

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. Б.А. Волель (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.З. Медведев (Москва)
к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)
д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)
д.п.н., проф. Ю.В. Миладзе (Москва)
д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)
д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)
д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)
д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)
д.м.н., проф. А.В. Фонакин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Ежи Майковский, президент Противозипелитической лиги Польши, руководитель Отдела эпилептологии, эпилепсии Диагностического и терапевтического центра (Варшава, Польша)
Д-р Евжен 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 Перукка, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

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

EDITORIAL BOARD

Prof. A.A. Belkin, MD (Ekaterinburg)
Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)
Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)
A.M. Burno, PhD (Moscow)
D.S. Danilov, MD (Moscow)
Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)
Prof. S.I. Gavrilova, MD (Moscow)
Prof. A.S. Kadykov, MD (Moscow)
Prof. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoriya)
Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)
V.E. Medvedev, PhD (Moscow)
A.G. Merkin, PhD (Moscow)
Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)
Prof. 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)
B.A. Volel, 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 of Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand
Emilio Perucca, MD, PhD, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

Журнал издается
при научной поддержке
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздрава России,
включен
в реферативную базу
Scopus

2017, том 9, № **3**

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.

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

Ответственность за содержание рекламы несут
рекламодатели.

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

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.
2017;9(3):1–119.

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

Коберская Н.Н., Табеева Г.Р.

Когнитивные расстройства, ассоциированные с хронической болью	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

*Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Кайлева Н.А., Сыромятникова Л.И.,
Голосова Ю.А., Шестаков В.В.*

Возможности перфузионной шкалы ASPECTS в прогнозировании эффективности внутривенной тромболитической терапии	10
---	----

Иванец Н.Н., Тартынский К.М., Кренкель Г.Л., Прохорова С.В.

Клинико-психопатологические особенности депрессий с паническими атаками	18
---	----

Тювина Н.А., Магомедова Д.О., Морозова В.Д.

Типология и клинические особенности депрессий в период ремиссии при приступообразной шизофрении	24
---	----

Герасимчук М.Ю.

Хронобиологический подход к терапии депрессии	31
---	----

Табеева Г.Р., Калимеева Е.Ю., Коберская Н.Н., Гереева С.И.

Возможности терапии ранних проявлений хронической ишемии головного мозга: результаты программы «ПРОФИЛЬ»	36
---	----

Таппахов А.А., Попова Т.Е., Николаева Т.Я., Шнайдер Н.А., Петрова М.М.

Скрининг немоторных симптомов болезни Паркинсона с помощью шкалы NMSQuest	42
---	----

*Прокопенко С.В., Дядюк Т.В., Можейко Е.Ю.,
Безденежных А.Ф., Корягина Т.Д., Анай-Оол Т.С.*

Использование компьютерных стимулирующих программ у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями	48
---	----

Рушкевич Ю.Н., Чечик Н.М., Лихачев С.А., Меркуль О.В., Корбут Т.В.

Выраженность дыхательных нарушений при разных формах бокового амиотрофического склероза	54
---	----

Гусев В.В., Львова О.А., Балыева Т.В.

Опыт использования препарата Релатокс® в комплексной терапии спастичности руки после инсульта	59
---	----

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

Евзиков Г.Ю., Башлачев М.Г., Белозерских К.А., Парфенов В.А.

Аномалия Денди—Уокера — редкая причина синингомиелии у взрослых	62
---	----

О Б З О Р Ы

Кулеш А.А., Шестаков В.В.

Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика	68
--	----

Антоненко Л.М.

Диагностика, лечение и реабилитация пациентов с головокружением и когнитивными нарушениями	76
--	----

Коберская Н.Н.

Современные представления о факторах риска, диагностике и терапии болезни Альцгеймера (по материалам Международной конференции Ассоциации болезни Альцгеймера, Лондон, 2017)	81
---	----

Лиля А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю., Назаренко А.Г., Гоголев А.Ю.

Молекулярные эффекты хондрокарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска	88
--	----

Власов П.Н.

Клинические результаты и перспективы применения противосудорожных препаратов с контролируемым высвобождением активного вещества: новая форма леветирацетама с однократным приемом в сутки	98
---	----

Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Морозова Ю.А.

Хронические расстройства мозгового кровообращения: возможности повышения эффективности терапии	105
--	-----

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

*Пронин А.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В.,
Александрова О.П., Генрихс Е.Е., Хаспеков Л.Г.*

О нейропротективных свойствах солей лития в условиях глутаматного стресса	111
---	-----

LECTURE

Koberskaya N.N., Tabeeva G.R.

Chronic pain-associated cognitive impairment	4
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

*Kulesh A.A., Drobakha V.E., Kaileva N.A., Syromyatnikova L.I.,
Golosova Yu.A., Shestakov V.V.*

Capabilities of perfusion ASPECTS in predicting the efficiency of intravenous thrombolytic therapy	10
--	----

Ivanets N.N., Tartynsky K.M., Krenkel G.L., Prokhorova S.V.

Clinical and psychopathological features of depressions with panic attacks	18
--	----

Tyuvina N.A., Magomedova D.O., Morozova V.D.

The typology and clinical features of depressions during a period of remission in paroxysmal schizophrenia	24
--	----

Gerasimchuk M.Yu.

A chronobiological approach to therapy for depression	31
---	----

Tabeeva G.R., Kalimeeva E.Yu., Koberskaya N.N., Gereeva S.I.

Possibilities of therapy for early manifestations of chronic cerebral ischemia: results of the PROFILE program	36
--	----

Tappakhov A.A., Popova T.E., Nikolaeva T.Ya., Schnaider N.A., Petrova M.M.

Screening for non-motor symptoms in Parkinson's disease using the NMSQuest scale	42
--	----

Prokopenko S.V., Dyadyuk T.V., Mozheyko E.Yu.,

Bezdenezhnykh A.F., Koryagina T.D., Anay-Ool T.S.

Use of computer stimulating programs in patients with post-stroke cognitive impairment	48
--	----

Rushkevich Yu.N., Chechik N.M., Likhachev S.A., Merkul O.V., Korbut T.V.

The severity of respiratory disorders in different forms of amyotrophic lateral sclerosis	54
---	----

Gusev V.V., Lvova O.A., Balueva T.V.

Experience with Relatox® in the combination therapy of arm and hand spasticity after stroke	59
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Evzikov G.Yu., Bashlachev M.G., Belozerskikh K.A., Parfenov V.A.

Dandy–Walker malformation is a rare cause of syringomyelia in adults	62
--	----

REVIEWS

Kulesh A.A., Shestakov V.V.

Vascular cognitive impairment, no dementia: diagnosis, prognosis, treatment, and prevention	68
---	----

Antonenko L.M.

Diagnosis, treatment, and rehabilitation in patients with dizziness and cognitive impairment	76
--	----

Koberskaya N.N.

Current views of the risk factors, diagnosis, and therapy of Alzheimer's disease (according to the proceedings of the Alzheimer's Association International Conference, London, 2017)	81
--	----

Lila A.M., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Nazarenko A.G., Gogolev A.Yu.

Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs	88
---	----

Vlasov P.N.

Clinical results of and prospects for the use of controlled-release antiepileptic drugs: a new once-daily levetiracetam formulation	98
--	----

Kamchatnov P.R., Evzelman M.A., Morozova Yu.A.

Chronic cerebral circulatory disorders: possibilities of enhancing the efficiency of therapy	105
--	-----

EXPERIMENTAL STUDIES

Pronin A.V., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Stelmashuk E.V.,

Aleksandrova O.P., Genrikhs E.E., Khaspekov L.G.

Neuroprotective properties of lithium salts during glutamate-induced stress	111
---	-----

Коберская Н.Н., Табеева Г.Р.

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

Когнитивные расстройства, ассоциированные с хронической болью

Современное понимание механизмов формирования хронической боли (ХБ) предполагает обязательное рассмотрение не только собственно сенсорных, но и эмоционально-аффективных и когнитивных ее аспектов. Когнитивные нарушения (КН) у пациентов с различными хроническими болевыми синдромами вносят существенный вклад в нарушение повседневного функционирования. В последние годы благодаря исследованиям функциональной нейровизуализации представления о механизмах формирования КН и эмоциональных расстройств у этой категории больных существенно расширились. Результаты экспериментальных исследований демонстрируют изменения как в структурах, относящихся к системам контроля боли, так и в областях мозга, ответственных за ключевые когнитивные функции. Эти данные расширяют представления о механизмах формирования полиморфной клинической симптоматики у пациентов с ХБ, а также обосновывают целесообразность использования психологических методов в комбинированной терапии ХБ.

Ключевые слова: хроническая боль; когнитивные нарушения; антиноцицептивные системы мозга; когнитивно-поведенческая терапия.

Контакты: Гюзель Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Коберская НН, Табеева ГР. Когнитивные расстройства, ассоциированные с хронической болью. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):4–9.

Chronic pain-associated cognitive impairment

Koberskaya N.N., Tabeeva G.R.

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

The current understanding of the mechanisms of chronic pain (CP) implies the mandatory consideration of not only its properly sensory proper, but also emotional, affective, and cognitive aspects. Cognitive impairment (CI) in patients with different chronic pain syndromes makes a substantial contribution to impairment in daily functioning. In recent years, the ideas about the mechanisms of CI and emotional disorders in this patient group have been considerably extended due to functional neuroimaging investigations. Experimental studies demonstrate that there are changes in both the structures related to pain control and the brain regions responsible for key cognitive functions. These data expand the views of mechanisms for polymorphic clinical symptoms in patients with CP and justify the feasibility of using psychological methods in its combined therapy.

Keywords: chronic pain; cognitive impairment; antinociceptive system of the brain; cognitive behavioral therapy.

Contact: Gyuzel Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Koberskaya NN, Tabeeva GR. Chronic pain-associated cognitive impairment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(3):4–9.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-4-9>

Боль и когнитивные функции неразрывно связаны. В физиологических условиях острая боль является предупреждающим сигналом и защитным механизмом в предотвращении повреждения ткани, что вызвано необходимостью извлечения из памяти событий, относящихся к предшествующему опыту болезненного переживания, а также к адаптивным формам болевого поведения и активным способам принятия решений и в совокупности относится к когнитивным аспектам боли [1]. Предполагается, что нейронные субстраты, участвующие в обработке когнитивных процессов и

боли, связаны между собой и оказывают реципрокное модулирующее влияние [2]. Углубленное понимание взаимоотношений боли и когнитивного функционирования необходимо как для улучшения стратегий лечения когнитивных нарушений (КН) у пациентов с хронической болью (ХБ), так и для расширения возможностей коррекции болевых феноменов с помощью методов когнитивной модуляции.

Пациенты с ХБ, в том числе без неврологических расстройств в анамнезе, часто предъявляют жалобы на КН, которые вызывают трудности в социальной адаптации и про-

фессиональной деятельности. Примерно у 20% пациентов, испытывающих боль, наблюдаются КН, подтверждаемые нейропсихологическим тестированием [3]. Тем не менее проблеме КН у пациентов с болевыми синдромами уделяется неоправданно мало внимания. Традиционно наличие КН у пациентов с ХБ связывают с часто выявляемыми в этих случаях расстройствами сна или наличием сопутствующей депрессии. Вместе с тем известно, что нейропсихологическое тестирование занимает много времени и, вероятно, недоступно в большинстве клиник боли. Можно выделить и ряд других причин, вследствие которых когнитивные жалобы обычно не оцениваются. Во-первых, пациенты, как правило, активно не предъявляют жалобы на КН, а концентрируют внимание на болевых ощущениях. Во-вторых, специалисты не всегда осведомлены о значении КН при болевых синдромах или проблема КН представляется им незначительной в контексте хронической дестабилизирующей боли. КН могут быть результатом психического напряжения, сопровождающего ХБ. Наконец, когнитивный дефицит может являться побочным эффектом противоболевых препаратов, особенно в случае полипрагмазии у пациентов пожилого возраста и с наличием сопутствующей соматической патологии.

Влияние боли на когнитивные функции: клинические аспекты

Международная ассоциация по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP) определяет боль как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения» [4]. Согласно этому определению, боль — комплексный феномен, содержащий, по крайней мере, сенсорный, эмоционально-аффективный и когнитивный компоненты. Проявления этих компонентов широко варьируют у разных индивидов в зависимости от контекста, значимости боли и психологического состояния. Различные когнитивные и эмоциональные факторы оказывают существенное влияние на восприятие боли. Например, негативный прогноз может полностью подавить эффект опиоидного анальгетика, тогда как позитивные ожидания облегчения боли станут важным компонентом плацебоаналгезии [2]. Клинические и экспериментальные исследования показывают, что даже простая психологическая манипуляция, такая как отвлечение внимания, может оказать мощное влияние на восприятие боли. Более того, в экспериментальных исследованиях установлено, что сложные эмоциональные состояния (эмпатия и сопереживание), которые включают как эмоциональные, так и когнитивные компоненты, принципиально меняют ощущение боли [5].

Одновременно с развитием представлений о мозговых механизмах психологической модуляции боли в исследованиях последних лет показано, что ХБ может сопровождаться анатомическими и функциональными изменениями в мозге, что может быть связано не столько с самим феноменом боли, сколько с изменением когнитивного функционирования как составного элемента ХБ [6]. На протяжении веков в восточных культурах используется когнитивный самоконтроль физического состояния с помощью медитации и йоги. Сегодня и в западной медицине рутинным является применение этих методов для уменьшения действия стресса

и боли, и многие врачи и пациенты признают очевидный терапевтический эффект психологической и когнитивной манипуляции при боли. Это подтверждается данными экспериментальных исследований последних лет: например, медитация не только уменьшает восприятие боли, но и обладает протективным эффектом в отношении целостности мозговых систем ее модуляции [7].

Многообразные исследования в этой области формируют новый подход к пониманию механизмов нейропластичности у пациентов с ХБ, в частности замыкания обратной связи между нарушенной модуляцией боли и болевой перцепцией, приводящей не только к усугублению ХБ, но и к формированию сопутствующих ей КН и эмоционально-аффективных нарушений. По данным нейровизуализационных исследований, формирование боли, как правило, сопровождается активацией структур, обеспечивающих как сенсорные, так и эмоциональные и когнитивные процессы. В ряде работ продемонстрировано, что при формировании хронических болевых синдромов происходят весьма характерные анатомические изменения [8, 9]. Так, у пациентов с ХБ в спине и комплексным регионарным болевым синдромом обнаружено билатеральное уменьшение объема гиппокампа [9]. A.V. Apkarian и соавт. [8] показали, что при ХБ страдает выполнение эмоционально окрашенных когнитивных тестов, требующих участия лобной коры. Авторами выдвинута гипотеза, рассматривающая ХБ как катализатор нейродегенеративного (т. е. приводящего к гибели нейронов мозга) процесса, и эта гипотеза находит все больше сторонников. В экспериментах на животных установлены снижение экспрессии сигнальных киназ в области гиппокампа и нарушение синаптической пластичности при моделировании невропатической боли [9]. Под воздействием стрессовых факторов (в том числе боли) происходит массивный выброс глутамата и глюкокортикоидов, что приводит к конформационным изменениям в хроматине и нарушению экспрессии генов, ответственных за процессы нейропластичности [2].

Для изучения связи между ХБ и когнитивными функциями проведено большое количество исследований. Было показано, что у пациентов с ХБ обнаруживаются изменения в нейропсихологических тестах на память, внимание, скорость и исполнительные функции [2]. Кроме того, во многих исследованиях отмечена обратная связь между интенсивностью боли и когнитивными функциями [10, 11]. Эти данные поддерживают предположение о том, что боль влияет на ресурсы внимания, в результате чего при ее усилении снижается уровень когнитивного функционирования. Рассматривалась гипотеза, в соответствии с которой ХБ может фактически конкурировать с решением когнитивных задач. Еще в 1995 г. С. Eccleston [11] была предложена когнитивно-аффективная теория, согласно которой болевое ощущение акцентирует на себе внимание и имеет приоритет перед другими когнитивными процессами. Эта гипотеза подтверждалась рядом экспериментов, в которых у здоровых людей молодого и среднего возраста отвлечение внимания на выполнение когнитивной задачи приводило к уменьшению интенсивности боли и снижению активации различных участков головного мозга, традиционно обозначаемых как «болевая матрица» [12]. Таким образом, было высказано предположение, что некоторые пожилые люди, страдающие ХБ, не могут абстрагироваться от болевых ощущений и поэтому

испытывают сложности при выполнении когнитивных задач, в то же время другие пациенты способны переключить внимание на когнитивную задачу, что снижает интенсивность болевого ощущения. Акцентуация внимания на боли может давать кумулятивный эффект, что с течением времени приводит к значительному снижению когнитивных функций и хронизации болевого синдрома в результате расстройства процессов обработки информации и формирования неадаптивного поведения [13].

Влияние боли на когнитивные функции: роль возраста

В условиях физиологических инволюционных процессов происходит снижение различных когнитивных функций: исполнительных (регуляторные функции), рабочей памяти, нейродинамических (скорость психических процессов) и объема эпизодической памяти. Снижение когнитивных функций наблюдается начиная с 40–50 лет и особенно заметно с конца 5-й декады жизни. Этот процесс закономерно сопровождается структурными изменениями головного мозга (белое вещество, объем гиппокампа, лобных долей и передней поясной извилины) [14]. При этом нейровизуализационные изменения и возрастное снижение когнитивных функций происходят параллельно. Так, изменения белого вещества головного мозга и уменьшение объема гиппокампа сопровождаются нейродинамическими нарушениями, изменением исполнительных функций и эпизодической памяти [15]. У пожилых пациентов с ХБ выявляется положительная ассоциация между когнитивными функциями и болью. Подобные закономерности выявляются при исследовании пациентов и с деменцией, и без таковой [16]. Взаимосвязь боли и когнитивных функций может объясняться влиянием возраста на структурную и функциональную целостность определенных отделов головного мозга, которые обеспечивают не только болевое ощущение, но и когнитивные функции. Возрастные изменения могут затрагивать общие базовые нейрогенные системы, в результате чего одновременно наблюдаются и подавление боли, и снижение когнитивного функционирования. Так, с возрастом изменяется функционирование префронтальной коры, гиппокампальных структур — областей, участвующих в обработке боли [16, 17], а также исполнительных функций и памяти [15]. J.M. Oosterman и соавт. [17] изучали влияние возраста на связь когнитивных функций и ХБ у пациентов разных возрастных групп. Было обследовано 22 молодых пациента 19–40 лет и 24 пожилых пациента 50–80 лет с ХБ. Точкой отсчета для пожилой группы был возраст 50 лет, так как изменение структурной целостности серого и белого вещества начинается с этого момента. Все пациенты испытывали постоянную боль не менее 1 года (от 1,1 до 51 года, в среднем — $12,2 \pm 7,0$ лет). Оказалось, что у молодых пациентов усиление боли сопровождалось нарушением исполнительных функций и памяти, в то время как у пожилых пациентов оценка болевого синдрома была недостаточной, что коррелировало с изначально более низкими параметрами тестов на исполнительные функции. Не обнаружено связи функции памяти с клинической выраженностью болевого синдрома у пожилых пациентов.

Принято считать, что ХБ негативно сказывается на когнитивном функционировании в молодом возрасте. Боль рассматривается в качестве отвлекающего раздражителя,

который переключает внимание и снижает возможности других когнитивных процессов. В более старшем возрасте, по-видимому, действует иной механизм связи когнитивных функций и боли, так как отвлекающий характер боли у таких пациентов не влияет на выраженность когнитивного дефицита при усилении болевого синдрома [17]. Обратная связь между болью и когнитивными функциями, отмеченная в молодом возрасте, может быть нивелирована у пожилых пациентов просто потому, что с возрастом нарастает значимость других (помимо боли) факторов. При нормальном старении происходит умеренное снижение скорости процесса обработки информации, памяти и регуляторных функций. Предполагается, что с возрастом при ХБ может наблюдаться усугубление КН в связи с негативным влиянием боли на внимание и память: снижается способность удерживать внимание и сохранять темп выполнения заданий. Так, в исследовании, проведенном нидерландскими учеными, показано, что пациенты с ХБ по сравнению со здоровыми лицами хуже выполняли когнитивные тесты, в которых требовались концентрация внимания и скорость психомоторных реакций [18]. Аналогичные результаты получены и в других работах, включавших пациентов с неспецифической болью в спине и другими болевыми синдромами разной этиологии (мышечно-скелетная боль, фибромиалгия, ревматоидный артрит, хронический панкреатит и др.) [16]. Различные виды памяти и внимания обеспечиваются комплексным функционированием многих мозговых структур (гиппокамп, мамиллярные тела гипоталамуса, медиальная височная кора, теменные и лобные области коры). Понятия рабочей памяти и внимания тесно связаны: чтобы удержать в памяти элемент, требуется внимание, и наоборот, внимание к определенным стимулам требует удержания в памяти ключевой информации о них. У пациентов с ХБ нарушаются процессы обработки информации, что обусловлено дисфункцией префронтальной коры и проявляется при выполнении сложных заданий, связанных с принятием решений. Также отмечаются нарушения зрительно-моторной координации, абстрактного мышления, принятия решений при выполнении эмоциональных задач.

Многочисленные исследования показывают, что хронические болевые синдромы сопровождаются умеренным когнитивным снижением и структурными морфологическими изменениями. У пациентов с ХБ наблюдаются изменения исполнительных функций, эпизодической памяти, внимания, скорости психических процессов [2, 8]. Данные КН характерны и для старения. Кроме того, уменьшение объема серого вещества отмечается в отделах головного мозга, особенно чувствительных к возрастным изменениям: префронтальной коре, островковой зоне, передней поясной извилине, в то время как в гиппокампе и парагиппокампальной области происходит увеличение плотности серого вещества [19]. Исследованиям связи структурных изменений головного мозга и когнитивных функций при хронических болевых синдромах посвящено незначительное число работ. В исследовании, включавшем пациентов с фибромиалгией, показано, что нарушение зрительной рабочей памяти было тесно связано с изменениями серого вещества дорсолатеральной коры, которая значительно подвержена возрастному влиянию [20].

Большинство исследований, посвященных ХБ, проведено у пациентов среднего и пожилого возраста. Относи-

тельно высокий средний возраст пациентов в этих исследованиях объясняется тем, что именно возраст является основным фактором риска развития ХБ и тяжелых болезненных состояний, распространенность которых может достигать максимальной выраженности в среднем возрасте. Возрастные аспекты взаимосвязи ХБ и когнитивных функций изучались при сопоставлении нейрокогнитивного дефекта у пациентов разных возрастных групп. В некоторых исследованиях были получены косвенные доказательства того, что возраст оказывает значимое влияние на нейрокогнитивную составляющую боли. Для объяснения этого предложено несколько гипотез. Предполагается, что, во-первых, последствия ХБ зависят от возраста пациента; во-вторых, ХБ сама по себе может вызывать преждевременное старение, и это отражается в снижении когнитивных функций; в-третьих, ХБ и возраст независимо друг от друга влияют на когнитивные функции.

