли иона лития
Белки, регулируемые посредством GSK-3β				
<i>GSK-3B</i>	<i>Gsk-3B</i>	Киназа GSK3b	Контроль нейротрофического каскада Wnt и гомеостаза глюкозы	Ингибирование фермента
<i>MAPT</i>	<i>Mtapt</i>	Тау-белок	Стабилизация микротрубочек	Повышение активности тау-белка
<i>FABP4</i>	<i>Fabp4</i>	Транспортный белок жирных кислот	Липогенез, гомеостаз холестерина	Снижение экспрессии FABP4
<i>CDH1</i>	<i>Cdh1</i>	Е-кадгерин	Стабилизация бета-катенина в пути Wnt	Повышение экспрессии CDH1
<i>COX2</i>	<i>Ptgs2</i>	ПГ G/H-синтаза 2	Продукция провоспалительных ПГ	Снижение экспрессии провоспалительного NF-κB и уровня ЦОГ2 в ЦНС
<i>CEBPA</i>	<i>Cebpa</i>	ССААТ/энхансер-связывающий белок альфа	Выживание нейронов, экспрессия нейротрофических факторов, глюко-неогенез	Увеличение продолжительности жизни белка CEBPA посредством ингибирования протеасом
<i>NFATC4</i>	<i>Nfatc4</i>	Ядерный фактор активированных Т-клеток 4	Индукция ИЛ2, 4, апоптоз сенсорных нейронов	Увеличение транслокации NFATC4 в ядро, что приводит к повышению уровня проапоптотического FasL
<i>FAS</i>	<i>Tnfrsf6</i>	Апоптоз-опосредующий антиген FAS	Рецептор проапоптотического FAS-лиганда	Активация рецептора Fas
<i>NR1D1</i>	<i>Nr1d1</i>	Внутриядерный рецептор ID1	Литий-чувствительный компонент циркадных часов, липогенез, глюконеогенез	Ускорение деградации NR1D1 на протеосомах и активация гена <i>BMAL1</i> циркадных часов
<i>ID2</i>	<i>Id-2</i>	Ингибитор ID2 ДНК-связывающих белков	Поддержание циркадного ритма, регулирование дифференциации нейронов	Повышение экспрессии при активации каскада Wnt
<i>EIF2B5</i>	<i>Eif2be</i>	Фактор инициации трансляции eIF-2B эпсилон	Дифференциация астроцитов, миелинизация	Ингибирование GSK3B активирует белок eIF-2B
<i>ASCL1</i>	<i>Ash1</i>	Сигнальный белок ASCL1	Развитие различных типов нейронов в ЦНС, ингибирование апоптоза	Активация
<i>MYOG</i>	<i>Myog</i>	Миогенин	Дифференциация миоцитов, адаптация мышц	Повышение уровня миогенина, индуцирование дифференциации посредством стабилизации бета-катенина
Белки, участвующие во внутриклеточной передаче сигнала посредством фосфоинозитидов				
<i>IMPA1</i>	<i>Impa1</i>	IMPA1	Обеспечение клетки инозитолом для синтеза фосфатидинозитолов	Белок содержит литий-связывающий сайт, ионы лития ингибируют фермент
<i>IMPA2</i>	<i>Impa2</i>	IMPA2	Дефосфорилирование инозитолфосфатов до мио-инозитола	Модуляция активности промотора IMPA2, ингибирование фермента
<i>IMPAD1</i>	<i>Impa3</i>	IMPA3	Дефосфорилирование инозитолфосфатов до мио-инозитола	Ингибирование
<i>INPP1</i>	<i>Inpp1</i>	Инозитол-полифосфат-1-фосфатаза	Дефосфорилирование 1D-мио-инозитол-1,4-бисфосфата до мио-инозитол-4-фосфата	Ингибирование
<i>PTK2B</i>	<i>Ryk2</i>	Тирозинкиназа 2β	Регуляция NMDA- рецепторов, активация PI3K, каскадов AKT1, ERK1, ERK2	Подавление фосфорилирования остатка тирозина 402, инактивация NMDA- рецептора

Примечание. ПГ – простагландин; ИЛ – интерлейкин.

Фосфорилирование GSK-3β также влияет на активность сигнального белка Notch, участвующего в дифференциации нейронов. Ингибирование GSK-3β сокращало время

жизни сигнального белка Notch1 [10], повышало активность транскрипционного фактора HES-1, регулирующего деление и дифференцировку клеток [11]. Таким образом,

ингибирование GSK-3 β ионами лития ускоряет дифференциацию нейрональных клеток-предшественников [12], что важно для восстановления поврежденных нервных путей.

Литий стимулирует дифференциацию астроцитов и синтез миелина. Фосфорилирование GSK-3 β ингибирует белок eIF-2B, который является фактором инициации трансляции в процессе дифференциации астроцитов и миелинизации нейронов [13]. Дефекты гена *EIF2B5* приводят к лейкодистрофии, а ингибирование литием GSK-3 β , наоборот, повышает активность белка eIF-2B. Ион лития, ингибируя GSK-3 β , также увеличивает продолжительность жизни белка СЕВРА (ССААТ/энхансер-связывающий белок альфа), который поддерживает выживание нейронов, обучение, память, экспрессию нейротрофических факторов [14] и значительно увеличивает способность тау-белка связывать и стабилизировать микротрубочки за счет устранения его гиперфосфорилирования [8]. Как известно, низкостабильный тау-белок является основным компонентом амилоидных бляшек при болезни Альцгеймера, а гиперфосфорилирование тау-белка считается одним из механизмов патогенеза нейродегенеративной патологии.

Селективное ингибирование фермента GSK-3 β ионами лития. Ионы лития ингибируют GSK-3 β посредством конкурентного вытеснения иона магния [20], причем данный эффект характерен только для ионов лития и не наблюдается для ионов других щелочных металлов (натрия, калия, цезия, рубидия). По многим физико-химическим свойствам ионы лития гораздо ближе к ионам магния (группа IIA периодической системы элементов Д.И. Менделеева), чем к ионам других щелочных металлов (группа IA). В частности, ионы лития и магния являются неполяризуемыми «твердыми» катионами с высокой плотностью заряда и сильным сродством к кислородсодержащим лигандам. Оба иона характеризуются близкими ионными радиусами: $r(\text{Li}^+) = 0,59 \text{ \AA}$ и $r(\text{Mg}^{2+}) = 0,57 \text{ \AA}$ для координационного числа 4, $r(\text{Li}^+) = 0,76 \text{ \AA}$ и $r(\text{Mg}^{2+}) = 0,72 \text{ \AA}$ для координационного числа 6 [21].

Проведен систематический анализ координационной химии ионов лития и магния в активном центре GSK-3 β с помощью вычисления энергии процесса вытеснения иона магния ионом лития по методу Пуассона [22]. Результаты анализа показали, что конкуренция между катионами магния и лития зависит от суммарного заряда комплекса белок – катион, числа катионов металлов и наличия определенной конфигурации отрицательно заряженных групп в активном центре фермента. Уникальные конфигурации активных центров ферментов GSK-3 β и IMPA1 гарантируют, что ион лития будет ингибировать именно эти, а не другие магниезависимые ферменты [22].

Активный центр фермента GSK-3 β включает ион магния-связывающий сайт, образованный аспаратом (D200) и аспарагином (N186), нумерация по файлу PDB 1j1c; аспарат D200 может дополнительно связывать второй ион магния (PDB 1рух). Как показали результаты моделирования энергетики активного центра GSK-3 β , если активный центр GSK-3 β связывает два иона магния, замена одного из ионов магния ионом лития становится энергетически выгодной (т. е. $\Delta G < 0$, $\Delta G = -20,6 \dots -4,8$ ккал/моль) [22]. Наоборот, если только один ион магния связан с активным центром фермента, то замена этого иона магния на ион лития энергетически невыгодна (т. е. $\Delta G > 0$, $\Delta G = -0,5 \dots +103,7$ ккал/моль).

Следует заметить, что ион лития может ингибировать GSK-3 β и косвенно – за счет увеличения фосфорилирования аминокислоты Ser-9 в GSK-3 β посредством протеинкиназы B (PKB). Фосфорилирование Ser-9 в GSK-3 β инактивирует данный фермент [23]. Например, в эксперименте мыши подвергались глобальной ишемии путем двусторонней окклюзии общей сонной артерии, затем животным вводили 2 ммоль/кг LiCl либо плацебо (0,9% NaCl) в/б. По сравнению с группой плацебо у животных, обработанных LiCl, установлен более высокий уровень Ser9-фосфорилированной формы GSK-3 β (что соответствует инаktivации GSK-3 β) и одновременно более высокий уровень Ser473-фосфорилированной формы PKB [24]. Точный молекулярный механизм подобного увеличения фосфорилирования Ser-9 GSK-3 β ионами лития не определен.

Литий-зависимые белки, связанные с внутриклеточной передачей сигнала посредством фосфоинозитидов. Регуляция ионом лития ряда ферментов метаболизма инозитолфосфатов представляет собой второй из наиболее исследованных молекулярных механизмов осуществления фармакологических эффектов лития. Инозитолфосфаты – важные сигнальные молекулы, опосредующие передачу сигнала от различных нейрональных рецепторов (ацетилхолиновых, дофаминовых и др.) внутрь клетки.

Фермент инозитол монофосфатаза-1 (ген *IMPA1*) обеспечивает нейроны инозитолом для синтеза фосфатидилинозитолов и является одной из основных фармакологических мишеней действия лития в ЦНС. Белок содержит литий-связывающий сайт и непосредственно ингибируется ионами лития [15]. Ингибируя IMPA1, литий вызывает накопление мио-инозитола в форме Ins(1)P, что тормозит синтез всех фосфоинозитидов, их уровень снижается, и, соответственно, модулируется отклик нейронов на стимулирование различных рецепторов [17, 18]. В частности, инозитол-дефицитная пища усиливает холинергическое действие лития в эксперименте [18]. Молекулярные эффекты лития частично имитируются у животных с делецией гена инозитол-монофосфатазы (*IMPA1*) [19].

Селективное ингибирование фермента IMPA1 ионами лития. Прямое ингибирование фермента IMPA1 ионами лития является хорошо доказанным. Исследования IMPA1 с использованием мутагенеза, кинетики и флуоресценции [25, 26] свидетельствуют о том, что ион лития непосредственно взаимодействует с одним из атомов кислорода фосфатной группы субстрата фермента, что приводит к вытеснению одного из трех ионов магния активного центра. Активный центр фермента IMPA1 содержит три магниезвязывающих сайта: сайт I с высоким сродством к магнию (Glu-70, Asp-90, Ile-92) и сайты II (Asp-90, Asp-93, Asp-220) и III (Glu-70, Lys-36, Asp-41) с низким сродством к магнию

Связывание иона лития в активном центре IMPA1 было изучено с использованием метода твердотельного ядерного магнитного резонанса с изотопной меткой лития (^7Li). Эти экспериментальные данные хорошо согласуются со связыванием иона лития сайтами I или II, но не сайтом III. Биохимические данные демонстрируют намного более сильное сродство сайта I к иону магния, что подтверждает наименьшую вероятность связывания с этим сайтом иона лития. Соответственно, ион лития с наибольшей вероятностью связывается именно с сайтом II (Asp-90, Asp-93, Asp-220).

Данные результаты также согласуются и с упоминаемыми ранее результатами моделирования активных центров ферментов GSK-3 β и IMPA1 и расчетов энергий замены ионов магния на ионы лития [22]. В частности, эти два фермента, являющиеся основными целевыми белками для лития, характеризуются активными центрами с высокой плотностью положительного заряда, достаточно крупными лигандами (пептиды, инозитолфосфаты) и высокой доступностью молекул воды к ионам магния в активных центрах этих двух ферментов. В других магниевых-зависимых ферментах в активном центре присутствует, как правило, только один ион магния. При этом доступность молекул воды к иону магния у многих ферментов близка к нулю, т. е. ион магния находится достаточно глубоко в структуре фермента. В результате вытеснение литием ионов магния из активных центров этих ферментов становится энергетически невыгодным [22]. Таким образом, в контексте протеома человека процессы ингибирования GSK-3 β и IMPA1, по всей видимости, представляют собой достаточно специфичные механизмы осуществления фармакологических эффектов цитрата лития.

Заключение. Экспериментальные исследования позволили подтвердить, что курсовой прием цитрата лития способствует ингибированию GSK3 β и IMPA1 в гидролизатах головного мозга крыс, у которых была воспроизведена модель глобальной ишемии. С использованием современных методов биоинформатики выделены и описаны литий-зависимые белки протеомов человека и крысы. Результаты указывают на плейотропный эффект ионов лития на протеом. *Во-первых*, ингибируя GSK3 β , литий способствует активации нейротрофических механизмов. *Во-вторых*, ингибируя IMPA1, литий модулирует уровни сигнальных молекул инозитолфосфатов, участвующих в каскадах выживания нейронов. *В-третьих*, ионы лития могут модулировать метаболизм нейротрансмиттеров и степень активации рецепторов нейротрансмиттеров.

Авторы выражают благодарность за поддержку исследования ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет», гос. задание Минобрнауки РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New York: Nova Biomedical Books; 2009.
2. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гришина ТР и др. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия. 2013;(28):4-12. [Gromova OA, Torshin IYu, Grishina TR, et al. A systematic analysis of the molecular physiological effects of myo-Inositol: evidence from molecular biology, experimental and clinical medicine. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;(28):4-12. (In Russ.)].
3. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гришина ТР, Лисица АВ. Перспективы использования препаратов на основе органических солей кальция. Молекулярные механизмы кальция. Лечащий врач. 2013;(4):42-4. [Gromova OA, Torshin IYu, Grishina TR, Lisitsa AV. Prospects of use of preparations based on organic calcium salts. *Molekulyarnye mekhanizmy kal'tsiya. Lechashchii vrach*. 2013;(4):42-4. (In Russ.)].
4. Багметов МН. Церебропротективное действие композиций фенибута и фенотропила и их солей в условиях экспериментальной ишемии головного мозга. Дисс. докт. мед. наук. Волгоград; 2006. [Bagmetov MN. Cerebroprotective effect of the compositions of Phenotropil and phenibut and their salts in experimental cerebral ischemia. Diss. doct. med. sci. Volgograd; 2006.]
5. http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigmaaldrich/docs/Sigma/Bulletin_/2/mak307bul.pdf
6. Jho Eh, Lomvardas S, Costantini F. A GSK3beta phosphorylation site in axin modulates interaction with beta-catenin and Tcf-mediated gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Dec 9;266(1):28-35.
7. Jope RS, Johnson GV. The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3. *Trends Biochem Sci*. 2004 Feb;29(2):95-102.
8. Ali A, Hoefflich KP, Woodgett JR. Glycogen synthase kinase-3: properties, functions, and regulation. *Chem Rev*. 2001 Aug;101(8):2527-40.
9. Zheng J, Liu Z, Li W, et al. Lithium posttreatment confers neuroprotection through glycogen synthase kinase-3beta inhibition in intracerebral hemorrhage rats. *J Neurosurg*. 2016 Oct 14:1-9. [Epub ahead of print].
10. Foltz DR, Santiago MC, Berechid BE, Nye JS. Glycogen synthase kinase-3beta modulates notch signaling and stability. *Curr Biol*. 2002 Jun 25;12(12):1006-11.
11. Espinosa L, Ingles-Esteve J, Aguilera C, Bigas A. Phosphorylation by glycogen synthase kinase-3 beta down-regulates Notch activity, a link for Notch and Wnt pathways. *J Biol Chem*. 2003 Aug 22;278(34):32227-35. Epub 2003 Jun 6.
12. Bolos V, Grego-Bessa J, de la Pompa JL. Notch signaling in development and cancer. *Endocr Rev*. 2007 May;28(3):339-63. Epub 2007 Apr 4.
13. Welsh GI, Proud CG. Glycogen synthase kinase-3 is rapidly inactivated in response to insulin and phosphorylates eukaryotic initiation factor eIF-2B. *Biochem J*. 1993 Sep 15;294 (Pt 3):625-9.
14. Shim M, Smart RC. Lithium stabilizes the CCAAT/enhancer-binding protein alpha (C/EBPalpha) through a glycogen synthase kinase 3 (GSK3)-independent pathway involving direct inhibition of proteasomal activity. *J Biol Chem*. 2003 May 30;278(22):19674-81. Epub 2003 Mar 30.
15. Haimovich A, Eliav U, Goldbourt A. Determination of the lithium binding site in inositol monophosphatase, the putative target for lithium therapy, by magic-angle-spinning solid-state NMR. *J Am Chem Soc*. 2012 Mar 28;134(12):5647-51. doi: 10.1021/ja211794x. Epub 2012 Mar 15.
16. Ackermann KE, Gish BG, Honchar MP, Sherman WR. Evidence that inositol 1-phosphate in brain of lithium-treated rats results mainly from phosphatidylinositol metabolism. *Biochem J*. 1987 Mar 1;242(2):517-24.
17. Sherman WR, Gish BG, Honchar MP, Munsell LY. Effects of lithium on phosphoinositide metabolism in vivo. *Fed Proc*. 1986 Oct;45(11):2639-46.
18. Shtein L, Agam G, Belmaker RH, Bersudsky Y. Inositol-deficient food augments a behavioral effect of long-term lithium treatment mediated by inositol monophosphatase inhibition: an animal model with relevance for bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2015 Apr;35(2):175-7. doi: 10.1097/JCP.0000000000000284.
19. Damri O, Sade Y, Tokar L, et al. Molecular effects of lithium are partially mimicked by inositol-monophosphatase (IMPA)1 knockout mice in a brain region-dependent manner. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Mar;25(3):425-34. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.06.012. Epub 2014 Aug 7.
20. Ryves WJ, Harwood AJ. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 by competition for magnesium. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;280(3):720-725.
21. Shannon RD. Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides. *Acta Cryst*. 1976. A32, 751-67. doi: 10.1107/S0567739476001551
22. Dudev T, Lim C. Competition between Li+ and Mg2+ in metalloproteins. Implications for lithium therapy. *J Am Chem Soc*. 2011 Jun 22;133(24):9506-15. doi: 10.1021/ja201985s. Epub 2011 May 31.
23. McManus EJ, Sakamoto K, Armit LJ, et al. Role that phosphorylation of GSK3 plays in insulin and Wnt signalling defined by knockin analysis. *EMBO J*. 2005 Apr 20;24(8):1571-83. Epub 2005 Mar 24.
24. Fan M, Song C, Wang T, et al. Protective effects of lithium chloride treatment on repeated cerebral ischemia-reperfusion injury in mice. *Neurol Sci*. 2015 Feb;36(2):315-21. doi: 10.1007/s10072-014-1943-x. Epub 2014 Sep 7.
25. Pollack SJ, Atack JR, Knowles MR, et al. Mechanism of inositol monophosphatase, the putative target of lithium therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Jun 21;91(13):5766-70.
26. Greasley PJ, Gore MG. Bovine inositol monophosphatase. Studies on the binding interactions with magnesium, lithium and phosphate ions. *FEBS Lett*. 1993 Sep 27;331(1-2):114-8.

Поступила 20.11.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.

Остроумова О.Д.^{1,2}, Каравашкина Е.А.²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

¹127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1; ²119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Комплексная терапия когнитивных и эмоциональных нарушений у больных артериальной гипертензией

Статья посвящена проблеме когнитивных (КН) и эмоциональных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Подчеркивается важность их коррекции для повышения приверженности лечению. Обсуждаются механизмы действия, клиническая эффективность, результаты исследований стандартизованного экстракта Гинкго билоба (Egb 761®). Приведен клинический случай, иллюстрирующий эффективность и безопасность препарата у пациентки с АГ, КН и эмоциональными нарушениями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; эмоциональные расстройства; когнитивные нарушения; лечение.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Остроумова ОД, Каравашкина ЕА. Комплексная терапия когнитивных и эмоциональных нарушений у больных артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1):84–89.

Combination therapy for cognitive and emotional impairments in patients with arterial hypertension

Ostroumova O.D.^{1,2}, Karavashkina E.A.²

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ²11, Rossolimo St., Moscow 119021

The paper deals with the problem of cognitive and emotional impairments (CI and EI) in patients with arterial hypertension (AH). It stresses the importance of their correction to improve adherence to treatment. The mechanisms of action and clinical efficacy of standardized Ginkgo biloba extract (Egb 761®) and the results of its trials are discussed. The paper describes a clinical case illustrating the efficacy and safety of the drug in a female patient with AH, CI, and EI.

Keywords: arterial hypertension; emotional impairments; cognitive impairments; treatment.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova OD, Karavashkina EA. Combination therapy for cognitive and emotional impairments in patients with arterial hypertension. *Neurologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(1):84–89.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-84-89>

Когнитивные и эмоциональные нарушения при артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения (в том числе инсульт и деменция) являются основными причинами инвалидности и смертности во всем мире, в том числе в Российской Федерации [1–3]. Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [2], в популяционных исследованиях доказана взаимосвязь величины артериального давления (АД) с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции, при этом антигипертензивная терапия может отсрочить их появление.

Исследование почти 6 тыс. больных АГ выявило достоверную отрицательную обратную связь между уровнем систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД и показателями когнитивных функций [4]. В.А. Парфенов и соавт. [5, 6] изучали когнитивные функции у пациентов среднего и пожилого возраста (средний возраст – 58,4±7,8 года), длительно страдающих АГ. Показано, что когнитивные нарушения (КН) встречаются у 73,7% пациентов с АГ, при отсутствии инсульта в анамнезе в большинстве случаев они являются легкими (46,7%), реже – умеренными (26,7%) [7, 8]. В исследовании Ю.А. Старчиной [6] деменция наблюдалась

только у пациентов, перенесших инсульт. Выявлено снижение показателей слухоречевой памяти, концентрации внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов, речевой продукции, пространственной ориентации. Особенно значимым было снижение когнитивных функций по шкалам, оценивающим функции лобных долей головного мозга: усвоение и закрепление программы действия, способность к обобщению и анализу, концептуализации, количество perseverаций и хаотичных ответов. КН затрагивали все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени – нейродинамические показатели когнитивных функций (речевая активность, способность концентрации внимания, скорость психомоторных процессов) [5]. При этом прослеживалась достоверная корреляция между выраженностью КН и уровнем САД, а также возрастом пациентов [5, 6].