Согласно первой гипотезе, влияние ХБ на когнитивные функции отмечается после того, как проявились негативные последствия возраста. Если принять во внимание, что влияние ХБ на когнитивную составляющую становится очевидным в течение 5-го десятилетия жизни, то у пациентов с ХБ моложе 50 лет не отмечается отрицательного воздействия ХБ на когнитивные функции. Поэтому особый интерес представляют результаты исследований когнитивных особенностей у пациентов с ХБ моложе 50 лет в сравнении с пациентами с ХБ более старшего возраста. Анализ исследований, проведенных с 1990 по 2015 г., показал, что отрицательного влияния ХБ на когнитивные функции у более молодых пациентов не обнаруживается, либо оно весьма незначительно, а когнитивные показатели у молодых пациентов с ХБ не отличаются по этим показателям от таковых у здоровых лиц [2, 3, 6, 21]. М. Povedano и соавт. [21] показали, что результаты тестирования по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) <24 баллов (что соответствует деменции) практически отсутствуют у молодых пациентов с ХБ, но процент пациентов с таким суммарным баллом устойчиво возрастает с возрастом. Авторы объясняют полученные данные влиянием ХБ на когнитивные функции после преодоления определенного возрастного порога.

Вторая и третья гипотезы предполагают, что ХБ может оказывать негативное воздействие на когнитивные функции сама по себе или в совокупности с возрастным фактором. В соответствии с допущением, что ХБ вызывает преждевременное старение, ее негативное влияние на когнитивные функции должно проявляться и в более молодом возрасте и по клинической картине напоминать возрастные изменения [22]. Альтернативная гипотеза предполагает, что ХБ на самом деле снижает когнитивные функции и в более молодом возрасте, но этот дефицит нивелируется механизмами пластичности нервной ткани в головном мозге. Например, механизмы фронтального исполнительного контроля могут компенсировать снижение памяти, обусловленное нормальным старением [23]. В среднем возрасте компенсаторные возможности головного мозга снижаются, поскольку само по себе старение начинает сказываться на когнитивных функциях, и сам процесс старения уже требует ресурсов для компенсации когнитивного дефицита; соот-

ветственно, в определенный момент неблагоприятные последствия ХБ становятся очевидными [8].

Влияние боли на когнитивные функции: патофизиологические механизмы

Пациенты с ХБ часто испытывают боль при воздействии стимулов, в норме ее не вызывающих. Это может быть обычное движение в суставе или скольжение одежды по поверхности кожи. В экспериментальных условиях эти феномены сопровождаются активацией определенных мозговых систем, которую связывают с периферической и/или центральной сенситизацией в пределах восходящих ноцицептивных проекций [24]. Однако существуют убедительные данные, что амплификация ноцицептивных влияний может возникать в результате нарушений в нисходящих системах модуляции боли [25]. У людей супраспинальные антиноцицептивные механизмы играют чрезвычайно важную роль в перцепции, что хорошо продемонстрировано в серии экспериментальных исследований [26]. Результаты этих работ показывают, что у пациентов с ХБ выявляются очевидные признаки нарушений в антиноцицептивных системах и это способствует усилению восприятия боли. А результаты исследований функциональной нейровизуализации при этом свидетельствуют о нарушении функционального состояния структур «болевого матрицы». У пациентов с различными формами ХБ (боль в спине, фибромиалгия, синдром раздраженного кишечника и др.) в ответ на экспериментальные болевые стимулы выявляются аномальные очаги активации в областях головного мозга, участвующих в модуляции боли, таких как передняя поясная извилина и лобная кора [26].

Имеется множество доказательств того, что у пациентов, страдающих ХБ, выявляются структурные изменения в областях, регулирующих когнитивную и эмоциональную модуляцию боли (дорсолатеральная и медиальная префронтальная кора, передняя поясная извилина и островок). Например, у пациентов с ХБ в спине наблюдается относительное уменьшение объема серого вещества мозга (особенно заметное в дорсолатеральных отделах префронтальной коры) по сравнению с лицами контрольной группы сопоставимого возраста [27]. Схожие изменения описаны и при других формах ХБ [12]. Применение специфических методов функциональной нейровизуализации позволило выявить и изменение структуры белого вещества у пациентов с ХБ [14].

Указанные нарушения являются скорее следствием сложных изменений дендритной и синаптической структуры прежде всего тех областей, которые участвуют в обработке болевых сигналов и модуляции болевых ответов. Результаты исследований с использованием магнитно-резонансной спектроскопии демонстрируют увеличение уровня глутамата и/или уменьшение нейронального маркера N-ацетиласпартата в лобных корковых отделах у пациентов с ХБ в спине и фибромиалгией [28]. Эти и другие схожие данные подтверждают идею о том, что уменьшение объема серого вещества у пациентов с ХБ может быть связано с эксайтотоксичностью, что указывает на участие как ГАМК¹ергических, так и глутаматергических механизмов. Наряду с этим имеются исследования, демонстрирующие изменения в опиоид- и дофаминергических системах у пациентов с ХБ. Как установлено, нарушения в различных нейротрансмит-

¹ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

терных системах могут означать, что у пациентов с ХБ нарушена чувствительность рецепторов или повышено эндогенное высвобождение этих нейротрансмиттеров. Одновременно эти нейрохимические изменения, имеющие очевидный нейроанатомический субстрат, являются основанием для объяснения нарушений процессов когнитивной модуляции боли [24]. Это хорошо иллюстрируют эксперименты с манипуляциями с уровнем внимания: отвлечение внимания может уменьшить болевые ощущения [29]. При ХБ когнитивный дефицит отражается также на процессах принятия решений, способности к обучению и функции памяти.

Другим весьма интересным аспектом этой проблемы является возможная обратимость этих анатомо-функциональных изменений при благополучном течении или успешном лечении ХБ. В нескольких исследованиях на моделях остеоартрита, головной боли и боли в спине показано, что при длительном течении заболевания устранение ХБ сопровождалось регрессом структурных изменений и восстановлением объема серого вещества в соответствующих областях (префронтальная кора, передняя поясная извилина) [30]. Интересно, что обратимость нейроморфологических изменений, ассоциированных с ХБ, касается в основном тех областей «болевого матрицы», которые условно относят к системам психологической модуляции боли. В связи с этим встает вопрос: если когнитивные и эмоциональные факторы связаны с активацией контролирующей боль структур мозга, то могут ли психологические методы лечения влиять на эти морфологические изменения? Хотя исследований в этой области пока мало, тем не менее существуют работы, которые указывают на такую возможность. Например, показана эффективность когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) в отношении активации структур дорсолатеральных и вентролатеральных отделов префронтальной коры [31]. Медитация

способна также снижать индуцированную болевой стимуляцией активацию в префронтальных отделах и одновременно увеличивать активность в ростральном отделе передней поясной извилины, области, связанной с когнитивной регуляцией ноцицепции [32]. Эти данные позволяют обсуждать возможные нейропротективные эффекты КПТ при ХБ.

Заключение. Таким образом, выраженные межличностные и внутрииндивидуальные различия в восприятии боли у пациентов с ХБ демонстрируют четкую связь с особенностями когнитивного контроля за процессами ноцицепции. Взаимодействие афферентных ноцицептивных процессов и нисходящих антиноцицептивных влияний осуществляется при участии систем, которые не только отвечают за механизмы формирования боли, но и одновременно являются неотъемлемой составляющей когнитивного и эмоционального контроля боли [33]. Изменения структурной целостности и функционирования областей мозга, участвующих как в контроле боли, так и в когнитивном и/или эмоциональном функционировании, могут лежать в основе формирования КН, а также тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с длительным анамнезом ХБ. Поэтому хронизация боли может приводить не только к трансформации собственно болевых феноменов с формированием характерных проявлений аллодинии, гиперпатии и др., но и к сопутствующим расстройствам в когнитивной и эмоциональной сферах, что вызывает дополнительную дезадаптацию и требует коррекции.

К настоящему времени накоплен обширный клинический материал, демонстрирующий целесообразность использования при хронических болевых синдромах психологических интервенций, в том числе телесно-ориентированных методов, КПТ, которые обладают и обезболивающим эффектом и поэтому рекомендуются для применения в мультидисциплинарных программах лечения пациентов с ХБ.

ЛИТЕРАТУРА

- Melzack R, Casey KL. Sensory, motivation and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo D, editor. The skin senses. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas; 1968. P. 423-9.
- Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol.* 2011 Mar;93(3):385-404. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.01.002. Epub 2011 Jan 7.
- Landro NI, Fors EA, Vøpenstad LL, et al. The extent of neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary pain center population. Is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning? *Pain.* 2013 Jul;154(7):972-7. doi: 10.1016/j.pain.2013.01.013. Epub 2013 Feb 8.
- Merskey H, Bogduk N. IASP Task Force on Taxonomy, Classification of Chronic Pain; Part III: Pain Terms, a Current List with Definitions and Notes on Usage. Seattle: IASP Press; 1994.
- Loggia ML, Mogil JS, Bushnell MC. Empathy hurts: compassion for another increases both sensory and affective components of pain perception. *Pain.* 2008 May;136(1-2):168-76. Epub 2007 Sep 5.
- Colucci F, Fornasari D, Pergolizzi J, Romualdi P. From acute to chronic pain: tapendalol in the progressive stages of this disease entity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 Apr; 21(7):1672-1683.
- Hölzel BK, Carmody J, Vangel M, et al. Mindfulness practice leads to increases in regional brain gray matter density. *Psychiatry Res.* 2011 Jan 30;191(1):36-43. doi: 10.1016/j.psychres.2010.08.006. Epub 2010 Nov 10.
- Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain.* 2011 Mar;152(3 Suppl):S49-64. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.010. Epub 2010 Dec 13.
- Mutso AA, Radzicki D, Baliki MN, et al. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *J Neurosci.* 2012 Apr 25;32(17):5747-56. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0587-12.2012.
- Weiner DK, Rudy TE, Morrow L, et al. The relationship between pain, neuropsychological performance, and physical function in community-dwelling older adults with chronic low back pain. *Pain Med.* 2006 Jan-Feb;7(1):60-70.
- Eccleston C. Chronic pain and distraction: An experimental investigation into the role of sustained and shifting attention in the processing of chronic persistent pain. *Behav Res Ther.* 1995 May;33(4):391-405.
- Valet M, Gündel H, Sprenger T, et al. Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain-processing structures: a voxel-based morphometric study. *Psychosom Med.* 2009 Jan;71(1):49-56. doi: 10.1097/PSY.0b013e31818d1e02. Epub 2008 Dec 10.
- Белова АН, Балдова СН, Хрулев СЕ. Нейродегенеративные свойства хронической боли и депрессии. Современные проблемы науки и образования. 2013;(3):42-53. [Belova AN, Baldova SN, Khrulev SE. Neurodegenerative properties of chronic pain and depression. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2013;(3):42-53. (In Russ.)].
- Lebel C, Gee M, Camicioli R, et al. Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *Neuroimage.* 2012 Mar;60(1):340-52. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.094. Epub 2011 Dec 8.
- Head D, Rodrigue KM, Kennedy KM, Raz N. Neuroanatomical and cognitive mediators of age-related differences in episodic memory. *Neuropsychology.* 2008 Jul;22(4):491-507. doi: 10.1037/0894-4105.22.4.491.

16. Oosterman JM, De Vries K, Dijkerman HC, et al. Exploring the relationship between cognition and pain experience in residents of homes for the elderly. *Int Psychogeriatr*. 2009 Feb;21(1):157-63. doi: 10.1017/S1041610208007941. Epub 2008 Nov 20.
17. Oosterman JM, Gibson SJ, Pulles WL, Veldhuijzen DS. On the moderating role of age in the relationship between pain and cognition. *Eur J Pain*. 2013 May;17(5):735-41. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00235.x. Epub 2012 Nov 7.
18. Oosterman JM, Derksen LC, van Wijck AJ, et al. Executive and attention functions in chronic pain: does performance decrease with increasing task load? *Pain Res Manag*. 2012 May-Jun;17(3):159-65.
19. Smallwood RF, Laird AR, Ramage AE, et al. Structural brain abnormalities and chronic pain: a quantitative meta-analysis of gray matter volume. *J Pain*. 2013 Jul;14(7):663-75. doi: 10.1016/j.jpain.2013.03.001. Epub 2013 May 17.
20. Luerding R, Weigand T, Bogdahn U, Schmidt-Wilcke T. Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain*. 2008 Dec;131(Pt 12):3222-31.
21. Povedano M, Gascon J, Galvez R, et al. Cognitive function impairment in patients with neuropathic pain under standard conditions of care. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Jan;33(1):78-89.
22. Nyberg L, Lövdén M, Riklund K, et al. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci*. 2012 May;16(5):292-305. doi: 10.1016/j.tics.2012.04.005.
23. Daselaar SM, Veltman DJ, Rombouts SA, et al. Neuroanatomical correlates of episodic encoding and retrieval in young and elderly subjects. *Brain*. 2003 Jan;126(Pt 1):43-56.
24. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2013 Jul;14(7):502-11. doi: 10.1038/nrn3516. Epub 2013 May 30.
25. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest*. 2010 Nov;120(11):3779-87. doi: 10.1172/JCI43766. Epub 2010 Nov 1.
26. Lewis GN, Rice DA, McNair PJ. Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2012 Oct;13(10):936-44. doi: 10.1016/j.jpain.2012.07.005. Epub 2012 Sep 13.
27. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*. 2004 Nov 17;24(46):10410-5.
28. Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV. Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain*. 2000 Dec 15;89(1):7-18.
29. Ford GK, Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. Investigating the effects of distracting stimuli on nociceptive behaviour and associated alterations in brain monoamines in rats. *Eur J Pain*. 2008 Nov;12(8):970-9. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.01.002. Epub 2008 Mar 4.
30. Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, et al. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci*. 2009 Nov 4;29(44):13746-50. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3687-09.2009.
31. Jensen KB, Kosek E, Wicksell R, et al. Cognitive Behavioral Therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in patients with fibromyalgia. *Pain*. 2012 Jul;153(7):1495-503. doi: 10.1016/j.pain.2012.04.010. Epub 2012 May 20.
32. Zeidan F, Martucci KT, Kraft RA, et al. Brain mechanisms supporting the modulation of pain by mindfulness meditation. *J Neurosci*. 2011 Apr 6;31(14):5540-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5791-10.2011.
33. Pessoa L. On the relationship between emotion and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Feb;9(2):148-58. doi: 10.1038/nrn2317.

Поступила 5.09.2017

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.

Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Кайлева Н.А., Сыромятникова Л.И., Голосова Ю.А., Шестаков В.В.
 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России,
 Пермь, Россия
 614990, Пермский край, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Возможности перфузионной шкалы ASPECTS в прогнозировании эффективности внутривенной тромболитической терапии

Перфузионная компьютерная томография (ПКТ) находит все большее применение в диагностике ишемического инсульта (ИИ), в том числе с целью определения кандидатов на тромболитическую терапию (ТЛТ). При этом целесообразность использования данного метода у всех пациентов в рамках терапевтического окна не до конца установлена.

Цель исследования — изучить состояние мозгового кровотока по данным ПКТ и его взаимосвязь с клинико-инструментальными показателями и функциональным статусом пациентов, которым проведена ТЛТ в остром периоде ИИ.

Пациенты и методы. Обследовано 62 пациента в остром периоде ИИ, которым проводилась ТЛТ. Всем больным выполняли клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, а также ПКТ с оценкой объема (CBV), скорости (CBF) кровотока и среднего времени транзита контрастного препарата (MTT) в 10 зонах мозга в соответствии со шкалой ASPECTS (Alberta Score Program Early CT Score). Суммарный результат перфузионной шкалы ASPECTS рассчитывали отдельно для CBV, CBF и MTT, а также комбинаций данных параметров. Величину пенумбры вычисляли как CBV минус MTT (CBV – MTT) ASPECTS, размер ядра инфаркта — как CBV + MTT ASPECTS.

Результаты. Установлены увеличение MTT в большинстве зон интереса пораженного полушария по сравнению с интактной гемисферой и превалирование обратимых перфузионных нарушений. Усредненный размер пенумбры составил три зоны по шкале ASPECTS. Связи между результатами шкалы ASPECTS и временем, прошедшим с момента развития симптомов до поступления в стационар, не выявлено. Перфузионные параметры, в частности величина пенумбры (CBV – MTT), были ассоциированы со степенью стенозирования противоположной очагу сонной артерии, индексом массы тела и уровнем триглицеридов в крови. Также на показатели мозгового кровотока влияли число эритроцитов крови и фракция выброса сердца. Показатели перфузионных шкал коррелировали с результатом нативной шкалы. Данные изученных вариантов шкалы ASPECTS соотносились с уровнем неврологического дефицита у пациентов, его динамикой и функциональным исходом острого периода ИИ.

Заключение. Перфузионные варианты шкалы ASPECTS обладают высокой предикторной ценностью в отношении неврологического и функционального статуса пациентов на момент завершения первого этапа лечения. Величина пенумбры (CBV – MTT ASPECTS) является маркером ожидаемого регресса неврологических нарушений на фоне ТЛТ. Размер ядра инфаркта (CBV + MTT ASPECTS) определяет выраженность неврологического дефицита при выписке.

Ключевые слова: инсульт; тромбоз; предикторы; перфузия; ASPECTS.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Кайлева НА. Возможности перфузионной шкалы ASPECTS в прогнозировании эффективности внутривенной тромболитической терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):10–17.

Capabilities of perfusion ASPECTS in predicting the efficiency of intravenous thrombolytic therapy
 Kulesh A.A., Drobakha V.E., Kaileva N.A., Syromyatnikova L.I., Golosova Yu.A., Shestakov V.V.
 Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia
 26, Petropavlovskaya St., Perm, Perm Territory 614990

Perfusion computed tomography (PCT) is increasingly used to diagnose ischemic stroke (IS), as well as to identify candidates for thrombolytic therapy (TLT). The feasibility of using this technique in all patients within the therapeutic window has not yet been established.

Objective: to investigate cerebral blood flow according to PCT findings and its relationship to clinical and instrumental indicators and functional status of patients who had received TLT in the acute period of IS.

Patients and methods. 62 patients with acute IS who had received TLT were examined. All the patients underwent clinical, laboratory, and instrumental examinations and PCT, by assessing cerebral blood volume (CBV), cerebral blood flow (CBF), and mean transit time (MTT) in 10 brain regions in accordance with the Alberta Score Program Early CT Score (ASPECTS). The total result of perfusion ASPECTS was calculated separately for CBV, CBF and MTT, as well as combinations of these parameters. The penumbra size was calculated as CBV minus MTT (CBV – MTT) ASPECTS, the infarct core size was measured as CBV + MTT ASPECTS.

Results. There was an increase in MTT in most regions of interest of the affected hemisphere as compared to the intact one and a predominance of reversible perfusion disorders. The averaged penumbra size constituted three zones according to ASPECTS. No relationship was found

between ASPECTS scores and time after the onset of symptoms prior to hospital admission. Perfusion parameters, particularly penumbra size (CBV - MTT), were associated with the degree of stenosis in the contralateral common carotid artery, body mass index, and blood triglyceride level. Cerebral blood flow indices were also influenced by red blood cell counts and heart ejection fraction. The scores of the perfusion scales were correlated with those of the non-contrast scale. The data of the investigated ASPECTS variants correlated with the level of neurological deficit in patients, its course, and the functional outcome of acute IS.

Conclusion. The perfusion variants of ASPECTS have a high predictive value for patients' neurologic and functional status upon completion of the first treatment stage. The penumbra size (CBV - MTT ASPECTS) is a marker for the expected regression of neurological impairment during TLT. The infarct core size (CBV + MTT ASPECTS) determines the degree of neurologic deficit at a patient's discharge.

Keywords: stroke; thrombolysis; predictors; perfusion; ASPECTS.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kulesh AA, Drobakha VE, Kaileva NA, et al. Capabilities of perfusion ASPECTS in predicting the efficiency of intravenous thrombolytic therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(3):10–17.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-10-17>

Мировым стандартом восстановления мозгового кровотока при ишемическом инсульте (ИИ) является внутривенная тромболитическая терапия (ТЛТ). В европейских странах доля пациентов с ИИ, которые получают ТЛТ, достигает 33% [1]. По данным Федерального регистра стационарного больного с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), за 2009–2013 гг. в РФ проведено более 10 тыс. процедур системной ТЛТ, что соответствует 10-кратному увеличению частоты использования этого метода после его внедрения [2]. В Пермском крае ТЛТ больным с ИИ выполняют с 2014 г. и, по данным за 2016 г., частота ее применения составила 2,6%. В условиях регионального сосудистого центра клинической больницы № 4 г. Перми доля лиц с ИИ, которым проведена ТЛТ, с 2014 по 2016 г. увеличилась с 1,6 до 15,0%, что превышает краевой и российский показатели.

Высокая эффективность ТЛТ определяет поиск критериев для расширения показаний к ее выполнению с целью улучшения функционального исхода у максимального числа больных ИИ. Основным ограничением для широкого распространения ТЛТ является временное терапевтическое окно, которое в РФ составляет 4,5 ч. При этом увеличивается количество данных, подтверждающих, что временной фактор не является надежным критерием необратимости поражения головного мозга при ИИ, и формируется приоритет перфузионного паттерна (mismatch) как основного маркера степени поражения головного мозга [3].

Перфузионная компьютерная томография (ПКТ) находит все большее применение в диагностике ИИ, о чем свидетельствуют данные научных исследований и рутинная практика сосудистых центров. Быстрота выполнения и оценки результатов, отсутствие противопоказаний и высокая информативность определяют несомненные преимущества данной методики, позволяющей идентифицировать зоны обратимого и необратимого поражения головного мозга [4]. Наиболее популярным инструментом нейровизуализационной оценки ранних ишемических изменений головного мозга в бассейне средней мозговой артерии является шкала Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS), результат которой коррелирует с финальным размером инфаркта мозга [5, 6]. Комбинация оценки показателей шкалы ASPECTS и перфузионных параметров, в частности объема мозгового кровотока (CBV), продемонстрировала высокую информативность в прогнозировании как радиологического, так и неврологического исхода инсульта [7]. При этом

преимущества перфузионной шкалы перед нативной в прогнозировании функционального исхода инсульта являются не вполне убедительными [8]. Пока целесообразность учета перфузионного паттерна при определении показаний и противопоказаний к реперфузионной терапии окончательно не установлена. В исследованиях DEFUSE, DEFUSE-2, EPITHET, EXTEND-IA метод позволял выявлять кандидатов для отсроченной реперфузионной терапии, вместе с тем результаты MR-RESCUE и DIAS-II не продемонстрировали пользы от применения данного подхода [9], ряд исследований продолжается. Тем не менее существующие предпосылки эффективности метода стимулируют дальнейшие исследования его применения у больных ИИ, в том числе обосновывают необходимость анализа диагностических возможностей ПКТ в реальной клинической практике.

Цель работы — изучить состояние мозгового кровотока по данным ПКТ и его взаимосвязь с клиническо-инструментальными данными и функциональным статусом пациентов, которым проведена ТЛТ в остром периоде ИИ.

Пациенты и методы. Обследовано 62 пациента в остром периоде ИИ, которым проводилась ТЛТ. Всем больным выполняли клиническое, лабораторное и инструментальное обследование согласно действующим порядком и стандарту оказания медицинской помощи больным с ОНМК. Показания к ТЛТ определялись строго в соответствии с «Клиническими рекомендациями по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте» 2015 г. [10]. У всех пациентов при поступлении осуществляли исследование головного мозга, включавшее бесконтрастную компьютерную томографию (КТ) и ПКТ; повторно бесконтрастную КТ выполняли через 24 ч с момента поступления.