Наличие и выраженность КН у пациентов с АГ тесно связаны с эмоциональными расстройствами [6–8]. Так, по данным Ю.А. Старчиной и соавт. [9, 10], в группе пациентов с АГ диагностирован достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень депрессии (12,6±6,5 балла по шкале депрессии Бека) и личностной тревожности (49±11,6 балла по шкале Спилберга) по сравнению с группой контроля (8,8±5 и

43±7,9 балла соответственно). Эмоциональные расстройства были выявлены у 62% пациентов с АГ, их выраженность не зависела от степени АГ, эти расстройства характеризовались наличием легкой депрессии и умеренно выраженной конституциональной и ситуационной тревожности. Только депрессивные расстройства отмечались лишь у 3,3% пациентов, преимущественно тревожные — у 15%, комбинированные тревожно-депрессивные — у 43,3%, т. е. в большинстве случаев. При этом жалобы на снижение памяти, которые предъявляли 76,7% пациентов, ассоциировались с более высоким уровнем депрессии и конституциональной тревожности: уровень депрессии по шкале Бека — 13,8±5,4 балла против 8,6±8,3 балла ($p<0,05$), конституциональной тревожности по шкале Спилбергера — 50,6±11 баллов против 44,3±12 баллов ($p<0,05$) по сравнению с пациентами без таких жалоб. Эмоциональные расстройства оказывали влияние на когнитивные функции: обнаружена корреляция между показателями депрессии по шкале Бека и тревожности по шкале Спилбергера и показателями краткой шкалы оценки психического статуса — КШОПС ($r=-0,3$; $p<0,05$), теста на запоминание 10 слов ($r=0,3$; $p<0,05$), бостонского теста называния ($r=0,4$; $p<0,05$), пробы Шульце ($r=0,3$; $p<0,05$). В то же время пациенты с выраженными эмоциональными расстройствами чаще предъявляли жалобы на снижение памяти (57,8%) по сравнению с больными с умеренно выраженными эмоциональными нарушениями (42,2%) [9, 10].

Невротические расстройства, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства (по МКБ-10 F40-48) в виде повышенной тревожности или снижения фона настроения являются самой частой причиной субъективных жалоб на снижение памяти [7, 8, 11]. Особенно велика вероятность легких депрессивных и субдепрессивных (дистимия) нарушений при наличии жалоб на снижение памяти у лиц молодого или среднего возраста [7, 8]. Следовательно, выявление и коррекция эмоциональных расстройств у больных с АГ будут способствовать улучшению качества жизни и повышению приверженности лечению.

Эффективными средствами терапии эмоциональных расстройств и КН, обусловленных эмоциональными расстройствами, являются психотропные препараты, особенно антидепрессанты [7]. Однако наличие ряда побочных эффектов и нежелание пациентов принимать препараты этого класса приводят к их редкому использованию. Поэтому крайне важным представляется поиск лекарственных средств других классов, эффективных при КН и эмоциональных расстройствах у больных АГ. Среди таких препаратов — стандартизованный экстракт Гинкго билоба (Egb 761®, танакан). Действующими веществами препарата являются флавоноидные гликозиды и терпеновые лактоны. Он оказывает положительное воздействие на КН различного генеза благодаря нескольким важным механизмам: вазорегуляторному влиянию на артерии, вены и капилляры; наличию в его составе флавоноидных гликозидов, которые ингибируют фермент фосфодиэстеразу, что приводит к расслаблению гладкомышечных волокон в стенках артериол и увеличению кровотока в микроциркуляторном русле [7, 12]. Под влиянием гинкголидов, входящих в состав Egb 761®, происходит улучшение реологических свойств крови [13]. Кроме того, повышается утилизация клетками кислорода и глюкозы, восстанавливается аэробный гликолиз, накапливаются АТФ и гликоген [7].

Наиболее важным механизмом действия Egb 761® в отношении психических нарушений и возможности коррекции КН, обусловленных эмоциональными факторами, является его влияние на нейромедиаторные процессы. В эксперименте было показано, что Egb 761® усиливает высвобождение из пресинаптических терминалей и обратный захват нейромедиаторов, что способствует нормализации психического состояния. Кроме того, препарат повышает чувствительность пресинаптических рецепторов к ацетилхолину в ЦНС [7, 14–16].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что Egb 761® благоприятно влияет не только на КН [17, 18], но и на настроение [19]. Обнаружено, что он оказывает антистрессорное, а также мягкое анксиолитическое и антидепрессивное действие [19–21]. На фоне лечения Egb 761® отмечено улучшение внимания, краткосрочной зрительной памяти, а также ряда операционных характеристик, особенно у больных с гипореактивностью и депрессией [22–26].

Результаты исследований [5, 9, 27] показывают, что включение Egb 761® в комбинированную терапию у пациентов с АГ позволяет существенно улучшить самочувствие. При нейропсихологическом исследовании установлено, что у пациентов с АГ на фоне приема Egb 761® по 120 мг/сут в течение 2 мес наблюдалось достоверное улучшение когнитивных функций [5, 9]. При этом у большинства больных уменьшились эмоциональные расстройства (показатели депрессии по шкале Бека и личностной тревожности по шкале Спилбергера) [5].

В другое открытое пострегистрационное наблюдательное исследование было включено 54 пациента 18–45 лет (средний возраст — 32,8±7,5 года), преимущественно женщины (63%), с легкими КН на фоне эмоциональных нарушений [28]. Egb 761® назначали в суточной дозе 120 мг (по 40 мг 3 раза в день) в течение 3 мес [28]. Такая терапия способствовала улучшению состояния больных, оцененного по опроснику САН (самочувствие, активность, настроение): среднее значение опросника достоверно увеличилось с 3,86±0,91 до 4,84±0,71 балла. Анализ полученных результатов продемонстрировал улучшение показателей всех трех шкал опросника САН на фоне терапии Egb 761®. Важно подчеркнуть, что среднее значение шкалы «настроение» возросло с 4,25±1,10 до 5,14±0,64 балла после завершения исследования, улучшение на ≥1 баллов зарегистрировано у 37% больных, при этом у подавляющего большинства пациентов самооценка настроения в конце исследования была в пределах нормальных значений. Лечение Egb 761® также способствовало заметному улучшению краткосрочной вербальной памяти и внимания [28].

Клинический опыт применения Egb 761®

Мы наблюдали 33 больных (15 женщин, 18 мужчин) в возрасте от 41 года до 64 лет (средний возраст — 52,9±5,7 года) с гипертонической болезнью II стадии (средняя длительность заболевания — 4,2±2,4 года), не менее 3 мес находившихся на стабильной фиксированной антигипертензивной терапии; на фоне терапии у пациентов имелось стойкое АД <140/90 мм рт. ст., но в то же время отмечались КН. В качестве антигипертензивной терапии назначали один раз в сутки утром фиксированную комбинацию либо метопролола сукцината/фелодипина (15, или 45,5% пациентов), либо валсартана/амлодипина (18, или 54,5%). К терапии был добавлен

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Egb 761* в дозе 80 мг 3 раза в сутки в течение 12 нед. На протяжении всех 12 нед дозу и схему назначения предшествующей антигипертензивной терапии не меняли, и пациенты не принимали каких-либо других лекарственных средств.

Основными критериями исключения из исследования были: деменция; АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. до назначения антигипертензивной терапии; клинически значимое заболевание сердца, печени, почек, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы (включая сахарный диабет), иммунологическое заболевание, психическое заболевание или расстройство, неврологическое заболевание (в том числе инсульт или транзиторная ишемическая атака любой давности); злоупотребление лекарственными средствами и/или алкоголем; непереносимость лактозы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; индивидуальная непереносимость компонентов исследуемых препаратов; одновременный прием препаратов, которые могут повлиять на изучаемые параметры в течение 12 нед до включения в исследование, на момент включения и до окончания исследования; беременность, лактация.

Для оценки эмоциональных расстройств у наших пациентов до и после лечения Egb 761* использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) [29]. Перед назначением Egb 761* средний балл по шкале «тревога» составил $12,3 \pm 3,2$, по шкале «депрессия» — $10,8 \pm 2,4$. По шкале «тревога» 63,6% больных имели ≥ 11 баллов, 33,3% — 8–10 баллов и только 1 (3,1%) пациент — < 8 баллов. По шкале «депрессия» ≥ 11 баллов зарегистрировано у 51,5% пациентов, 8–10 баллов — у 30,3%, ≤ 7 — у 18,2%. Через 12 нед лечения результаты опросника HADS были оценены у 31 пациента, 2 больных исключены из исследования. Отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение среднего балла по обоим шкалам: по шкале «тревога» до $9,8 \pm 2,6$ балла, по шкале «депрессия» до $8,7 \pm 1,8$ балла. При этом из 21 пациента, у которого исходно по шкале «тревога» было ≥ 11 баллов, у 90,5% отмечена положительная динамика, причем у 11 из них количество баллов стало соответствовать субклинически выраженной тревоге (8–10 баллов), а у 3 — даже отсутствию тревоги (≤ 7 баллов). По шкале «депрессия» из 17 больных с исходной оценкой ≥ 11 баллов положительная динамика выявлена у 94,1% случаев, у 8 из них количество баллов стало соответствовать субклинически выраженной депрессии (8–10 баллов), а у 2 — отсутствию депрессии (≤ 7 баллов).

Клиническое наблюдение

Пациентка Б., 58 лет, домохозяйка, обратилась с жалобами на снижение работоспособности, головную боль при умственной работе, нарушение памяти, внимания, повышенную утомляемость, повышенную эмоциональную лабильность, снижение настроения.

Около 7 лет страдает АГ. Периодически измеряет АД, которое, как правило, находится в пределах 150–160/до 100 мм рт. ст. При таком АД раньше чувствовала себя нормально, поэтому не лечилась. Максимальное АД — 180/120 мм рт. ст. Последний год при САД ≥ 170 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 100 мм рт. ст. принимает каптоприл 25 мг сублингвально. Ухудшение самочувствия отмечается в течение 3–4 последних месяцев, когда появились и стали нарастать указанные жалобы.

Перенесенные заболевания: корь, острая пневмония. Никогда не курила, алкоголем не злоупотребляет, любит мучную пищу. Семейный анамнез: мать пациентки страдала АГ, по-

стоянной формой фибрилляции предсердий, умерла от повторного инсульта в возрасте 76 лет. Отец скончался в 71 год от острого повторного инфаркта миокарда.

Состояние удовлетворительное. Питание избыточное. Индекс массы тела — 27,8 кг/см², окружность талии — 97 см. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Отеков нет. Пульс — 72 в минуту, ритмичный. АД — 166/96 мм рт. ст. Левая граница относительной сердечной тупости расширена: 2 см кнаружи от левой среднеключичной линии в пятом межреберье. Частота дыханий — 20 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отмечаются вязкость мышления, раздражительность, сужение круга интересов, а также снижение интеллекта. Клинические анализы крови и мочи без отклонений от нормы. Биохимический анализ крови: креатинин — 83 мкмоль/л, глюкоза — 5,8 ммоль/л, общий холестерин — 5,79 ммоль/л, триглицериды — 1,47 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (по Фридвальду) — 4,29 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности — 0,83 ммоль/л, калий — 4,5 ммоль/л, мочевиная кислота — 272 мкмоль/л.

Электрокардиография: патологии не выявлено, синусовый ритм 76 ударов в минуту. Эхокардиография: уплотнение стенок аорты, створок митрального клапана; сократительная функция миокарда удовлетворительная, гипертрофия миокарда левого желудочка.

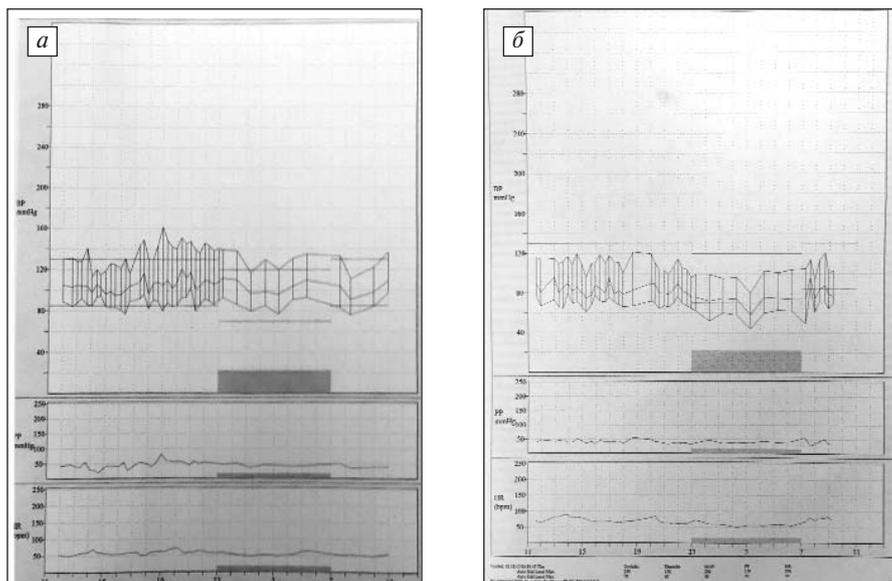
Консультация окулиста — ангиопатия сосудов сетчатки.

Цветное дуплексное сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий: комплекс интима-медиа общих сонных артерий слева — до 1,1 мм, справа — до 1,1 мм, интима уплотнена; плавные С-образные извитости обеих внутренних сонных артерий; с обеих сторон в просвете дистального отдела общей сонной артерии с распространением в область бифуркации, в устье и проксимальном отделе внутренней сонной артерии визуализируются мелкие гипохолерные пристеночные атеросклеротические бляшки, не влияющие на гемодинамику; непрямолинейность хода позвоночных артерий между поперечными отростками шейных позвонков.

В качестве антигипертензивной терапии назначена фиксированная комбинация эксфорж (валсартан 80 мг/амлодипин 5 мг) 1 раз в сутки утром.

Через 2 нед отмечена положительная динамика: головная боль уменьшилась, немного улучшилась работоспособность. АД — 135/85 мм рт. ст. Побочных эффектов нет. Рекомендовано продолжить терапию эксфоржем в прежней дозе. Через 14 нед положительные изменения стали более выраженными: головная боль практически не беспокоила, несколько улучшились оперативная память, внимание, работоспособность. Однако сохранялись эмоциональная лабильность, пониженное настроение. АД по дневникам самоизмерения — 133/82 мм рт. ст. (норма $< 135/85$ мм рт. ст.); АД на приеме — 136/84 мм рт. ст. Побочных эффектов нет.

Суточное мониторирование АД (СМАД; см. рисунок, а). Среднесуточное АД: САД — 130 мм рт. ст., ДАД — 80 мм рт. ст., вариабельность САД — 16,1 мм рт. ст., ДАД — 11,1 мм рт. ст. Среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС) — 77 в минуту. Среднедневное АД: САД — 131 мм рт. ст., ДАД — 82 мм рт. ст., вариабельность САД — 15,2 мм рт. ст., ДАД — 10,6 мм рт. ст. Средне ночное АД: САД — 127 мм рт. ст., ДАД — 76 мм рт. ст., вариабельность САД — 10,4 мм рт. ст., ДАД — 9,0 мм рт. ст. Степень ночного снижения: САД — 3,1%, ДАД —



СМАД у пациентки Б., 58 лет, до (а) и после (б) лечения Egb 761®

7,4%. Тип суточного профиля АД — non-dipper. Заключение: отмечаются повышение САД и ДАД в ночные часы, увеличение variability САД и ДАД в дневные и ночные часы, недостаточная степень снижения САД и ДАД в ночное время.

КШОПС — 28 баллов (дважды ошиблась в серийном счете). Имеются трудности в пробах на обобщение: в ответ на вопрос, что общего между часами и линейкой, уверенно сказала «штрихи». Проба на литеральные ассоциации — 12 слов, проба на категориальные ассоциации — 16 животных. Рисование пересекающихся пятиугольников, кубика, часов — без патологии. Наибольшие трудности испытывает в тесте связи цифр и букв (trail making test, part B), который выполняет за 188 с (норма для соответствующего возраста и уровня образования — не более 106 с). Выполнение теста связи цифр (trail making test, part A) не нарушено.

По шкале HADS отмечены лабильность и сниженное настроение; шкала «тревога» — 14 баллов, шкала «депрессия» — 12 баллов.

Учитывая результаты нейропсихологического обследования, тестирования по шкале HADS, изменения суточного профиля АД, было решено добавить к лечению танакан 80 мг 3 раза в день в течение 3 мес. Антигипертензивная терапия оставлена без изменений.

Через 3 мес жалоб нет, отмечает существенное улучшение оперативной памяти, концентрации внимания, настроения. Побочные эффекты на лекарственные препараты отсутствуют. АД по дневникам самостоятельного измерения — 130/73 мм рт. ст., АД на приеме — 128/72 мм рт. ст. При СМАД (см. рисунок, б) среднесуточное АД составило: САД — 123 мм рт. ст., ДАД — 69 мм рт. ст., variability САД — 10,8 мм рт. ст., ДАД — 8,2 мм рт. ст. Среднесуточная ЧСС — 76 в минуту. Среднедневное АД: САД — 130 мм рт. ст., ДАД — 74 мм рт. ст., variability САД — 10,9 мм рт. ст., ДАД — 7,9 мм рт. ст. Средне ночное АД: САД — 107 мм рт. ст., ДАД — 58 мм рт. ст., variability САД — 4,7 мм рт. ст., ДАД — 3,3 мм рт. ст. Степень ночного снижения: САД — 17,7%, ДАД — 19,7%. Тип суточного профиля АД — dipper. Заключение: среднее САД и ДАД за сутки, в дневные и ночные часы — в пределах целевых значений. По сравнению с исходными данными

отмечается снижение variability САД и ДАД в дневные и ночные часы. Нарушений циркадного ритма АД нет.

КШОПС — 30 баллов (норма). Называет 13 слов на букву «с» (норма), 16 животных (норма). Тест связи цифр и букв (trail making test, part B) — 102 с (норма). Заключение: улучшение когнитивных функций; показатели нейропсихологических тестов — в пределах возрастной нормы. HADS: шкала «тревога» — 9 баллов, шкала «депрессия» — 7 баллов.

Обсуждение. Назначенная антигипертензивная терапия привела к нормализации «офисного» АД уже через 2 нед, однако практически все жалобы (кроме головной боли) сохранились, интенсивность их не изменилась через 3 мес лечения. Выполненное через 3 мес антигипертензивной терапии СМАД выявило повышение уровня САД и ДАД

в ночные часы, повышенную variability САД и ДАД в дневные и ночные часы, а также недостаточную степень снижения САД и ДАД в ночное время. Нейропсихологическое тестирование позволило обнаружить КН, а тестирование по шкале HADS — наличие тревоги и депрессии. Лечение Egb 761® через 3 мес привело к практическому исчезновению КН (как субъективных, так и по данным нейропсихологического тестирования), а также существенному уменьшению выраженности тревоги и депрессии. Особый интерес представляет динамика АД по данным СМАД, поскольку антигипертензивную терапию не изменяли. На фоне лечения Egb 761® выявлена существенная положительная динамика: нормализовалось АД в ночное время, уменьшилась variability АД в дневные и ночные часы, нормализовался суточный профиль АД. Все эти изменения имеют значительное влияние на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Вариability АД — колебания АД, превышающие физиологические [30]. Различают несколько видов variability АД, в том числе суточную variability АД, — избыточные колебания АД в течение суток (отдельно в дневные и ночные часы или, правильнее, в периоды сна и бодрствования) по данным СМАД [30]. В ряде крупных исследований указано на значение повышенной variability АД в дневные и ночные часы для риска развития инсульта при АГ [31–34]. Обнаружено, что variability среднедневного САД и ДАД, средненочного САД является независимым предиктором развития цереброваскулярных событий [31]. Большое значение variability САД по данным СМАД как предиктора цереброваскулярных событий выявлено и в исследовании ASCOT (the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [32].

Очень важным представляется снижение уровня средненочного АД на фоне лечения Egb 761®. В специальном субанализе исследования ASCOT (ASCOT ABPM substudy) отмечено, что лучшие показатели выживаемости и снижения риска развития инсульта у пациентов, получавших комбинацию амлодипин/периндоприл, были связаны

с более эффективным контролем ночного АД при ее применении [35]. Также в этом субанализе обнаружено, что подъем средненочного САД на 14 мм рт. ст. увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений на 26%, средненочное САД ≥ 122 мм рт. ст., даже при нормальных значения АД при рутинном измерении, является самостоятельным прогностически неблагоприятным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсульта [35]. Более существенное значение ночного АД по сравнению с его средненочным уровнем как фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений продемонстрировано также в Dublin Outcome Study [36], в котором участвовали 5292 больных АГ. Согласно полученным результатам, повышенное ночное АД было самостоятельным прогностически неблагоприятным фактором риска независимо от исходных характеристик пациентов, уровня АД по данным рутинного измерения и уровня средненочного АД по данным СМАД [36].

Степень ночного снижения АД представляет собой соотношение между средненочным и средненочным АД (в норме во время сна АД снижается) [3]. Различают следующие типы циркадного ритма АД [37]: *over-dipper* (снижение $>20\%$), *dipper* (снижение 10–20%), *non-dipper* (снижение $<10\%$), *night-peaker* (АД ночью выше, чем днем). Доказано, что у пациентов с недостаточным снижением ночного АД выше частота сердечно-сосудистых событий, в том числе инсульта [38, 39]. Так, в крупный метаанализ, проведенный по Международной базе данных СМАД (IDACO – International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes), вошло 11 проспективных популяционных исследований (7458 участников, средний возраст – 56,8 года) [38]. По результатам этого метаанализа степень ночного снижения САД коррелировала с риском общей, не сердечно-сосудистой и сердечно-сосудистой смертности (соответственно отношение рисков – 1,12; 1,14; 1,10; $p < 0,001$; $p < 0,01$; $p < 0,05$). Также было продемонстрировано, что уровень АД в ночные часы, а также соотношение САДночь/САДдень являются более значимыми по сравнению с уровнем АД в дневные часы предикторами общей, сердечно-сосудистой и не сердечно-сосудистой смертности независимо от получаемой антигипертензивной терапии [38]. Т. Ohkubo и соавт. [40] выявили, что уменьшение ночного снижения АД на 5% повышает риск сердечно-сосудистых событий, смерти на 20%. У больных, имеющих *non-dipper*-тип суточного профиля АД, выше распространенность эпизодов ишемии миокарда [41], утолщения комплекса «интима-медиа» [42], КН [43] и др.

Среди факторов риска недостаточного снижения АД в ночное время особое значение имеют пожилой и старческий возраст, ожирение и метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, диабетическая невропатия, синдром ночного апноэ [3, 37]. Кроме того, к возможным причинам отсутствия ночного снижения АД относят расстройства сна и вегетативную дисфункцию [3]. Эти состояния могут приводить к нарушениям циркадного ритма АД за счет общих патофизиологических механизмов: повышения тонуса симпатической нервной системы, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункции эндотелия, системного воспаления [37]. Распространенность *non-dipper*- и *night-peaker*-типов циркадного ритма АД у больных с АГ велика и в среднем составляет 50% [37].

С учетом факторов риска недостаточного снижения АД представляется актуальной нормализация ночного сна, в том числе при тревожных расстройствах. На наш взгляд, снижение ночного АД и нормализация суточного профиля АД, наблюдаемые на фоне лечения Egb 761[®], обусловлены наличием у этого препарата положительного влияния на эмоциональный статус, что подробно рассматривалось выше. Специальных исследований влияния Egb 761[®] на коррекцию инсомнии не проводилось, однако в работе Е.Г. Филатовой и М.В. Наприенко [7] терапия Egb 761[®] в течение 3 мес приводила к улучшению качества ночного сна, согласно анкете клинической оценки качества ночного сна. Качество ночного сна в среднем в группе до лечения было снижено (< 20 баллов), на фоне терапии у 27 из 30 пациентов отмечена нормализация сна с полным его восстановлением к 3-му месяцу.

Таким образом, назначение Egb 761[®] пациентам с АГ обеспечивает улучшение когнитивных функций, нормализацию эмоционального состояния, улучшение ночного сна и снижение выраженности вегетативных нарушений, что в итоге способствует дополнительному снижению АД, особенно в ночное время, вариабельности АД и нормализации суточного профиля АД. Включение Egb 761[®] в комплексную терапию у пациентов с АГ, имеющих неврологические расстройства, будет способствовать улучшению качества жизни, приверженности лечению и уменьшению риска цереbroваскулярных и коронарных осложнений.

Таким образом, назначение Egb 761[®] пациентам с АГ обеспечивает улучшение когнитивных функций, нормализацию эмоционального состояния, улучшение ночного сна и снижение выраженности вегетативных нарушений, что в итоге способствует дополнительному снижению АД, особенно в ночное время, вариабельности АД и нормализации суточного профиля АД. Включение Egb 761[®] в комплексную терапию у пациентов с АГ, имеющих неврологические расстройства, будет способствовать улучшению качества жизни, приверженности лечению и уменьшению риска цереbroваскулярных и коронарных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet. Reviewed June 2016, cited 2016-08-26. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
- Чазова ИЕ, Ратова ЛГ, Бойцов СА, Небиеридзе ДВ. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010;(3):5-26. [Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Diagnosis and treatment of hypertension (Recommendations of the Russian medical society on arterial hypertension and Russian scientific society of cardiology). *Sistemnye gipertenzii*. 2010;(3):5-26. (In Russ.)].
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol*. 2005 Dec;58(12):1308-15.
- Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):27-33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27-33. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2011-130
- Старчина ЮА, Парфенов ВА, Чазова ИЕ и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;(4):39–43. [Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova IE, et al. Cognitive disorders in patients with arterial hypertension. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;(4):39–43. (In Russ.)].
- Филатова ЕГ, Наприенко МВ. Терапия нарушений памяти и внимания у молодых пациентов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(3):18-23. [Filatova EG, Naprienko MV. Therapy for memory and attention impairments in young patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(3):18–23. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2334

8. Преображенская ИС. Легкие и умеренные когнитивные нарушения – клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования ноотропной терапии. Фарматека. 2013; (54-13):14-8. [Preobrazhenskaya IS. Light and moderate cognitive disorders – clinical manifestations, etiology, pathogenesis, the possibility of using nootropic therapy. *Farmateka*. 2013; (54-13): 14-8. (In Russ.)].
9. Старчина ЮА, Парфенов ВА, Чазова ИЕ и др. Когнитивные функции и эмоциональное состояние больных, перенесших инсульт, на фоне антигипертензивной терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;(15):39–44. [Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova IE, et al. Cognitive function and emotional status of stroke patients on the background of antihypertensive therapy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;(15):39–44. (In Russ.)].
10. Старчина ЮА. Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств при артериальной гипертензии. Дисс. канд. мед. наук. Москва; 2006. [Starchina YuA. Early diagnosis and treatment of cognitive disorders in arterial hypertension. Diss. cand. med. sci. Moscow; 2006].
11. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр. Т. 1. Москва: Медицина; 1995. 765 с. [International statistical classification of diseases and health-related problems, 10th revision. Vol. 1. Moscow: Meditsina; 1995. 765 p].
12. Захаров ВВ, Локшина АБ. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями. Москва, 2007. 30 с. [Zakharov VV, Lokshina AB. *Vedenie patientsov s kognitivnymi narusheniyami*. Moscow, 2007. 30 p].
13. Grylewski RJ, Korbut R, Robak J, Swies J. On the mechanism of antithrombotic action of flavonoids. *Biochem Pharmacol*. 1987 Feb 1;36(3):317–22.
14. Hofferberth B. Influence of Gingo biloba extract (EGb761) on neurophysiological and neuropsychological measurements in patients suffering from psychoorganic syndrome. In: Christen Y, Courtois Y, Droy-Lefaix MT, editors. Effects of Gingo biloba extract (EGb761) on aging and age-related disorders. Advances in Gingo biloba Extract Research. Paris: Elsevier; 1995. P. 141–8.
15. Rapin JR, Franchert S, Grien R. Effect of EGb761 on drain acetylcholine turnover. In: De Feudis FV, editor. Gingo biloba extract (EGb761). Pharmacological activities and clinical application. Paris: Elsevier; 1987. 17/18:2–12.
16. Taylor J. In vitro interaction of EGb761 with biogenic amine uptake sites and NMDA receptors syndrome. In: Christen Y, Courtois Y, Droy-Lefaix MT, editors. Effects of Gingo biloba extract (EGb761) on aging and age-related disorders. Advances in Gingo biloba Extract Research. Paris: Elsevier; 1995. 4:1–6.
17. Brondino N, De Silvestri A, Re S, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Ginkgo biloba in Neuropsychiatric Disorders: From Ancient Tradition to Modern-Day Medicine. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:915691. doi: 10.1155/2013/915691. Epub 2013 May 28.
18. DeFeudis FV, Drieu K. Ginkgo Biloba Extract (EGb 761[®]) and CNS Functions: Basic Studies and Clinical Applications. *Curr Drug Targets*. 2000 Jul;1(1):25–58.
19. Cieza A, Maier P, Pöppel E. The effect of ginkgo biloba on healthy elderly subjects. (In Russ.]. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-2-17-23
20. Woelk H, Arnoldt KH, Kieser M, Hoerr R. Ginkgo biloba special extract EGB 761[®] in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2007 Sep;41(6):472–80. Epub 2006 Jun 30.
21. Jezova D, Duncko R, Lissanova M, et al. Reduction of rise in blood pressure and cortisol release during stress by Ginkgo biloba extract (EGB 761[®]) in healthy volunteers. *J Physiol Pharmacol*. 2002 Sep; 53(3):337–48.
22. Краснов ВН, Вельтишев ДЮ. Неврастения как вариант астенического синдрома: фармакотерапевтический анализ на модели терапии Танаканом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999;99(7):37–40. [Krasnov VN, Veltishchev DYU. Neurasthenia as a variant of the asthenic syndrome: pharmacological analysis of a model of therapy with Tanakan. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1999;99(7):37–40. (In Russ.)].
23. Милопольская ИМ. Лечение Танаканом астенических расстройств. Терапевтический архив. 2001;73(10):45–7. [Milopol'skaya IM. Treatment of asthenic disorders with Tanakan. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2001;73(10):45–7. (In Russ.)].
24. Незнамов ГТ, Телешова ЕС, Сюняков СА и др. Влияние танакана на психофизиологическое состояние больных с астеническими расстройствами. Экспериментальная и клиническая психофармакология. 2002;65(1):22–8. [Neznamov GG, Teleshova ES, Syunyakov SA, et al. Effect of tanakan on the psychophysiological state of patients with asthenic disorders. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya psikhofarmakologiya*. 2002;65(1):22–8. (In Russ.)].
25. Незнамов ГТ, Сюняков СА, Давыдова ИА, Телешова ЕС. «Быстрые» и «медленные» компоненты психотропного действия препаратов с ноотропными свойствами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000;100(6):33–7. [Neznamov GG, Syunyakov SA, Davydova IA, Teleshchova ES. «Fast» and «slow» components of psychotropic action of drugs with nootropic properties. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2000;100(6):33–7. (In Russ.)].
26. Незнамов ГТ, Давыдова ИА, Кошелев ВВ и др. Перспективы применения Танакана в качестве антиастенического средства. Социальная и клиническая психиатрия. 1999;(2):21–6. [Neznamov GG, Davydova IA, Koshelev VV, et al. Prospects for the use of Tanakan as antiasthenic drug. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 1999;(2):21–6. (In Russ.)].
27. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Лечение танаканом неврологических расстройств у больных с артериальной гипертензией. Русский Медицинский Журнал. 2005;(22):1462–5. [Parfenov VA, Starchina YuA. Tanakan in the treatment of neurological disorders in patients with arterial hypertension. *Russkii Meditsinskiy Zhurnal*. 2005;(22):1462–5. (In Russ.)].
28. Парфенов ВА, Соловьева ЕЮ, Антоненко ЛМ и др. Лечение комбинированных когнитивных и эмоциональных расстройств у больных молодого и среднего возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):17–23. [Parfenov VA, Solov'eva EYu, Antonenko LM, et al. Treatment for mixed cognitive impairments and emotional disorders in young and middle-aged patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(2):17–23. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-2-17-23
29. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361–70.
30. Остроумова ОД. Вариабельность артериального давления и риск развития инсульта при гипертонической болезни. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(10):45–50. [Ostroumova OD. Blood pressure variability and risk of stroke in hypertension. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(10):45–50. (In Russ.)].
31. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *Am J Hypertens*. 2007 Feb;20(2):154–61.
32. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010 Mar 13;375(9718):895–905. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X.
33. Fratolla A, Parati G, Guspidi C, et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. *J Hypertens*. 1993 Oct;11(10):1133–7.
34. Parati G, Ulian L, Santucci C, et al. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *J Hypertens Suppl*. 1995 Dec;13(4):S27–34.
35. Dolan E, Stanton AV, Thomc S, et al on behalf of the ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens*. 2009 Apr;27(4): 876–85. doi: 10.1097/HJH.0b013e328322cd62.
36. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005 Jul;46(1):156–61. Epub 2005 Jun 6.
37. 2013 Ambulatory Blood Pressure Monitoring Recommendations for the diagnosis of Adult Hypertension. Assessment of Cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol Int*. 2013 Apr;30(3):355–410. doi: 10.3109/07420528.2013.750490.
38. Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007 Oct 6;370(9594):1219–29.
39. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009 Oct;23(10):645–53. doi: 10.1038/jhh.2009.9. Epub 2009 Feb 19.
40. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002 Nov;20(11):2183–9.
41. Pierdomenico S, Buccì A, Costantini F, et al. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Jun;31(7):1627–34.
42. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens*. 2001 Sep;19(9):1539–45.
43. Guo H, Tabara Y, Igase M, et al. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIPP study. *Hypertens Res*. 2010 Jan;33(1):32–6. doi: 10.1038/hr.2009.172. Epub 2009 Oct 23.

Поступила 17.09.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.

Сосина В.Б., Захаров В.В., Строков И.А., Вахнина Н.В.

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

Когнитивные нарушения при сахарном диабете

Изложены данные литературы о распространенности, патогенезе и клинических особенностях когнитивных нарушений (КН) при сахарном диабете (СД). Представлены результаты исследования когнитивных функций у больных СД 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия у них клинически значимой сосудистой патологии. Установлено, что КН носили легкий и умеренный характер и были одинаково выражены в обеих группах больных, что позволяет рассматривать СД как самостоятельный фактор риска когнитивной дисфункции. Ведущим нейропсихологическим механизмом КН при СД является недостаточность регуляции произвольной деятельности. Патогенез КН при СД в большей степени обусловлен развитием сосудистых осложнений. Описаны методы профилактики и лечения КН при СД.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, сахарный диабет.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com

Для ссылки: Сосина ВБ, Захаров ВВ, Строков ИА, Вахнина НВ. Когнитивные нарушения при сахарном диабете. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):90–95.

Cognitive impairment in diabetes mellitus

Sosina V.B., Zakharov V.V., Stokov I.A., Vakhnina N.V.

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

The paper sets forth the data available in the literature on the prevalence, pathogenesis, and clinical features of cognitive impairment (CI) in diabetes mellitus (DM). It presents the results of the authors' own studies of cognitive functions in patients with type 2 DM in relation to the presence or absence of a clinically significant vascular disease. It was established that CIs were mild and moderate, equally marked in both patient groups, which allows consideration of DM as an independent risk factor for cognitive dysfunction. Inadequate regulation of voluntary activity was a leading neuropsychological mechanism of CI in DM. The pathogenesis of CI in DM is largely due to the development of vascular complications. Methods for the prevention and treatment of CI in DM are proposed.

Keywords: cognitive disorders; diabetes mellitus.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com

For reference: Sosina VB, Zakharov VV, Stokov IA, Vakhnina NV. Cognitive impairment in diabetes mellitus. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(1):90–95.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-90-95>

Первые упоминания о сахарном диабете (СД) относятся к III веку до нашей эры, когда греческие и римские врачи описали наиболее яркие симптомы болезни – потерю жидкости и неутолимую жажду – и дали ей название «диабет», что в переводе с греческого означает «перехожу, пересекаю». Только в конце XVII века удалось найти объяснение симптомам болезни: сначала Джозеф фон Меринг и Оскар Миновски из университета Страсбурга, а затем Фредерик Бантинг и Чарль Бест из университета Торонто доказали роль поджелудочной железы и дефицита инсулина в развитии СД. В 2006 г. Организация Объединенных Наций определила СД как «опасный вызов мировому сообществу» и приняла резолюцию, в которой говорится, что СД и его осложнения угрожают всему миру, здоровью всех наций. Причина этого – неуклонный рост числа больных, страдающих СД. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2012 г. СД страдало более 370 млн человек во всем мире. По прогнозам, к 2030 г. это число возрастет до 552 млн [1]. В России, по данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, на 01.01.2015 г. зарегистрировано 4,1 млн пациентов [2].

История изучения и патогенез

Изучение влияния СД на головной мозг имеет многолетнюю историю. Еще в 1922 г., приблизительно в то же время, когда был получен инсулин и определена его роль в развитии болезни, обнаружено, что СД может приводить к когнитивным нарушениям (КН) [3]. Термин «диабетическая энцефалопатия» был предложен R. de Jong в 1950 г. Под «диабетической энцефалопатией» понимали стойкую церебральную патологию, возникающую под действием острых, подострых и хронических обменных и сосудистых нарушений, клинически проявляющихся неврозоподобными дефектами, органической неврологической и вегетативной симптоматикой [4]. В 1965 г. были определены патологические изменения в мозге больных, умерших от поздних осложнений СД 1-го типа: признаки дегенеративного процесса, ангиопатия церебральных сосудов, атрофия зубчатого ядра, демиелинизация краниальных нервов и фиброз лептоменингеальной оболочки. Авторы исследования предложили считать данный патогистологический паттерн проявлением диабетической энцефалопатии, поскольку он отличался от других заболеваний [5].

КН при СД могут быть обусловлены гипергликемией и нарушением секреции инсулина, микро- и макроангиопатией [6], а также генетической предрасположенностью. Предрасположенность к ангиопатии генетически детерминирована, и среди пациентов с СД около 5–10% не имеют клинически значимой сосудистой патологии. Гипергликемия запускает целый каскад реакций, приводящих к образованию свободных радикалов – активных форм кислорода, нарушающих структуру ферментных белков, ДНК и липидов клеточных мембран, в то же время она вызывает гликозилирование и инактивацию антиоксидантов, защищающих клетки от действия свободных радикалов. Эти два процесса определяют развитие «оксидативного стресса» – общего патогенетического механизма, лежащего в основе не только СД, но и болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, а также естественного старения организма. Оксидативный стресс приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь становится начальным звеном в развитии системного атеросклероза [7]. Атеросклероз, сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) у больных СД повышают риск развития инсульта. По данным UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) тесно связан с вероятностью развития инсульта: его повышение на 1% сопровождалось увеличением частоты инсульта на 17% [8]. По другим данным, относительный риск нарушений мозгового кровообращения увеличивается в 1,15 раза на каждый 1% повышения уровня HbA1c. При этом нарушения мозгового кровообращения не всегда сопровождаются клиническими проявлениями инсульта. Однако даже «немые» лакунарные очаги – это риск развития когнитивных и эмоциональных нарушений у больных СД [9, 10].

Другим патогенетическим фактором диабетической энцефалопатии является инсулинорезистентность и, как следствие – гиперинсулинемия. Известно, что гиперинсулинемия способствует развитию дислипидемии, системного атеросклероза, абдоминального ожирения и АГ, объединяемых термином «метаболический синдром». Доказана роль инсулина в энергообеспечении нейронов мозга, а также его нейротрансмиттерная функция. Рецепторы к инсулину обнаружены в нейронах гиппокампа и лимбической системы. Обсуждается непосредственное участие инсулина в процессе консолидации информации в памяти. Ряд исследований показывает, что гиперинсулинемия приводит к увеличению уровня бета-амилоида и провоспалительных цитокинов, способствует образованию нейрофибриллярных клубочков и сенильных бляшек – маркеров дегенеративного процесса в мозге [11].

Имеются данные о генетической предрасположенности к развитию КН при СД: так, в одном из исследований изменения в мозге и снижение когнитивных функций были наиболее ярко выражены у пациентов, имеющих APOε4-аллель [12].

Клинические особенности

Наиболее часто отмечаются нарушение когнитивных функций, эмоциональная лабильность, повышенный уровень тревоги, депрессивная симптоматика. Именно нарушение когнитивных функций становится наиболее значимым фактором снижения трудоспособности и нарушения бытовой адаптации у больных СД. Большинство авторов сходятся во мнении, что СД приводит в основном к легким

и умеренным КН (УКН), деменция встречается реже. По данным исследования, проведенного в США, распространенность УКН при СД 2-го типа составляет 20% среди мужчин и 18% среди женщин 60 лет и старше [13], что несколько превышает их встречаемость в популяции в целом (10–15%) [14]. D.G. Bruce и соавт. [15] обнаружили, что только 36% пациентов с СД 2-го типа не имеют КН и эмоциональных нарушений.

Результаты собственных исследований

Нами обследовано 90 пациентов (71 женщина и 19 мужчин), не менее 1 года страдавших СД 2-го типа. Средний возраст больных составлял $61,9 \pm 5,9$ года, средняя длительность СД – $8,7 \pm 6,7$ года. Наряду с СД и его осложнениями у 57 (63,3%) пациентов отмечалась АГ II или III стадии, у 43 (47,8%) – ишемическая болезнь сердца (ИБС) I–II функционального класса, 7 (16,3%) из них имели нарушения ритма в виде мерцательной аритмии пароксизмальной формы. У 21 (23,3%) пациента диагностирован метаболический синдром (СД 2-го типа, АГ, ожирение и дислипидемия). Из исследования исключали пациентов с инфарктом и инсультом в анамнезе, сопутствующими гипотиреозом и тяжелой или нестабильной соматической патологией, алкогольной болезнью, а также злоупотребляющих психоактивными веществами.

68% больных предъявляли жалобы на нарушения памяти на текущие события. Диагноз УКН устанавливали в соответствии с критериями R.S. Petersen и соавт. [16], легких КН – в соответствии с критериями Н.Н. Яхно и соавт. [17]. Ни у кого из обследованных не было деменции. Группу контроля составили 39 испытуемых (22 женщины и 17 мужчин, средний возраст – $64,3 \pm 7,07$ года), у которых в анамнезе и при объективном осмотре не было указаний на СД, АГ и другие сердечно-сосудистые заболевания, а также другие заболевания, нарушающие когнитивные функции (черепно-мозговая травма, гипотиреоз, алкогольная болезнь, злоупотребление психоактивными веществами). Обследованные не предъявляли жалоб на снижение памяти, внимания или умственной работоспособности. Нейропсихологическое исследование включало краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС), батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), тест рисования часов, тест вербальных ассоциаций, тест Струпа, тест «Символы и цифры», тест соединения букв и цифр, тест на заучивание 12 слов с семантическим опосредованием запоминания и подсказкой при воспроизведении [18].

Все пациенты с СД 2-го типа были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей клинически значимой сердечно-сосудистой патологии. В 1-ю группу вошли пациенты без АГ или с мягкой АГ без признаков ИБС, а также гемодинамически значимых изменений брахиоцефальных артерий. Во 2-ю группу включены больные с умеренной или выраженной АГ и/или подтвержденной клинко-инструментальными исследованиями ИБС, гемодинамически значимыми стенозами или извитостью церебральных артерий. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного пакета SPSS v. 11.0 методами непараметрической статистики.