КТ проводили на аппарате GE Optima CT660 (128 срезов) в режиме спирального сканирования, питч-фактор 1.2, коллимация срезов 2,5–5,0 мм с реконструкцией по 0,625 мм, кернель D30f. Параметры бесконтрастной КТ: 140 кВ, 320–360 мАс; зона сканирования охватывала область от основания до свода черепа. При проведении первичной бесконтрастной КТ оценивали наличие ранних признаков острого периода инфаркта. ПКТ проводили с применением протокола сканирования (80 кВ, 400 мАс), длительность сканирования не превышала 45 с; ширина зоны сканирования — от 40 до 78 мм, область сканирования варьировала преимущественно в пределах супратенториальных структур. При проведении болюсного контрастного усиления общее

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных

Клиническая характеристика	Показатель
Преморбидный статус	
МШР до поступления ≥ 1 , n (%)	17 (27)
ИМТ, кг/м ²	26,3 (24,8–32,9)
Курение, n (%)	20 (32)
Гипертоническая болезнь, n (%)	61 (98)
ИБС, n (%)	30 (48)
Фибрилляция предсердий, n (%)	21 (34)
СД, n (%)	13 (21)
Прием антиагрегантов до поступления, n (%)	26 (42)
Характеристика инсульта	
Повторный инсульт, n (%)	11 (18)
Время до поступления, мин	115 (85–150)
NIHSS при поступлении, баллы	8 (6–11)
САД при поступлении, мм рт. ст.	150 (160–170)
Поражение ствола мозга, n (%)	9 (15)
Атеротромботический инсульт, n (%)	29 (47)
Кардиоэмболический инсульт, n (%)	20 (32)
Лакунарный инсульт, n (%)	10 (16)
Инсульт неизвестной этиологии, n (%)	3 (5)
Показатели исхода острого периода инсульта	
Число умерших пациентов, n (%)	4 (7)
МШР 0–1 балл, n %	30 (48)
NIHSS, баллы	2 (1–6)
ИМР	12 (6–15)
Длительность госпитализации, дни	12 (9–15)
Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; САД – систолическое артериальное давление.	

количество неионного йод-содержащего контрастного вещества (350–370 мг/мл), введенного каждому пациенту, составило 50 мл при скорости введения 4 мл/с. Изображения, полученные при нативной КТ, обрабатывали на рабочей станции Worstation Advanced 4.7 с построением 3D- и многоплоскостных 2D (MPR)-реформаций. Данные ПКТ обрабатывали с помощью программы 3D Perfusion.

По результатам нейровизуализации оценивали следующие показатели мозгового кровотока: скорость мозгового кровотока (cerebral blood flow, CBF), объем мозгового кровотока (cerebral blood volume, CBV) и среднее время транзита контрастного препарата (mean transit time, MTT) в 10 зонах мозга в соответствии со шкалой ASPECTS [5]. Данная

10-балльная шкала позволяет оценить наличие или отсутствие ишемических изменений в 10 зонах мозга, в том числе в 6 регионах кровоснабжения средней мозговой артерии (M₁–M₆), хвостом ядра (C), островке (I), внутренней капсуле (IC) и чечевицеобразном ядре (L). В зонах M₁–M₆ параметры мозгового кровотока определяли отдельно в корковом и подкорковом веществе. После оценки абсолютных значений перфузионных параметров рассчитывали относительные величины (rCBV, rCBF, rMTT) путем деления показателя в зоне пораженного полушария на показатель в контралатеральном очагу полушарии. Суммарный результат перфузионной шкалы ASPECTS рассчитывали отдельно для CBV, CBF и MTT путем вычитания из 10 по 1 баллу за наличие перфузионных отклонений в каждой точке измерения. Использованы следующие перфузионные пороги: rCBV $\leq$ 40%, rCBF $<$ 40% и rMTT $>$ 145% [11]. Так как MTT и CBV отражают зоны общей гипоперфузии и ядра инфаркта соответственно, ASPECTS mismatch рассчитывали как CBV ASPECTS минус MTT ASPECTS (CBV – MTT ASPECTS) [12]. Зона ядра инфаркта также идентифицировалась по сочетанию rCBF $<$ 40% и rMTT $>$ 145% (CBF + MTT ASPECTS) [11]. Кроме того, вычисляли показатель CBF – MTT ASPECTS. Ввиду ограничения рамки считывания у некоторых пациентов КТ-перфузионные параметры были оценены не во всех точках ASPECTS. В результате полная характеристика данных шкалы ASPECTS-10 получена у 38 пациентов, тогда как у всех больных были рассчитаны параметры ASPECTS в 7 точках (M₁–M₃, C, IC, L, I; ASPECTS-7).

Выделение патогенетических вариантов инсульта проводилось на основании классификации SSS-TOAST [13]. Тяжесть инсульта оценивали по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS), функциональный статус при выписке – с помощью индекса мобильности Ривермид (ИМР) и модифицированной шкалы Рэнкина (МШР).

Статистическую обработку выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни, по качественному признаку – с использованием критерия χ^2 . При проведении корреляционного анализа применяли критерий Спирмана. В таблицах представлены медиана и межквартильный интервал.

Результаты. Возраст пациентов варьировал от 30 до 86 лет (в среднем – 64,4 $\pm$ 12,1 года). Среди пациентов было 32 мужчины и 30 женщин.

Клиническая характеристика пациентов, которым проведена ТЛТ, и пациентов группы сравнения представлена в табл. 1.

По данным обследования, у пациентов имелся неблагоприятный метаболический статус в виде избыточной массы тела и наличия сахарного диабета (СД) в каждом 5-м наблюдении. У трети пациентов установлено курение в анамнезе. У 27% пациентов отмечались ограничения жизнедеятельности по МШР до поступления в стационар. Повторный инсульт наблюдался почти у каждого 5-го пациента. Констатированы умеренная выраженность неврологического дефицита (шкала NIHSS) и значительное превалирование полушарных инфарктов. В 47% случаев имелся атеротромботический, в трети случаев – кардиоэмболический инсульт. Летальность в обследованной когорте составила

7%, почти половина больных завершили первый этап лечения и реабилитации с отличным функциональным исходом. В среднем регресс неврологического дефицита за время лечения соответствовал 6 баллам по NIHSS.

Признаки острого инфаркта мозга наблюдались на КТ при поступлении у каждого 10-го больного, при этом у значительной доли пациентов (39%) имелись «старые» инфаркты. При исследовании в динамике через 24 ч инфаркт мозга не сформировался у половины пациентов, которым была проведена ТЛТ. Геморрагическая трансформация (бессимптомные варианты) наблюдалась у 8% больных (табл. 2).

Количественный анализ карт ПКТ показал (табл. 3), что у пациентов имело место увеличение МТТ (на 106–113%) в большинстве зон интереса пораженного полушария по сравнению с интактной гемисферой.

Усредненный результат нативной шкалы ASPECTS соответствовал ее максимальному значению, как и резуль-

Таблица 2. Характеристика данных КТ при поступлении и через 24 ч

Данные КТ	Число больных, n (%)
При поступлении:	
гиподенсивная зона (острый инфаркт)	6 (10)
гиподенсивная зона (старый инфаркт)	24 (39)
Через 24 ч:	
наличие инфаркта мозга при КТ	29 (47)
наличие геморрагической трансформации при КТ	5 (8)
геморрагическая трансформация 1–2-го типа	3 (60)
геморрагическая трансформация 3–4-го типа	3 (40)

таты перфузионных шкал, основанных на оценке CBV и соотношения CBV и МТТ (табл. 4). У большинства пациентов

Таблица 3. Данные ПКТ у обследованных

Зона	Показатель	Полушарие		Относительное значение (и/к), %	p
		ипсилатеральное	контралатеральное		
М ₁ К	CBV, мл×100 г ⁻¹	1,9 (1,5–2,4)	2,1 (1,6–2,4)	93 (81–113)	0,26
	CBF, мл×100 г ⁻¹ ×мин ⁻¹	18,5 (12–24,8)	19,4 (15,8–28,1)	89 (62–120)	0,030
	МТТ, с	7,5 (5,7–11,0)	7,8 (5,3–9,5)	102 (75–150)	0,10
П	CBV, мл×100 г ⁻¹	1,0 (0,7–1,4)	1,0 (0,8–1,3)	100 (82–113)	0,41
	CBF, мл×100 г ⁻¹ ×мин ⁻¹	7,7 (5,6–13,5)	8,8 (7,0–12,5)	86 (55–115)	0,31
	МТТ, с	9,7 (8,4–11,9)	9,3 (7,6–10,4)	107 (91–129)	0,010
М ₂ К	CBV, мл×100 г ⁻¹	2,3 (1,6–2,8)	2,1 (1,7–2,5)	106 (76–139)	0,70
	CBF, мл×100 г ⁻¹ ×мин ⁻¹	17,7 (10,6–28,8)	21,8 (16,8–27,3)	81 (64–127)	0,16
	МТТ, с	9,05 (7,0–12,3)	8,0 (6,6–9,4)	113 (83–172)	0,0004
П	CBV, мл×100 г ⁻¹	1,6 (1,2–2,0)	1,6 (1,2–2,0)	105 (75–138)	0,45
	CBF, мл×100 г ⁻¹ ×мин ⁻¹	13,1 (8,8–18,4)	14,2 (10,0–19,5)	89 (57–137)	0,40
	МТТ, с	10 (8,5–12,5)	9,4 (7,8–10,7)	109 (87–161)	0,002
М ₃ К	CBV, мл×100 г ⁻¹	2,0 (1,6–2,4)	2,0 (1,5–2,4)	100 (86–122)	0,85
	CBF, мл×100 г ⁻¹ ×мин ⁻¹	18,2 (14,2–23,8)	19,4 (13,4–24,6)	100 (71–149)	0,59
	МТТ, с	8,9 (6,6–11,1)	8,4 (6,2–10,4)	104 (91–119)	0,28
П	CBV, мл×100 г ⁻¹	1,2 (0,9–1,4)	1,1 (0,8–1,4)	100 (82–129)	0,67
	CBF, мл×100 г ⁻¹ ×мин ⁻¹	8,3 (6,3–11,3)	9,4 (7,6–11,3)	89 (71–119)	0,28
	МТТ, с	10,6 (9,1–12,2)	10,2 (8,6–11,5)	104 (87–133)	0,072
I	CBV, мл×100 г ⁻¹	1,6 (1,2–2,1)	1,9 (1,2–2,3)	93 (69–125)	0,34
	CBF, мл×100 г ⁻¹ ×мин ⁻¹	16,3 (9,2–25,4)	16,2 (12,7–23,6)	95 (59–146)	0,53
	МТТ, с	9,15 (6,8–12,3)	7,7 (6,3–9,3)	111 (84–164)	0,002
L	CBV, мл×100 г ⁻¹	2,0 (1,4–2,7)	2,3 (1,7–2,9)	100 (79–110)	0,20
	CBF, мл×100 г ⁻¹ ×мин ⁻¹	20,0 (14,5–26,1)	22,3 (16,4–32,8)	86 (61–115)	0,14
	МТТ, с	8,15 (5,7–10,2)	6,3 (5,2–9,1)	110 (85–151)	0,031
C	CBV, мл×100 г ⁻¹	2,1 (1,6–2,5)	2,1 (1,7–2,5)	100 (89–110)	0,96
	CBF, мл×100 г ⁻¹ ×мин ⁻¹	18,7 (13,5–27,0)	22,2 (17,0–27,5)	98 (71–120)	0,24
	МТТ, с	7,3 (5,4–9,9)	6,8 (5,2–8,7)	104 (80–135)	0,17
IC	CBV, мл×100 г ⁻¹	1,4 (1,1–1,8)	1,4 (1,1–1,8)	100 (86–115)	0,55
	CBF, мл×100 г ⁻¹ ×мин ⁻¹	12 (9,0–15,8)	12,8 (9,4–16,7)	90 (68–119)	0,46
	МТТ, с	9,8 (7,7–11,8)	9,1 (7,6–10,2)	106 (87–139)	0,030
М ₄ К	CBV, мл×100 г ⁻¹	1,7 (1,4–2,2)	1,85 (1,4–2,2)	98 (75–128)	0,89
	CBF, мл×100 г ⁻¹ ×мин ⁻¹	17,7 (12,4–24,9)	21,5 (15,4–26,8)	98 (68–123)	0,25
	МТТ, с	7,5 (6,3–9,4)	6,8 (5,6–8,1)	116 (77–148)	0,061
П	CBV, мл×100 г ⁻¹	0,9 (0,7–1,2)	0,9 (0,7–1,0)	108 (88–125)	0,35
	CBF, мл×100 г ⁻¹ ×мин ⁻¹	7,5 (6,2–9,2)	8,0 (5,9–11,3)	87 (61–140)	0,41
	МТТ, с	9 (7,9–11,5)	9,2 (7,7–10,7)	108 (87–145)	0,072

Зона	Показатель	Полушарие		Относительное значение (и/к), %	p
		ипсилатеральное	контралатеральное		
М; К	CBV, мл×100 г ⁻¹	1,75 (1,6–2,2)	1,8 (1,4–2,3)	103 (80–136)	0,65
	CBF, мл×100 г ⁻¹ ×мин ⁻¹	16,5 (11,4–22,4)	20,0 (12,6–24,8)	85 (62–143)	0,27
	MTT, с	8,4 (7,4–12,4)	7,6 (6,0–9,8)	124 (83–163)	0,060
П	CBV, мл×100 г ⁻¹	1,0 (0,8–1,3)	1,0 (0,8–1,2)	104 (78–125)	0,81
	CBF, мл×100 г ⁻¹ ×мин ⁻¹	8,5 (5,1–10,6)	9,8 (7,0–12,4)	88 (59–119)	0,12
	MTT, с	9,8 (8,3–12,8)	9,4 (8,0–10,8)	107 (81–160)	0,022
М; К	CBV, мл×100 г ⁻¹	1,9 (1,5–2,2)	1,9 (1,5–2,3)	100 (76–124)	0,64
	CBF, мл×100 г ⁻¹ ×мин ⁻¹	15,8 (12,4–22,4)	18,6 (13,7–23,3)	90 (71–122)	0,033
	MTT, с	8,6 (6,8–11,4)	7,5 (6,2–9,1)	106 (86–151)	0,31
П	CBV, мл×100 г ⁻¹	1,0 (0,8–1,3)	1,0 (0,8–1,1)	109 (100–118)	0,30
	CBF, мл×100 г ⁻¹ ×мин ⁻¹	8,6 (6,4–11,5)	8,4 (6,1–14,4)	110 (90–137)	0,51
	MTT, с	10,4 (8,1–11,1)	10,1 (7,7–10,9)	103 (95–112)	0,28

Примечание. К – корковая область; П – подкорковая область. И/к – отношение показателей в ипсилатеральном и контралатеральном полушариях.

отсутствовали грубые нарушения мозгового кровотока, соответствующие развитию инфаркта мозга. При этом наблюдались некоторое снижение показателей шкалы CBF ASPECTS-10 и более выраженное снижение результатов шкал MTT-ASPECTS, что свидетельствует о превалировании обратимых перфузионных нарушений. Размер пенумбры, оцененный по соотношению зон значительного снижения CBV и удлинения MTT в среднем соответствовал 3 баллам по 10-балльной и 2 баллам по 7-балльной шкале, т. е. не превышал трети от исследованной зоны мозга.

Ассоциаций между перфузионными шкалами ASPECTS, а также ее классическим вариантом и такими параметрами, как возраст, пол, сопутствующая патология, результат МШР до поступления в стационар, время от момента развития симптомов до поступления, САД при поступлении и патогенетический вариант инсульта, не выявлено.

Обнаружена обратная связь между результатами CBF ASPECTS-10, CBF ASPECTS-7 и количеством эритроцитов крови ($r=-0,42$, $p=0,010$; $r=-0,31$, $p=0,016$). Отрицательные корреляции выявлены между CBV – MTT ASPECTS-7 и ИМТ ($r=-0,25$; $p=0,047$), а также концентрацией триглицеридов ($r=-0,30$; $p=0,028$). Выявлена ассоциация между результатом MTT ASPECTS-10, CBV – MTT ASPECTS-10,

CBF – MTT ASPECTS-10 и процентом стеноза контралатеральной очагу общей сонной артерии ($r=-0,36$, $p=0,026$; $r=0,34$, $p=0,040$; $r=0,35$, $p=0,033$). Кроме того, результат CBF ASPECTS-7 был связан с фракцией выброса сердца ($r=0,31$; $p=0,017$). Показатель шкалы ASPECTS был сопряжен с уровнем гликемии при поступлении ($r=0,28$; $p=0,019$), процентом стеноза контралатеральной очагу внутренней сонной артерии ($r=0,25$; $p=0,034$), фракцией выброса сердца ($r=0,32$; $p=0,008$), а также размером очага инфаркта мозга по данным последующей магнитно-резонансной томографии – МРТ ($r=-0,65$; $p<0,001$). Результаты практически всех перфузионных шкал, кроме CBV ASPECTS, взаимосвязаны с общим баллом классической шкалы ASPECTS ($p<0,05$). В частности, сильная положительная корреляция выявлена между результатами CBV + MTT ASPECTS и нативной ASPECTS ($r=0,56$; $p<0,001$).

У пациентов со сформировавшимся ишемическим инфарктом мозга по данным КТ через сутки после ТЛТ отмечено более низкое значение MTT ASPECTS-7: 5 (3–6) против 5 (4–7); $p=0,031$ и ASPECTS: 8,5 (5,5–10) против 10 (9–10); $p=0,002$ и более высокое значение CBV – MTT ASPECTS-7: 2 (1–3) против 1 (0–3); $p=0,043$.

Как следует из данных табл. 5, результаты почти всех вариантов шкалы ASPECTS (за исключением CBV ASPECTS и CBF ASPECTS-7) ассоциированы с выраженностью неврологического дефицита при поступлении в стационар. При этом большинство перфузионных параметров, кроме величины ядра инфаркта, не были связаны с итоговым неврологическим дефицитом у пациентов при выписке.

В то же время некоторые варианты ASPECTS явились предикторами динамики неврологического дефицита. Выявленная положительная динамика результата шкалы NIHSS ассоциирована, в частности, с большей распространенностью пенумбры. Была также зафиксирована несколько не достигающая статистической значимости связь между низким уровнем независимости по МШР при выписке и большей величиной пенумбры. Результат NIHSS при поступлении и выписке, степень мобильности и функциональной независимости пациентов были сопряжены с результатом нативной шкалы ASPECTS.

Обсуждение. Проведенное исследование позволило охарактеризовать состояние мозгового кровотока по дан-

Таблица 4. *Общая характеристика вариантов шкалы ASPECTS, баллы*

Показатель	Максимальное значение	Расчетное значение
ASPECTS-10:		
CBV	10	10 (10–10)
CBF	10	9 (8–10)
MTT	10	7 (6–8)
CBV – MTT	–	3 (1–4)
CBF – MTT	–	2 (1–3)
ASPECTS-7:		
CBV	7	7 (7–7)
CBF	7	7 (6–7)
MTT	7	5 (4–6)
CBV – MTT	–	2 (1–3)
CBF – MTT	–	1 (1–2)
CBF + MTT	–	7 (6–7)
ASPECTS	10	10 (7–10)

Таблица 5. Результаты анализа корреляции вариантов шкалы ASPECTS с выраженностью неврологического и функционального дефицита

Показатель	NIHSS при поступлении	NIHSS при выписке	Δ NIHSS	ИМР	МШР
ASPECTS-10:					
CBV	NS	NS	NS	NS	NS
CBF	$r=-0,48$; $p=0,003$	NS	$r=-0,36$; $p=0,027$	NS	NS
MTT	$r=-0,58$; $p<0,001$	NS	NS	NS	NS
CBV – MTT	$r=0,59$; $p<0,001$	NS	$r=0,32$; $p=0,056$	NS	NS
CBF – MTT	$r=0,37$; $p=0,021$	NS	NS	NS	$r=0,30$; $p=0,065$
ASPECTS-7:					
CBV	NS	NS	NS	NS	NS
CBF	NS	NS	NS	NS	NS
MTT	$r=-0,54$; $p<0,001$	NS	$r=-0,32$; $p=0,016$	NS	NS
CBV – MTT	$r=0,55$; $p<0,001$	NS	$r=0,37$; $p=0,004$	NS	$r=0,25$; $p=0,054$
CBF – MTT	$r=0,37$; $p=0,003$	NS	$r=0,31$; $p=0,016$	NS	NS
CBV + MTT	$r=-0,38$; $p=0,002$	$r=-0,28$; $p=0,036$	NS	NS	NS
ASPECTS	$r=-0,49$; $p<0,001$	$r=-0,38$; $p<0,001$	NS	$r=0,28$; $p=0,023$	$r=-0,24$; $p=0,044$

Примечание. NS – зависимость статистически не значима.

ным ПКТ и его взаимосвязь с клинико-инструментальными данными и функциональным статусом пациентов с ИИ, которым проведена ТЛТ.

Обследованные характеризовались неблагоприятным сердечно-сосудистым и метаболическим профилем. У них наблюдались низкая летальность и высокая частота отличных функциональных исходов, что свидетельствует о безопасности метода и его несомненной эффективности уже в рамках острого периода инсульта.

У значительной части пациентов (39%) имелся отягощенный анамнез: цереброваскулярная болезнь, в том числе перенесенные инсульты (18%). Это, вероятно, определило наличие функциональных ограничений до развития настоящего инсульта у трети пациентов, что, безусловно, снижает ожидаемую эффективность реперфузионной терапии. При этом у подавляющего числа пациентов (90%) не зафиксировано уменьшения плотности вещества мозга, соответствующего острому инфаркту, что, возможно, обусловлено поступлением большого количества больных в первые 2 ч после развития симптомов. У значительной доли пациентов (32%) наблюдался кардиоэмболический инсульт, что также может быть связано с формированием выборки в первую очередь по принципу попадания в терапевтическое окно. В исследовании отмечена низкая частота возникновения геморрагической трансформации (8%).

При количественном анализе данных ПКТ выявлено увеличение МТТ в большинстве зон пораженного полушария по сравнению с интактной гемисферой. В исследовании предпринята попытка определить оптимальный для прогнозирования неврологического и функционального исхода острого периода инсульта вариант шкалы ASPECTS. С этой целью рассчитаны и проанализированы шкалы, в основе которых лежат как один из перфузионных параметров (CBV, CBF и МТТ), так и их сочетание, характеризующее ядро инфаркта мозга и зону пенумбры (mismatch). Выявлено, что для обследованной группы характерно превалирование потенциально обратимых перфузионных изменений, и это весьма закономерно, учитывая малый срок после развития инсульта. Усредненный размер пенумбры составил 3 балла (зоны) по шкале ASPECTS. Примечательно, что нами не ус-

тановлено связи между результатами шкал ASPECTS и временем, прошедшим от момента развития симптомов до поступления в стационар. Это согласуется с результатами исследования, которое показало, что при одновременном учете перфузионных параметров и времени от развития инсульта в отношении продолжительности жизни без инвалидности (disability-free life) временной показатель теряет свое значение [14].