Как показали результаты исследования, КН имелись у 71,1% пациентов, из них у 51,1% они соответствовали критериям УКН, а у 20,0% – легким КН. У 28,9% пациентов КН

не выявлены. В структуре КН преобладали нарушение управляющих функций (планирование и контроль) – 59,4% случаев и первичная недостаточность запоминания – 6,3%. Сочетание нарушений управляющих функций и дисмнестических нарушений встречалось у 34,4% больных. Интересно, что КН отмечались приблизительно с одинаковой частотой в 1-й группе больных с СД без значимых сердечно-сосудистых факторов риска и во 2-й группе пациентов, у которых СД сочетался с клинически значимыми сосудистыми факторами.

Данные литературы о семиотике КН при СД весьма противоречивы. Большинство авторов полагают, что при СД 1-го и 2-го типов в основном страдает нейродинамика познавательной деятельности (ее темп, способность к концентрации и разделению информационных потоков). Память ухудшается вторично, в основном у пациентов с большой длительностью заболевания и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [13, 19–23]. Этому противоречат результаты более поздних исследований, которые свидетельствуют о том, что именно нарушения памяти напрямую связаны с СД, а нейродинамическая недостаточность вторична по отношению к сосудистым расстройствам [24, 25]. Так, J.A. Luchsinger и соавт. [26] указывают, что при СД 2-го типа достоверно чаще встречается амнестический вариант УКН. Эта связь не зависит от отсутствующей цереброваскулярной патологии. В то же время неамнестический вариант УКН при СД обусловлен главным образом сопутствующей сосудистой патологией. Однако подобные исследования многочисленны, и их результаты требуют уточнения.

В нескольких крупных эпидемиологических проспективных исследованиях показана связь СД с как сосудистой, так и с дегенеративной деменцией. Наиболее известно Роттердамское исследование, длившееся 6 лет и включившее 6370 человек в возрасте 55–99 лет. Исследователи пришли к выводу, что у больных СД 2-го типа имеется в 1,9 раза больший риск развития деменции, чем в популяции, а у получающих инсулин этот риск выше в 4,3 раза. У 30% больных СД со временем развилась сосудистая деменция, у 21% – болезнь Альцгеймера, у 19% – деменция других типов [27]. К сходным результатам пришли и другие исследователи [28, 29].

Для определения связи между показателями когнитивных функций и другими особенностями заболевания было проведено исследование корреляции между социометрическими и клиническими характеристиками пациентов и результатами нейропсихологических тестов. Отмечена наиболее сильная корреляция между нарушениями управляющих функций и клинико-лабораторными характеристиками СД: его длительностью ($r=-0,17$, $p=0,02$), показателями метаболического контроля (уровень базальной гликемии – $r=-0,15$, $p=0,04$ и гликозилированного гемоглобина – $r=-0,16$, $p=0,03$), что может указывать на патогенетическую связь КН при этом заболевании с основным патологическим процессом. Также установлена ассоциация низких результатов лобных тестов с наличием поздних осложнений СД – ретинопатии ($r=0,15$, $p=0,04$) и невропатии ($r=0,19$, $p=0,02$), АГ ($r=0,14$, $p=0,47$) и метаболического синдрома ($r=0,17$, $p=0,02$), возрастом пациентов ($r=-0,17$, $p=0,03$) и высоким уровнем тревоги ($r=-0,13$, $p=0,042$). Установлена положительная корреляция между выраженностью диабетической ретинопатии ($r=0,16$, $p=0,02$), индексом массы тела ($r=0,13$, $p=0,03$), наличием метаболического синдрома ($r=0,14$, $p=0,03$) и результатами теста Струпа, с помощью

которого оценивают функцию внимания и нейродинамику. Мнестические расстройства и нарушения пространственного праксиса были выражены в меньшей степени и реже были связаны с теми или иными характеристиками СД.

В большинстве исследований показана позитивная связь между выраженностью когнитивного снижения и длительностью СД. Считается, что СД длительностью менее 10 лет не приводит к значимым нарушениям в когнитивной сфере [30]. В нашей работе длительность СД не была связана с когнитивным снижением. Возможно, это объясняется поздним обращением пациентов за медицинской помощью и поздним же установлением диагноза. Это предположение подтверждается тем, что в нашем исследовании выраженность КН соотносилась с наличием диабетической полиневропатии и ретинопатии, а также с тяжестью невропатии. Эти осложнения СД сами по себе положительно коррелируют с длительностью заболевания [31, 32]. Данные о связи уровня метаболического контроля и поздних осложнений СД с когнитивной дисфункцией, приводимые в разных исследованиях, противоречивы [33, 34].

Особое влияние АГ на развитие когнитивной дисфункции при СД отражено в ряде работ и подтверждается результатами наших наблюдений [21, 35]. Согласно данным Фрамингемского исследования, самый высокий риск развития деменции имеется у больных с сочетанием СД и АГ, затем идут пациенты с изолированным СД и далее – пациенты с изолированной АГ [35]. В 2011 г. А.М. Wessels и соавт. [36] опубликовали результаты крупного проспективного исследования когнитивных функций у больных СД 2-го типа ($n=1706$), которое проводилось на протяжении 15 лет (1997–2005 гг.). Было показано, что СД обуславливает когнитивное снижение вследствие макро- и микроангиопатии. В 2013 г. опубликованы данные Эдинбургского проспективного исследования, согласно которым КН у пожилых пациентов с СД 2-го типа ассоциированы с предшествующими инсультами и субклиническими признаками васкулопатии, включая атеросклероз [37]. Характер терапии СД (использование различных форм инсулина), по нашим данным и данным других исследований, не коррелирует с КН. Результаты крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что гипогликемические эпизоды не соотносятся с когнитивной дисфункцией при СД 2-го типа, что нашло подтверждение и в нашей работе. Считается, что лишь при СД 1-го типа с ранним дебютом (до 5 лет) частые гипогликемические эпизоды влияют на когнитивные функции [19].

Лечение когнитивных нарушений

В настоящее время не существует препаратов, излечивающих или надежно предупреждающих развитие КН. Вместе с тем ряд лечебно-профилактических мероприятий позволяет существенно снизить риск развития и прогрессирования этого осложнения. Современная терапия СД должна включать несколько компонентов: 1) достижение и поддержание целевого уровня гликемии (HbA1C); 2) достижение и поддержание целевого уровня липопротеинов низкой плотности; 3) достижение и поддержание целевого уровня артериального давления; 4) первичная и вторичная профилактика инсульта.

К сожалению, адекватный метаболический контроль СД, сопутствующей дислипидемии и АГ не позволяет полностью исключить развитие центральной и периферической

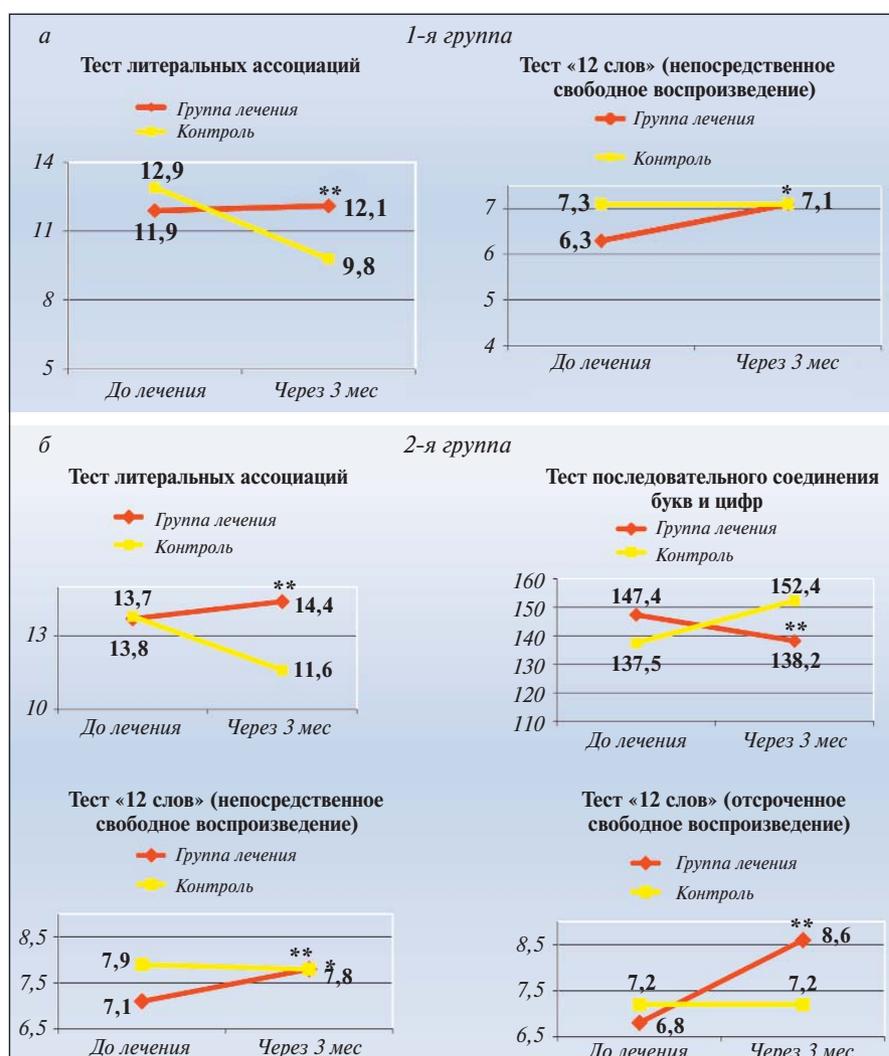
невропатии. Поэтому не менее важным в лечении диабетической энцефалопатии является воздействие на непосредственные патогенетические механизмы повреждения нервной ткани: коррекция клеточного энергетического дефицита, повышение антиоксидантной активности, улучшение микроциркуляции. В связи с этим представляет интерес Актовегин®¹ — высокоочищенный гемодиализат, получаемый из крови телят методом ультрафильтрации. Компоненты препарата включают аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, антиоксидантные ферменты, электролиты, микроэлементы. В состав актовегина входит гликолипидная фракция, вызывающая прямую активацию переносчиков глюкозы через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, актовегин, подобно инсулину, увеличивает транспорт и накопление глюкозы в клетках, что улучшает аэробный синтез АТФ и повышает энергетические ресурсы нейронов. Увеличение потребления глюкозы тканями ведет к снижению инсулинемии, что замедляет атерогенез. Еще один эффект актовегина связан с воздействием на микроциркуляцию и микрососудистый эндотелий. Так, под действием препарата стимулируется ангиогенез в зоне ишемии, развивается коллатеральное кровообращение, снижается вязкость крови. Улучшение микроциркуляции при приеме актовегина связано также с улучшением аэробного обмена в сосудистых клетках, усиленным высвобождением простаглицина и оксида азота, что приводит к вазодилатации и снижению показателей периферического сопротивления [38].

В ряде зарубежных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований установлена эффективность препарата у пожилых пациентов с признаками легкой и умеренной деменции различного происхождения. В одном из исследований доказана эффективность 3-месячного приема актовегина внутрь в дозе 1200–1800 мг/сут [39]. Отмечено, что актовегин повышает концентрацию внимания, темп познавательной деятельности, снижает утомляемость, улучшает качество жизни и социальную активность у пожилых пациентов. Эти результаты нашли подтверждение в последующих исследованиях [40]. В большинстве работ показаны преимущества парентерального введения актовегина методом внутривенных инфузий по 250 мл (2000 мг) курсом не менее 10 вливаний, однако имеется опыт и только перорального его применения [39, 40]. В настоящее время завершено крупное многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование

АРТЕМИДА, в котором изучали эффективность актовегина при постинсультных КН [41].

Положительное действие актовегина у пациентов с когнитивными и иными неврологическими расстройствами продемонстрировано и российскими авторами. Отмечено улучшение памяти и внимания, психоэмоционального статуса пациентов, а также уменьшение выраженности депрессивных, астенических симптомов, улучшение сна и общего самочувствия [42, 43].

Нами проведено исследование эффективности актовегина у 60 пациентов (41 женщина и 29 мужчин), страдающих СД 2-го типа и КН. Критериями исключения из исследования служили: инфаркт и инсульт в анамнезе, сопутствующие гипотиреоз и тяжелая или нестабильная соматическая патология. 57 (95%) пациентов предъявляли жалобы на нарушения памяти на текущие события. Все больные отмечали у себя хотя бы один из следующих симптомов: шум, звон в ушах, снижение работоспособности, головную боль, головокружение, неустойчивость при ходьбе, эмоциональ-



Динамика показателей нейропсихологических тестов на фоне терапии актовегином у пациентов 1-й (а) и 2-й (б) групп. * — достоверное улучшение в контрольной группе, ** — достоверное улучшение в группе лечения по сравнению с контролем

¹Актовегин® (ООО «Такета Фармасьютикалс»).

ную лабильность, нарушения сна. При объективном неврологическом осмотре выявлялась микроочаговая церебральная симптоматика, а у ряда пациентов — также признаки полиневропатии. Все пациенты были разделены на две группы по 30 человек в каждой в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей СД клинически значимой сердечно-сосудистой патологии (1-я и 2-я группы). Достоверных различий по возрасту, уровню образования, тяжести и длительности СД в группах не получено. Каждая из групп была разделена на две подгруппы, из которых одна получала исследуемый препарат (группа лечения), а другая — только противодиабетическую, антигипертензивную, антитромбоцитарную и иную соматическую терапию (контроль).

Актовегин назначали в дозе 1200 мг/сут перорально (по 400 мг 3 раза в день) сроком на 3 мес. Для оценки влияния препарата на когнитивные функции дважды (до и после лечения) проводилось расширенное нейропсихологическое исследование, которое включало комплекс количественных тестов на внимание, память, психомоторные функции, интеллектуальные способности, речевую активность и другие аспекты когнитивной деятельности (см. выше). Основным критерием эффективности препарата служила динамика когнитивных показателей по данным нейропсихологического исследования.

Как показали результаты исследования, актовегин оказывал положительное влияние на когнитивные функции у больных СД с УКН, улучшая психическую активность, интеллектуальную гибкость, устойчивость запоминания, управляющие функции (планирование и контроль), что в целом обеспечивает улучшение общей активности и социальной адаптации пациентов, страдающих СД. Так, в группе пациентов, получавших актовегин, отмечено увеличение беглости речи в тесте литеральных ассоциаций, улучшение показателей переключаемости внимания при выполнении теста соединения букв и цифр, улучшение активности вос-

произведения и прочности запоминания в тесте 12 слов (см. рисунок, а, б).

Наибольшая динамика показателей тестов отмечена у пациентов с сочетанием СД с другими клинически значимыми сердечно-сосудистыми факторами риска. Предиктором большей эффективности актовегина выступал метаболический синдром, который также отмечен только в группе пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Это еще раз подчеркивает необходимость применения актовегина у больных СД с клинически значимой сосудистой патологией, а также разнообразие механизмов положительного влияния препарата на передние отделы коры головного мозга и корково-подкорковое взаимодействие. Актовегин отличается хорошей переносимостью и безопасностью, что отмечено не только в нашем исследовании, но и в ряде других работ.

В заключение можно сделать вывод о том, что КН являются социально значимым осложнением СД, приводящим к нарушению бытовой активности и снижению трудоспособности пациентов. КН при СД имеют сложный патогенез и связаны как с цереброваскулярным поражением, так и с дисметаболическими расстройствами. Однако существенное влияние инсулинорезистентности и показателей метаболического контроля на риск развития нарушений в сфере управляющих функций указывает также на несомненную патогенетическую роль метаболических расстройств. Раннее выявление и своевременное лечение КН позволяют существенно улучшить прогноз и качество жизни больных СД. Одним из препаратов, позволяющих воздействовать на многие звенья патогенеза поражения головного мозга при СД, является актовегин, что дает веские основания предполагать его высокую эффективность при данном заболевании. Проведенное нами исследование показало, что актовегин может быть рекомендован пациентам с СД, особенно при сочетании СД с другими нарушениями сердечно-сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047-53.
2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК. Государственный регистр больных сахарным диабетом в РФ: статус 2014 г. и перспективы развития. Сахарный диабет. 2015; 18(3):5-22. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. The state register of diabetes mellitus in the Russian Federation: status 2014 and prospects of development. *Sakharnyi diabet*. 2015;18(3):5-22. (In Russ.)].
3. Miles WR, Root HF. Psychologic tests applies in diabetic patients. *Arch Intern Med (Chic)*. 1922;30(6):767-777. doi:10.1001/archinte.1922.00110120086003.
4. De Jong RN. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes. *J Nerv Ment Dis*. 1950;111:181-206.
5. Kooistra M, Geerlings MI, Mali WP, et al. Diabetes mellitus and progression of vascular brain lesions and brain atrophy in patients with symptomatic atherosclerotic disease. The SMART-MR study. *J Neurol Sci*. 2013 Sep 15;332(1-2):69-74. doi:10.1016/j.jns.2013.06.019. Epub 2013 Jul 6.
6. Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Med*. 1999 Feb;16(2):93-112.
7. Аметов АС, Соловьева ОЛ. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции. Проблемы эндокринологии. 2011;(6):52-6. [Ametov AS, Solov'eva OL. Oxidative stress in diabetes mellitus of the 2nd type and its correction. *Problemy endokrinologii*. 2011;(6):52-6. (In Russ.)].
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):703-13.
9. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care*. 1999 Jul;22(7):1077-83.
10. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2008 Oct 27;168(19):2070-80. doi:10.1001/archinte.168.19.2070.
11. Sima AA, Li ZG. The Effect of C-Peptide on Cognitive Dysfunction and Hippocampal Apoptosis in Type 1 Diabetic Rats. *Diabetes*. 2005 May;54(5):1497-505.
12. Dore GA, Elias MF, Robbins MA, et al. Presence of the APOE epsilon4 allele modifies the relationship between type 2 diabetes and cognitive performance: the Maine-Syracuse Study. *Diabetologia*. 2009 Dec;52(12):2551-60. doi:10.1007/s00125-009-1497-2. Epub 2009 Aug 20.
13. Gregg WE, Brown AA. Cognitive and Physical Disabilities and Aging-Related Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2003 Jul;21(3):113-8.
14. Захаров ВВ. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных нарушений в пожилом возрасте «Прометей». Неврологический журнал. 2006;(11):27-32. [Zakharov VV. National research program the epidemiology and therapy of cognitive disorders in the elderly

- «Prometheus». *Neurologicheskii zhurnal*. 2006; (11):27-32. (In Russ.).
15. Bruce DG, Casey GP, Drange V, et al. Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Fremantle Cognition in Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003 Jul;61(1):59-67.
16. Petersen RS. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001 Dec;58(12):1985-92.
17. Яхно НН, Захаров ВВ. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте. Неврологический журнал. 2004;9(1):4-8. [Yakhno NN, Zakharov VV. Mild cognitive disorders in old age. *Neurologicheskii zhurnal*. 2004;9(1):4-8. (In Russ.).]
18. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 320 с. [Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Nervno-psikhicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy* [Neuro-psychiatric disorders: diagnostic tests]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 320 p.]
19. Augustina MA, Biessels GJ. The Effects of Type 1 Diabetes on Cognitive Performance A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005 Mar; 28(3):726-35.
20. Asimakopoulou K, Hampson SE. Cognitive Functioning and Self-Management in Older People With Diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2002; 15(2):116-21.
21. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. *Diabetes Care*. 1997 Sep;20(9):1388-95.
22. Gregg EW, Engelgau ME, Narayan V. Cognitive decline, physical disability, and other unappreciated outcomes of diabetes and aging. *BMJ*. 2002 Oct 26;325(7370):916-7.
23. Vanhanen M. Cognitive function in glucose intolerance in the elderly: the role of hyperinsulinemia. *Curr Opin Neurol*. 1998 Dec;11(6):673-7.
24. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. 2004 May;61(5):661-6.
25. Okereke O, Kang JH, Cook NR, et al. Cognitive decline in two large cohorts of community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Jun;56(6):1028-36. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01686.x. Epub 2008 Apr 1.
26. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2001 Oct 1; 154(7):635-41.
27. Ott A, Stolk RP, Hofman A, et al. Association of diabetes mellitus and dementia: The Rotterdam Study. *Diabetologia*. 1996 Nov;39(11):1392-7.
28. Biessels GJ, van der Heide LP, Kamal A, et al. Ageing and diabetes: implications for brain function. *Eur J Pharmacol*. 2002 Apr 19;441(1-2):1-14.
29. Cukerman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes – systematic overview of prospective observation studies. *Diabetologia*. 2005 Dec;48(12):2460-9. Epub 2005 Nov 8.
30. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2008 Aug;65(8):1066-73. doi: 10.1001/archneur.65.8.1066.
31. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Миленская ТМ. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. Москва: Медицина; 2001. 184 с. [Dedov II, Shestakova MV, Milenskaya TM. *Sakharnyi diabet: retinopatiya, nefropatiya* [Diabetes mellitus: retinopathy, nephropathy]. Moscow: Meditsina; 2001. 184 p.]
32. Строков ИА, Моргоева ФА. Стратегия профилактики и лечения неврологических осложнений сахарного диабета. Русский медицинский журнал. 2003;(6):342-5. [Strokov IA, Morgoeva FA. Strategy for the prevention and treatment of neurological complications of diabetes. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;(6):342-5. (In Russ.).]
33. Munshi M, Grande L, Hayes M, et al. Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes Care*. 2006 Aug;29(8):1794-9.
34. Yaffe K, Blackwell T, Whitmer RA, et al. Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *J Nutr Health Aging*. 2006 Jul-Aug;10(4):293-5.
35. Hassing LB, Hofer SM, Nilsson SE, et al. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age Ageing*. 2004 Jul; 33(4):355-61. Epub 2004 May 10.
36. Wessels AM, Lane KA, Gao S, et al. Diabetes and cognitive decline in elderly African Americans: a 15-year follow-up study. *Alzheimers Dement*. 2011 Jul;7(4):418-24. doi: 10.1016/j.jalz.2010.07.003.
37. Feinkohl I, Keller M, Robertson CM, et al. Clinical and subclinical macrovascular disease as predictors of cognitive decline in older patients with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2013 Sep;36(9):2779-86. doi: 10.2337/dc12-2241. Epub 2013 Apr 11.
38. Занозина ОВ, Боровков НН, Балаболкин МИ и др. Необходимость и достаточность использования антиоксидантов в терапии больных сахарным диабетом 2-го типа. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006;(Прил. 1):112-8. [Zanozina OV, Borovkov NN, Balabolkin MI, et al. The necessity and sufficiency of using antioxidants in the treatment of patients with diabetes of the 2nd type. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2006;(Suppl 1): 112-8. (In Russ.).]
39. Янсен В, Брукнер ГВ. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже актовегин-форте (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование). Русский медицинский журнал. 2002;10(12-13):543-6. [Yansen V, Brukner GV. Treatment of chronic cerebrovascular insufficiency with Actovegin Forte (a double-blind, placebo-controlled study). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;10(12-13): 543-6. (In Russ.).]
40. Oswald WD, Steger W, Oswald B, et al. Die Verbesserung fluider Kognitiver Leistungen mit Actovegin-Infusionen bei Alterpatienten mit leichtem bis mittelschwerem organischem Psychosyndrom. *Z. Gerontopsychol.-Psychiatr*. 1992;(5):251-66.
41. Guekht A, Skoog I, Korczyn AD, et al. A Randomised 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.
42. Строков ИА, Моргоева ФЭ, Строков КИ и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином. Русский медицинский журнал. 2006;(9):698–703. [Strokov IA, Morgoeva FE, Strokov KI, et al. Therapeutic correction of diabetic polyneuropathy and encephalopathy with Actovegin. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2006; (9):698–703. (In Russ.).]
43. Шмырев ВИ, Остроумова ОД, Боброва ТА. Возможности препарата Актовегин в профилактике и лечении деменции. Русский медицинский журнал. 2003;(4):216–20. [Shmyrev VI, Ostroumova OD, Bobrova TA. Actovegin in the prevention and treatment of dementia. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;(4):216–20. (In Russ.).]