При этом перфузионные параметры, в частности величина пенумбры, ассоциированы со степенью стенозирования противоположной очагу сонной артерии, ИМТ и уровнем триглицеридов крови. Также на показатели мозгового кровотока влияли число эритроцитов крови и фракция выброса сердца. Значимость стеноза сонной артерии на противоположной очагу стороне как основного преморбидного фактора, детерминирующего изменение перфузионных параметров в ответ на сосудистую катастрофу, вероятно, объясняется особенностями компенсаторных механизмов. Очевидно, что роль контралатерального бассейна в компенсации кровотока в пораженном полушарии наиболее важна именно в острейшем периоде инсульта. При этом больший стеноз сопряжен с ростом перфузионного несоответствия (mismatch).

Результат нативной шкалы ASPECTS также был ассоциирован с указанным спектром параметров и взаимосвязан с размером сформировавшегося очага по результатам МРТ. Данные оценки перфузионных шкал коррелировали с результатом нативной шкалы, что свидетельствует о ее высокой чувствительности. Сильная корреляция между размером ядра инфаркта по шкале CBV + МТТ ASPECTS и результатом нативной шкалы указывает на высокую значимость сочетанного снижения объема мозгового кровотока и увеличения времени прохождения контрастного вещества как маркера необратимого поражения мозга, что соответствует данным других авторов об эквивалентности объемных параметров ПКТ и результата бесконтрастной шкалы [7]. У пациентов, у которых ТЛТ была малоэффективна и сформировался ишемический очаг, отмечались увеличение задержки контрастного вещества, рост размеров пенумбры и низкий результат нативной шкалы ASPECTS.

Показатели изученных вариантов шкалы ASPECTS были ассоциированы с уровнем неврологического дефицита, его динамикой и функциональным исходом острого периода инсульта, что подтверждают ранее опубликованные данные о взаимосвязи перфузионных показателей с клиническим прогнозом [15]. Так, большая тяжесть инсульта сопряжена со снижением баллов шкал, основанных на скоростных и временных параметрах, сочетании CBV и MTT, а также CBF и MTT. Таким образом, выраженность неврологического дефицита до реперфузионной терапии прямо пропорциональна величине пенумбры и ядра инфаркта. При этом лишь величина ядра инфаркта и сумма ранних признаков ишемии явились предикторами неврологического дефицита при выписке, что согласуется с результатами исследования М. Padroni и соавт. [12]. В то же время в отличие от результатов указанного исследования, в котором также показана четкая ассоциация CBV ASPECTS, но не CBV — MTT ASPECTS, с результатом МШР через 3 мес, в нашей работе именно увеличение размеров пенумбры явилось предиктором функциональных ограничений по МШР. Полученные различия, вероятно, связаны с несоответствием доли пациентов с эффективной реканализацией и реперфузией, что является решающим фактором, определяющим прогностическую ценность измерения пенумбры [16], а также со временем оценки функционального статуса. В остром периоде заболевания у пациентов, у которых ТЛТ оказалась неэффективна, размер пенумбры, по сути, служит предвестником итогового размера ишемического очага.

Перфузионные показатели, в частности размер пенумбры, ассоциированы с динамикой неврологического де-

фицита: так, значительное уменьшение результата шкалы NIHSS характерно для пациентов с большей распространенностью зоны ишемической полутени.

Заключение. Таким образом, как бесконтрастная шкала ASPECTS, так и ее перфузионные варианты обладают высокой предикторной ценностью в отношении неврологического и функционального статуса пациентов на момент завершения первого этапа лечения и реабилитации и демонстрируют высокую степень синергизма. При этом в отличие от нативной ASPECTS ее перфузионные варианты, в частности характеризующие размер пенумбры, являются маркером ожидаемого регресса неврологических нарушений на фоне ТЛТ. Помимо величины пенумбры, информативным перфузионным параметром является размер ядра инфаркта, который определяет выраженность неврологического дефицита при выписке.

Несмотря на положительные результаты нашего исследования, оно имеет ряд ограничений в виде отсутствия контрольной группы, анализа реканализации и реперфузии на фоне проведенной ТЛТ, измерения площади ядра и зоны пенумбры; нами проведена только однократная динамическая оценка данных КТ через 24 ч, а МРТ выполнена не у всех пациентов. Особенности программного обеспечения позволили представить лишь относительные, но не абсолютные величины пороговых значений показателей. Однако важность индивидуального подхода при определении показаний/противопоказаний к выполнению наиболее эффективного и доступного метода лечения ИИ демонстрируют актуальность проведенной работы и перспективность дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reiff T, Michel P. Reasons and evolution of non-thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Emerg Med J*. 2017 Apr;34(4):219-226. doi: 10.1136/emmermed-2015-205140. Epub 2016 Oct 25.
2. Шамалов НА. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(2S):15-22. [Shamalov NA. Reperfusion therapy for ischemic stroke in the Russian Federation: Problems and promises. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2S):15-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-15-22
3. Bivard A, Levi C, Krishnamurthy V, et al. Perfusion computed tomography to assist decision making for stroke thrombolysis. *Brain*. 2015 Jul;138(Pt 7):1919-31. doi: 10.1093/brain/awv071. Epub 2015 Mar 25.
4. Шмырев ВИ, Морозов СП, Крыж- новский МИ и др. Перфузионная компьютерная томография в диагностике цереброваскулярной патологии. *Врач*. 2011;(7):2-4. [Shmyrev VI, Morozov SP, Kryzhanovskii MI, et al. Perfusion computed tomography in the diagnosis of cerebrovascular disease. *Vrach*. 2011;(7):2-4. (In Russ.)].
5. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy: ASPECTS Study Group—Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000 May 13;355(9216):1670-4.
6. Coutts SB, Lev MH, Eliasziw M, et al. ASPECTS on CTA source images versus unenhanced CT: added value in predicting final infarct extent and clinical outcome. *Stroke*. 2004 Nov;35(11):2472-6. Epub 2004 Oct 14.
7. Aviv RI, Mandelcorn J, Chakraborty S, et al. Alberta Stroke Program Early CT Scoring of CT perfusion in early stroke visualization and assessment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Nov-Dec;28(10):1975-80. Epub 2007 Oct 5.
8. Schröder J, Thomalla G. A Critical Review of Alberta Stroke Program Early CT Score for Evaluation of Acute Stroke Imaging. *Front Neurol*. 2017 Jan 12;7:245. doi: 10.3389/fneur.2016.00245. eCollection 2016.
9. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusionweighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2009 Feb;8(2):141-50. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70267-9. Epub 2008 Dec 25.
10. Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте. [Clinical recommendations for thrombolytic therapy in ischemic stroke]. http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001410674S/HTML
11. Donahue J, Wintermark M. Perfusion

CT and acute stroke imaging: foundations, applications, and literature review. *J Neuroradiol.* 2015 Feb;42(1):21-9. doi: 10.1016/j.neurad.2014.11.003. Epub 2015 Jan 27.

12. Padroni M, Bernardoni A, Tamborino C, et al. Cerebral Blood Volume ASPECTS Is the Best Predictor of Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke: A Retrospective, Combined Semi-Quantitative and Quantitative Assessment. *LoS One.* 2016 Jan 29;11(1):e0147910. doi: 10.1371/journal.pone.0147910.

eCollection 2016.

13. Ay H, Benner T, Arsava EM, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke.* 2007 Nov;38(11):2979-84. Epub 2007 Sep 27.

14. Kawano H, Bivard A, Lin L, et al. Perfusion computed tomography in patients with stroke thrombolysis. *Brain.* 2017 Mar 1;140(3):684-691. doi: 10.1093/brain/aww338.

15. Lum C, Ahmed ME, Patro S, et al.

Computed tomographic angiography and cerebral blood volume can predict final infarct volume and outcome after recanalization. *Stroke.* 2014 Sep;45(9):2683-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006163. Epub 2014 Aug 7.

16. Zhu G, Michel P, Aghaebrahim A, et al. Prediction of recanalization trumps prediction of tissue fate: the penumbra: a dual-edged sword. *Stroke.* 2013 Apr;44(4):1014-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000229. Epub 2013 Mar 5.

Поступила 13.07.2017

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.

Иванец Н.Н., Тартынский К.М., Кренкель Г.Л., Прохорова С.В.

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

Клинико-психопатологические особенности депрессий с паническими атаками

Цель исследования — изучение клинико-психопатологических особенностей депрессий с паническими атаками.

Пациенты и методы. Обследовано 100 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, проходивших стационарное или амбулаторное лечение в Клинике психиатрии им. С.С. Корсакова по поводу депрессии легкой и умеренной степени тяжести с паническими атаками. Исследование проводилось клиническим методом с применением психометрических шкал: шкалы депрессии Монтгомери—Асберга (Montgomery—Asberg Depression Rating Scale, MADRS), шкалы атипичной депрессии (Atypical Depression Diagnostic Scale, ADDS), оценочной клинической шкалы тревоги Шихана.

Результаты. Клинико-психопатологическая картина депрессии с паническими атаками достоверно различалась в трех выделенных группах пациентов: с невротической депрессией (НД), рекуррентным депрессивным расстройством (РДР), биполярным аффективным расстройством (БАР). НД с паническими атаками характеризовалась наличием незначительных кратковременных симптомов тоскливости, невыраженной ангедонии с максимальным проявлением личностной сенситивности и тенденцией к злоупотреблению алкоголем. РДР с паническими атаками были свойственны меланхолические тоскливые симптомы, ангедония, классические суточные колебания настроения, максимально выраженная реактивность настроения. Депрессиям с паническими атаками в рамках БАР присущи апатические проявления, гиперсомния, повышение аппетита, склонность к злоупотреблению алкоголем.

Заключение. Депрессии с паническими атаками имеют психопатологические особенности в зависимости от того, развиваются они в рамках НД, РДР или БАР.

Ключевые слова: атипичная депрессия; биполярное аффективное расстройство; гиперсомния; гиперфагия; депрессия; паническая атака; рекуррентная депрессия; тревога.

Контакты: Кирилл Михайлович Тартынский; kirilltartinskiy@gmail.com

Для ссылки: Иванец НН, Тартынский КМ, Кренкель ГЛ, Прохорова СВ. Клинико-психопатологические особенности депрессий с паническими атаками. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):18–23.

Clinical and psychopathological features of depressions with panic attacks

Ivanets N.N., Tartynsky K.M., Krenkel G.L., Prokhorova S.V.

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

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

Objective: to study the clinical and psychopathological features of depressions with panic attacks.

Patients and methods. A total of 100 in- and outpatients aged 18 to 60 years, who had been treated in the S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry for mild and moderate depression with panic attacks, were clinically examined using the psychometric scales: the Montgomery—Asberg Depression Rating Scale, the Atypical Depression Diagnostic Scale, and the Sheehan Clinical Anxiety Rating Scale.

Results. The clinical and psychopathological picture of depression with panic attacks differed significantly in three identified groups of patients with neurotic depression (ND), recurrent depressive disorder (RDD), and bipolar affective disorder (BAD). NDs with panic attacks were characterized by insignificant short-term symptoms of dreariness, indistinct anhedonia with the maximum manifestation of personality sensitivity, and a tendency to alcohol abuse. DDRs with panic attacks were inherent in melancholic and dreary symptoms, anhedonia, classical circadian mood fluctuations, and the most marked reactivity of mood. Depressions with panic attacks within BAD were typical of apathetic manifestations, hypersomnia, hyperphagia, and alcohol craving.

Conclusion. Depressions with panic attacks have psychopathological features depending on whether they develop within ND, RDR, or BAD.

Keywords: atypical depression; bipolar affective disorder; hypersomnia; hyperphagia; depression; panic attack; recurrent depression; anxiety.

Contact: Kirill Mikhailovich Tartynsky; kirilltartinskiy@gmail.com

For reference: Ivanets NN, Tartynsky KM, Krenkel GL, Prokhorova SV. Clinical and psychopathological features of depressions with panic attacks. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(3):18–23.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-18-23>

Результаты различных эпидемиологических исследований подтверждают высокую распространенность депрессий с паническими атаками. Отечественными авторами описано наличие панических атак с агорафобией у 57,8% пациентов с депрессией, в частности у 26,7% с дистимией, у 22,2% с умеренным депрессивным эпизодом, у 8,9% с легким депрессивным эпизодом [1]. В ряде работ предлагается рассматривать панические атаки как один из маркеров принадлежности депрессии к биполярному аффективному расстройству (БАР) [2]. По данным зарубежных исследователей, у 22% больных с паническим расстройством выявлялась клинически выраженная депрессия [3], а риск ее развития был в 2,6 раза выше в течение 5 лет с момента установления диагноза панического расстройства [4]. При этом панические атаки при атипичной депрессии отмечаются чаще, чем при меланхолической, т. е. примерно в половине случаев [5]. В свою очередь атипичная депрессия встречается у 40% пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством (РДР), у 60% с дистимией, у 50% с БАР [6] и рассматривается как своеобразный переходный синдром от монополярной депрессии к БАР II типа [7] с преобладающими проявлениями, характерными для каждого из этих состояний [8]. Единого представления о психопатологическом содержании атипичной депрессии нет. В отечественной психиатрии атипичность традиционно рассматривается как трансформация классической структуры депрессивного синдрома либо с изменением соотношения его компонентов, либо с дополнением психопатологическими образованиями неаффективного регистра [9, 10].

По мнению зарубежных авторов, атипичная депрессия представляет собой определенный симптомокомплекс, в разное время к нему относили инвертированный характер суточных колебаний настроения, преувеличение тяжести ситуаций, с которыми пациенты легко справлялись ранее, отсутствие реакции на терапию трициклическими антидепрессантами [11, 12], гиперсомнию, раздражительность, чувство тяжести в конечностях («свинцовый паралич») [13, 14], панические атаки, преобладание соматических жалоб, выраженное чувство усталости, истерические черты личности [15, 16]. Это получило отражение в наименовании таких состояний, как «тревожная истерия с вторичной депрессией», «истероидная дисфагия» [17], «истерическая дисфория» [18], «невротическая депрессия» [19, 20]. Исследователи выделяли несколько клинических вариантов на основе таких критериев, как проявление тревоги в виде панических атак, инвертированный характер суточных колебаний, увеличенная продолжительность сна, повышение аппетита и массы тела [21–23].

Таким образом, поскольку клинико-психопатологические характеристики депрессий с паническими атаками до конца не изучены, необходимы их дальнейшие исследования.

Цель настоящей работы — изучение клинико-психопатологических особенностей депрессий с паническими атаками.

Пациенты и методы. Обследовано 100 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, проходивших стационарное или амбулаторное лечение в Клинике психиатрии им. С.С. Корсакова.

Критерием включения являлось наличие депрессии легкой и умеренной степени тяжести в сочетании с паническими атаками. **Критерии исключения** — признаки манифестного

эндогенного психоза, вялотекущей шизофрении, органического поражения ЦНС, тяжелого соматического заболевания в стадии декомпенсации, злоупотребления психоактивными веществами. В исследование не входили пациенты с типичной классической меланхолической депрессией.

Использовали следующие методы: 1) клинико-психопатологический; 2) психометрический: шкала депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS); шкала атипичной депрессии (Atypical Depression Diagnostic Scale, ADDS); оценочная клиническая шкала тревоги Шихана; 3) статистический — пакет Statistica 10.

Результаты исследования. Выделены следующие группы пациентов: 1) с невротическими депрессиями (НД), в структуре которых развивались панические атаки; 2) с РДР, в рамках которого отмечались панические атаки; 3) с БАР, при котором в структуре депрессивных эпизодов возникали панические атаки.

Среди обследованных число мужчин и женщин было примерно одинаковым (53 и 47% соответственно), в группе НД существенно преобладали женщины: 73,3% против 26,7%. При эндогенных депрессиях наблюдалась противоположная картина: явное преобладание мужчин в группе РДР (мужчин — 60,6%, женщин — 39,4%) и в группе БАР (67,6 и 32,4% соответственно). Во всех группах большинство пациентов состояли в браке, однако в группах РД и БАР отмечалась значительная доля разведенных (30,3 и 35,1% соответственно). Большинство обследованных составляли работающие и лица с высшим образованием. Все 4 случая инвалидности наблюдались в группе БАР (быстроциклическое и континуальное течение аффективного расстройства). Подавляющее большинство пациентов в группе НД обратились за специализированной психиатрической помощью впервые, а в группах РДР и БАР — повторно (табл. 1).

Наследственная отягощенность в группах имела ряд особенностей (табл. 2). Так, у больных РДР достоверно чаще наблюдалась отягощенность аффективными расстройствами в сравнении с группами БАР и НД (42,4; 32,4 и 10% соответственно). Пациенты и их родные четко указывали на наличие у родственников определенных периодов «обострений тоски, тревоги, выраженного снижения работоспособности и активности», нередко имевших сезонный характер. Следует отметить значительное преобладание наследственной отягощенности в отношении злоупотребления алкоголем и психоактивными веществами, которая примерно в одинаковом числе случаев встречалась в группах БАР и НД и значительно реже — в группе РДР (37,8; 30 и 9,1% соответственно). Отягощенность тревожными, тревожно-фобическими расстройствами регистрировалась лишь у 16,7% пациентов с НД.

При исследовании преморбидных личностных особенностей у пациентов с НД выявлено значительное преобладание психастенических, а также истерических черт личности (50 и 36,7% соответственно) и лишь в небольшом числе случаев отмечались гипертимные (10%) и шизоидные (3,3%) черты. В группе РДР, как и в группе НД, примерно в половине случаев (48,5%) наблюдались психастенические черты личности в преморбиде, значительно реже встречалось преобладание паранойальных (21,2%), истерических (18,2%) и шизоидных (12,1%) черт. Больные с БАР характеризовались значительным преобладанием гипертимных

Таблица 1. Социально-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Всего пациентов (n=100)	НД (n=30)	РДР (n=33)	БАР (n=37)
Пол, n (%):				
мужской	53 (53)	8 (26,7)	20 (60,6)	25 (67,6)
женский	47 (47)	22 (73,3)*	13 (39,4)	12 (32,4)
Средний возраст, годы (M±δ):				
на момент включения в исследование	36,7±10,7	29,4±7,4	42,6±9,2	37,3±10,8
к началу заболевания	28,1±7	26,5±5,9	32,5±8,5**	25,4±3,9
Семейный статус, n (%):				
состоят в браке	50 (50)	13 (43,3)	22 (66,7)	15 (40,5)
не состоят в браке	22 (22)	12 (40)	1 (3)	9 (24,3)
разведены	28 (28)	5 (16,7)	10 (30,3)	13 (35,1)
Образование, n (%):				
среднее специальное	13 (13)	5 (16,7)	8 (24,2)	0 (0)
неоконченное высшее	20 (20)	9 (30)	4 (12,1)	7 (18,9)
высшее	67 (67)	16 (53,3)	21 (63,6)	30 (81,1)
Профессиональный статус, n (%):				
работают или учатся	79 (79)	19 (63,3)	30 (90,9)	30 (81,1)
не работают	17 (17)	11 (36,7)	3 (9,1)	3 (8,1)
инвалиды	4 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (10,8)
Обращение, n (%):				
первичное	44 (44)	23 (76,7)**	10 (30,3)	10 (27,0)
повторное	56 (56)	7 (23,3)	23 (69,7)	27 (73,0)

*p=0,002; **p<0,001.

черт личности (56,8%), в отличие от пациентов других групп в преморбиде у них были представлены циклоидные черты (8,8%), также в незначительном числе случаев встречались истерические, паранойяльные, психастенические и шизоидные особенности личности (табл. 3).

Пациенты в группах достоверно различались по основным показателям течения заболевания (табл. 4): возрасту его начала, частоте (количеству депрессивных эпизодов) и длительности обострений. Средний возраст начала заболевания в группах НД и БАР был сопоставим (26,5±5,9 и 25,4±3,9 года соответственно), в группе РД заболевание манифестировало значительно позже (32,5±8,5 года). Средняя продолжительность депрессивного эпизода оказалась максимальной в группе НД (9,7±4,1 мес) и минимальной в группе БАР (4,9±1,8 мес).

Больные эндогенными депрессиями (РДР, БАР) к моменту обследования перенесли в среднем 3–4 депрессивных эпизода. У пациентов с НД, как правило, регистрировался 1 депрессивный эпизод, но более затяжной, чем у пациентов с эндогенными депрессиями.

У всех больных в структуре депрессии выявлялись неожиданно возникающие и быстро, в течение нескольких минут, нарастающие проявления интенсивной тревоги с соматическими нарушениями (сердцебиение, стеснение в

груди, ощущение удушья, нехватка воздуха, потливость, головокружение), ощущением надвигающейся смерти либо угрожающего жизни заболевания (инфаркт, инсульт и др.), страхом потери сознания либо контроля над собой, сумасшествия, иногда сопровождавшиеся явлениями деперсонализации, дереализации, а также конверсионными симптомами («ком в горле», онемение, судороги и др.), обычно длившиеся не более 20–30 мин [24]. Указанные проявления тревоги в той или иной степени встречались у всех больных. Однако структура и выраженность их были различны.

На основании преобладающих проявлений соматической тревоги и их тяжести можно было выделить определенные типы панических приступов. При кардиальных приступах были максимально выражены тахикардия, чувство сдавления в груди, ощущение «перебоев, остановки сердца», кризового повышения артериального давления, что в некоторых случаях требовало дифференциальной диагностики с феохромоцитомой, приступами стенокардии. Эти симптомы имели разную выраженность — от легкой («волнение-трепыхание в груди, в сердце») и умеренной («сердце скачет, колотится») до крайне драматичной (переживание кардиальной катастрофы («сердце загналось, останавливается, выкакивает из груди»). Умеренные кардиальные симптомы были представлены примерно с одинаковой частотой во всех группах (53,3; 54,5 и 48,6%). Максимально же выраженными (катастрофическое переживание смерти от «инфаркта, остановки сердца, аритмии») они чаще всего были у пациентов с НД и РДР по сравнению с пациентами с БАР (36,7; 30,3 и 18,9% соответственно). Вегетативные сим-

Таблица 2. Наследственная отягощенность у обследованных, n (%)

Наследственность	НД (n=30)	РДР (n=33)	БАР (n=37)
Не отягощена	13 (43,3)	16 (48,5)	11 (29,7)*
Отягощена:			
аффективные расстройства	3 (10)*	14 (42,4)	12 (32,4)
тревожно-фобические расстройства	5 (16,7)*	0 (0)	0 (0)
злоупотребление алкоголем	9 (30)	3 (9,1)*	14 (37,8)*
и психоактивными веществами			

*p<0,001 (здесь и в табл. 3, 4).

птомы тревоги определяли соответствующее идеаторное содержание, выражавшееся в кардиофобии. В момент приступов такие больные обращались за скорой медицинской помощью по поводу «аритмии, инфаркта, гипертонического криза». Они неоднократно проходили обследования у соответствующих специалистов, настаивали на повторных консультациях кардиолога.

При гипервентиляционных приступах преобладали такие нарушения, как усиленное учащенное дыхание, затруднение на вдохе, ощущение удушья и нехватки воздуха, рефлекторное апноэ, парестезии, болезненные ощущения в мышцах вследствие респираторного алкалоза. Наблюдалась различная выраженность этих проявлений — от незначительной в виде одышки («словно забегался») и умеренной («тяжело дышать, не хватает воздуха») до максимальной («удушье, дыхание прерывается, останавливается, совсем не могу вдохнуть»). В момент таких приступов пациенты пытались покинуть помещение или транспорт, в котором находились, выйти «на свежий воздух», некоторые разбивали окна. Выраженность и частота гипервентиляционных нарушений были примерно одинаковыми у пациентов всех трех групп.

При аффективных приступах наряду с паническими атаками отмечалась кратковременная гипотимия различной степени — от незначительной «грусти», умеренной «тоскливости» до нестерпимого отчаяния, черной тоски». В этих случаях тревога отступала на второй план, была выражена в меньшей степени, реже звучала в жалобах пациентов. Максимально выраженная гипотимия достоверно чаще встречалась в группах НД и РДР, чем в группе БАР (46,7; 27,3; 16,2% и 30; 42,4; 16,2% соответственно; $p < 0,001$). Во всех трех группах средний балл по шкале тревоги Шихана соответствовал уровню клинически выраженного тревожного расстройства. Выраженность тревоги в группах НД и РДР была примерно одинаковой и превосходила таковую в группе БАР (средний балл по оценочной шкале тревоги Шихана — $68,8 \pm 13,4$; $70,6 \pm 15,8$ и $57,6 \pm 11,8$ соответственно).

У всех пациентов депрессия была легкой и средней степени тяжести, незначительная тенденция к более тяжелой депрессии наблюдалась в группах РДР и БАР по сравнению с группой НД (средний балл по шкале MADRS — $26,6 \pm 1,6$; $25 \pm 4,6$ и $21,9 \pm 4,3$ соответственно). Психопатологически депрессия проявлялась снижением настроения, психической и двигательной активности в сочетании с соматическими, в первую очередь вегетативными, расстройствами [10].

В структуре депрессий доминировал тревожный компонент, выраженный гипотимией, сочетающейся с неопределенным ожиданием надвигающейся катастрофы, несчастья и диффузным, разлитым чувством внутреннего напряжения. Сами больные субъективно описывали свое состояние так: «не могу найти себе места», «постоянное беспокойство, хочется лезть на стену», «словно дрожит и трясется все

Таблица 3. Структура преморбидных личностных особенностей у обследованных, n (%)

Преобладающие черты личности	НД (n=30)	РДР (n=33)	БАР (n=37)	Всего (n=100)
Психастенические	15 (50)	16 (48,5)	3 (8,1)*	34 (34)
Истерические	11 (36,7)*	6 (18,2)	4 (10,8)	21 (21)
Шизоидные	1 (3,3)*	4 (12,1)	3 (8,1)	8 (8)
Паранойальные	0 (0)*	7 (21,2)	3 (8,1)	10 (10)
Циклоидные	0 (0)*	0 (0)	3 (8,8)	3 (3)
Гипертимные	3 (10)	0 (0)*	21 (56,8)	24 (24)

Таблица 4. Основные показатели течения заболевания

Показатель	НД (n=30)	РДР (n=33)	БАР (n=37)
Средний возраст к началу заболевания ($M \pm \delta$), годы	$26,5 \pm 5,9$	$32,5 \pm 8,5^*$	$25,4 \pm 3,9$
Средняя продолжительность депрессивного эпизода ($M \pm \delta$), мес	$9,7 \pm 4,1^*$	$6 \pm 2,9$	$4,9 \pm 1,8$
Число перенесенных эпизодов	$1,3 \pm 0,6^*$	$3,5 \pm 2,1$	$3,7 \pm 2,8$

внутри постоянно», при этом речь их была ускорена, они сбивчиво излагали свои мысли, отмечая, что им тяжело сконцентрироваться («не могу сосредоточиться, не до этого», «голова кипит», «нельзя отвлекаться от этого чувства, переключиться»). Меланхолические и апатические проявления были представлены значительно реже и выражались нестойкими жалобами на «тоскливость», «уныние», «вялость», «нежелание чем-либо заниматься», «безвольность». Эти жалобы носили преходящий характер, сочетались с идеаторной и моторной заторможенностью. Отмеченные незначительные тоскливые проявления преобладали в группах РДР и НД и были минимальны в группе БАР (39,4; 16,7 и 8,1% соответственно; $p = 0,003$). Незначительно выраженная апатия отмечена лишь в группе БАР (16,2% случаев).

Пациентам всех групп в высокой степени было свойственно снижение интересов (73,3; 77,7; 70,3%). Они отмечали, что «забросили» свои увлечения, стали меньше участвовать в делах семьи, следить за успеваемостью детей, интересоваться обстановкой в рабочем коллективе. При этом в группах РДР и БАР явления ангедонии встречались более чем в половине случаев (54,5 и 54,1%). При расспросе пациенты указывали, что «исчезли прежние радости», что «не получают удовольствия» от прежде приятных занятий. В группе НД явления ангедонии отмечены у 26% пациентов, в остальных случаях в той или иной мере сохранялась способность увлечься любимым делом, испытать радость от общения с близкими. В такие моменты пациенты «отвлекались» от своего состояния, и это «помогало» им преодолевать депрессию.

При депрессии в рамках БАР примерно в трети случаев наблюдались явления анестезии, выражавшиеся в нечувствительности к значимым событиям, неспособности сопереживать, снижении (вплоть до утраты) эмоционального отношения к интеллектуальной деятельности, поведению других людей, сочетавшиеся с явлениями гипестезии в различных ощущениях.

Пациентам всех трех групп примерно в равной степени были свойственны снижение самооценки и идеи самообвинения. При расспросе они корили себя за то, что не справлялись, как прежде, с работой, не уделяли должного внимания своим близким, отмечали свою профессиональную несостоятельность, тяготились этим.

Трудности в концентрации внимания достоверно преобладали в группах РДР и БАР по сравнению с группой НД (75,8 и 70,3% против 40%; $p=0,006$). Трудности при засыпании достоверно чаще беспокоили пациентов из группы БАР и реже встречались в группах РДР и НД (89,2; 63,6 и 60% соответственно; $p=0,012$). При этом частые ночные пробуждения встречались более чем у половины пациентов каждой группы. Ранние утренние пробуждения отмечались лишь в группе РДР, а атипичные нарушения сна по типу гиперсомнии — в группе БАР.

Суицидальная активность, выражавшаяся лишь в мыслях соответствующего содержания и ни в одном из случаев не доходившая до намерений и попыток, у больных с БАР несколько превосходила аналогичный показатель у пациентов групп РДР и НД (18,9; 6,7 и 6,1% соответственно; $p=0,152$).

Большая доля пациентов во всех группах для облегчения своего состояния (уменьшения тревоги, чувства внутреннего напряжения) прибегала к употреблению алкоголя, однако достоверных различий в группах по этому показателю не выявлено.

В структуре депрессий наряду с классическими признаками в той или иной степени были представлены различные атипичные симптомы. Реактивность настроения клинически проявлялась в обратимости гипотимии и в тенденции к ее уменьшению в ответ на позитивные события и ситуации, реальные и предполагаемые, совершенно различные и индивидуальные по содержанию. Сами пациенты отмечали улучшение настроения при мыслях, например, о предстоящей встрече с любимыми и близкими («всегда становилось легче с детьми»); при планировании и описании своего отдыха; при рассказах о своих увлечениях («люблю музыку, она меня спасает»); при поддержке и поощрении со стороны врача («после разговора с вами немного воспрял»). Выраженность этого симптома была различна: от незначительного улучшения настроения, умеренного «отвлечения от болезни» до кратковременного «выздоровления, окрыленности, воодушевления». Этот признак был достоверно умеренно выражен в группах НД, РДР и БАР соответственно в 23,3; 23,3 и 19,2% случаев ($p<0,001$), максимально — в группе РДР в сравнении с группой НД и отсутствовал в группе БАР (33,3; 13,3 и 0% соответственно; $p=0,001$).

Больные жаловались на выраженную усталость, сопровождающуюся ощущением тяжести в конечностях, движения с отягощением («свинцовый паралич», «словно после сильной нагрузки с непривычки», «руки и ноги налитые, тяжело двигаться»). Данный симптом был выражен в той или иной мере, усиливаясь спонтанно или при психоэмоциональном напряжении. Достоверных различий в распределении этого симптома и его тяжести между группами не выявлено.

Атипичное нарушение сна по типу гиперсомнии клинически проявлялось повышенной сонливостью в дневное время, увеличением общего времени сна, необходимостью большего времени для перехода к полному бодрствованию после пробуждения. Пациенты отмечали, что засыпали при

первой возможности, стремились «прилечь отдохнуть», «проваливались в спячку» в любое время дня, вставали с кровати, с трудом преодолевая себя, а залеживаясь, пытались «добрать сна». Этот признак был достоверно максимально выражен в группе больных БАР и отсутствовал в других группах (48,6; 0 и 0% соответственно; $p<0,001$).

Гиперфагия выражалась в повышении аппетита с изменением пищевого поведения по двум типам: постоянное частое употребление еды или же эпизодические приемы пищи в больших количествах. Больные указывали, что обычно этот вариант пищевого поведения характерен для них в ситуациях психоэмоционального напряжения, однако сохранялась возможность ограничивать это поведение. Среди изменений пищевых пристрастий пациенты отмечали повышенное желание употреблять либо высокоуглеводную пищу, либо непривычные продукты (икра, морепродукты, орехи), либо любые продукты без каких-либо предпочтений, что сочеталось со снижением вкусовой чувствительности («ем все подряд, не замечая разницы»). Этот симптом был незначительно выражен у больных с НД и РДР (13,3 и 18,2% соответственно) и максимально проявлялся у больных с БАР (27%); $p<0,001$.

Личностная сенситивность клинически выражалась в неприятии в межличностных отношениях, повышенной обидчивости, предвосхищении негативной оценки себя окружающими, обвинении окружающих, например близких или коллег, в равнодушии, некомпетентности по сравнению с самим пациентом, формировании ограничительного и избегающего поведения с желанием внимания, признания его индивидуальности. В целом личностная сенситивность представляла собой слияние относительно устойчивых патохарактерологических черт истерической направленности с проявлениями гипотимии. Этот признак было достоверно максимально выражен у больных с НД по сравнению с пациентами групп РДР и БАР (28,6; 9,1 и 5,4% соответственно; $p<0,001$).

Обсуждение. Паническая атака — феномен, встречающийся при различных депрессивных состояниях (НД, РДР, депрессия при БАР). С одной стороны, паническая атака, маскируя саму депрессию, делает более сложной ее диагностику и квалификацию, с другой — придает ей выраженную атипичность. Изучение таких депрессий принципиально важно не только для их достоверной диагностики, но и для выбора последующей стратегии долгосрочной терапии с учетом различного подхода к лечению НД, РДР и БАР.

Таким образом, изученные депрессии имели ряд клинико-психопатологических особенностей. НД с паническими атаками чаще встречались у женщин молодого возраста, характеризовались более ранним началом, существенно меньшим количеством депрессивных эпизодов, меньшей степенью тяжести, но большей продолжительностью, наличием наряду с тревожным компонентом незначительных кратковременных проявлений тоскливости, ангедонии при существенном снижении интересов, максимально выраженной личностной сенситивностью со склонностью к преувеличению и драматизации своего состояния и тенденцией к злоупотреблению алкоголем. Депрессии данной группы отличались полиморфизмом симптоматики при преобладающем влиянии на клиническую картину особенностей личности. Полученные нами данные в целом совпадают с мнением отечественных авторов о так

называемом невротическом развитии личности [19, 20]. Частая встречаемость истерических и тревожных черт личности отмечалась на всех этапах изучения атипичной депрессии и зарубежными авторами, что нашло отражение в таких терминах, как «тревожная истерия с вторичной депрессией», «истероидная дисфория» [17, 18].

РД с паническими атаками свойственны более поздний возраст начала, меньшая длительность депрессивного эпизода, наличие меланхолических, тоскливых проявлений, выраженное снижение интересов, ангедония, классические суточные колебания настроения, ранние утренние пробуждения. В целом депрессии этой группы проявлялись наиболее типичными симптомами, за исключением максимально выраженной реактивности настроения. Данная особенность этих депрессивных состояний отмечалась и в ранее проведенных исследованиях [8].

Для депрессий с паническими атаками в рамках БАР были характерны более молодой возраст начала, существен-

но меньшая длительность депрессивного эпизода, апатические проявления, снижение интересов наряду с ангедонией, выраженные трудности при засыпании, гиперсомния, значительное повышение аппетита, большая склонность к злоупотреблению алкоголем. Депрессии этой группы отличались максимальной атипичностью проявлений. Выделение нами таких ведущих признаков атипичности депрессии в рамках БАР, как гиперсомния и гиперфагия, соотносится с данными отечественных и зарубежных исследователей [2, 8, 25, 26]. При этом ценность «свинцового паралича», предлагаемого многими авторами [13, 14] в качестве критерия атипичности, в нашей работе не нашла подтверждения при определении типа депрессии.

Заключение. Выявленные клинические психопатологические особенности депрессий с паническими атаками позволяют оптимизировать их дифференциальную диагностику и лечение с учетом выбора стратегии долгосрочной терапии, а также уточнить критерии прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

- Редчиц ОА. Тревожно-фобические расстройства (клинико-динамический и реабилитационный аспекты). Автореф. дисс. канд. мед. наук. Томск; 2003. 25 с. [Redchits OA. Anxiety phobic disorders (clinical, dynamic, and rehabilitation aspects). Autoref. diss. cand. med. sci. Tomsk; 2003. 25 p.]
- Тювина НА, Коробкова ИГ. Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии при биполярном аффективном расстройстве I и II типа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(1):22-8. [Tyuvina NA, Korobkova IG. Comparative clinical characteristics of depression in bipolar affective disorders types I and II. *Neurologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):22-8. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2016-1-22-28
- Stein D, Hollander E. Textbook Of Anxiety Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Pub.; 2002.
- Wittchen HU, Höfler M, Merikangas K. Toward the Identification of Core Psychopathological Processes? *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Oct;56(10):929-31. doi:10.1001/archpsyc.56.10.929.
- Liebowitz MR, Quitkin FM, Stewart JW, et al. Antidepressant Specificity in Atypical Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Feb;45(2):129-37. doi:10.1001/archpsyc.1988.01800260037004.
- Klein DF. The treatment of atypical depression. *Eur Psychiat*. 1993;8(5):251-5.
- Akiskal H, Benazzi F. Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *Journal of Affective Disorders*. *J Affect Disord*. 2005 Feb;84(2-3):209-17. doi:10.1016/j.jad.2004.05.004.
- Аведисова АС, Марачев МП. Клиническая типология атипичной депрессии при биполярном и монополярном аффективном расстройстве. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(3):18-24. [Avedisova AS, Marachev MP. Clinical typology of atypical depression in bipolar and unipolar affective disorder. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(3):18-24. (In Russ.)].
- Смуглевич АБ, редактор. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. Москва: МИА; 2015. С. 205-6. [Smulevich AB, editor. *Depressii pri psikhicheskikh i somaticheskikh zabolevaniyakh* [Depression in mental and somatic diseases]. Moscow: MIA; 2015. P. 205-6.]
- Морозов ГВ, Шумский НГ. Введение в клиническую психиатрию (пропедевтика в психиатрии). Нижний Новгород: НГМА; 1998. 426 с. [Morozov GV, Shumskiy NG. *Vvedenie v klinicheskuyu psikiatriyu (propedevtika v psikiatrii)* [Introduction to clinical psychiatry (propaedeutics in psychiatry)]. Nizhnii Novgorod: NGMA; 1998. 426 p.]
- West ED, Dally PJ. Effects of Iproniazid in Depressive Syndromes. *Br Med J*. 1959 Jun 13;1(5136):1491-4. doi:10.1136/bmj.1.5136.1491.
- Zisook S, Shuchter SR, Gallagher T. Atypical depression in an outpatient psychiatric population. *Depression*. 1993;1(5):268-74. doi:10.1002/depr.3050010506.
- Sargent W. Drugs in the Treatment of Depression. *Br Med J*. 1961 Jan 28;1(5221):225-7. doi:10.1136/bmj.1.5221.225.
- Sargent W. Some Newer Drugs in the Treatment of Depression and Their Relation to Other Somatic Treatments. *Psychosomatics*. 1960;1(1):14-7. doi:10.1016/s0033-3182(60)73041-x.
- Ravaris CL, Nies A, Robinson DS, et al. A Multiple-Dose, Controlled Study of Phenelzine in Depression-Anxiety States. *Arch Gen Psychiatry*. 1976 Mar;33(3):347-50. doi:10.1001/archpsyc.1976.01770030057008.
- Ravaris CL, Robinson DS, Ives JO, et al. Phenelzine and Amitriptyline in the Treatment of Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1980 Sep;37(9):1075-80. doi:10.1001/archpsyc.1980.01780220113013.
- Maser J. Comorbidity Of Mood And Anxiety Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Pr.; 1990.
- Liebowitz MR, Klein DF. Hysteroid dysphoria. *Am J Psychiatry*. 1982 Nov;139(11):1520-1.
- Лакосина НД. Клинические варианты невротического развития. Москва: Медицина; 1970. 120 с. [Lakosina ND. *Klinicheskie varianty nevroticheskogo razvitiya* [Clinical variants of neurotic development]. Moscow: Meditsina; 1970. 120 p.]
- Лакосина НД, Трунова ММ. Неврозы, невротические развития личности. Клиника и лечение. Москва: Медицина; 1994. 190 с. [Lakosina ND, Trunova MM. *Nevrozy, nevroticheskie razvitiya lichnosti. Klinika i lechenie* [Neurosis, neurotic development of personality. Clinic and treatment]. Moscow: Meditsina; 1994. 190 p.]
- Paykel E, Parker R, Rowan P, et al. Nosology of atypical depression. *Psychol Med*. 1983 Feb;13(1):131-9. doi:10.1017/s0033291700050133.
- Rowan PR, Paykel ES, Parker RR. Phenelzine and amitriptyline: effects on symptoms of neurotic depression. *Br J Psychiatry*. 1982 May;140:475-83. doi:10.1192/bjp.140.5.475.
- Тювина НА, Коробкова ИГ. Терапия депрессии при биполярном аффективном расстройстве. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):36-43. [Tyuvina NA, Korobkova IG. Therapy for depression in bipolar affective disorder. *Neurologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):36-43. (In Russ.)]. DOI:10.14412/2074-2711-2016-2-36-43.
- Тиганов АС, редактор. Психиатрия: руководство для врачей. Москва: Медицина; 2012. 896 с. [Tiganov AS, editor. *Psikiatriya: Rukovodstvo dlya vrachei* [Psychiatry: a Guide for physicians]. Moscow: Meditsina; 2012. 896 p.]
- Stewart JW, McGrath PJ, Rabkin JG, Quitkin FM. Atypical depression. A valid clinical entity? *Psychiatr Clin North Am*. 1993 Sep;16(3):479-95.
- Parker G, Thase M. Atypical Depression: A Valid Subtype? *J Clin Psychiatry*. 2007 Mar;68(3):e08. doi:10.4088/jcp.0307e08.

Поступила 15.05.2017

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.

Тювина Н.А., Магомедова Д.О., Морозова В.Д.

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

Типология и клинические особенности депрессий в период ремиссии при приступообразной шизофрении

Депрессии у больных шизофренией в период ремиссии встречаются довольно часто, однако их генез и клинические особенности изучены недостаточно.

Цель исследования — оценка клинических особенностей депрессий, возникающих у больных приступообразной шизофренией в период ремиссии.

Пациенты и методы. Обследовано 88 больных с диагнозом «приступообразная шизофрения в стадии лекарственной ремиссии», находящихся в состоянии непсихотической депрессии. Всего проанализировано 200 депрессивных эпизодов. Состояние больных оценивалось в соответствии с диагностическими критериями депрессивных расстройств по МКБ-10. Для количественной оценки использовали психометрические шкалы: шкалу депрессии у больных шизофренией Калгари (Calgary Depression Schizophrenia Scale, CDSS), субшкалу оценки негативных симптомов (Negative Subscale PANSS).

Результаты. Выделено два типа постшизофренических депрессий: эндогенные и реактивные. Эндогенные депрессии подразделяют на постпсихотические, развивающиеся в период становления ремиссии, и отсроченные депрессивные эпизоды; реактивные депрессии — на нозогенные и психогенные. Эндогенные депрессии представляют собой этап шизофренического процесса, реактивные — депрессивную реакцию больного шизофренией на психотравмирующую ситуацию. Последние возникают у пациентов с меньшей выраженностью шизофренического дефекта, более высоким уровнем критического отношения к болезни и более качественной социально-трудовой адаптацией. Эндогенные депрессии в среднем имеют большую продолжительность и тяжесть, включают в себя, помимо тревожных симптомов, астенические и апатические, а реактивные депрессии — только тревожные и тоскливые проявления.

Заключение. Знание особенностей депрессий при шизофрении позволит проводить более точную их диагностику и назначать адекватную терапию.

Ключевые слова: приступообразная шизофрения; ремиссия; постпсихотическая депрессия; эндогенная депрессия; реактивная депрессия; нозогенная депрессия; клинические особенности.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Магомедова ДО, Морозова ВД. Типология и клинические особенности депрессий в период ремиссии при приступообразной шизофрении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):24–30.

The typology and clinical features of depressions during a period of remission in paroxysmal schizophrenia

Tyuvina N.A., Magomedova D.O., Morozova V.D.

*Department of Psychiatry and Narcology, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021*

Depressions in patients with schizophrenia in remission are quite common; however, their genesis and clinical features have been insufficiently studied.

Objective: to assess the clinical features of depressions occurring in patients with paroxysmal schizophrenia in remission.

Patients and methods. 88 patients with nonpsychotic depression who were diagnosed with paroxysmal schizophrenia in drug remission were examined. A total of 200 depressive episodes were analyzed. The patients' status was assessed according to the diagnostic criteria in the ICD-10 Classification of Depressive Disorders. For quantitative evaluation, the investigators used psychometric scales, such as the Calgary Depression Schizophrenia Scale and the PANSS Negative Subscale.

Results. There were two types of post-schizophrenic depressions: endogenous and reactive. Endogenous depressions are divided into postpsychotic depressions developing in remission and delayed depressive episodes; reactive depressions are divided into nosogenic and psychogenic. Endogenous depressions represent a stage of the schizophrenic process; reactive ones are a schizophrenic patient's depressive reaction to a stressful situation. The latter occur in patients with a less severe schizophrenic defect, a higher critical attitude toward illness, and a better social and labor adaptation. Endogenous depressions have averagely a longer duration and a greater severity and besides anxiety symptoms, they include asthenic and apathetic symptoms; reactive depressions comprise only anxious and dreary manifestations.

Conclusion. Knowledge about the characteristics of depressions in schizophrenia will ensure their more accurate diagnosis and prescribe adequate therapy.

Key words: *paroxysmal schizophrenia; remission; postpsychotic depression; endogenous depression; reactive depression; nosogenic depression; clinical features.*

Contact: *Nina Arkadyevna Tyuvina; natuvina@yandex.ru*

For reference: *Tyuvina NA, Magomedova DO, Morozova VD. The typology and clinical features of depressions during a period of remission in paroxysmal schizophrenia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(3):24–30.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-24-30>

Проблеме соотношения аффективных нарушений (в частности, депрессии) и шизофрении посвящено большое количество работ отечественных и зарубежных исследователей. Тем не менее до сих пор нет единого представления о роли депрессивных расстройств в течении шизофрении и их типологии.