Поступила 15.01.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.

Таппахов А.А.¹, Попова Т.Е.¹, Николаева Т.Я.¹, Гурьева П.И.¹, Шнайдер Н.А.², Петрова М.М.², Сапронова М.Р.²
¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; ²ФГБОУ ВО
 «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
 Минздрава России, Красноярск, Россия

¹677000, Якутск, ул. Белинского, 58; ²660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Генетическая основа болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) является мультифакторным заболеванием, в развитии которого играют роль как генетические, так и внешние факторы. В последние годы накоплено достаточно сведений, свидетельствующих о роли генетической предрасположенности в развитии не только семейных, но и спорадических случаев заболевания. Наследственная отягощенность при БП может не проследиваться в случаях рецессивного наследования, при низкой пенетрантности гена, а также смерти пациента до дебюта заболевания. Активное внедрение молекулярно-генетических методов исследования, включая секвенирование нового поколения, позволяет ежегодно выявлять новые генные мутации, лежащие в основе спорадических случаев БП. В настоящей статье представлен обзор современной литературы, посвященной генетическим аспектам БП, сделан акцент на этнических особенностях заболевания.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; нейродегенеративные заболевания; наследственность; мутация; полиморфизм.

Контакты: Алексей Алексеевич Таппахов; dralex89@mail.ru

Для ссылки: Таппахов АА, Попова ТЕ, Николаева ТЯ и др. Генетическая основа болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):96–100.

The genetic basis of Parkinson's disease

Tappakhov A.A.¹, Popova T.E.¹, Nikolaeva T.Ya.¹, Gurieva P.I.¹, Shneider N.A.², Petrova M.M.², Saprionova M.R.²

¹M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; ²Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia

¹58, Belinsky St., Yakutsk, 677000; ²1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022

Parkinson's disease (PD) is a multifactorial disease that develops in the presence of both genetic and environmental factors. In recent years, there has been sufficient information on the role of genetic predisposition in the development of not only familial cases, but also sporadic ones. A hereditary burden in PD may not be traced in cases of recessive inheritance with a low gene penetrance, as well as in a patient's death before the onset of the disease. Active introduction of molecular genetic methods, including next generation sequencing, can annually identify new gene mutations that underlie sporadic PD cases. This paper provides an overview of the current literature on the genetic aspects of PD with emphasis on the ethnic characteristics of the disease.

Keywords: *Parkinson's disease; neurodegenerative disorders; heredity; mutation; polymorphism.*

Contact: *Aleksei Alekseevich Tappakhov; dralex89@mail.ru*

For reference: *Tappakhov AA, Popova TE, Nikolaeva TYa, et al. The genetic basis of Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(1):96–100.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-96-100>

Со времени первого описания болезни Паркинсона (БП) прошло ровно 200 лет. В 1817 г. английский хирург и естествоиспытатель Джеймс Паркинсон в своей работе «Эссе о дрожательном параличе» описал 6 случаев данной болезни, сумев выделить ведущие ее симптомы в виде дрожания, наклона туловища вперед и семенящей походки. Хотя с течением времени некоторые аспекты клинических проявлений болезни подверглись пересмотру, фундамент, заложенный Дж. Паркинсоном, остается основой для крупных, ширококомасштабных исследований.

В XXI веке БП стала вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием в мире после болезни Альцгеймера. Патоморфологически БП характеризуется образованием телец Леви, дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции с развитием дефицита дофамина в базальных ганглиях. Заболевание крайне редко встречается у лиц моложе 40 лет, поражает до 0,3% всей популяции, среди лиц старше 60 лет его распространенность

достигает 1%, а среди лиц старше 80 лет – 4% [1, 2].

В настоящее время вопросы этиологии и патогенеза БП остаются открытыми, однако ее генетическая основа не подвергается сомнению. Изучение генетической природы заболевания началось в конце XX века после идентификации мутации в гене, кодирующем белок α -синуклеин (SNCA), выявления роли этого белка в образовании телец Леви и, соответственно, участия его в развитии БП [3]. Сегодня ежегодно идентифицируются новые мутации, ассоциированные с развитием данного заболевания.

В настоящей статье представлен обзор современной литературы, посвященной генетическим аспектам БП, сделан акцент на этнические особенности развития заболевания.

Вклад генетических факторов в развитии болезни Паркинсона

Роль наследственности в развитии БП рассматрива-

лась еще с начала XX века. Так, отягощенный семейный анамнез выявляется у 10–15% пациентов, а наличие БП у одного близкого родственника увеличивает риск его развития в 2–2,5 раза, наличие 2 больных родственников – в 10 раз. Роль наследственности подтверждается также высокой конкордантностью БП среди монозиготных (55%) и дизиготных (18%) близнецов [4]. Четкая семейная отягощенность может не проследиваться в случае рецессивного наследования, при низкой пенетрантности гена, а также при преждевременной гибели пациента до развития клинических проявлений БП.

Семейные формы БП могут иметь аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный тип наследования и по возрасту дебюта подразделяются на ранние (до 45 лет), средние (45–60 лет) и поздние (после 60 лет) [5].

На сегодняшний день известны 17 локусов и 11 генов, ассоциированных с семейными формами паркинсонизма [6]. Среди них наибольшее значение имеют *PARK1*, *PARK2*, *PARK8*, участие которых в развитии БП несомненно. Однако существуют доказательства того, что гены, ответственные за развитие семейных форм БП, могут также вносить вклад в развитие и спорадических ее случаев. Так, мутации в гене *LRRK2*, приводящие к возникновению семейной формы БП с аутосомно-доминантным типом наследования и поздним началом, играют существенную роль в возникновении идиопатических форм болезни [7].

Аутосомно-доминантные формы болезни Паркинсона

Ген *SNCA* локализован в хромосоме 4q21 и кодирует *α-синуклеин* – белок, состоящий из 140 аминокислот и встречающийся в пресинаптических терминалях, который, предположительно, способствует высвобождению нейротрансмиттеров в синаптическую щель. При БП происходит избыточная агрегация данного белка в нейронах с образованием телец Леви [6].

Мутации в гене *SNCA* впервые обнаружены в греко-итальянских семьях, члены которых страдали БП с аутосомно-доминантным типом наследования с образованием телец Леви [3]. В настоящее время идентифицировано 5 точечных миссенс-мутаций в гене *SNCA*. Они встречаются редко. Мутация *A53T* (p.Ala53Thr, c.209G>A) описана в упомянутых греко-итальянских семьях, которые, вероятно, имели общего предка [3], а также в двух семьях корейского и шведского происхождения [8, 9]. Позже были идентифицированы две мутации: *A30P* и *E46K* в немецкой и испанской семьях соответственно [10, 11]. В 2013 г. выявлены еще две мутации гена *SNCA*: в британской семье с БП с аутосомно-доминантным типом наследования и ранним началом была найдена мутация *G51D* [12], а в семье с леводопа-чувствительным паркинсонизмом с деменцией – мутация *H50Q* [13].

Пациенты с мутацией *A53T* в гене *SNCA* имеют переменную клиническую картину БП, включая классический тип с поздним началом, а также атипичные формы с ранним началом, быстрым прогрессированием, высокой частотой деменции, психотических расстройств и вегетативных нарушений [9]. Широкий спектр клинического полиморфизма объясняется различной комбинацией внешних факторов, воздействующих на определенное человека. Для пациентов с мутацией *A30P* характерно развитие классической картины БП с поздним началом, а для пациентов

с мутацией *E46K* – тяжелое течение БП с ранним началом и деменцией [10, 11].

Помимо точечных мутаций, могут встречаться мультипликации гена *SNCA*. Они включают дубликации и трипликации гена и наблюдаются чаще, чем точечные мутации, включая до 2% всех семейных форм БП [14]. Считается, что трипликации гена *SNCA* ассоциированы с БП с ранним началом, быстрым прогрессированием, большей вероятностью развития деменции; а дубликации того же гена – с менее тяжелым течением БП, аналогичным таковому при спорадической форме заболевания [15].

В России был проведен анализ однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в гене *SNCA* и установлено, что наличие аллеля С в ОНП *rs2736990* в гене *SNCA* достоверно повышает риск развития БП практически в 2 раза. В то же время авторами не показан вклад мультипликаций гена *SNCA* в патогенез аутосомно-доминантной формы БП [16]. В последнее время обсуждается вопрос о роли мутаций в гене *SNCA* в развитии спорадических форм БП [17].

Мутации в гене *LRRK2* (*leucine-rich repeat kinase*) встречаются у 1–5% пациентов со спорадической и 5–20% пациентов с семейной формой БП, а также у 1,8% здоровых лиц. Считается, что это наиболее частая причина развития БП с аутосомно-доминантным типом наследования [18]. Ген *LRRK2* расположен на хромосоме *12p12*, включает 51 экзон, кодирующий белок *дардарин* (от баскского *dardara* – тремор), который состоит из 2527 аминокислот. Ген содержит несколько доменов: ARM (Armadillo), ANK (ankyrin repeat), LRR (leucine-rich repeat), Roc (Ras of complex protein: GTPase), COR (COOH-terminal of Roc), домен тирозин-подобной киназы (TKL), MAPKKK (mitogen-activated protein kinase kinase kinase) и WD40 [6].

Впервые мутации в этом гене описаны в 2002 г. в японской семье, которая страдала аутосомно-доминантной формой БП с поздним началом и хорошей леводопа-чувствительностью [19]. В 2004 г. был идентифицирован ОНП *rs34637584* гена *LRRK2*, который приводит к замене глицина на серин в позиции 2019 (мутация *G2019S*) [20]. Пенетрантность данной мутации переменна и увеличивается в зависимости от возраста пациента, составляя 28% в 59 лет, 51% к 69 годам и 74% в 79 лет [21]. Кроме того, ОНП *rs34637584* с различной частотой встречается у пациентов с БП из Азии (<1%), Европы (1–7%), Северной Америки (1–3%), Северной Африки (34–41%) и у евреев-ашкенази (10–25%) [22–26]. В России мутация *G2019S* была выявлена у 5,9% пациентов с аутосомно-доминантной формой БП [27]. По данным другого исследования, частота мутации *G2019S* у спорадических больных с ранним и поздним началом составила 1,2 и 0,5% соответственно [16].

Второй по распространенности мутацией гена *LRRK2* после *G2019S* является мутация *R144I* в домене Roc ГТФазы [6]. Мутация *R144I* (с.4321 C>G) встречается в Северной Испании в 20% случаев семейных форм БП [28]. Напротив, мутации *R144I* (с.4321 C>T) и *R144I*H (с.4322 G>A) выявляются редко у представителей всех стран [23]. Мутации *Y1699C* (с.5096 A>G), *I2020T* (с.6059 T>C) и *N1437H* (с.4309 A>C) наблюдаются крайне редко [29].

В азиатской популяции идентифицированы 2 ОНП (*G2385R* и *R1628P*) в гене *LRRK2*, которые увеличивают риск БП. Так, в китайской популяции частота мутации *G2385R* (ОНП *rs34778348*) при БП составляет более 8% [30]; по дан-

ным другого исследования, гетерозиготный генотип данного гена выявляется у 4% лиц с БП и ассоциирован с высоким риском заболевания (7,3% против 3,6%) [31]. Гетерозиготный генотип *G2385R* также был определен у пациентов с БП на Тайване и в Японии [32, 33]. В корейской популяции среди больных с БП мутация *G2385R* обнаружена в 8,9% случаев (97,5% – гетерозиготный, 2,5% – гомозиготный генотип) [34]. Мутация *R1628P* (*rs33949390*) увеличивает риск БП в 2–3 раза у китайского населения хань [35].

В России в 2014 г. М.Р. Сапроновой и Н.А. Шнайдер [36] было показано, что ОНП *rs1427263*, *rs11176013*, *rs11564148*, сцепленные с мутацией гена *LRRK2*, не ассоциируются с развитием БП. В то же время частота обнаружения генетического маркера *rs7966550* по гомозиготному генотипу С/С в группе пациентов с БП была выше, чем в группе здоровых (44,5% против 16,5%).

Другим локусом, ассоциированным с развитием БП с аутосомно-доминантным типом наследования, является *PARK3*, который был картирован на хромосоме 2p13 у нескольких семей. Предполагается, что локус содержит ген сепиаптерин-редуктазы (SPN – sepiapterin reductase), продукт которого участвует в синтезе дофамина. Заболевание характеризуется поздним началом БП, нередко с развитием деменции [37].

Ген *UCHL1* (*ubiquitin C-terminal hydrolase L1*) картирован на хромосоме 4p14 и сцеплен с локусом *PARK5*. Выявлено, что он кодирует нейрон-специфические части фермента, который расщепляет цепи убиквитина на мономеры и обнаруживается в тельцах Леви. Миссенс-мутация *I93M* в данном гене описана у 2 братьев [38].

В 2011 г. двумя независимыми группами методом секвенирования нового поколения у пациентов из Германии, Швейцарии и Австрии были выявлены мутации *D620N*, *P316S* и *R524W* в гене *VPS35* локуса *PARK17*, ассоциированные с развитием аутосомно-доминантной формы БП [39, 40].

Обсуждается роль мутации в гене *HTRA2* в локусе *PARK13* в развитии аутосомно-доминантной БП с поздним началом. Локус картирован на хромосоме 2p13 и кодирует митохондриальную сериновую протеазу. При спорадических случаях БП у пациентов из Германии была выявлена мутация *G399S*, однако она же была обнаружена и у здоровых. Таким образом, роль данного гена в развитии БП еще предстоит выяснить [41].

Обсуждалась роль гена *GIGYF2* локуса *PARK11*, картированного на хромосоме 2q36-q37, в возникновении аутосомно-доминантной формы БП. Однако не получено убедительных данных, свидетельствующих о его роли в развитии БП [6].

Аутосомно-рецессивные формы болезни Паркинсона

Мутации в генах *PRKN* (*parkin*, *PARK2*), *PINK1* (*PARK6*) и *DJ-1* (*PARK7*) являются причиной развития аутосомно-рецессивной формы БП с классической клинической картиной [42]. Другие мутации в генах *ATP13A2* (*PARK9*), *PLA2G6* (*PARK14*), *FBXO7* (*PARK15*) приводят к развитию БП с аутосомно-рецессивным типом наследования, включая ювенильный паркинсонизм, случаи с атипичными клиническими симптомами (пирамидными знаками, дистонией, когнитивными нарушениями и т. д.) [43].

Мутации в гене *parkin* локуса *PARK2*, картированного

на хромосоме 6q25-q27, являются наиболее частой причиной развития БП с ранним началом (до 40–50 лет) [44]. Частота мутации данного гена снижается по мере увеличения возраста дебюта, мутация выявляется у 80% пациентов с началом болезни после 20 лет и очень редко при начале болезни после 50 лет. Известны более 170 мутаций данного гена, включая делеции, инсерции, мультипликации, а также миссенс-мутации [45]. Пациенты с мутацией в гене *parkin* имеют клиническую картину, схожую с проявлением спорадической формы БП, но с рядом атипичных симптомов. Помимо раннего начала, заболевание характеризуется относительно симметричной симптоматикой, более часто развиваются дистонии, гиперрефлексия, течение болезни доброкачественное с медленным прогрессированием, пациенты чувствительны даже к малым дозам леводопы, однако у них отмечается более раннее развитие лекарственных дискинезий [46]. Ген *parkin* кодирует выработку белка паркина – E3-убиквитин-лигазы, которая ответственна за перенос молекул убиквитина к белковым молекулам. При нарушении функционирования данного гена происходит накопление неубиквитинированного субстрата. Однако четкие механизмы нейродегенерации окончательно не выяснены [47].

Мутации в гене *PINK1* локуса *PARK6*, картированного на хромосоме 1p35-p36, впервые идентифицированы у итальянских и испанских семей с ювенильной БП, у которых выявлены гомозиготные *G309D* миссенс- и *W437X* нонсенс-мутации [48, 49]. Ген *PINK1* состоит из 8 экзонов и кодирует белок, который состоит из 584 аминокислот и содержит серин-треониновую киназу [6]. Большинство мутаций в гене *PINK1* составляют точечные мутации или небольшие инсерции или делеции. Кроме того, мутации в данном гене могут быть причиной развития спорадической формы БП с ранним началом. Клинически БП, обусловленная мутацией в гене *PINK1*, характеризуется ранним началом, включая ювенильные формы, и в целом не отличается от фенотипа мутации *parkin* [50].

Менее часто причиной БП с аутосомно-рецессивным типом наследования выступает мутация в гене *DJ-1* локуса *PARK7*. Впервые обнаружены большая гомозиготная делеция и гомозиготная миссенс-мутация *L166P*, которые были описаны у двух семей из Нидерландов и Италии [51]. Генотип *DJ-1* также характеризуется БП с ранним началом и медленным прогрессированием [52]. Ген *DJ-1* располагается на хромосоме 1p36.23, содержит 7 экзонов и кодирует молекулярный шаперон, который индуцирует окислительный стресс. При наличии окислительного стресса белок *DJ-1* переносится из цитоплазмы в наружную митохондриальную мембрану и обеспечивает нейропротекцию [53].

Мутации в гене лизосомального типа 5P-типа АТФазы (*ATP13A2*) в локусе *PARK9* ассоциированы с развитием синдрома Куфора–Рейкеба – рецессивного атипичного леводопа-чувствительного паркинсонизма с ювенильным началом, акинезией, надъядерным параличом зора, пирамидными знаками, деменцией и прогрессирующей нейродегенерацией [54]. Впервые гомозиготные и гетерозиготные мутации в гене *ATP13A2* были выявлены в двух близкородственных семьях из Иордании и Чили [3]. Позже были описаны мутации *F182L* и *G504R* гена, приводящие к развитию болезни, схожей с синдромом Куфора–Рейкеба [55, 56]. Ген *ATP13A2* картирован на хромосоме 1p36, включает 29 экзонов и кодирует большой трансмембранный белок, состоя-

ший из 1180 аминокислот и обладающий АТФазной активностью. Дикий тип этого белка располагается в мембранах лизосом, в то время как мутантный тип обнаруживается в эндоплазматическом ретикулуме и подвергается разложению протеасомами. Точная функция данного белка неизвестна [57].

Ген *гликоцереброзидазы А (GBA)* картирован на хромосоме 1q22-23 и включает 11 экзонов, кодирующих белок из 497 аминокислот. *GBA* в норме способствует разрушению гликозилцерамидов внутри лизосом, содержащих в том числе и α -синуклеин. В гомозиготном состоянии мутация гена *GBA* приводит к развитию болезни Гоше. Однако заболевание может сопровождаться клинической картиной БП, поскольку нарушение функции гена *GBA* приводит к накоплению α -синуклеина внутри клетки с образованием телец Леви [58]. Наиболее часто мутация гена *GBA* встречается у евреев-ашкенази (до 18%). В российской популяции частота мутаций в данном гене составляет 1,85%, при этом фенотип характеризуется ранним развитием БП с более медленным прогрессированием, но более

частым появлением моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий [59].

Заключение. С точки зрения генетического полиморфизма БП представляет собой не одно заболевание, а гетерогенную группу заболеваний с широким спектром клинических проявлений в зависимости от ассоциированного гена. Генетический вклад при БП неоспорим, однако варьирует в зависимости от этнических особенностей и географического положения. Трудности в выявлении семейных случаев связаны также с тем, что наследственность не может проследиваться со 100% вероятностью, особенно при аутосомно-рецессивных формах; некоторые пациенты могут не дожить до возраста дебюта болезни. В Республике Саха (Якутия) проследить семейный анамнез еще сложнее, поскольку до 80-х годов XX века диагноз БП часто не устанавливался из-за отсутствия врачей-неврологов. Проблема диагностики существует и в настоящее время и объясняется отдаленностью населенных пунктов от Якутска и районных центров. На данном этапе представляет интерес изучение мутаций *G2385R* (ОНП *rs34778348*) и *R1628P* (*rs33949390*) гена

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин ОС, Федорова НВ. Болезнь Паркинсона. Москва: МЕДПресс-информ; 2012. 352 с. [Levin OS, Fedorova NV. *Bolezn' Parkinsona* [Parkinson's disease]. Moscow: MEDPress-inform; 2012. 352 p.]
2. Heumann R, Moratalla R, Herrero MT, et al. Dyskinesia in Parkinson's disease: mechanisms and current non-pharmacological interventions. *J Neurochem*. 2014;130(4):472-89. doi:10.1111/jnc.12751.
3. Polymeropoulos MH. Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276(5321):2045-7. doi:10.1126/science.276.5321.2045.
4. Schiesling C, Kieper N, Seidel K, Krüger R. Review: Familial Parkinson's disease – genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2008;34(3):255-71. doi:10.1111/j.1365-2990.2008.00952.x.
5. Shadrina MI, Slominsky PA, Limborska SA. Molecular Mechanisms of Pathogenesis of Parkinson's Disease. In: *International Review Of Cell and Molecular Biology*. Vol 281. 1st ed. Elsevier Inc.; 2010. P. 229-66. doi:10.1016/S1937-6448(10)81006-8.
6. Corti O, Lesage S, Brice A. What Genetics Tells us About the Causes and Mechanisms of Parkinson's Disease. *Physiol Rev*. 2011;91(4):1161-218. doi:10.1152/physrev.00022.2010.
7. Lesage S, Janin S, Lohmann E, et al. LRRK2 exon 41 mutations in sporadic Parkinson disease in Europeans. *Arch Neurol*. 2007;64(3):425-30. doi:10.1001/archneur.64.3.425.
8. Puschmann A, Ross OA, Vilarino-Güell C, et al. A Swedish family with de novo alpha-synuclein A53T mutation: evidence for early cortical dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(9):627-32. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.06.007.
9. Ki CS, Stavrou EF, Davanos N, et al. The Ala53Thr mutation in the alpha-synuclein gene in a Korean family with Parkinson disease. *Clin Genet*. 2007;71(5):471-3. doi:10.1111/j.1399-0004.2007.00781.x.
10. Krüger R, Kuhn W, Müller T, et al. Ala30P mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet*. 1998;18(2):106-8. doi:10.1038/ng0298-106.
11. Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol*. 2004;55(2):164-73. doi:10.1002/ana.10795.
12. Kiely AP, Asi YT, Kara E, et al. A-synucleinopathy associated with G51D SNCA mutation: A link between Parkinson's disease and multiple system atrophy? *Acta Neuropathol*. 2013;125(5):753-69. doi:10.1007/s00401-013-1096-7.
13. Appel-Cresswell S, Vilarino-Güell C, Encarnacion M, et al. Alpha-synuclein p.H50Q, a novel pathogenic mutation for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(6):811-3. doi:10.1002/mds.25421.
14. Ikeuchi T, Kakita A, Shiga A, et al. Patients homozygous and heterozygous for SNCA duplication in a family with parkinsonism and dementia. *Arch Neurol*. 2008;65(4):514-9. doi:10.1001/archneur.65.4.514.
15. Sironi F, Trotta L, Antonini A, et al. Alpha-Synuclein multiplication analysis in Italian familial Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(3):228-31. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.09.008.
16. Шадрина МИ. Молекулярно-генетические основы болезни Паркинсона. Дисс. докт. биол. наук. Москва; 2011. 48 с. [Shadrina MI. Molecular and genetic bases of Parkinson's disease. Diss. doct. biol. sci. Moscow; 2011. 48 p.]
17. Lill CM, Roehr JT, McQueen MB, et al. Comprehensive research synopsis and systematic meta-analyses in Parkinson's disease genetics: The PDgene database. *PLoS Genet*. 2012;8(3):4-13. doi:10.1371/journal.pgen.1002548.
18. Correia Guedes L, Ferreira JJ, Rosa MM, et al. Worldwide frequency of G2019S LRRK2 mutation in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(4):237-42. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.11.004.
19. Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, et al. A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol*. 2002;51(3):296-301.
20. Di Fonzo A, Roho CF, Ferreira J, et al. A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet*. 365(9457):412-5. doi:10.1016/S0140-6736(05)17829-5.
21. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2008;7(7):583-90. doi:10.1016/S1474-4422(08)70117-0.
22. Cho JW, Kim SY, Park SS, Jeon BS. The G2019S LRRK2 Mutation is Rare in Korean Patients with Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy. *J Clin Neurol*. 2009;5:29-32. doi:10.3988/jcn.2009.5.1.29.
23. Nuytemans K, Meeus B, Crosiers D, et al. Relative contribution of simple mutations vs. copy number variations in five Parkinson disease genes in the Belgian population. *Hum Mutat*. 2009;30(7):1054-61. doi:10.1002/humu.21007.
24. Johnson J, Paisan-Ruiz C, Lopez G, et al. Comprehensive screening of a North American Parkinson's disease cohort for LRRK2 mutation. *Neurodegener Dis*. 2007;4(5):386-91. doi:10.1159/000105160.
25. Lesage S, Condroyer C, Lannuzel A, et al. Molecular analyses of the LRRK2 gene in European and North African autosomal dominant Parkinson's disease. *J Med Genet*. 2009;46(7):458-64. doi:10.1136/jmg.2008.062612.
26. Ross OA, Soto-Ortolaza AI, Heckman MG,

- et al. Association of LRRK2 exonic variants with susceptibility to Parkinson's disease: a case-control study. (LRRK2 exonic variants and susceptibility to Parkinson's disease). *Lancet Neurol*. 2011;10(10):898-908. doi:10.1016/S1474-4422(11)70175-2.LRRK2.
27. Pchelina SN, Yakimovskii AF, Emelyanov AK, et al. Screening for LRRK2 mutations in patients with Parkinson's disease in Russia: identification of a novel LRRK2 variant. *Eur J Neurol*. 2008;15(7):692-6. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02149.x.
28. Mata IF, Hutter CM, Gonzalez-Fernandez MC, et al. Lrrk2 R1441G-related Parkinson's disease: evidence of a common founding event in the seventh century in Northern Spain. *Neurogenetics*. 2009;10(4):347-53. doi:10.1007/s10048-009-0187-z.
29. Aasly JO, Vilarino-Güell C, Dachsel JC, et al. Novel pathogenic LRRK2 p.Asn1437His substitution in familial Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(13):2156-63. doi:10.1002/mds.23265.
30. Chan DK, Ng PW, Mok V, et al. LRRK2 Gly2385Arg mutation and clinical features in a Chinese population with early-onset Parkinson's disease compared to late-onset patients. *J Neural Transm*. 2008;115(9):1275-7. doi:10.1007/s00702-008-0065-0.
31. Tan EK, Zhao Y, Skipper L, et al. The LRRK2 Gly2385Arg variant is associated with Parkinson's disease: genetic and functional evidence. *Hum Genet*. 2007;120(6):857-63. doi:10.1007/s00439-006-0268-0.
32. Di Fonzo A, Wu-Chou YH, Lu CS, et al. A common missense variant in the LRRK2 gene, Gly2385Arg, associated with Parkinson's disease risk in Taiwan. *Neurogenetics*. 2006;7(3):133-8. doi:10.1007/s10048-006-0041-5.
33. Funayama M, Li Y, Tomiyama H, et al. Leucine-rich repeat kinase 2 G2385R variant is a risk factor for Parkinson disease in Asian population. *Neuroreport*. 2007;18(3):273-5. doi:10.1097/WNR.0b013e32801254b6.
34. Kim JM, Lee JY, Kim HJ, et al. The LRRK2 G2385R variant is a risk factor for sporadic Parkinson's disease in the Korean population. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(2):85-8. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.10.004.
35. Lu CS, Wu-Chou YH, van Doeselaar M, et al. The LRRK2 Arg1628Pro variant is a risk factor for Parkinson's disease in the Chinese population. *Neurogenetics*. 2008;9(4):271-6. doi:10.1007/s10048-008-0140-6.
36. Сапронова МР, Шнайдер НА. Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика болезни Паркинсона (на примере Железногорска). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(4):59-64. [Sapronova MR, Shnyder NA. The epidemiological, clinical, and genetic characteristics of Parkinson's disease (in case of Zheleznogorsk). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;6(4):59-64. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2014-4-59-64.
37. Pankratz N, Uniacke SK, Halter CA, et al. Genes influencing Parkinson disease onset: replication of PARK3 and identification of novel loci. *Neurology*. 2004;62(9):1616-8.
38. Leroy E, Boyer R, Auburger G, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature*. 1998;395(6701):451-2. doi:10.1038/26652.
39. Tsika E, Glauser L, Moser R, et al. Parkinson's disease-linked mutations in VPS35 induce dopaminergic neurodegeneration. *Hum Mol Genet*. 2014;23(17):4621-38. doi:10.1093/hmg/ddu178.
40. Zavadzky E, Seaman MN, Moreau K, et al. Mutation in VPS35 associated with Parkinson's disease impairs WASH complex association and inhibits autophagy. *Nat Commun*. 2014;5(May):3828. doi:10.1038/ncomms4828.
41. Kawamoto Y, Kobayashi Y, Suzuki Y, et al. Accumulation of HtrA2/Omi in neuronal and glial inclusions in brains with alpha-synucleinopathies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008;67(10):984-93. doi:10.1097/NEN.0b013e32818809f4.
42. Bonifati V, Rohe CF, Breedveld GJ, et al. Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology*. 2005;65(1):87-95. doi:10.1212/01.wnl.0000167546.39375.82.
43. Di Fonzo A, Dekker MC, Montagna P, et al. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology*. 2009;72(3):240-5. doi:10.1212/01.wnl.0000338144.10967.2b.
44. Periquet M, Latouche M, Lohmann E, et al. Parkin mutations are frequent in patients with isolated early-onset parkinsonism. *Brain*. 2003;126(Pt6):1271-8.
45. Nuytemans K, Theuns J, Cruts M, Van Broeckhoven C. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: A mutation update. *Hum Mutat*. 2010;31(7):763-80. doi:10.1002/humu.21277.
46. Lohmann E, Thobois S, Lesage S, et al. A multidisciplinary study of patients with early-onset PD with and without parkin mutations. *Neurology*. 2009;72(2):110-6. doi:10.1212/01.wnl.0000327098.86861.d4.
47. Mullin S, Schapira A. The genetics of Parkinson's disease. *Br Med Bull*. 2015;114:39-52. doi:10.1093/bmb/ldv022.
48. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*. 2004;304(5674):1158-60. doi:10.1126/science.1096284.
49. Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, et al. Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35-p36. *Am J Hum Genet*. 2001;68(4):895-900. doi:10.1086/319522.
50. Ibanez P, Lesage S, Lohmann E, et al. Mutational analysis of the PINK1 gene in early-onset parkinsonism in Europe and North Africa. *Brain*. 2006;129(Pt3):686-94. doi:10.1093/brain/awl005.
51. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*. 2003;299(5604):256-9. doi:10.1126/science.1077209.
52. Tang B, Xiong H, Sun P, et al. Association of PINK1 and DJ-1 confers digenic inheritance of early-onset Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2006;15(11):1816-25. doi:10.1093/hmg/ddl104.
53. Canet-Aviles RM, Wilson MA, Miller DW, et al. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfenic acid-driven mitochondrial localization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(24):9103-8. doi:10.1073/pnas.0402959101.
54. Williams DR, Hadeed A, Al-Din AS, et al. Kufor Rakeb disease: autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia. *Mov Disord*. 2005;20(10):1264-71. doi:10.1002/mds.20511.
55. Ning YP, Kanai K, Tomiyama H, et al. PARK9-linked parkinsonism in eastern Asia: mutation detection in ATP13A2 and clinical phenotype. *Neurology*. 2008;70(16 Pt 2):1491-3. doi:10.1212/01.wnl.0000310427.72236.68.
56. Di Fonzo A, Chien HF, Socal M, et al. ATP13A2 missense mutations in juvenile parkinsonism and young onset Parkinson disease. *Neurology*. 2007;68(19):1557-62. doi:10.1212/01.wnl.0000260963.08711.08.
57. Ramirez A, Heimbach A, Grünemann J, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet*. 2006;38(10):1184-91. doi:10.1038/ng1884.
58. Kono S, Shirakawa K, Ouchi Y, et al. Dopaminergic neuronal dysfunction associated with parkinsonism in both a Gaucher disease patient and a carrier. *J Neurol Sci*. 2007;252(2):181-4. doi:10.1016/j.jns.2006.10.019.
59. Ганькина ОА. Клинико-нейропсихологические особенности болезни Паркинсона у носителей мутации гена глюкоцереброзидазы А. Дисс. канд мед. наук. Москва; 2016. 102 с. [Gan'kina OA. Clinical and neuropsychological features of Parkinson's disease in gene glucocerebrosidase A mutation carrier. Diss. cand. med. sci. Moscow; 2016. 102 p.]

Поступила 08.12.2016.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.

Ахмадеева Г.Н.^{1,2}, Магжанов Р.В.¹, Таюпова Г.Н.^{1,2}, Байтимеров А.Р.²

¹Кафедра неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; ²Республиканский консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии ООО «Национальный медицинский холдинг «Медстандарт», Уфа, Россия

¹450000, Уфа, ул. Ленина, 3; ²450075, Уфа, ул. Комсомольская, 133/1

Клинические особенности, диагностика и лечение когнитивных расстройств при болезни Паркинсона

В обзоре изложены данные недавних исследований, посвященных когнитивным нарушениям (КН) у пациентов с болезнью Паркинсона (БП): представлены их характеристика и эпидемиология, особенности патогенеза и клинических проявлений, а также современные методы диагностики и лечения. Умеренные КН (УКН) встречаются у 18,9–55% пациентов с БП; распространенность деменции при одномоментном обследовании приближается к 30%. Предложенные в 2007 г. Обществом расстройства движений (Movement Disorder Society) критерии и алгоритм для диагностики деменции при БП, а в 2012 г. — для диагностики УКН позволяют максимально точно выявить эти нарушения. В настоящее время для лечения КН при БП лишь ривастигмин признан эффективным и рекомендован к применению. В целом методы терапии КН при БП изучены недостаточно, что делает необходимым проведение дальнейших широкомасштабных исследований.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; когнитивные нарушения; деменция.

Контакты: Гульнара Наулевна Ахмадеева; nevrolog.ufa@gmail.com

Для ссылки: Ахмадеева ГН, Магжанов РВ, Таюпова ГН, Байтимеров АР. Клинические особенности, диагностика и лечение когнитивных расстройств при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):101–105.

The clinical features, diagnosis, and treatment of cognitive impairments in Parkinson's disease

Akhmadeeva G.N.^{1,2}, Magzhanov R.V.¹, Tayupova G.N.^{1,2}, Baitimerov A.R.²

¹Department of Neurology with Courses of Neurosurgery and Medical Genetics, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia; ²Republic Consulting and Diagnostic Center of Extrapyramidal Pathology and Botulinum Toxin Therapy, ООО «Medstandart» National Medical Holding, Ufa, Russia

¹3, Lenin St., Ufa 450000; ²133/1, Komsomolskaya St., 450075

The review presents the data of recent studies dealing with cognitive impairments (CI) in patients with Parkinson's disease (PD) and gives their characteristics and epidemiology, the specific features of the pathogenesis and clinical manifestations, as well as current methods for their diagnosis and treatment. Moderate CIs (MCIs) occur in 18.9–55% of patients with PD; the prevalence of dementia during a cross-sectional study approaches 30%. The 2007 Movement Disorder Society criteria and algorithm for the diagnosis of dementia in PD and the 2012 criteria and the algorithm for the diagnosis of MCIs allow one to maximally accurately identify these disorders. Only rivastigmine is now recognized as effective in treating CI in PD and recommended for use. Overall, therapies for CI in PD have been inadequately investigated, making it necessary to conduct further large-scale studies.

Keywords: Parkinson's disease; cognitive impairments; dementia.

Contact: Gulnara Naulevna Akhmadeeva; nevrolog.ufa@gmail.com

For reference: Akhmadeeva GN, Magzhanov RV, Tayupova GN, Baitimerov AR. The clinical features, diagnosis, and treatment of cognitive impairments in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(1):101–105.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-101-105>

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, клинически проявляющееся замедлением произвольных движений. Число пациентов с БП стремительно растет, составляя более 4 млн человек в возрасте старше 50 лет; при сохранении темпов роста заболеваемости количество пациентов с БП через 2 года удвоится [1]. БП поражает около 0,3% населения в развитых странах, а ее распространенность среди лиц в возрасте старше 65 лет составляет 3% [2].

В последнее время БП все чаще рассматривается как многогранное заболевание, характеризующееся не только

двигательными проявлениями (гипокинезия, ригидность, тремор покоя и поструральная неустойчивость), но и развитием значительного числа недвигательных нарушений. Как показывают исследования, уже на ранних стадиях у 90–95% больных БП наблюдаются различные нейропсихологические (депрессия, апатия, расстройства сна, когнитивные нарушения — КН), вегетативные (запор, ортостатическая гипотензия, расстройства мочеиспускания, потливость), сенсорные (боль и парестезии) нарушения [3]. Пациенты с БП, независимо от стадии заболевания, называют именно немоторные симптомы наиболее инвалидизирующими [4].

Недвигательные расстройства являются ключевым фактором, определяющим качество жизни, и часто недооцениваются клиницистами, оставаясь без лечения [5].

КН по распространенности занимают одно из центральных мест в клинической картине БП после двигательных и вегетативных симптомов. Познавательный дефицит у подавляющего большинства больных возникает в первые 5 лет заболевания и, хотя и не приводит к значительной социальной дезадаптации, тем не менее неблагоприятно влияет на качество жизни [6]. Деменция и связанные с ней поведенческие нарушения в поздней стадии заболевания иногда могут в большей степени затруднять уход за пациентом, чем собственно двигательный дефект [7]. Увеличение продолжительности жизни пациентов с БП, достигнутое благодаря успехам в терапии моторных проявлений, приводит к увеличению числа пациентов, страдающих деменцией [8]. Поэтому раннее выявление и поиск подходов к лечению деменции при БП имеют исключительно большое значение.

На более ранних стадиях заболевания отмечаются умеренные КН (УКН, в англоязычной литературе — *mild cognitive impairment*, МСИ). Они встречаются у 18,9–55% пациентов с БП и является фактором риска последующего развития деменции [9]. Деменция — одно из основных клинических проявлений развернутых стадий БП. Риск возникновения деменции при БП в 4–6 раз выше, чем у лиц того же возраста без данного заболевания; при этом распространенность деменции при одномоментном обследовании пациентов с БП приближается к 30% [10]. В то же время совокупный показатель распространенности деменции при БП, отражающий ее возникновение на любом этапе заболевания, очень высок: более чем у 75% пациентов с БП в течение 10 лет развивается деменция [10].

Патофизиология КН при БП во многом совпадает с таковой холинергической недостаточности. На аутопсии у многих пациентов с БП находят нейropатологические изменения, похожие на изменения при болезни Альцгеймера, в том числе уменьшение числа нейронов в базальном ядре Мейнерта, продуцирующих ацетилхолин [11–13]. Когнитивной дисфункции способствует также дефицит дофамина [14] и норадреналина [15]. Развитие деменции при БП связано и с проявлениями диффузного заболевания с тельцами Леви и атрофии разных областей головного мозга (гиппокамп, лимбическая область, лобные и теменные доли и др.) [16, 17]. Существуют отдельные работы, в которых изучали влияние сниженного уровня метаболизма глюкозы на возникновение и тяжесть КН у пациентов с БП [18]. Также наблюдаются расстройства функциональных связей между базальными ганглиями и лобными долями головного мозга, дегенерация ассоциативных зон коры и гиппокампа; большое влияние оказывает коморбидность (сопутствующие цереброваскулярные или дегенеративные заболевания) [19].

В настоящее время активно изучаются возможные биомаркеры развития КН при БП. Так, установлено повышение уровня нейрон-специфической енолазы как субклинического маркера нейродегенеративного процесса, особенно у молодых пациентов с БП и в ранних стадиях заболевания [20]. Определены некоторые генетические факторы риска снижения когнитивных функций, например, полиморфизм *Val158Met* гена катехол-оргомeтилтрансферазы — фермента, вовлеченного в метаболизм дофамина [21, 22], полиморфизм гена тау-протеина, связанного с микротру-

бочками (*МАРТ*) [23] или полиморфизм *Val66Met* гена *BDNF* — нейротрофического фактора мозга [24, 25]. С ранним когнитивным дефицитом связано еще один белок — CSFβ-амилоид (А β) 1-42 [26, 27]. Однако снижение уровня данного белка не является специфичным признаком КН при БП: показано, что его количество может быть уменьшено и при других нейродегенеративных заболеваниях, например, при прогрессирующем надъядерном параличе или кортико-базальной дегенерации [28–30]. Подробный обзор указанных биомаркеров когнитивного снижения при БП приведен G.M. Halliday и соавт. [31].

Интересные данные получены при изучении данных нейровизуализации как возможного биомаркера развития КН при БП. Так, сообщается о структурных изменениях белого вещества у пациентов с БП без деменции [32]. В другом исследовании, в котором пациентов с БП распределяли на три группы в зависимости от наличия у них когнитивного дефицита, показано, что у пациентов с УКН по сравнению с пациентами без КН отмечается уменьшение серого вещества префронтальной коры и височных областей [33]. При проведении позитронно-эмиссионной томографии с использованием фтордезоксиглюкозы у пациентов с БП без деменции наблюдалось относительное увеличение объема червя мозжечка и зубчатых ядер [34].