Еще в конце XIX в. Е. Крепелин сформулировал дихотомическую концепцию эндогенных психозов, разделив их на раннее слабоумие (*dementia praecox*) и маниакально-депрессивный психоз (*manic-depressive insanity*), приступообразное течение с аффективной симптоматикой [1]. Е. Bleuler [2] расширил рамки раннего слабоумия за счет присоединения приступообразных и невротоподобных форм, объединив их на основе общего процесса — схизиса (*schizo* — расщепляю, *phren* — разум, душа), и назвал заболевание шизофренией. Он высказал также предположение, что депрессивная симптоматика, с одной стороны, является частью шизофренического процесса, а с другой — может быть проявлением вторичных депрессивных состояний личностно-реактивной природы [2]. Среди них описывались депрессии, которые возникали в постприступном периоде шизофрении. Именно таким постшизофреническим депрессиям (ПШД) в последнее время стало уделяться особое внимание. Было отмечено, что ПШД встречаются довольно часто. По данным разных исследователей, их распространенность у больных шизофренией колеблется от 25 до 72% [3–10].

К настоящему времени опубликовано множество работ, отражающих различные точки зрения на генез этих расстройств. В ряде исследований ПШД рассматриваются как проявление шизофренического процесса [11, 12]. В рамках этого подхода также существуют неоднозначные мнения, отражающие различные механизмы формирования аффективной симптоматики и течения заболевания в целом. Так, в одних работах ПШД расцениваются как проявление цикличности течения шизофрении [13], в других — как этап шизофренического процесса, свидетельствующий о переходе симптоматики на более мягкий аффективный уровень [14, 15], в третьих — как составляющая шизофренического процесса, отражающая определенный тип его течения [16]. В ряде исследований формирование депрессий в период ремиссии шизофрении рассматривается как «обнажение» депрессивной симптоматики, существовавшей в сочетании с параноидной в структуре приступа [17, 18]. Имеется также мнение о том, что ПШД представляет собой биологическую реакцию организма на «истощивший» его психоз [19]. Наряду с подобной квалификацией ПШД некоторыми авторами была высказана гипотеза о коморбидности депрессии и шизофрении, подразумевающая, что ПШД является самостоятельным, отдельным от шизофрении, заболеванием [20]. Есть также мнения, что в происхождении ПШД значительную роль играют нейрорепитивная терапия [21], ассоциированные с ней экстрапирамидные расстройства [15, 17,

22–28], негативная симптоматика [14, 29, 30] и формирование шизофренического дефекта [11, 12, 19, 31], а также психологическая реакция на перенесенный психоз [13, 16, 31–34].

Термин «постшизофреническая депрессия» впервые введен в МКБ-10 только в 1994 г. под рубрикой F20.4. Он обозначает психическое расстройство в разделе «Шизофрения», непосредственно связанное с предшествующим психотическим приступом, отвечающим критериям шизофрении. Однако выделение этого расстройства в самостоятельную рубрику не только не решило вопросов уточнения клинико-диагностических критериев ПШД, психопатологических проявлений и нозологической квалификации, но и сделало их еще более актуальными.

Депрессии в рамках шизофренического процесса имеют ряд особенностей. Они характеризуются атипичностью, субсиндромальностью, сглаженностью аффективных проявлений и апатической, астенической либо адинамической окраской со слабовыраженными признаками витальности или вовсе без таковых. Суточные колебания состояния при таких депрессиях встречаются нечасто и также отличаются атипичностью [35–37].

Опубликованы также работы, посвященные выделению клинических форм депрессий, возникающих в период ремиссии шизофрении [19, 36, 38]. В них описаны варианты депрессивных синдромов, которым соответствуют не только определенная клиническая картина, но и закономерности динамики.

В ряде исследований [4, 16, 35] депрессии, развивающиеся после шизофренического психоза, подразделяются в зависимости от сроков возникновения на постпсихотические (непосредственно после редукции острой психопатологической симптоматики) и ПШД (спустя минимум полгода после окончания приступа).

Широкая распространенность депрессий, возникающих в период ремиссии при шизофрении, а также многообразие и противоречивость суждений, касающихся их генеза, психопатологических проявлений, динамики и прогностической значимости, свидетельствуют о несомненной актуальности данной проблемы и необходимости ее дальнейшего изучения.

Цель исследования — оценка клинических особенностей депрессий, возникающих у больных приступообразной шизофренией в период ремиссии.

Пациенты и методы. Исследование проводилось с 2014 по 2017 г. в амбулаторных и стационарных условиях Психиатрической клиники им. С.С. Корсакова университетской клинической больницы № 3 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Критерии включения в исследование: пациенты с диагнозом приступообразной шизофрении, находящиеся в состоянии лекарственной ремиссии при наличии депрессив-

ной симптоматики непсихотического регистра. **Критерии исключения:** больные, страдающие декомпенсированными соматическими и неврологическими заболеваниями, органическим поражением головного мозга, зависимостью от алкоголя и других психоактивных веществ, а также женщины в послеродовом периоде или беременные. Состояние больных оценивалось клинико-психопатологическим методом на момент начала исследования и в динамике с использованием специально разработанной карты обследования. Проводилось катamnестическое наблюдение в течение 1–3 лет.

Для объективизации полученных данных использовали стандартизированные психометрические шкалы: шкалу депрессии у больных шизофренией Калгари (Calgary depression schizophrenia scale, CDSS), субшкалу оценки негативных симптомов, входящую в шкалу оценки позитивных и негативных синдромов (Negative Subscale PANSS).

Обследовано 88 пациентов: мужчин — 54 (61,4%), женщин — 34 (38,6%) в возрасте от 21 года до 60 лет ($37,6 \pm 3,5$ года). Общая длительность болезни в группе в целом составила от 2,2 года до 28 лет ($13,2 \pm 1,9$ года) с числом предшествующих депрессии психотических приступов от 1 до 7 ($2,3 \pm 0,3$). Длительность болезни до развития первого эпизода ПШД варьировала от 0,3 до 23,3 года ($6,8 \pm 1,4$ года). Продолжительность ПШД составила от 1 мес до 4,7 года ($4,2 \pm 0,8$ мес) с тяжестью депрессивной симптоматики по шкале Калгари от 7 до 27 баллов ($16,72 \pm 0,72$ балла). Выраженность негативной симптоматики колебалась от 7 до 49 баллов ($27,6 \pm 1,1$ балла, PANSS negative).

Депрессивная симптоматика развивалась после различных по клинической структуре психотических приступов: в 84 (42,0%) случаях — после параноидных психозов, в 90 (45,0%) — после депрессивно-параноидных, в 20 (10,0%) — после маниакально-параноидных, в 6 (3,0%) — после приступов с выраженной кататонической симптоматикой.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программных пакетов Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2007.

Результаты и обсуждение. Обнаружено, что развитие части депрессий было четко связано с теми или иными психотравмирующими факторами и соответствует классической триаде К. Ясперса, тогда как другая часть подобной закономерностью не обладала и являлась порождением шизофренического процесса. На основании этого наблюдения все изученные случаи (200 эпизодов) были разделены клинико-психопатологическим методом на две группы: к 1-й группе отнесены *эндогенные ПШД* — 162 (81,00%) эпизода у 62 (70,45%) больных; ко 2-й группе — *реактивные депрессии*:

38 (19,00%) эпизодов у 26 (29,55%) больных. Разница в количестве наблюдений обусловлена относительной редкостью реактивных состояний у больных шизофренией ввиду имеющейся у них негативной симптоматики той или иной

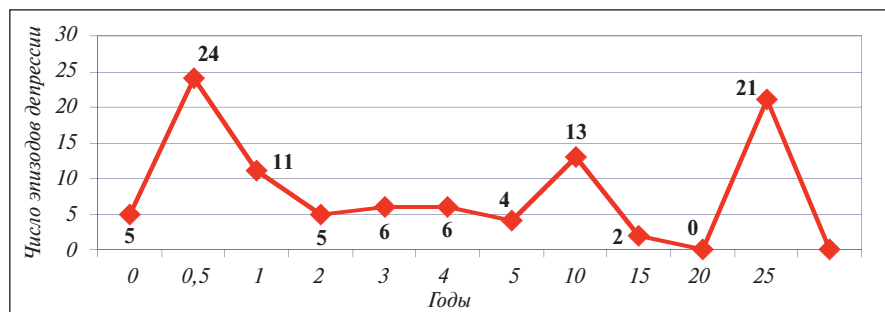


Рис. 1. Сроки развития депрессий (годы)

степени выраженности. Необходимо отметить, что за время наблюдения один и тот же больной мог перенести несколько эпизодов депрессии.

Также было замечено, что значительная часть депрессивных состояний развивается в первые 6 мес после редукции острой психотической симптоматики, тогда как остальные — на более отдаленных этапах, что отражено на рис. 1.

С учетом этой закономерности как эндогенные, так и реактивные депрессии были подразделены на ранние и поздние (рис. 2).

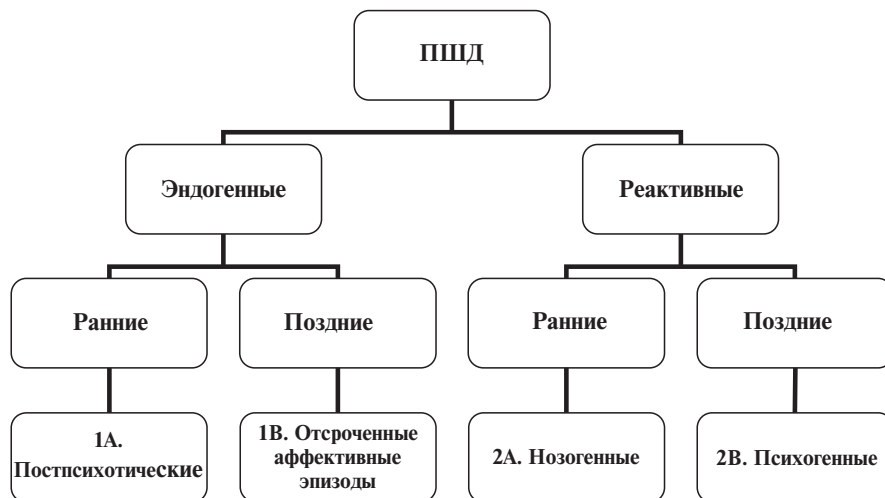


Рис. 2. Систематика ПШД

К числу ранних эндогенных депрессий относились состояния, развивавшиеся на этапе становления ремиссии — спустя $1,76 \pm 1,50$ мес после купирования острого психоза. Они обозначены как *постпсихотические депрессии* (подгруппа 1А) — 22 (13,58%) эпизода у 14 (22,58%) больных эндогенными ПШД. Поздние же эндогенные депрессии представляли собой *отсроченные аффективные эпизоды* (подгруппа 1В), формировались на значительно более отдаленных этапах (в среднем через $81,92 \pm 16,77$ мес после перенесенного психоза) и были наиболее многочисленными — 140 (86,42%) эпизодов у 48 (77,42%) больных 1-й группы.

Ранние реактивные депрессии были напрямую связаны с меньшей выраженностью негативной симптоматики и относительно высоким уровнем критического отношения к болезни. Реактивные ПШД возникали в среднем через $9,89 \pm 4,11$ мес после редукции острой психопатологической симптоматики как реакция на осознание больным (в результате критического анализа психотических переживаний) наличия у него тяжелого психического заболевания, изменений собственной личности вследствие психоза. Состояние усугублялось в связи с нарушением привычного жизненного уклада и ожиданием последующих ограничений в социально-трудовой сфере. Подобные состояния обозначены нами как *нозогенные ПШД* (подгруппа 2А) – 20 (52,63%) эпизодов у 12 (46,15%) больных с реактивными ПШД.

Поздние же реактивные депрессии названы *психогенными ПШД* (подгруппа 2В) – 18 (47,37%) эпизодов у 14 (53,85%) пациентов. Эти депрессивные состояния представляли собой реакцию больных на различные психотравмирующие ситуации в семье или на работе. Психогенные депрессии развивались на более поздних этапах шизофренического процесса (спустя $43,80 \pm 15,33$ мес) в ответ на разнообразные психотравмирующие ситуации, такие как смерть близких, развод или разрыв личных отношений, ссоры с близкими, потеря работы или сложности в трудоустройстве. Было отмечено, что, несмотря на значительную аффективную окраску этих депрессий, в жалобах больных психотравмирующая ситуация звучала слабо, не была доминирующей, всеохватывающей, больные не искали выхода из сложившейся ситуации, как бы смирились с ней.

При анализе социально-демографических показателей в 1-й группе установлено достоверно большее число неработающих и инвалидизированных больных, чем во 2-й группе, тогда как работающих либо учащихся пациентов оказалось достоверно больше во 2-й группе, нежели

в 1-й (табл. 1). Также выявлены различия между двумя группами в семейном положении: в 1-й группе оказалось достоверно больше пациентов, находящихся в разводе, в то время как во 2-й группе преобладали пациенты, никогда не состоявшие в браке, а разведенных не было вовсе, что частично может быть объяснено их более молодым возрастом. Эти показатели свидетельствуют о более низком уровне социально-трудовой адаптации больных, страдающих эндогенными ПШД, по сравнению с больными из группы реактивных депрессий.

В рамках эндогенных ПШД обе выделенные подгруппы по социально-демографическим показателям были однородны. При анализе реактивных депрессий отмечено, что больные в подгруппе 2А были достоверно моложе, чем больные в подгруппе 2В. По половому составу подгруппы также различались: в подгруппе 2В не было женщин, что обусловлено особенностями подбора пациентов для исследования (в мужском отделении). Уровень образования в обеих подгруппах оказался высоким, при этом больные в подгруппе 2А чаще имели незаконченное высшее образование, что объясняется их более молодым возрастом.

В каждом случае проанализированы течение шизофренического процесса на всем его протяжении, а также структура психотических эпизодов и следующих за ними депрессивных. При анализе клинической картины депрессивных состояний у больных обеих групп были выделены тоскливые, тревожные, апатические и астенические депрессии (табл. 2). Выявлено достоверное преобладание более аффективно «ярких», т. е. тоскливых и тревожных, депрессивных состояний во 2-й группе. В свою очередь апатические и астенические депрессивные состояния встречались лишь в 1-й группе.

В рамках эндогенных ПШД выявлено достоверное преобладание депрессий апатической структуры у пациен-

Таблица 1. Социально-демографическая характеристика больных, n (%)

Показатель	1-я группа (эндогенные депрессии)			2-я группа (реактивные депрессии)		
	подгруппа 1А	подгруппа 1В	всего	подгруппа 2А	подгруппа 2В	всего
Число больных	14 (22,58)	48 (77,42)	62 (70,45)	12 (46,15)	14 (53,85)	26 (29,55)
Число эпизодов депрессии	22 (13,58)	140 (86,42)	162 (81)	20 (52,63)	18 (47,37)	38 (19)
Пол:						
мужской	6 (42,86)	30 (62,50)	36 (58,06)	12 (100)	6 (42,86)	18 (69,23)
женский	8 (57,14)	18 (37,50)	26 (41,9)	0	8 (57,14)*	8 (30,77)
Возраст, годы	$43,29 \pm 9,52$	$40,29 \pm 3,94$	$40,97 \pm 3,68$	$25,33 \pm 3,06^{**}$	$39,86 \pm 10,51^{**}$	$33,15 \pm 6,96$
Трудоустроенность:						
работают/учатся	0	8 (16,67)	8 (12,90)*	6 (50,00)	8 (57,14%)	14 (53,85)*
не работают/инвалиды	14 (100)	40 (83,33)	54 (87,10)*	6 (50,00)	6 (42,86)	12 (46,15)*
Образование:						
высшее	10 (71,42)	34 (70,83)	44 (70,97)	4 (33,33)*	12 (85,71)*	16 (61,54)
неоконченное высшее	2 (14,29)	6 (12,50)	8 (12,90)	8 (66,67)*	0	8 (30,77)
среднее специальное	2 (14,29)	8 (16,67)	10 (16,13)	0	2 (14,29)	2 (7,69)
Семейное положение:						
состоят в браке	4 (28,57)	22 (45,83)	26 (41,94)	2 (16,67)	6 (42,86)	8 (30,77)
никогда не состояли в браке	8 (57,14)	18 (37,50)	26 (41,94)*	10 (83,33)	8 (57,14)	18 (69,23)*
в разводе	2 (14,29)	8 (16,67)	10 (16,12)*	0	0	0

* $p < 0,05$ (здесь и в табл. 2–4); **достоверные различия с учетом доверительных интервалов (здесь и в табл. 3).

Таблица 2. Клиническая структура депрессий, n (%)

Депрессии	1-я группа (эндогенные депрессии)			2-я группа (реактивные депрессии)		
	подгруппа 1А	подгруппа 1В	всего	подгруппа 2А	подгруппа 2В	всего
Тоскливые	4 (18,18)	20 (14,29)	24 (14,82)*	8 (40,00)*	0	33 (86,84)*
Тревожные	2 (9,09)*	52 (37,14)*	54 (33,33)*	12 (60,00)*	18 (100)*	5 (13,16)*
Апатические	14 (63,64)*	34 (24,29)*	48 (26,63)*	0	0	0
Астенические	2 (9,09)	34 (24,29)	36 (22,22)*	0	0	0

Таблица 3. Тяжесть депрессивного приступа (CDSS), n (%)

Степень тяжести	1-я группа (эндогенные депрессии)			2-я группа (реактивные депрессии)		
	подгруппа 1А	подгруппа 1В	всего	подгруппа 2А	подгруппа 2В	всего
Легкая	8 (36,36)	46 (32,86)	54 (33,33)	16 (80,00)*	2 (11,11)*	18 (47,37)
Умеренная	12 (54,55)	86 (61,43)	98 (60,50)	2 (10,00)*	16 (88,89)*	18 (47,37)
Тяжелая	2 (9,09)	8 (5,71)	10 (6,17)	2 (10,00)	0	2 (5,26)
Суммарный балл	17,23±0,99	17,16±0,83	17,17±0,77	10,50±1,77**	19,19±0,76**	14,79±1,77

тов подгруппы 1А по сравнению с больными подгруппы 1В, а также у пациентов подгруппы 1А по сравнению с больными с депрессиями какой-либо другой структуры. В то же время в подгруппе 1В (отсроченные аффективные эпизоды) достоверно чаще встречались тревожные депрессии как по сравнению с подгруппой 1А, так и в пределах самой подгруппы 1В.

Для реактивных ПШД были характерны состояния с тоскливым и тревожным аффектом, при этом нозогенные депрессии (подгруппа 2А) были тоскливые и тревожные, а психогенные — исключительно тревожные.

Анализ средних показателей тяжести депрессивных эпизодов по шкале CDSS не выявил достоверных различий между пациентами с депрессиями эндогенного и реактивного типов (табл. 3). Также не получено различий и между подгруппами пациентов с эндогенными ПШД. Достоверные различия выявлены с подгруппой 2А (нозогенная депрессия), в которой суммарный балл составлял 10,50±1,77.

Однако при рассмотрении процентного соотношения депрессий различной тяжести оказалось, что для эндогенных депрессий более характерна умеренно выраженная симптоматика, для реактивных ПШД подгруппы 2А (нозогенные депрессии) — симптоматика легкой степени выраженности, а для подгруппы 2В (психогенные депрессии) — умеренной степени.

При сравнении течения заболевания (табл. 4) в 1-й и 2-й группах выявлено, что эндогенные депрессии отличаются от реактивных достоверно большей продолжительностью. Количество психотических приступов, предшествовавших развитию депрессивного состояния, в группе эндогенных депрессий также оказалось достоверно большим, чем в группе реактивных депрессий, как и продолжительность ремиссии после перенесенного психоза до момента развития депрессивного состояния. В целом негативная симптоматика была достоверно более выраженной у больных с эндогенными депрессиями, чем у больных с реактивными депрессиями. При

Таблица 4. Характеристики течения заболевания

Показатель	1-я группа (эндогенные депрессии)			2-я группа (реактивные депрессии)		
	подгруппа 1А	подгруппа 1В	всего	подгруппа 2А	подгруппа 2В	всего
Длительность эпизодов депрессии, мес	2,82±1,02	4,59±1,54	5,89±0,94*	3,4±0,85	3,83±1,20	3,61±1,02*
Число психотических приступов, предшествовавших депрессии, n (%)	3,55±1,03	2,69±0,31	2,81±0,31*	1,89±0,41	2,30±0,58	2,11±0,35*
Продолжительность ремиссии до развития депрессии, мес	1,76±1,50*	81,92±16,7*	70,19±15,05*	9,89±4,11*	43,80±15,33*	27,75±9,50*
Выраженность негативной симптоматики (PANSS negative), баллы	33,91±1,92*	28,44±1,17*	29,19±1,08*	12,67±1,67*	27,75±2,72*	20,61±2,91*

этом в 1-й группе у пациентов с постпсихотическими депрессиями (подгруппа 1А) наблюдалась достоверно более выраженная негативная симптоматика, чем у больных подгруппы 1В с отсроченными аффективными эпизодами. В подгруппах реактивных депрессий этот параметр различался еще заметнее. У больных с нозогенными депрессиями (подгруппа 2А) имелись легко выраженные негативные симптомы, тогда как у пациентов с психогенными депрессиями (подгруппа 2В) они достигали умеренной степени тяжести.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что в возникновении депрессии в период ремиссии у больных приступообразной шизофренией имеет значение временной фактор, позволяющий разделить депрессии на ранние (постпсихотические) и поздние (ПШД), что согласуется с мнением ряда авторов [4, 16, 35]. Вместе с тем депрессия может быть частью эндогенного шизофренического процесса [11–18] или следствием вторичных личностно-реактивных нарушений [2]. По данным нашего исследования, существует определенная корреляция между типом, клинической картиной депрессии и степенью выраженности негативной симптоматики.

Эндогенные ПШД развиваются у любых пациентов, в том числе с выраженными проявлениями шизофренического дефекта и низким уровнем социально-трудовой адаптации. Депрессии этого типа, возникающие непосредственно после редукции острой психотической симптоматики в ходе становления ремиссии (постпсихотические депрессии), часто ассоциируются с нейрорепитивной терапией и сопутствующими ей экстрапирамидными расстройствами [15, 17, 21–28]. Постпсихотические ПШД характеризуются преимущественно апатическим и астеническим аффектом и протекают на фоне значительно выраженной негативной симптоматики. В клинической картине отсроченных аффективных эпизодов, помимо апатических и астенических расстройств, отмечается большая частота тревожно-депрессивных состояний. Однако выраженная негативная симптоматика создает сложности при разграничении депрессивных и негативных расстройств [11, 12, 14, 19, 29–31].

Реактивные ПШД представляют собой ответ на разного рода психотравмирующие ситуации. Подобные де-

прессии формируются у больных с меньшей выраженностью шизофренического дефекта, высоким уровнем критического отношения к болезни и более качественной социально-трудовой адаптацией. Эти состояния развиваются в среднем после меньшего количества шизофренических психозов и в относительно более ранние сроки ремиссии, а их клиническая картина отличается более яркой аффективной окраской. В зависимости от сроков возникновения реактивные ПШД подразделяются на ранние (нозогенные) и поздние (психогенные). Нозогенные депрессии представляют собой психологическую реакцию больного на наличие психического заболевания, в том числе на ощущение собственных изменений после перенесенного психоза, а также на связанные с этим последующие социально-трудовые ограничения. Эти депрессии в определенной степени перекликаются с описанными ранее психологическими реакциями на перенесенный психоз [13, 16, 31–35]. Пациенты этой группы моложе, клиническая картина депрессии у них представлена легким аффектом тоски и тревоги, а болезнь характеризуется наименьшей выраженностью негативной симптоматики. Психогенные ПШД, формирующиеся на более поздних этапах шизофренического процесса в ответ на разнообразные психотравмирующие ситуации, часто квалифицируются как реактивно спровоцированные обострения или повторные приступы шизофрении [39]. Эти состояния протекают на фоне умеренной негативной симптоматики и имеют ряд атипичных черт. Хотя по клинической структуре они представляют собой тревожно-депрессивные состояния умеренной тяжести, тревожный и витальный компонент в переживаниях психогенной ситуации проявляется слабо. Сочетание депрессивной симптоматики с остаточными психотическими симптомами также создает трудности при определении генеза аффективного приступа [35, 36].

Заключение. Диагностика и квалификация так называемых ПШД остается сложной и противоречивой проблемой. Выявленные в нашем исследовании особенности депрессий, возникающих у больных приступообразной шизофренией в период ремиссии, позволяют проводить более точную их квалификацию и назначать адекватную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

- Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy — going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry*. 2010 Feb;196(2):92–5. doi: 10.1192/bjp.bp.109.073429.
- Блейлер Э. Руководство по психиатрии. Берлин; 1920. [Bleuler E. *Rukovodstvo po psikhiiatrii* [Handbook on psychiatry]. Berlin; 1920].
- Galdi J. The causality of depression in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1983 Jun;142:621–4.
- McGlashan T, Carpenter WT. Postpsychotic depression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1976 Feb;33(2):231–9.
- Planansky K, Johnston R. Depressive syndrome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1978 Mar;57(3):207–18.
- Stern MJ, Pillsbury JA, Sonnenberg SM. Postpsychotic depression in schizophrenics. *Compr Psychiatry*. 1972 Nov-Dec;13(6):591–8.
- Planansky K, Johnston R. Psychotropic drugs and depressive syndrome in schizophrenia. *Psychiatr Q*. 1980 Fall;52(3):214–21.
- Mandel MR, Severe JB, Schooler NR, et al. Development and Prediction of Postpsychotic Depression in Neuroleptic-Treated Schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*. 1982 Feb;39(2):197–203.
- Siris SG. Depression in Schizophrenia: Perspective in the Era of «Atypical» Antipsychotic Agents. *Am J Psychiatry*. 2000 Sep;157(9):1379–89.
- Гусева ОВ. Депрессивные состояния на поздних этапах приступов шизофрении (клинико-психопатологическое исследование). Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ленинград; 1990. [Guseva OV. Depression in the later stages of schizophrenia (clinical-psychopathological research). Autoref. diss. cand. med. sci. Leningrad; 1990].
- Наджаров РА. Шизофрения. В кн.: Снежневский АВ, редактор. Справочник по психиатрии. Москва: Медицина; 1985. С. 83–100. [Nadzharov RA. Schizophrenia. In: Snezhnevskii AV, editor. *Spravochnik po psikhiiatrii* [Handbook of psychiatry]. Moscow: Meditsina; 1985. P. 83–100].
- Абрамова ИВ. Особенности аффективных расстройств в ремиссиях приступообразно-прогредиентной шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1988;(5):92–7. [Abramova IV. Features of affective disorders in remission attack-like progressive schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 1988;(5):92–7. (In Russ.)].
- Docherty NM. Affective reactivity of symptoms as a process discriminator in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 1996 Sep;184(9):535–41.
- Siris SG, Adan F, Cohen M, et al. Postpsychotic depression and negative symp-

- toms: an investigation of syndromal overlap. *Am J Psychiatry*. 1988 Dec;145(12):1532-7.
15. Richardson MA, Pass R, Bregman Z, Craig TJ. Tardive dyskinesia and depressive syndrome in schizophrenics. *Psychopharmacol Bull*. 1985;21(1):130-5.
16. McGlashan T, Carpenter WT. An investigation of the postpsychotic depressive syndrome. *Am J Psychiatry*. 1976 Jan;133(1):14-9.
17. Craig TJ, Richardson MA, Pass R, Bregman Z. Measurement of mood and affect in schizophrenic inpatients. *Am J Psychiatry*. 1985 Nov;142(11):1272-7.
18. Mueller PS. Increasing rates of depression. *JAMA*. 1989;262(7):889-99.
19. Чайка ЮЮ. К проблеме постшизофренических депрессий. Журнал психиатрии и медицинской психологии. 1999;(1):117-21. [Chaika YuYu. To the problem of postschizophrenic depressions. *Zhurnal psikiatrii i meditsinskoi psikhologii*. 1999;(1):117-21. (In Russ.)].
20. Möller HJ, Zerssen DV. Depressive states occurring during the neuroleptic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1982;8(1):109-17.
21. Mauri MC, Bravin S, Fabiano L, et al. Depressive symptoms and schizophrenia: a psychopharmacological approach. *Encephale*. 1995 Sep-Oct;21(5):555-8.
22. Van Putten T, May RP. «Akinetic depression» in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1978 Sep;35(9):1101-7.
23. Floru L, Heinrich K, Wittek F. The problem of postpsychotic schizophrenic depression and their pharmacological induction. *Int Pharmacopsychiat*. 1975;10(4):230-9.
24. Gorna K, Jaracz K, Wrzyszczyńska L, Rybakowski F. Quality of life and depression in schizophrenic patients. *Adv Med Sci*. 2007; 52 Suppl 1:108-11.
25. Harrow M, Fichtner CG, Grossman LS, et al. Neuroleptic depression in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1991 Oct 15;30(8):845-8.
26. Harrow M, Grinker R, Holzman P, Kayton L. Anhedonia and schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1977 Jul;134(7):794-7.
27. Бубнова ЮС, Дорофейко ВВ, Мазо ГЭ, Петрова НН. К вопросу о механизмах развития депрессии при шизофрении. Психиатрия и психофармакотерапия. 2012;14(4): 21-6. [Bubnova YuS, Dorofeiko VV, Mazo GE, Petrova NN. To the question about the mechanisms of development of depression in schizophrenia. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2012;14(4):21-6. (In Russ.)].
28. Mackinnon BL. Postpsychotic depression and the need for personal significance. *Am J Psychiatry*. 1977 Apr;134(4):427-9.
29. Chemerinski E, Bowie Ch, Anderson H, Harvey PD. Depression in Schizophrenia: Methodological artifact or distinct feature of the illness? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008 Fall;20(4):431-40. doi: 10.1176/appi.neuropsych.20.4.431.
30. Carpenter W, Heinrichs DW, Alphs LD. Treatment of Negative Symptoms. *Schizophr Bull*. 1985;11(3):440-52.
31. Andreasen N. Positive vs. negative schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1985;11(3):380-9.
32. Roy A, Thompson R, Kennedy S. Depression in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1983 May;142:465-70.
33. Ильина НА. История развития учения о шизофренических реакциях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106(4):72-89. [Il'ina NA. The history of the development of the doctrine of schizophrenic reactions. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(4):72-89. (In Russ.)].
34. Roth S. The seemingly ubiquitous depression following acute schizophrenic episodes, a neglected area of clinical discussion. *Am J Psychiatry*. 1970 Jul;127(1):51-8.
35. Дресвянников ВЛ, Старичков ДА, Овчинников АА и др. Аффективные нарушения в ремиссии при шизофрении (клиника, патогенез, терапия). Психиатрия и психофармакотерапия. 2007;9(5):8-11. [Dresvyannikov VL, Starichkov DA, Ovchinnikov AA, et al. Affective disorders in remission in schizophrenia (clinical picture, pathogenesis, therapy). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2007;9(5):8-11. (In Russ.)].
36. Шумская КН. Постшизофренические депрессии (психопатологические особенности и вопросы типологии, клинические подходы, терапевтические особенности). Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 1999. [Shumskaya KN. Postschizophrenic depression (psychopathological features and typologies, clinical approaches, therapeutic issues). Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 1999].
37. Конева ОВ. Постшизофреническая депрессия: клинические, адаптационные и реабилитационные аспекты. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Томск; 2009. [Koneva OV. Postschizophrenic depression: clinical, adaptive, and rehabilitative aspects. Autoref. diss. cand. med. sci. Tomsk; 2009].
38. Кинкулькина МА, Иванец НН. Депрессии при шизофрении и алкоголизме. Клиника и лечение. Москва: Медпрактика-М; 2009. [Kinkul'kina MA, Ivanets NN. *Depressii pri shizofrenii i alkoholizme. Klinika i lechenie* [Depression in schizophrenia and alcoholism. Clinic and treatment]. Moscow: Medpraktika-M; 2009].
39. Шмилович АА. Психозы шизофренического спектра, ассоциированные со стрессом. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва; 2013. [Shmilovich AA. Psychosis of schizophrenic spectrum associated with stress. Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 2013].

Поступила 10.07.2017

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.

Герасимчук М.Ю.

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

Хронобиологический подход к терапии депрессии

В современном мире рассогласование между биологическими и социальными ритмами на фоне существующей генетической предрасположенности повышает риск возникновения и хронизации депрессии. Для решения этой проблемы используются разные подходы, в том числе и хронобиологический.

Цель исследования — изучение взаимосвязи хронобиологических особенностей и психофармакотерапии у пациентов с депрессией.

Пациенты и методы. Обследовано 80 больных с депрессией, среди которых преобладали женщины (68,7%). Возраст больных составил 18–75 лет ($47,6 \pm 15,6$ года). Хронотип больных был установлен на основании опросника для определения типа суточного ритма (Morningness-Eveningness Questionnaire, MEQ). Динамика состояния оценивалась клинически и по психометрическим показателям.

Результаты. Нарушения сна были наиболее выражены при рекуррентном расстройстве — $4,1 \pm 1,1$ балла (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS, пункт 4). Инвертированный характер суточных колебаний чаще наблюдался у больных с первым депрессивным эпизодом ($p < 0,05$). На основании данных MEQ были выделены три группы пациентов: с утренним (5%), промежуточным (65%) и вечерним (30%) хронотипами. При этом последний хронотип отчетливо ассоциировался с семейной отягощенностью, более ранним возникновением депрессии, большим числом перенесенных эпизодов, более высокой средней продолжительностью эпизода в анамнезе, более молодым возрастом и тяжелым состоянием на момент обращения, требовал назначения дополнительной психофармакотерапии. При вечернем хронотипе эффективнее оказалось назначение антидепрессантов утром, при утреннем/промежуточном хронотипе — вечером.

Заключение. У больных с исходно разными хронотипами выявлены различия в преморбиде, дебюте и течении заболевания. Учет хронотипа может быть рассмотрен как один из подходов к оптимизации психофармакотерапии.

Ключевые слова: депрессия; опросник MEQ; сон; хронотип; психофармакотерапия.

Контакты: Мария Юрьевна Герасимчук; mygerasimchuk@gmail.com

Для ссылки: Герасимчук М.Ю. Хронобиологический подход к терапии депрессии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):31–35.

A chronobiological approach to therapy for depression

Gerasimchuk M. Yu.

Department of Psychiatry and Narcology, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Ministry of Health of Russia
11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021

In the modern world, the discrepancy between biological and social rhythms in the presence of the existing genetic predisposition increases a risk for the occurrence and chronicity of depression. To solve this problem, various approaches, including a chronobiological one, are applied.

Objective: to explore the relationship between chronobiological characteristics and psychopharmacotherapy in patients with depression.

Patients and methods Eighty patients with depression, among whom women (68.7%) predominated, were examined. The age of the patients was 18–75 years (47.6 ± 15.6 years). Their chronotype was identified using the Morningness–Eveningness Questionnaire (MEQ) to determine the type of circadian rhythm. Changes in the patients' status were clinically assessed utilizing the psychometric indicators.

Results. Sleep disorders were most pronounced in recurrent depression (4.1 ± 1.1 scores) (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS, item 4). The inverted pattern of daily variations was more frequently observed in patients with a first depressive episode ($p < 0.05$). According to MEQ scores, the investigators identified three groups of patients with morning (5%), intermediate (65%), and evening (30%) chronotypes. At the same time, the latter chronotype was clearly associated with the positive family history of affective disorders, earlier onset of depression, a larger number of experienced episodes, a higher average duration of an episode in the history, younger age, and severe condition when visiting a physician's office required additional psychopharmacotherapy. It was more effective to use antidepressants in the morning, if the patient had an evening chronotype, and in the evening, if he/she had a morning/intermediate chronotype.

Conclusion. The patients with initially different chronotypes showed differences in the premorbid, onset, and course of the disease. The account of a chronotype can be considered as one of the approaches to optimize psychopharmacotherapy.

Keywords: depression; MEQ; sleep; chronotype; psychopharmacotherapy.

Contact: Maria Yurevna Gerasimchuk; mygerasimchuk@gmail.com

For reference: Gerasimchuk M.Yu. A chronobiological approach to therapy for depression. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(3):31–35.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-31-35>

В настоящее время наблюдается устойчивая тенденция к увеличению доли депрессивных расстройств в общей структуре психических заболеваний. По прогнозам ВОЗ и Национального института психического здоровья США (Depression Guideline Panel), к 2020 г. депрессия выйдет на 2-е место по числу лет нетрудоспособности, а к 2030 г. — на 1-е место по распространенности в мире [1]. При депрессии повышается риск развития инсульта, инфаркта миокарда и осложнений сахарного диабета, вероятность инвалидизации увеличивается в 1,78 раза, смерти — в 1,8 раза [2–4].

Рекуррентность и хронизация депрессии со снижением порога стресса и повышением спонтанной дезрегуляции (kindling hypothesis) ухудшают перспективы терапии [5, 6]. В современном мире уязвимость организма к возникновению нового приступа сопряжена с воздействием экзогенных факторов, в том числе рассогласования между биологическими предпочтениями индивида по времени активности (хронотип) и реально существующими социальными ритмами (изменение режима сна-бодрствования).

Актуальность данной проблемы возрастает в связи с глубинными связями между различными системами организма: доказано, что инверсия гормона эпифиза мелатонина, регулятора суточных ритмов, влияет на пространственную память [7]. Мелатонергическая система может быть вовлечена в патогенез головокружения (matutinal vertigo), синдрома «выгорания» (burnout) и других клинических феноменов [8]. Таким образом, все ритмы организма синхронизированы между собой, что указывает на комплексность и междисциплинарность этой проблемы [9, 10]. Однако проводимые исследования ограничиваются лишь констатацией выявляемых нарушений.

Широкое применение антидепрессантов в рутинной клинической практике обуславливает необходимость создания новых диагностических подходов и терапевтических стратегий: хронобиология исследует изменения колебательных процессов как при заболеваниях (хронопатология), так и на фоне действия лекарственных веществ (хронофармакология) [11].

Цель настоящей работы — изучение взаимосвязи хронобиологических особенностей и психофармакотерапии у пациентов с депрессией.

Пациенты и методы. В исследование включено 80 пациентов с депрессией (F31.3–31.5; F32; F33 по МКБ-10) в возрасте 18–75 лет ($47,6 \pm 15,6$ года), преимущественно женщины (68,7%). Исследование выполнялось в Клинике психиатрии им. С.С. Корсакова (университетской клинической больнице № 3).

В исследование *включали* больных, давших письменное информированное согласие на участие в нем. Основными *критериями исключения* были: беременность, кормление грудью; наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии; депрессивное состояние в рамках шизофрении, органического поражения ЦНС, болезней зависимости от психоактивных веществ (алкоголизм, наркомания).

При поступлении для каждого больного заполнялась специально разработанная формализованная карта исследования (демографические данные и данные анамнеза, эффективность проводившейся ранее психофармакотерапии); состояние оценивалось до начала и при проведении психофармакотерапии еженедельно клинически и с применением стандартизированных психометрических шкал.

Оценку депрессии и тревоги осуществляли с использованием широко применяемых в клинической практике шкал MADRS (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale; от 16 баллов и выше) и HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale; от 11 баллов и выше, что соответствует клинически выраженным тревоге и депрессии).

Для определения клинического впечатления об эффективности и переносимости лечения применяли шкалу CGI (Clinical Global Impression Scale), которая позволяет оценить наличие и выраженность терапевтического эффекта (минимальный, умеренный, выраженный) и побочных явлений (незначительные, значительные, превышающие терапевтический эффект). Для исключения пациентов с деменцией использовали шкалу оценки когнитивных функций MMSE (Mini-mental State Examination). При поступлении пациентов показатели шкалы MMSE составляли $27,5 \pm 2,9$ балла [24; 30], что указывало на отсутствие деменции.

Наиболее распространенным является установление хронотипа на основании опросника для определения типа суточного ритма MEQ-SA (Morningness-Eveningness Questionnaire, Self-Assessment Version; адаптированная версия Путилова, 2008) [12]. Принято деление лиц на три категории: с утренним (morningness, M-type), промежуточным (intermediate; neither, N-type) и вечерним (eveningness, E-type) хронотипами [11, 13]. Опросник MEQ-SA содержит 19 вопросов, суммарный балл составляет от 16 до 86, большее значение говорит о тенденции к утреннему предпочтению.

В настоящем исследовании больные получали в стандартных терапевтических дозах антидепрессанты различных классов: амитриптилин, агомелатин, анафранил, венлафаксин, имипрамин, миансерин, мirtазапин, дулоксетин, пароксетин, пипофезин, флувоксамин, эсциталопрам. При недостаточной эффективности назначали комплексную терапию, включая нейролептики (хлорпротиксен, тиоридазин, клозапин, кветиапин, рисперидон, галоперидол, перфеназин, сульпирид, тиоридазин, левомепромазин, трифлуоперазин); стабилизаторы настроения — нормотики (вальпроаты, карбамазепин, лития карбонат), анксиолитики (алпразолам, феназепам, тофизопам, гидроксизин, диазепам).

Проведено сравнение текущей терапии с TAU-терапией (therapy as usual) в период предыдущих депрессивных эпизодов по данным медицинской документации.

Длительность наблюдения после начала психофармакотерапии составляла не менее 8 нед. Динамику состояния оценивали клинически и по психометрическим показателям, включая число респондеров (больные со снижением исходного суммарного числа баллов MADRS >50%) и число больных с ремиссией (суммарный балл MADRS <12).

Полученные данные анализировали с использованием программы Statistica 13. Для представления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значения, размах, число валидных случаев для количественных переменных; число, доля и распределение для качественных переменных).

Результаты и обсуждение. Нарушения сна по шкале MADRS (пункт 4, от 0 до 6 баллов) были наиболее выражены при рекуррентном депрессивном расстройстве (РДР) — $4,1 \pm 1,1$ балла: первичный депрессивный эпизод (ПДЭ) —

3,3±1,6 балла; биполярное аффективное расстройство (БАР), эпизод депрессии – 3,6±1,01 балла соответственно, что свидетельствует о высокой частоте аномальной ритмичности при повторных эпизодах ($p=0,09$ при сравнении групп ПДЭ и РДР; $p=0,23$ в целом при сравнении всех групп).

У большинства больных с РДР и БАР наблюдалось утреннее ухудшение настроения (в 81,8 и 66,7% случаев соответственно). Инвертированный характер суточных колебаний был характерен для больных с ПДЭ ($p=0,00004$ при сравнении групп РДР и ПДЭ; $p=0,044$ при сравнении групп БАР и ПДЭ). Таким образом, патологический ритм отражал обострение восприятия основных проявлений гипотимии.

На основании данных опросника MEQ-SA были выделены три группы больных: с утренним (5%), промежуточным (65%) и вечерним (30%) хронотипами (рис. 1). В ходе исследования установлены гендерные различия: преобладание в группе утреннего хронотипа лиц женского пола.

Вечерний хронотип был отчетливо ассоциирован с наличием семейной отягощенности. По сравнению с больными с утренним/промежуточным хронотипами у пациентов с вечерним хронотипом отмечены более раннее начало заболевания (30,67±13,08 и 38,97±14,77 года), более молодой возраст на момент настоящего обращения (41,43±15,85 и 49,6±15,79 года), а также большее число перенесенных эпизодов и более высокая средняя продолжительность эпизода в анамнезе.

Проанализирована психофармакотерапия, которую получали больные. Каждый больной принимал одновременно от 1 до 4 препаратов. При вечернем хронотипе чаще требовалось назначение 2 и более дополнительных препаратов: ноотропов (холина альфосцерат), нормотимиков, снотворных (диазепам + циклобарбитал, зопиклон, золпидем). Проведена оценка динамики состояния больных по средним значениям баллов MADRS (рис. 2).

Исходно тяжесть депрессии в группе с вечерним хронотипом была несколько выше (30,25±4,03 и 28,44±3,49 балла). Отмечалось более быстрое снижение баллов MADRS в этой группе, при дальнейшем наблюдении различия нивелировались, и купирование симптомов происходило в сопоставимом темпе (59,3 и 61,7%). Число респондеров (доля больных на 8-й неделе, у которых исходные показатели по MADRS уменьшились более чем наполовину) было практически одинаковым (74,6 и 70,3%).

При вечернем хронотипе более эффективным оказалось назначение антидепрессантов утром, при утреннем/промежуточном хронотипах – вечером (рис. 3).

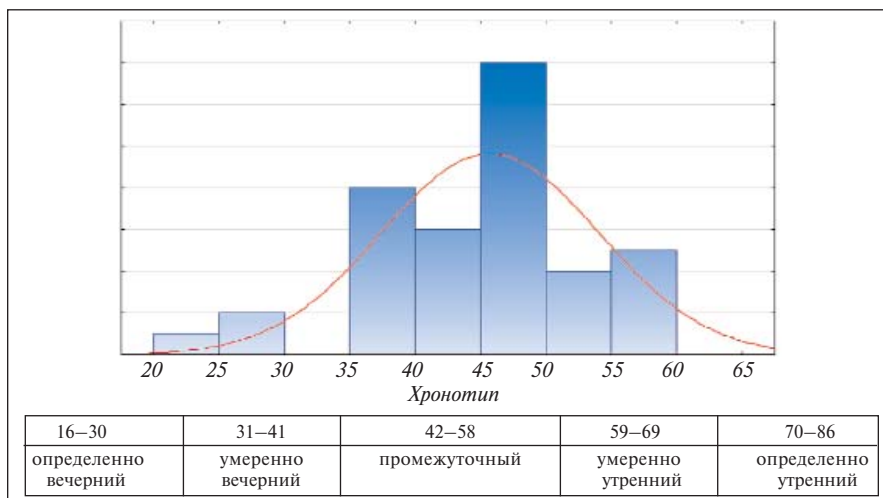


Рис. 1. Распределение баллов MEQ-SA у пациентов с депрессией

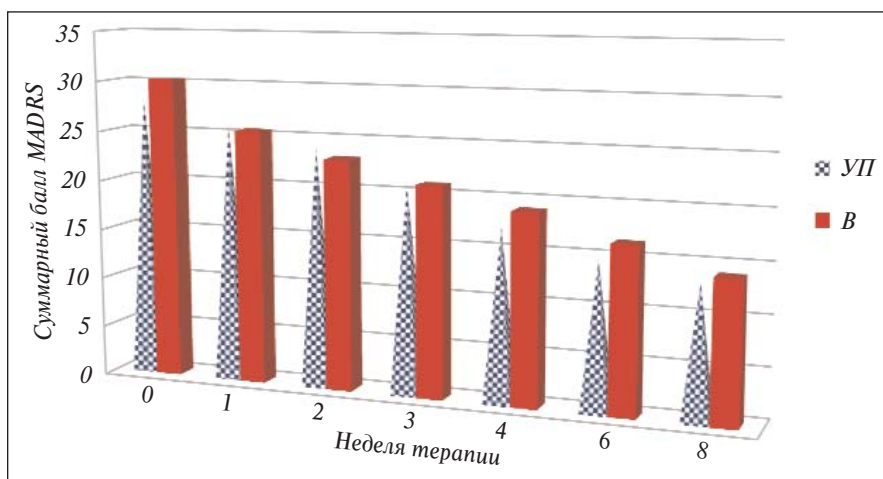


Рис. 2. Динамика тяжести депрессии при психофармакотерапии у больных с утренним/промежуточным (УП) и вечерним (В) хронотипами

В группе с утренним/промежуточным хронотипами более эффективным было назначение селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) пароксетина, в группе с вечерним хронотипом – СИОЗС флувоксамина и селективного ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) дулоксетина. Трициклический антидепрессант (ТЦА) amitriptилин, блокатор пресинаптических α_2 -адренергических и 5-HT-рецепторов мirtазапин были эффективны в обеих группах.