Для КН при БП характерно преобладание нейродинамических расстройств, которые выражаются брадифрeнией (замедленностью познавательных процессов) [8, 10, 35]. Также весьма типично раннее присоединение зрительно-пространственных нарушений (затруднение копирования рисунков и фигур, узнавания лиц и предметов). Это отличает КН при БП от таковых при другом распространенном нейродегенеративном заболевании — болезни Альцгеймера, для которой более характерно нарушение мнестических функций [36]. В то же время спектр КН на этой стадии БП в целом совпадает с особенностями КН при еще одном, менее частом нейродегенеративном заболевании — деменции с тельцами Леви, при которой на первый план выходят нарушения зрительного внимания, пространственного гнозиса и праксиса [36, 37]. На развернутых стадиях присоединяются дизрегуляторные нарушения: неспособность пациентов планировать и контролировать свою деятельность. С развитием деменции преобладают нарушения памяти. Особенностью нарушений памяти при БП является расстройство восприятия новой информации, что в первую очередь обусловлено регуляторными нарушениями; в то же время способность к хранению информации (собственно память) долгое время остается сохранной [10, 38, 39]. Описаны и другие лингвистические затруднения, в частности в подборе слов, уменьшение словарного запаса, аспонтанность речи, ослабление цельности восприятия сложных предложений [40]. Снижение выполнения теста на вербальную беглость считают предиктором развития деменции при БП [41]. Предиктором развития деменции при БП также может быть неправильное выполнение теста копирования пятиугольников — в этом случае у пациентов отмечается в два раза более быстрый темп когнитивного снижения и они в три раза чаще достигают уровня деменции [42, 43]. В целом КН у пациентов с БП схожи с нарушениями, которые наблюдаются у пациентов с поражением лобных долей [44].

Существуют противоречивые мнения относительно возможных факторов риска и клинических коррелятов КН

при БП. Установлена зависимость тяжести КН от возраста пациента и возраста манифестации заболевания [8, 20, 45]. Вопрос о влиянии длительности и степени тяжести заболевания остается спорным, однако большинство авторов отрицают наличие их взаимосвязи [46, 47], хотя существует и противоположная точка зрения [20, 48]. Отмечается корреляция КН с такими двигательными симптомами, как мышечная ригидность, постуральная неустойчивость и нарушения ходьбы [8, 49, 50]. Часть авторов считают, что факторами риска, влияющими на снижение когнитивных функций, являются также мужской пол, «нетипичные» симптомы паркинсонизма и другие нейропсихологические симптомы, например психоз, зрительные галлюцинации, нарушения сна, депрессия и апатия [23, 48, 51, 52]. Также риск деменции повышается при низком уровне образования, курении, наличии деменции или паркинсонизма у близких родственников [20, 53].

Деменция у пациентов с БП трудно распознаваема. Целевой группой Общества расстройств движений (Movement Disorder Society) предложены клинические критерии [8] и алгоритм для диагностики деменции при БП [54]. Согласно этим критериям, для постановки диагноза «деменция при БП» (в английской литературе — PD-D) необходимо наличие нарушений более чем в одной когнитивной области (внимание, исполнительные функции, зрительно-пространственная ориентация, память и речь), ограничивающих повседневную активность. Предложены также диагностические критерии для выявления УКН при БП (PD-MCI) [55], проходящие на сегодняшний день проверку [56]. Главным отличием в критериях УКН при БП от деменции при БП является отсутствие ограничивающего влияния на повседневную деятельность пациента.

Коррекция КН при БП зависит от степени когнитивного дефицита. При ведении пациентов необходима оптимизация уже проводимой терапии: уменьшение дозы или отмена препаратов, способных негативно влиять на познавательные процессы (холинолитические и седативные препараты). При УКН важное значение имеют коррекция суточной дозы и кратности приема леводопы, а также назначение агонистов дофаминовых рецепторов, которые на ранней стадии заболевания способствуют регрессу легких КН и УКН [39, 57]. По данным R. Inzellberg и соавт. [58], длительное применение амантадина сульфата положительно влияет на когнитивные функции и достоверно замедляет развитие деменции. Для лечения легких КН и УКН при БП могут использоваться нехолинергические препараты — доказан положительный эффект разагилина, селективного ингибитора моноаминоксидазы типа В [59]. В значительной степени УКН уменьшает психосоциальная терапия имеющейся у пациентов с БП депрессии [60].

В случае развившейся деменции препаратами первой линии считаются ингибиторы холинэстеразы (ривастиг-

мин, галантамин и донепезил), а также антагонист NMDA-рецепторов (мемантин) во многом благодаря тому, что они предназначены для лечения БА. Хотя в большинстве рандомизированных исследований их применение не привело к значительному улучшению когнитивного статуса при БП, однако отмечено положительное влияние этих препаратов на повседневную активность, психотические и поведенческие расстройства (коммуникабельность, апатия, мотивация) [61]. Согласно обзору Общества расстройства движений [62], включившему 8 исследований, посвященных лечению деменции при БП и проведенных с 2002 по 2010 г., лишь один препарат — ривастигмин — рекомендован как эффективный и безопасный для лечения деменции при БП. Исследования эффективности донепезила [63, 64], мемантина [65–67] и галантамина [68] показали противоречивые результаты, в целом доказательства сочтены недостаточными для их использования при БП с деменцией [62].

В последнее время все больше внимания уделяется роли нелекарственных методов в лечении и профилактике КН при БП. Так, метод транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) значительно улучшает показатели психоневрологического статуса у пациентов с БП, причем положительный эффект процедуры может сохраняться в некоторых случаях до 8 нед [69, 70]. ТКМС префронтальной коры у пациентов с БП в определенных случаях позволила снизить дозы принимаемых препаратов и даже вторично улучшить моторные функции [71].

Подтверждена важность когнитивной реабилитации, особенно у пациентов с PD-D. Несколько небольших контролируемых исследований показали, что регулярные когнитивные упражнения (например, решение головоломок или sudoku) приводят к постепенному улучшению когнитивных статусов у пациентов с PD-MCI [72–75]. Это улучшение хорошо коррелирует с определенными показателями функциональной магнитно-резонансной томографии [74]. Однако этот метод еще не опробован у пациентов с деменцией при БП, которым трудно регулярно заниматься сложными упражнениями. В большом метаанализе [76] показано положительное влияние комбинации методов когнитивного обучения, физической реабилитации и неинвазивной стимуляции мозга на когнитивные функции у пациентов с УКН при БП.

Данные исследований свидетельствуют о том, что совокупная распространенность большинства психических нарушений и КН выше, чем считалось ранее: 59% пациентов с БП испытывали не менее 2 немоторных симптомов, а четверть пациентов — не менее 4 симптомов одновременно [77]. Несомненно, раннее выявление КН с помощью разработанных диагностических критериев и алгоритмов и терапия препаратами с максимально доказанной эффективностью будут способствовать уменьшению инвалидизации пациентов с БП и снижению нагрузки на ухаживающих лиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):384-6. Epub 2006 Nov 2.
2. Dexter DT, Jenner P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms.

Free Radic Biol Med. 2013 Sep;62:132-44. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.018. Epub 2013 Feb 4.
3. Antonini A, Barone P, Marconi R, et al. The progression of non-motor symptoms in Parkinson's disease and their contribution to motor disability and quality of life. *J Neurol*.

2012 Dec;259(12):2621-31. doi: 10.1007/s00415-012-6557-8. Epub 2012 Jun 19.
4. Politis M, Wu K, Molloy S, et al. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord*. 2010 Aug 15;25(11):1646-51. doi: 10.1002/mds.23135.
5. Chaudhuri KR, Rojo JM, Schapira AH, et al.

- A proposal for a comprehensive grading of Parkinson's disease severity combining motor and non-motor assessments: meeting an unmet need. *PLoS One*. 2013;8(2):e57221. doi: 10.1371/journal.pone.0057221. Epub 2013 Feb 27.
6. Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Oct;20(10):1071-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.07.004. Epub 2014 Jul 18.
7. Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008 Apr 30;23(6):837-44. doi: 10.1002/mds.21956.
8. Emre M. Treatment of dementia associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13 Suppl 3:S457-61. doi: 10.1016/S1353-8020(08)70049-X.
9. Grover S, Somaiya M, Kumar S, Avasthi A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *J Neurosci Rural Pract*. 2015 Jan;6(1):65-76. doi: 10.4103/0976-3147.143197.
10. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010 Sep 21;75(12):1062-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e.
11. Дамулин ИВ. Патогенетические и терапевтические аспекты деменции при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;109(2):73-7. [Damulin IV. Pathogenetic and therapeutic aspects of dementia in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;109(2):73-7. 2009;109(2):73-7. (In Russ.)].
12. Bohnen NI, Müller ML, Kotagal V, et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*. 2010 Jun;133(Pt 6):1747-54. doi: 10.1093/brain/awq079. Epub 2010 Apr 22.
13. Compta Y, Ezquerro M, Munoz E, et al. High cerebrospinal tau levels are associated with the rs242557 tau gene variant and low cerebrospinal β -amyloid in Parkinson disease. *Neurosci Lett*. 2011 Jan 7;487(2):169-73. doi: 10.1016/j.neulet.2010.10.015. Epub 2010 Oct 15.
14. Kaasinen V, Rinne JO. Functional imaging studies of dopamine system and cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002 Nov;26(7):785-93.
15. Zweig RM, Cardillo JE, Cohen M, et al. The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 1993 May;43(5):986-91.
16. Lee JE, Park HJ, Song SK, et al. Neuroanatomic basis of amnesic MCI differs in patients with and without Parkinson disease. *Neurology*. 2010 Nov 30;75(22):2009-16. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ff96bf.
17. Apostolova LG, Beyer M, Green AE, et al. Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Mov Disord*. 2010 Apr 30;25(6):687-95. doi: 10.1002/mds.22799.
18. Peppard RF, Martin WR, Carr GD, et al. Cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia. *Arch Neurol*. 1992 Dec;49(12):1262-8.
19. Нодель МР, Яхно НН. Нервно-психические нарушения болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;(2):3-8. [Nodel' MR, Yakhno NN. Nervous and mental disorders of parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;(2):3-8. (In Russ.)]. doi: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-30.
20. Яблонская АЮ. Влияние вегетативных расстройств на качество жизни больных болезнью Паркинсона. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2011. 24 с. [Yablonskaya AYU. The influence of vegetative disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 2011. 24 p.]
21. Хидиятова ИМ, Ахмадеева ГН, Гилязова ИР и др. Исследование влияния полиморфизма гена *COMT* на характер клинического течения болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2013;(3):22-7. [Khidiyatova IM, Akhmadeeva GN, Gilyazova IR, et al. A study of the influence of *COMT* gene polymorphism on the nature of the clinical course of Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2013;(3):22-7. (In Russ.)].
22. Williams-Gray CH, Hampshire A, Barker RA, et al. Attentional control in Parkinson's disease is dependent on *COMT* Val158Met genotype. *Brain*. 2008 Feb;131(Pt 2):397-408. doi: 10.1093/brain/awn313. Epub 2008 Jan 4.
23. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009 Nov;132(Pt 11):2958-69. doi: 10.1093/brain/awp245. Epub 2009 Oct 7.
24. Foltynie T, Lewis SG, Goldberg TE, et al. The *BDNF* Val66Met polymorphism has a gender specific influence on planning ability in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2005 Jul;252(7):833-8. Epub 2005 Mar 21.
25. Guerini FR, Beghi E, Riboldazzi G, et al. *BDNF* Val66Met polymorphism is associated with cognitive impairment in Italian patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2009 Nov;16(11):1240-5. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02706.x. Epub 2009 Jun 15.
26. Alves G, Bronnick K, Aarsland D, et al. CSF amyloid-beta and tau proteins, and cognitive performance, in early and untreated Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Oct;81(10):1080-6. doi: 10.1136/jnnp.2009.199950. Epub 2010 Jun 14.
27. Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, et al. CSF amyloid β 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology*. 2010 Sep 21;75(12):1055-61. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f39a78. Epub 2010 Aug 18.
28. Otto M, Esselmann H, Schulz-Schaeffer W, et al. Decreased beta-amyloid1-42 in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2000 Mar 14;54(5):1099-102.
29. Holmberg B, Johnels B, Blennow K, Rosengren L. Cerebrospinal fluid Abeta42 is reduced in multiple system atrophy but normal in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2003 Feb;18(2):186-90.
30. Noguchi M, Yoshita M, Matsumoto Y, et al. Decreased beta-amyloid peptide42 in cerebrospinal fluid of patients with progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol Sci*. 2005 Oct 15;237(1-2):61-5.
31. Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014 Apr 15;29(5):634-50. doi: 10.1002/mds.25857.
32. Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol*. 2010 Aug;120(2):131-43. doi: 10.1007/s00401-010-0711-0. Epub 2010 Jun 20.
33. Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Mar;78(3):254-9. Epub 2006 Oct 6.
34. Huang C, Mattis P, Tang C, et al. Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage*. 2007 Jan 15;34(2):714-23. Epub 2006 Nov 17.
35. Левин ОС. Психические расстройства при болезни Паркинсона и их коррекция. В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Москва: Медпресс-информ; 2002. С. 125-51. [Levin OS. Mental disorders in Parkinson's disease and their correction. In: *Ekstrapiramidnye rasstroistva. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu* [Extrapyramidal disorders. A guide to diagnosis and treatment]. Moscow: Medpress-inform; 2002. P. 125-51.]
36. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Когнитивные нарушения при нейродегенеративных заболеваниях. Медицинский совет. 2013;(4):30-5. [Zakharov VV, Vakhnina NV. Cognitive disorders in neurodegenerative diseases. *Meditsinskii sovet*. 2013;(4):30-5. (In Russ.)].
37. Cummings JL. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1988 Jan;1(1):24-36.
38. Литвиненко ИВ, Одинак ММ, Шатова АВ, Сологуб ОС. Структура когнитивных нарушений при разных стадиях болезни Паркинсона. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2007;(3):21-9. [Litvinenko IV, Odinak MM, Shatova AV, Sologub OS. The structure of cognitive impairment at different stages of Parkinson's disease. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii*. 2007;(3):21-9. (In Russ.)].
39. Левин ОС, Батукаева ЛА, Смоленцева ИГ. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(6):91-7. [Levin OS, Batukaeva LA, Smolentseva IG. Diagnosis and treatment of dementia in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(6):91-7. (In Russ.)].
40. Grossman M, Carvell S, Gollomp S, et al. Sentence comprehension and praxis deficits in Parkinson's disease. *Neurology*. 1991 Oct;41(10):1620-6.
41. Jacobs DM, Marder K, Cote LJ, et al. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 1995 Sep;45(9):1691-6.
42. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, et al. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*. 2007 Jul;130(Pt 7):1787-98. Epub 2007 May 29.
43. Kaul S, Elble RJ. Impaired pentagon drawing is an early predictor of cognitive decline in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014 Mar;29(3):

- 427-8. doi: 10.1002/mds.25807. Epub 2014 Jan 21.
44. Biundo R, Weis L, Facchini S, et al. Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Apr;20(4):394-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.009. Epub 2014 Jan 22.
45. Крыжановский ГН, Карабань ИН, Магаева СВ и др. Болезнь Паркинсона (Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика). Москва: Медицина; 2002. 335 с. [Kryzhanovskii GN, Karaban' IN, Magaeva SV, et al. *Bolez'n' Parkinsona (Etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie, profilaktika)* [Parkinson's disease (Etiology, pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment, prevention)]. Moscow: Meditsina; 2002. 335 p.]
46. Артемьев ДВ, Глоzman ЖМ. Нарушения высших психических функций при болезни Паркинсона. Достижения в нейрогерии. 1995;(1):46-58. [Artem'ev DV, Glozman ZhM. Violations of higher mental functions in Parkinson's disease. *Dostizheniya v neurogeriatrii.* 1995;(1):46-58. (In Russ.).]
47. Levin BE, Tomer R, Rey GJ. Cognitive impairments in Parkinson's disease. *Neurol Clin.* 1992 May;10(2):471-85.
48. Ахмадеева ГН, Таюпова ГН, Байтимеров АР и др. Факторы риска возникновения когнитивных нарушений и расстройств ночного сна у пациентов с болезнью Паркинсона. Казанский неврологический вестник им. Бехтерева. 2015;(3):5-10. [Akhmadeeva GN, Tayupova GN, Baitimerov AR, et al Risk factors for cognitive impairment and disorders of night sleep in patients with Parkinson's disease. *Kazanskii neurologicheskii vestnik im. Bekhtereva.* 2015;(3):5-10. (In Russ.).]
49. Стёпкина ДА, Захаров ВВ, Яхно НН. Когнитивные нарушения при прогрессировании болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;(10):13-9. [Stepkina DA, Zakharov VV, Yakhno NN. Cognitive impairments in the progression of Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2008;(10):13-9. (In Russ.).]
50. Ganga G, Alty JE, Clissold BG, et al. Longitudinal study of levodopa in Parkinson's disease: effects of the advanced disease phase. *Mov Disord.* 2013 Apr;28(4):476-81. doi: 10.1002/mds.25335. Epub 2013 Feb 6.
51. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology.* 2001 Mar 27;56(6):730-6.
52. Kim EJ, Baek JH, Shin DJ, et al. Correlation of sleep disturbance and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *J Mov Disord.* 2014 Apr;7(1):13-8. doi: 10.14802/jmd.14003. Epub 2014 Apr 30.
53. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2003 Apr;2(4):229-37.
54. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord.* 2007 Dec;22(16):2314-24.
55. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 2012 Mar;27(3):349-56. doi: 10.1002/mds.24893. Epub 2012 Jan 24.
56. Geurtsen GJ, Hoogland J, Goldman JG, et al; MDS Study Group on the Validation of PD-MCI Criteria. Parkinson's disease mild cognitive impairment: application and validation of the criteria. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(2):131-7. doi: 10.3233/JPD-130304.
57. Нодель МР, Яхно НН. Мирапекс (прамипексол) в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(5):32-8. [Nodel' MR, Yakhno NN. Mirapex (pramipexole) in the treatment of non-motor disorders in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2008;108(5):32-8. (In Russ.).]
58. Inzellberg R, Bonuccelli U, Schechtman E. Association between amantadine and onset of dementia in Parkinson disease. *Mov Disord.* 2006 Sep;21(9):1375-9.
59. Hanagasi HA, Gurvit H, Unsalan P, et al. The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Mov Disord.* 2011 Aug 15;26(10):1851-8. doi: 10.1002/mds.23738. Epub 2011 Apr 15.
60. Dobkin RD, Tröster AI, Rubino JT, et al. Neuropsychological Outcomes Following Psychosocial Intervention for Depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2014 Winter;26(1):57-63. doi: 10.1176/appi.neuropsych.12120381.
61. Rolinski M, Fox C, Maidment I, et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;(3):CD006504. doi: 10.1002/14651858.CD006504.pub2.
62. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Oct;26 Suppl 3:S42-80. doi: 10.1002/mds.23884.
63. Ravina B, Putt M, Siderowf A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Jul;76(7):934-9.
64. Dubois B, Tolosa E, Katzschlager R, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord.* 2012 Sep 1;27(10):1230-8. doi: 10.1002/mds.25098. Epub 2012 Aug 22.
65. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2009 Jul;8(7):613-8. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70146-2. Epub 2009 Jun 10.
66. Leroi I, Overshott R, Byrne EJ, et al. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 Jun 15;24(8):1217-21. doi: 10.1002/mds.22495.
67. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010 Oct;9(10):969-77. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70194-0. Epub 2010 Aug 20.
68. Литвиненко ИВ, Одинак ММ, Могильная ВИ и др. Эффективность и безопасность применения галантамина (реминила) в случаях деменции при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(12):21-9. [Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI, et al. The efficacy and safety of galantamine (reminyl) in cases of dementia in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2010;110(12):21-9. (In Russ.).]
69. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006 Nov 1;249(1):31-8. Epub 2006 Jul 14.
70. Elder GJ, Taylor JP. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias? *Alzheimers Res Ther.* 2014 Nov 10;6(9):74. doi: 10.1186/s13195-014-0074-1. eCollection 2014.
71. Ikeguchi M, Touge T, Nishiyama Y, et al. Effects of successive repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performances and brain perfusion in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2003 May 15;209(1-2):41-6.
72. Sinforiani E, Banchieri L, Zucchella C, et al. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr Suppl.* 2004;(9):387-91.
73. Sammer G, Reuter I, Hullmann K, et al. Training of executive functions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006 Oct 25;248(1-2):115-9. Epub 2006 Jun 12.
74. Nombela C, Bustillo PJ, Castell PF, et al. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: evidence from neuroimaging. *Front Neurol.* 2011 Dec 22;2:82. doi: 10.3389/fneur.2011.00082. eCollection 2011.
75. Paris AP, Saleta HG, de la Cruz Crespo Maraver M, et al. Blind randomized controlled study of the efficacy of cognitive training in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Jun;26(7):1251-8. doi: 10.1002/mds.23688. Epub 2011 Mar 25.
76. Hindle JV, Petrelli A, Clare L, Kalbe E. Nonpharmacological enhancement of cognitive function in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord.* 2013 Jul;28(8):1034-49. doi: 10.1002/mds.25377. Epub 2013 Feb 20.
77. Shulman LM, Taback RL, Bean J, et al. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001 May;16(3):507-10.

Поступила 15.08.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Антоненко Л.М., Парфенов В.А.

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Лекарственная терапия периферического вестибулярного головокружения

Подбор эффективных методов лечения вестибулярного головокружения является одной из актуальных проблем, учитывая высокую распространенность заболеваний периферического отдела вестибулярной системы. Для лечения вестибулярного головокружения используются различные лекарственные препараты — вестибулярные супрессанты для купирования острого приступа головокружения, стимуляторы вестибулярной компенсации для восстановительного лечения. Эффективно сочетание лекарственной терапии с вестибулярной гимнастикой при вестибулярном нейроните, болезни Меньера или с проведением лечебных маневров при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении. Высокая терапевтическая эффективность и безопасность препаратов бетагистина позволяет широко использовать эти лекарственные средства для лечения различных вестибулярных нарушений.

Ключевые слова: вестибулярное головокружение; доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; болезнь Меньера; вестибулярный нейронит; бетагистин; вестикап; бетасерк.

Контакты: Людмила Михайловна Антоненко; luda6917@yandex.ru

Для ссылки: Антоненко ЛМ, Парфенов ВА. Лекарственная терапия периферического вестибулярного головокружения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):106–110.

Drug therapy for peripheral vestibular vertigo

Antonenko L.M., Parfenov V.A.

*A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021*

The choice of effective treatments for vestibular vertigo is one of the important problems, by taking into account the high prevalence of peripheral vestibular diseases. Different drugs, such as vestibular suppressants for the relief of acute vertigo attacks and vestibular compensation stimulants for rehabilitation treatment, are used to treat vestibular vertigo. Drug therapy in combination with vestibular exercises is effective in patients with vestibular neuronitis, Meniere's disease, so is that with therapeutic maneuvers in patients with benign paroxysmal positional vertigo. The high therapeutic efficacy and safety of betahistines permit their extensive use for the treatment of various vestibular disorders.

Keywords: vestibular vertigo; benign paroxysmal positional vertigo; Meniere's disease; vestibular neuronitis; betahistine; Vesticap; Betaserk.

Contact: Lyudmila Mikhailovna Antonenko; luda6917@yandex.ru

For reference: Antonenko LM, Parfenov VA. Drug therapy for peripheral vestibular vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(1):106–110.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-106-110>

Головокружение относится к часто встречающимся симптомам в медицинской практике: распространенность головокружения в популяции составляет 17–30% [1]. Ежегодно за медицинской помощью с жалобой на головокружение обращаются около 27% амбулаторных больных [2]. При этом 30% пациентов испытывают периодическое или хроническое головокружение в течение 5 лет и более [3]. Головокружение значительно ухудшает качество жизни пациентов и негативно сказывается на их повседневной активности [2, 4, 5].

Вестибулярное головокружение часто описывается пациентом как иллюзия собственного движения или вращения окружающей обстановки с нарушением пространственной ориентации [5]. Выделяют центральное и периферическое вестибулярное головокружение в зависимости от того, поражением центральной или перифериче-

ской части вестибулярного анализатора оно вызвано [6]. Ежегодно от 3 до 10% взрослого населения бывают ограничены в своей повседневной деятельности из-за вестибулярного головокружения [2]. Периферическим вестибулярным расстройствам часто сопутствуют вегетативные проявления разной степени выраженности: тошнота, рвота, неустойчивость артериального давления. Многие заболевания периферического отдела вестибулярного анализатора имеют хроническое течение и сопровождаются рецидивирующим головокружением. Наиболее частыми причинами периферического вестибулярного головокружения являются доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), болезнь Меньера и вестибулярный нейронит [3–6].

Для лечения различных причин вестибулярного головокружения используют лекарственные препараты, а также

методы реабилитации, которые отличаются в зависимости от этиологии вестибулярной дисфункции. Из лекарственных препаратов у пациентов с вестибулярным головокружением наиболее часто применяется бетагистин — структурный аналог гистамина, который оказывает влияние на H_1 -рецепторы сосудов внутреннего уха, а также опосредованно воздействует на H_3 -гистаминовые рецепторы вестибулярных ядер ЦНС [7–15]. Исследования на животных моделях с односторонней вестибулярной дисфункцией показали, что прием бетагистина способствует улучшению вестибулярной компенсации, потенциально увеличивая предверно-улитковый кровоток и снижая генерацию потенциалов действия в нейронах латеральных и медиальных вестибулярных ядер за счет блокирования местных H_3 -гистаминовых рецепторов [8–16]. Предполагается, что бетагистин повышает в стволе мозга уровень серотонина, который также может снижать патологическую активность вестибулярных ядер. Одним из положительных терапевтических эффектов бетагистина является улучшение микроциркуляции и проницаемости капилляров с нормализацией давления эндолимфы в вестибулярном лабиринте и улитке [8–16]. Эти эффекты бетагистина позволяют использовать его в лечении заболеваний, проявляющихся вестибулярным головокружением.

Для уменьшения выраженности головокружения во время острых приступов используются вестибулярные супрессанты: дименгидринат (драмина), дифенгидрамин (димедрол) [2, 4]. Дименгидринат и дифенгидрамин относятся к блокаторам H_1 -гистаминовых рецепторов и м-холиноблокаторам. Эти препараты целесообразно назначать коротким курсом, поскольку они замедляют вестибулярную компенсацию, а также обладают выраженными побочными эффектами, такими как сухость во рту, сонливость, нарушение аккомодации, неустойчивость, в тяжелых случаях — спутанность сознания и галлюцинации [2, 4].

К вестибулярным супрессантам также относятся препараты бензодиазепинового ряда лоразепам, диазепам [4, 17]. Их эффективность обусловлена усилением тормозного влияния гамма-аминомасляной кислоты на вестибулярную систему. Бензодиазепины замедляют вестибулярную компенсацию, имеют побочные эффекты: замедление скорости реакции, сонливость, атаксия, снижение внимания, увеличение риска падений [4, 17].

Среди лекарственных средств, ускоряющих вестибулярную компенсацию, помимо бетагистина, используются пирацетам (ноотропил) и экстракт Гинкго билоба (EGb 761) [4, 17]. Влияние пирацетама на вестибулярную систему связывают с его воздействием на механизмы передачи сигналов от источников зрительной и проприоцептивной чувствительности, а также на вестибулярные ядра ствола головного мозга. Модулирующее действие пирацетама на холинергические, дофаминергические, норадренергические и глутаматергические системы способствует ускорению процессов вестибулярной адаптации и компенсации. Ускорение вестибулярной компенсации под действием пирацетама при центральных и периферических вестибулопатиях отмечено в нескольких клинических исследованиях [18, 19]. Однако отсутствуют крупные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования, посвященные оценке эффективности пирацетама при вестибулярном головокружении.

Эффективность EGb 761 отмечена у пациентов с заболеваниями вестибулярной системы [4, 17, 20]. Препарат модулирует различные нейротрансмиттерные системы: подавляет активность моноаминоксидазы А, а также синаптосомальный захват дофамина, норадреналина; приводит к обратному развитию возрастной утраты α_1 -адренергических, 5-гидрокситриптофановых 1A-, мускариновых рецепторов в головном мозге и др. По данным плацебоконтролируемых исследований, применение EGb 761 у пациентов с односторонней периферической вестибулопатией приводит к достоверному уменьшению выраженности головокружения и улучшению устойчивости [21, 22]. Однако судить об эффективности данного препарата при периферическом вестибулярном головокружении сложно, поскольку за последние десятилетия не проводилось крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, касающихся оценки эффективности EGb 761 при этих нарушениях.

Болезнь Меньера

Бетагистин утвержден болезни Меньера более чем в 115 странах в качестве препарата для лечения болезни Меньера. Для пациентов с этим заболеванием наиболее значимым и неприятным симптомом являются внезапно возникающие приступы вращательного головокружения, сопровождающиеся прогрессирующим снижением слуха, шумом в ушах, тошнотой, нередко рвотой. Лечение болезни Меньера направлено на прекращение или уменьшение числа и тяжести приступов головокружения, снижение или устранение шума в ушах и предотвращение прогрессирования нарушения слуха и вестибулярной дисфункции. В зависимости от варианта течения и тяжести болезни Меньера применяют различные терапевтические стратегии, которые включают ограничение употребления соли, диуретики, а также прием бетагистина в дозе 48 мг/сут не менее 2–3 мес. При тяжелом течении заболевания длительность терапии бетагистином должна быть увеличена [7]. Эффективность данного препарата в лечении болезни Меньера была показана в ряде клинических испытаний, в которых прием бетагистина достоверно снижал частоту и выраженность приступов головокружения, а также приводил к значительному регрессу сопутствующих симптомов [7, 9–15]. Поскольку имеется сравнительно мало крупных рандомизированных контролируемых исследований, посвященных этой проблеме [13], в Кокрановском систематическом обзоре отмечена умеренная эффективность бетагистина при лечении болезни Меньера [23]. Для сравнения эффективности применения стандартных и высоких доз бетагистина при болезни Меньера было предпринято многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование БЕМЕД. В исследовании участвовали пациенты в возрасте от 21 года до 80 лет (средний возраст — 56 лет) с односторонней или двусторонней болезнью Меньера из 14 центров неврологии и оториноларингологии Германии [24]. Участники исследования были рандомизированы в три группы, которые получали плацебо ($n=74$), бетагистин в стандартной суточной дозе 48 мг (24 мг 2 раза в день, $n=73$) или высокой суточной дозе 144 мг (48 мг 3 раза в день, $n=74$) в течение 9 мес. Эффективность лечения оценивалась по количеству приступов головокружения в месяц, их продолжительности и тяжести на основании записей в дневниках па-

циентов, которые они вели в течение 3 мес (с 7-го по 9-й месяц исследования). Было показано, что применение бетагистина в дозе 48 и 144 мг/сут уменьшает частоту, продолжительность и выраженность приступов головокружения при приеме в течение 9 мес, однако достоверного отличия от эффекта плацебо показано не было [24]. В проведенном в Бразилии исследовании влияния бетагистина на слуховую функцию при болезни Меньера, в котором участвовали 200 пациентов с односторонней болезнью Меньера, отмечено достоверное улучшение слуха на фоне лечения бетагистином в дозе 48 мг/сут в течение 6 мес [25]. Авторы также указали, что предикторами состояния слуха после лечения бетагистином являлись возраст пациента, длительность заболевания и уровень слуха на момент начала терапии [25].

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение

Для лечения ДППГ, которое вызвано попаданием отолитовых частиц в полукружные каналы вестибулярного лабиринта и обычно проявляется возникновением приступов системного головокружения при перемене положения головы, высоко эффективны репозиционные маневры. Проведение лечебного репозиционного маневра при ДППГ позволяет в 90% случаев добиться улучшения состояния пациентов в течение недели [4, 10, 17]. Для ускорения процесса восстановления вестибулярной функции, а также для профилактики возникновения повторных эпизодов ДППГ часто используют бетагистин в дозе 48 мг/сут [4, 10, 17]. Эффективность профилактического лечения ДППГ на фоне применения бетагистина может быть обусловлена улучшением метаболизма отолитовой мембраны за счет положительного влияния препарата на микроциркуляцию в области структуры внутреннего уха [8–10, 17].

Вестибулярный нейронит

Лечение вестибулярного нейронита в остром периоде носит симптоматический характер и направлено на уменьшение субъективных проявлений вестибулярной дисфункции. С этой целью широко используются вестибулолитики. В остром периоде вестибулярного нейронита назначают дименгидринат в дозе 100–300 мг/сут в 2–3 приема, возможно использование дифенгидрамина внутрь 25–150 мг/сут или внутримышечно 10–50 мг. Длительность приема вестибулолитиков не должна превышать 2–3 дня, поскольку они могут замедлять процесс вестибулярной компенсации.

С целью ускорения вестибулярной компенсации могут быть рекомендованы препараты EGb 761, пирацетам, а также бетагистин, которые, уменьшая выраженность головокружения, способствуют ускорению процессов вестибулярной компенсации и адаптации [4, 8, 9]. Большое значение имеет раннее (на 3–4-й день заболевания) включение в схему терапии вестибулярного нейронита вестибулярной гимнастики, которая способствует формированию адекватных стратегий вестибулярной компенсации уже на ранних этапах восстановления вестибулярной функции [4, 6, 8, 17].

Однако существует необходимость более глубокого понимания того, в какой степени терапия бетагистином способствует вестибулярной компенсации и как долго она сохраняется после прекращения приема препарата.

Вестибулярное головокружение

Эффективность бетагистина в лечении пациентов с периферическим вестибулярным головокружением в повседневной амбулаторной клинической практике отмечена в международном многоцентровом исследовании VIRTUOSO [26]. В этом исследовании была проведена оценка эффективности бетагистина дигидрохлорида (бетасерк) при приеме в максимальной рекомендуемой дозе 48 мг/сут в течение 1–2 мес. После прекращения приема бетагистина пациентов наблюдали еще в течение 2 мес для оценки динамики симптомов вестибулярного головокружения. В исследовании приняли участие 309 пациентов старше 18 лет с вестибулярным головокружением, причиной которого были болезнь Меньера, ДППГ, вестибулярный нейронит и другие периферические вестибулопатии. На фоне лечения бетагистином в течение 60 дней отмечено значительное уменьшение тяжести головокружения по шкале выраженности головокружения, что подтверждает вывод о том, что лечение бетагистином может способствовать развитию вестибулярной компенсации у пациентов с головокружением. Важным результатом исследования является подтверждение того, что улучшение состояния пациента продолжалось и после 30 сут приема препарата, что подчеркивает необходимость назначения бетагистина на достаточно долгий срок в целях достижения максимальной потенциальной пользы. Частота приступов головокружения в месяц значительно уменьшилась в течение 2 мес лечения и продолжала снижаться в последующие 2 мес после отмены препарата. Это может указывать на потенцирование длительного терапевтического эффекта бетагистина даже после прекращения лечения. Результаты исследования согласуются с данными ранее проведенных работ, в которых изучали эффективность и переносимость бетагистина, и показывают, что прием бетагистина в дозе 48 мг/сут может быть эффективен для уменьшения приступов периферического головокружения в краткосрочной и долгосрочной перспективе [9, 10, 12, 13, 16, 26].

По данным плацебоконтролируемых исследований, лечение бетагистином оказывало хороший клинический эффект в отношении симптомов, сопутствующих головокружению, причем наблюдался наиболее заметный регресс тошноты и рвоты, которые часто сопровождают периферическое вестибулярное головокружение [9, 13].

Клинический опыт применения вестикапа (бетагистин)

В настоящее время в нашей стране используется ряд препаратов бетагистина наряду с оригинальным препаратом бетасерк. Наш опыт сравнения эффективности и безопасности вестикапа и бетасерка у больных с периферическим вестибулярным головокружением показал высокую терапевтическую эффективность и безопасность обоих препаратов [27]. Было обследовано 62 пациента (17 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 19 до 55 лет с периферическим вестибулярным головокружением, вызванным болезнью Меньера, ДППГ, вестибулярным нейронитом, двусторонней вестибулопатией и другими причинами [27]. Пациенты в соотношении 1:1 были рандомизированы в группы терапии вестикапом или бетасерком; они принимали вестикап или бетасерк внутрь по 24 мг 2 раза в день. Длительность терапии составляла 60 дней. Предварительная оценка эффективности лечения проводилась на 30-й день лечения, окон-

чательная — на 60-й день. Оценивали влияние исследуемых препаратов на выраженность головокружения по шкале выраженности головокружения и качество жизни пациентов по шкале снижения качества жизни вследствие головокружения (ДН). По данным исследования, достижение значимого клинического эффекта в виде уменьшения тяжести головокружения и улучшения качества жизни пациентов наблюдалось при приеме обоих препаратов. Достоверных различий в эффективности вестикапа и бетасерка не выявлено. Эти результаты свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности бетагистина при головокружении, вызванном периферическими вестибулярными нарушениями различной этиологии. Не отмечено достоверных различий в переносимости и безопасности обоих препаратов, а также характере и частоте возникновения нежелательных явлений (НЯ) при лечении в рекомендуемой терапевтической дозе 48 мг/сут в течение 2 мес. За время исследования НЯ зарегистрированы у 3 пациентов. Эти НЯ относились к разряду легких, проявлялись в виде тошноты после приема обоих препаратов и не послужили причиной исключения пациентов из исследования. Пациентам были даны рекомендации по соблюдению режима питания и приему препаратов после еды. Во всех случаях НЯ регрессировали и не потребовали отмены препарата. Зарегистрированные НЯ типичны для препаратов бетагистина (вестикап и бетасерк) и описаны в инструкциях по их применению [27]. Врачи и пациенты в большинстве случаев оценили общий клинический эффект вестикапа и бетасерка как хороший или отличный, что согласуется с данными ряда ранее проведенных

исследований, в которых оценивали эффективность бетагистина. Аналогичные результаты получены и другими авторами, применявшими бетагистин для лечения периферического вестибулярного головокружения в повседневной клинической практике [9, 10, 12, 13, 16]. Поскольку распространенность периферического вестибулярного головокружения достаточно высока среди пациентов, обращающихся к врачам разных специальностей, а вестибулярная дисфункция сопряжена со значительным снижением повседневной активности, использование бетагистина (вестикап) для купирования симптомов головокружения в повседневной амбулаторной клинической практике может привести к значительному улучшению качества жизни пациентов [2, 4, 5].

Таким образом, при лечении периферического вестибулярного головокружения в остром периоде могут быть использованы дименгидринат, дифенгидрамин, а также препараты бензодиазепинового ряда (лоразепам, диазепам), которые уменьшают выраженность симптомов. С целью ускорения вестибулярной компенсации назначают препараты бетагистина, пирацетам, EGb 761. Препараты бетагистина приводят к уменьшению выраженности головокружения и сопутствующих вегетативных симптомов. Результаты лечения сохраняются и после прекращения приема препарата, поскольку бетагистин активирует процессы вестибулярной компенсации. Применение препаратов бетагистина — одно из наиболее эффективных направлений лекарственной терапии заболеваний, проявляющихся периферическим вестибулярным головокружением.

ЛИТЕРАТУРА

- Murkin L, Schilder AG. Epidemiology of balance symptoms and disorders in the community: a systematic review. *Otol Neurotol*. 2015 Mar;36(3):387-92. doi: 10.1097/MAO.0000000000000691.
- Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, et al. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med*. 2008 Oct 27; 168(19):2118-24. doi: 10.1001/archinte.168.19.2118.
- Yardley L, Owen N, Nazareth I, Luxon L. Prevalence and presentation of dizziness in a general practice community sample of working age people. *Br J Gen Pract*. 1998 Apr;48(429):1131-5.
- Парфенов ВА, Замерград МВ, Мельников ОА. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. Москва: МИА; 2009. 152 с. [Parfenov VA, Zamergrad MV, Mel'nikov OA. *Golovokruzhenie: diagnostika i lechenie, rasprostranennyye diagnosticheskiye oshibki* [Dizziness: diagnosis and treatment, common diagnostic errors]. Moscow: MIA; 2009. 152 p.]
- Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):898-904.
- Thompson TL, Amedee R. Vertigo: a review of common peripheral and central vestibular disorders. *Ochsner J*. 2009 Spring;9(1):20-6.
- Strupp M, Hupert D, Frenzel C, et al. Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Meniere's disease—comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial. *Acta Otolaryngol*. 2008 May;128(5):520-4. doi: 10.1080/00016480701724912.
- Lacour M, Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo: elucidation of mechanisms of action. *CNS Drugs*. 2001;15(11):853-70.
- Oosterveld WJ. Betahistine dihydrochloride in the treatment of vertigo of peripheral vestibular origin. A double-blind placebo-controlled study. *J Laryngol Otol*. 1984 Jan;98(1):37-41.
- Guner EA, Kustutan O. The effects of betahistine in addition to epley maneuver in posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Jan;146(1):104-8. doi: 10.1177/0194599811419093. Epub 2011 Aug 18.
- Conraux C. Les sensations vertigineuses chroniques: Esai comparatif Serc 8 MG versus placebo en double aveugle randomise, multi-centrique chez des patients souffrant de sensations vertigineuses chroniques. *Impact Medecin*. 1988;260:63-65.
- Legent F, Calais C, Cellier D. Vertiges paroxystiques iteratifs et Serc. Etude clinique controlee. *Concours Med*. 1988;110(29):2539-43
- Mira E, Guidetti G, Ghilardi L, et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003 Feb;260(2):73-7. Epub 2002 Sep 11.
- Petrova D, Sachanska T, Dacov E. Investigation of Betaseric in auditory and vestibular disturbances. *Int Tinnitus J*. 2004;10(2):177-82.
- Gananca MM, Caovilla HH, Gananca FF. Comparable efficacy and tolerability between twice daily and three times daily betahistine for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*. 2009 May;129(5):487-92. doi: 10.1080/00016480802273082.
- Benecke H, Perez-Garrigues H, Bin Sidek D, et al.; OSVaLD investigators. Effects of betahistine on patient-reported outcomes in routine practice in patients with vestibular vertigo and appraisal of tolerability: experience in the OSVaLD study. *Int Tinnitus J*. 2010;16(1):14-24.
- Brandt T, Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complains. London: Springer; 2004. 503 p.
- Haguenauer JP. Clinical study of piracetam in the treatment of vertigo. *Les Cahiers d'O. R.L.* 1986; 21(6):460-6
- Rosenhall U, Deberdt W, Friberg U, et al. Piracetam in patients with chronic vertigo. *Clin Drug Invest*. 1996;11(5): 251-60.
- Staab JP. Chronic dizziness: the interface between psychiatry and neuro-otology. *Curr*

Opin Neurol. 2006 Feb;19(1):41-8.

21. Hamann KF. Special ginkgo extract in cases of vertigo: a systematic review of randomised, double-blind, placebo controlled clinical examinations. *HNO.* 2007 Apr;55(4):258-63.

22. Claussen CF, Kirtane MV. Randomisierte doppelblindstudie zur wirkung von extractum Ginkgo biloba bei Schwindel und Gangunsicherheit des alteren Menschen. In: Claussen CF, editor. *Presyvertigo, Presbyataxie, Presbytinnitus.* Berlin: Springer; 1985.

23. James AL, Burton MJ. Betahistine for Meniere's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD001873.

24. Adrion C, Fischer C S, Wagner J, et al.

Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial). *BMJ.* 2016 Jan 21;352:h6816. doi: 10.1136/bmj.h6816.

25. Seyed Tootoonchi SJ, Ghiasi S, Shadara P, et al. Hearing function after betahistine therapy in patients with Meniere's disease. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016 Sep-Oct;82(5):500-6. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.08.021. Epub 2015 Dec 18.

26. Морозова СВ, Парфенов ВА, Замерград МВ. Бетагистин при вестибулярном головокружении и постмаркетинговая наблю-

дательная программа VIRTUOSO. Медицинский совет. 2014;(7):34-8. [Morozova SV, Parfenov VA, Zamergrad MV. Betagistin in vestibular vertigo and post-marketing observational program VIRTUOSO. *Meditsinskii sovet.* 2014;(7):34-8. (In Russ.)].

27. Антоненко ЛМ, Бестужева НВ, Парфенов ВА. Применение препаратов бетагистина при головокружении. Медицинский совет. 2014;(18): 34-40. [Antonenko LM, Bestuzheva NV, Parfenov VA. The use of drugs betahistine in vertigo. *Meditsinskii sovet.* 2014;(18): 34-40. (In Russ.)].

Поступила 10.12.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.