В настоящем исследовании продемонстрировано нарастание ритмологических нарушений в динамике заболевания: так, выраженные нарушения сна преобладали в группе с рекуррентным течением депрессии. Во многом это связано с тем, что десинхронизм выступал одновременно и как причина, и как следствие аффективного расстройства: с одной стороны, психосоциальные факторы, оказывая влияние на супрахиазматические ядра переднего гипоталамуса, вызывали нарушение ритма, и стойкая инсомния являлась одним из наиболее значимых предикторов развития депрессии [14]. С другой стороны, в нашей выборке подавляющее большинство составили больные с повторным эпизодом

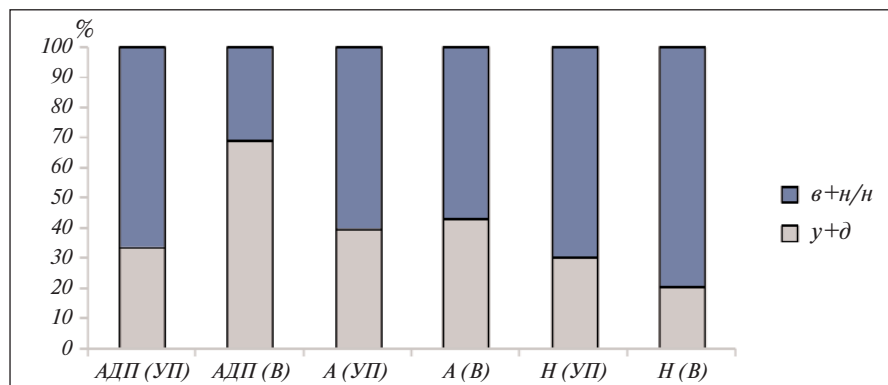


Рис. 3. Распределение психофармакологических препаратов в зависимости от времени приема. * — достоверные различия между группами ($p=0,007$). АДП — антидепрессанты, А — антипсихотики, Н — нормотимики. УП — больные с утренним/промежуточным хронотипами, В — больные с вечерним хронотипом; у — прием препарата утром (10.00), д — прием препарата днем (14.00), в + н/н — прием препарата вечером (19.00) и перед сном (22.00)

(66%). По мере течения заболевания формируется своеобразный «порочный круг»: нарастание тяжести и увеличение продолжительности фаз потенцирует дальнейшее рассогласование ритмов (цикл сон-бодрствование, суточные колебания настроения), что рассматривается уже как классические симптомы заболевания.

У наших пациентов инвертированный характер суточных колебаний с наибольшей выраженностью феноменов во второй половине дня у лиц с ПДЭ ($p<0,05$) предположительно был связан с манифестацией после экзогенной провокации и развитием реактивных по структуре депрессий, полиморфной клинической картиной.

Результаты настоящего исследования (30%), как и данные зарубежных коллег, свидетельствуют о значительном возрастании при депрессии доли лиц с преимущественной активностью во второй половине дня по сравнению с популяцией в целом (1,4–10,4%) [15–17]. Превалирование в

группе с утренним хронотипом лиц женского пола, старшего возраста (утренний хронотип — $55,33\pm 14,16$ года; промежуточный — $49,25\pm 16,32$ года; вечерний — $42,73\pm 15,79$ года; $p=0,0541$, критерий Краскела–Уоллиса) объясняется как изменением суточного предпочтения, социальных потребностей на протяжении жизни, так и, независимо от возраста, сознательным выбором женщины быть более деятельной в первой половине дня (conscientiousness) [18].

Существенными представляются различия в течении заболевания при разных хронотипах. Результаты нашей работы свидетельствуют о необходимости дополнительного назначения препаратов (ноотропы, нормотимики, снотворные) у лиц с вечерним предпочтением, а установленная более вы-

раженная тяжесть депрессии исходно при поступлении согласуется с данными недавно опубликованного метаанализа [11].

Наше исследование подтверждает факт ресинхронизирующего влияния антидепрессантов различных классов с практических позиций. Эквивалентная эффективность психофармакотерапии спустя 8 нед (74,6; 70,3%; $p>0,05$), достигнутая за счет дифференцированного назначения препаратов, отражает важность учета индивидуальных особенностей больных.

Заключение. Хронобиологические нарушения занимают важное место при депрессии. У больных с исходно разными хронотипами выявлены различия в преморбиде, дебюте и течении заболевания. Предпочтительно назначение препаратов в зависимости от хронотипа. Учет хронотипа позволяет по-новому посмотреть на взаимосвязь этиопатогенеза, клинико-динамических и терапевтических аспектов аффективной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chaudhury D, Liu H, Han MH. Neuronal correlates of depression. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(24):4825–48. doi: 10.1007/s00018-015-2044-6. Epub 2015 Nov 5.
2. Парфенов ВА. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(4):84–8. [Parfenov VA. Poststroke depression: prevalence, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(4):84–8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-428
3. Czeh B, Fuchs E, Wiborg O, Simon M. Animal models of major depression and their clinical implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Jan 4;64:293–310. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.04.004. Epub 2015 Apr 17.
4. Wedegaertner F, Arnhold-Kerri S, Sittaro NA, et al. Depression — and anxiety-related sick leave and the risk of permanent disability and mortality in the working population in Germany: a cohort study. *BMC Public Health*. 2013 Feb 17;13:145. doi: 10.1186/1471-2458-13-145.
5. Shapero BG, Weiss RB, Burke TA, et al. Kindling of Life Stress in Bipolar Disorder: Effects of Early Adversity. *Behav Ther*. 2017 May; 48(3):322–34. doi: 10.1016/j.beth.2016.12.003. Epub 2016 Dec 26.
6. Тиганов АС, редактор. Психиатрия: руководство для врачей. Москва: Медицина; 2012. С. 638–677. [Tiganov AS, editor. *Psikhiatriya: rukovodstvo dlya vrachei* [Psychiatry: a guide for physicians]. Moscow: Meditsina; 2012. P. 638–77.]
7. Парфенов ВА, Абдулина ОВ, Замерград МВ. Дифференциальная диагностика и лечение вестибулярного головокружения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(2):49–54. [Parfenov VA, Abdulina OV, Zamergrad MV. Differential diagnosis and treatment of vestibular vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(2):49–54. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-84
8. Kohyama J. Neurochemical and Neuropharmacological Aspects of Circadian Disruptions: An Introduction to Asynchronization. *Curr Neuropharmacol*. 2011 Jun;9(2): 330–41. doi: 10.2174/157015911795596522.
9. Pfeffer M, Korf HW, Wicht H. Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms. *Gen Comp Endocrinol*. 2017 May 19. pii: S0016-6480(17)30172-7. doi: 10.1016/j.ygcn.2017.05.013. [Epub ahead of print].
10. Герасимчук МЮ. Персонализированная и трансляционная психиатрия. Медицина и высокие технологии. 2017;(1):25–7. [Gerasimchuk MYu. Personalized and transla-

tional psychiatry. *Meditsina i vysokie tekhnologii*. 2017;(1):25-7. (In Russ.)).

11. Au J, Reece J. The relationship between chronotype and depressive symptoms: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017 Apr 26; 218:93-104. doi: 10.1016/j.jad.2017.04.021. Epub 2017 Apr 26.

12. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976;4(2):97-110.

13. Герасимчук МЮ. Депрессия: перспективы дифференцированной психофармакотерапии. Архив внутренней медицины. 2016;6(4):8-13. [Gerasimchuk MYu.

Depression: perspectives of differentiated psychopharmacotherapy. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2016;6(4):8-13. (In Russ.)).

doi:10.20514/2226-6704-2016-6-4-8-13

14. Pigeon WR, Bishop TM, Krueger KM. Insomnia as a Precipitating Factor in New Onset Mental Illness: a Systematic Review of Recent Findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Aug; 19(8):44. doi: 10.1007/s11920-017-0802-x.

15. von Schantz M, Taporoski TP, Horimoto AR, et al. Distribution and heritability of diurnal preference (chronotype) in a rural Brazilian family-based cohort, the Baependi study. *Sci Rep*. 2015 Mar 18;5: 9214. doi: 10.1038/srep09214.

16. Furusawa M, Okubo Y, Kuroda R, et al. Relationship between morningness-eveningness typology and cumulative fatigue or depression among Japanese male workers. *Ind Health*. 2015; 53(4):361-7. doi: 10.2486/indhealth.2013-0068. Epub 2015 Jun 6.

17. Bielen J, Melada A, Markeli I. Depression and circadian typology. *Psychiatr Danub*. 2015 Jun;27(2):190-2.

18. Rahafar A, Castellana I, Randler C, Antunez JM. Conscientiousness but not agreeableness mediates females' tendency toward being a morning person. *Scand J Psychol*. 2017 Jun; 58(3):249-253. doi: 10.1111/sjop.12362.

Поступила 9.07.2017

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.

Табеева Г.Р., Калимеева Е.Ю., Коберская Н.Н., Гереева С.И.

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

Возможности терапии ранних проявлений хронической ишемии головного мозга: результаты программы «ПРОФИЛЬ»

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность препарата Кавинтон® Комфорте (винпоцетин) у пациентов с начальными проявлениями хронического цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ) в амбулаторной неврологической и терапевтической практике.

Пациенты и методы. В программу включено 4410 пациентов с верифицированным диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии I–II стадии. Все пациенты принимали Кавинтон® Комфорте по 10 мг 3 раза в день в течение 3 мес. Пациентам проводились неврологическое, общесоматическое обследование, лабораторные исследования, использовались методы функциональной диагностики (электрокардиография, ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга) и методы нейровизуализации (магнитно-резонансная томография). Для оценки когнитивных нарушений применяли нейропсихологические тесты на внимание, память, зрительно-пространственные и исполнительные функции.

Результаты. Показана высокая эффективность терапии препаратом как по субъективным характеристикам, так и по данным нейропсихологических тестов на внимание, память, зрительно-пространственные и исполнительные функции. При этом улучшение в равной мере было выражено у пациентов молодого, среднего и пожилого возраста. Положительная динамика результатов тестов, как и жалоб пациентов, была заметна уже через 1 мес лечения. При продолжении терапии до 3 мес позитивная тенденция сохранялась. Более 90% врачей и пациентов оценили эффективность и переносимость лечения как хорошую и отличную.

Заключение. Продемонстрирована целесообразность применения препарата у пациентов на ранних стадиях хронического ЦВЗ. С целью дальнейшего изучения эффективности такой терапии у пациентов с хронической ишемией мозга целесообразно проведение сравнительного плацебоконтролируемого исследования.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; цереброваскулярные заболевания; дисциркуляторная энцефалопатия.

Контакты: Гюзель Рафкатовна Табеева; griabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Калимеева ЕЮ, Коберская НН, Гереева С.И. Возможности терапии ранних проявлений хронической ишемии мозга: результаты программы «ПРОФИЛЬ». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):36–41.

Possibilities of therapy for early manifestations of chronic cerebral ischemia: results of the PROFILE program

Tabeeva G.R., Kalimeeva E.Yu., Koberskaya N.N., Gereeva S.I.

*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*

Objective: to investigate the efficacy and safety of Cavinton® Comforte (Vinpocetine) in patients with initial manifestations of chronic cerebrovascular disease (CVD) in outpatient neurological and therapeutic practice.

Patients and methods. The program included 4410 patients with a verified diagnosis of Stage I-II dyscirculatory encephalopathy. All the patients took Cavinton® Comforte 10 mg thrice daily for 3 months. The patients underwent neurological and general physical examinations, laboratory tests, functional diagnostic (electrocardiography, Doppler ultrasound), and neuroimaging techniques (magnetic resonance imaging). Neuropsychological tests for attention, memory, visual-spatial and executive functions were used to assess cognitive impairment.

Results. Therapy with this drug showed a high efficiency in terms of both subjective characteristics and the data of neuropsychological tests for attention, memory, visual-spatial and executive functions. At the same time, the improvement was equally marked in young, middle-aged, and old patients. Positive changes in test results, as in patient complaints, were already evident after one month of treatment. A positive trend remained with the therapy continued for up to 3 months. More than 90% of physicians and patients assessed the efficacy and tolerability of treatment as good or excellent.

Conclusion. The investigation has demonstrated that it is appropriate to use the drug in patients at the early stages of chronic CVD. To further study the efficiency of this therapy in patients with chronic brain ischemia, it is advisable to conduct a comparative placebo-controlled investigation.

Keywords: chronic cerebral ischemia; cerebrovascular disease; dyscirculatory encephalopathy.

Contact: Gyuzel Rafkatovna Tabeeva; griabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR, Kalimeeva EYu, Koberskaya NN, Gereeva SI. Possibilities of therapy for early manifestations of chronic cerebral ischemia: results of the PROFILE program. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(3):36–41.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-36-41>

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) — значимая проблема общетерапевтической практики. У пациентов старших возрастных групп эти заболевания являются одними из самых распространенных и нарушающих повседневное функционирование. В связи с тенденцией к постарению населения распространенность цереброваскулярной патологии неуклонно растет. В последние годы наблюдается некоторое снижение показателей смертности от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Между тем количество случаев хронических форм сосудистой патологии мозга увеличивается. Изучение показателей глобального бремени хронических заболеваний за последние 20 лет (1990–2010) показало, что при некотором снижении уровня смертности от трех ведущих причин (сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и онкологические заболевания) количество лет, прожитых в состоянии дезадаптации (YLD), нарастает [1]. Это отчетливо демонстрирует, насколько велико значение общего бремени хронических ЦВЗ для общества. Не менее важными представляются выявление и адекватное лечение пациентов с начальными признаками хронического ЦВЗ.

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ), или дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП), — форма хронического сосудистого многоочагового или диффузного поражения мозга вследствие медленно прогрессирующего нарушения его кровоснабжения. ХИГМ формируется под действием различных причин. Ведущими корригируемыми факторами риска являются атеросклероз и гипертоническая болезнь. Существенную роль играют и другие факторы, такие как сахарный диабет, курение, злоупотребление алкоголем, ожирение, недостаточная физическая активность, нерациональное питание. Наиболее эффективными методами профилактики ХИГМ являются контроль артериального давления (АД), уровня глюкозы, устранение факторов, способствующих развитию атеросклероза, лечение соматических заболеваний. В связи с этим наиболее перспективным считается непрерывное ведение этих пациентов в общетерапевтической практике с соблюдением преемственности и взаимодействия врачей разных специальностей (неврологов, кардиологов, окулистов и др.).

ХИГМ — распространенная патология, особенно в старших возрастных группах. Хотя прямые показатели заболеваемости ХИГМ отсутствуют, очевидно, что если распространенность сосудистых когнитивных расстройств в целом составляет 16,5% среди лиц старше 60 лет [2], то частота хронических форм ЦВЗ существенно выше. Об этом свидетельствуют и данные аутопсии: признаки цереброваскулярной патологии обнаруживаются примерно у трети пожилых лиц [3], при этом велика доля случаев смешанной патологии, которая обусловлена как сосудистыми, так и нейродегенеративными процессами [4]. Ранние стадии ХИГМ протекают с относительной сохранностью когнитивных функций или минимальными их нарушениями, трудно идентифицируемыми клинически. Между тем именно пациенты с начальными и субклиническими формами ЦВЗ нуждаются

в клинической оценке для более раннего начала профилактических и лечебных мероприятий.

Для диагностики ХИГМ (ДЭП) необходимо наличие у пациента следующих критериев [5], которые основываются на клинических и нейровизуализационных признаках хронического ЦВЗ, а также данных анамнеза: 1) признаки (клинические, инструментальные, данные анамнеза) поражения головного мозга; 2) признаки острой или хронической дисциркуляции (клинические, инструментальные, данные анамнеза); 3) причинно-следственная связь между 1-м и 2-м пунктами — связь нарушений гемодинамики с развитием клинической, нейропсихологической, психиатрической симптоматики; 4) клинические и параклинические признаки прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности. Возможны субклинически протекающие острые церебральные сосудистые состояния, проявлением которых могут быть мелкоочаговые, лакунарные инфаркты.

В клинической картине ХИГМ выделяют *три стадии*: начальные проявления, субкомпенсация и декомпенсация. Клинической идентификации стадий ХИГМ могут соответствовать и нейровизуализационные изменения в виде лейкоареоза, лакунарных, территориальных инфарктов и атрофии головного мозга различной степени выраженности [6]. Для начальных стадий заболевания характерны относительная сохранность функциональных возможностей и отсутствие ограничений в профессиональной и повседневной жизни, тогда как развернутые стадии сопровождаются более выраженными объективными расстройствами в двигательной и когнитивной сферах с заметным снижением функциональных возможностей вплоть до инвалидизации пациентов.

Используется несколько основных *подходов к ведению* больных с ХИГМ. Одним из наиболее разработанных направлений является коррекция факторов риска инсульта и прогрессирования хронических нарушений кровообращения: контроль АД и адекватная антигипертензивная терапия, назначение статинов, коррекция уровня глюкозы, метаболических нарушений, отказ от курения и достаточная физическая активность, а также длительный прием антиагрегантов. У больных с выраженным стенозом сонных артерий проводится каротидная эндартерэктомия. Основной целью лечения больных с ХИГМ являются улучшение перфузии головного мозга, процессов микроциркуляции и нейропротекция, а также коррекция аффективных, эмоциональных и поведенческих расстройств.

Среди фармакологических средств, традиционно используемых в терапии больных с ХИГМ, одним из наиболее изученных является винпоцетин (Кавинтон®). Новая лекарственная форма препарата Кавинтон® Комфорте представляет собой ородиспергируемые таблетки (ОДТ), что позволяет добиться более быстрого растворения и всасывания препарата. Такую лекарственную форму не нужно запивать водой и можно использовать у широкого круга пациентов, в том числе пожилого возраста, с нарушениями глотания, а также у лиц, ведущих активный образ жизни.

В 2017 г. в России завершена крупная исследовательская клинико-эпидемиологическая программа «ПРОФИЛЬ» («Оценка распространенности и эффективности лечения начальных форм хронической цереброваскулярной болезни Кавинтон® Комфорте»).

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности терапии винпоцетином (Кавинтон® Комфорте) у пациентов с начальными проявлениями ДЭП в амбулаторной неврологической и терапевтической практике.

Пациенты и методы. В проспективном мультицентровом наблюдательном несравнительном исследовании оценивали клиническую эффективность и безопасность курсового лечения винпоцетином (Кавинтон® Комфорте) у пациентов с диагнозом ДЭП I–II стадии. Пациенты, включенные в программу, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 85 лет; наличие субъективных расстройств в виде головной боли и ощущения тяжести в голове, общей слабости, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности, снижения памяти и внимания, несистемного головокружения; наличие объективных расстройств в виде анизорефлексии или негрубой атаксии, симптомов орального автоматизма, снижения памяти и астении; наличие следующих нейровизуализационных изменений по данным компьютерной или магнитно-резонансной (МРТ) томографии: 1) лейкоареоз — тип перивентрикулярный и/или пунктирный субкортикальный, ширина <10 мм; 2) лакуны — 2–5; 3) территориальный инфаркт — 0–1, площадь <1/8 полушарий, диаметр <10 мм; 4) атрофия головного мозга +/–.

Основными критериями исключения из исследования были: наличие деменции и грубых интеллектуально-мнестических расстройств, препятствующих выполнению нейропсихологического тестирования; недавно (1 мес и ранее) перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака; наличие сопутствующей патологии головного мозга (в том числе по данным нейровизуализации); наличие онкологических заболеваний; недавно (6 мес и ранее) перенесенная черепно-мозговая травма; судорожный синдром (в том числе в анамнезе); сердечно-сосудистая патология: тяжелые формы ИБС, острый инфаркт миокарда, мерцательная аритмия в анамнезе, неконтролируемое повышение АД, повышение АД >200/100 мм рт. ст., наличие застойной сердечной недостаточности, QT>500 мс по данным электрокардиографии (ЭКГ); выраженные отклонения лабораторных параметров (уровень печеночных ферментов в 3 раза выше максимального значения нормы, уровень щелочной фосфатазы и билирубина в 2 раза выше максимального значения нормы); беременность и лактация; повышенная чувствительность к винпоцетину; участие в других клинических исследованиях; отказ пациента от участия в программе.

Всем пациентам проводили лечение Кавинтон® Комфорте в форме диспергируемых таблеток, содержащих винпоцетин (10 мг), растворимых в воде или слюне, не требую-

щих запивания водой. Препарат назначали в дозе 10 мг 3 раза в день (суточная доза — 30 мг) в течение 3 мес.

Осуществляли клинико-неврологическое и общесоматическое обследование, в том числе лабораторные исследования, функциональную диагностику (ЭКГ, МРТ, ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга). Для объективной характеристики динамики состояния пациентов использовали следующие клинические тесты: тест Мюнстерберга — для оценки восприятия и избирательного внимания; батарею тестов лобной дисфункции (БТЛД), пункт 2 [7] — для оценки беглости речи; Trail Making Test (TMT), части А и В [8] — для оценки зрительного внимания; тест зрительной ретенции Бентона [8, 9] — для оценки зрительной кратковременной памяти. Пациентов анкетировали при включении в исследование (визит 0), через 1 мес (визит 1) и 3 мес (визит 2) после начала лечения. Программа исследования представлена в таблице.

В исследование было включено 4410 пациентов (1352 мужчины и 3058 женщин). Средний возраст пациентов составил $55,95 \pm 10,81$ года: моложе 45 лет было 17,8%

Характеристика программы «ПРОФИЛЬ»

Оцениваемые параметры	Визит 0	Визит 1	Визит 2
Жалобы	+	+	+
Анамнез	+		
Неврологический статус	+	+	+
Соматический статус (АД, ЧСС, ЧД, уровень глюкозы, ЭКГ)	+	–	+
Тест Мюнстерберга	+	+	+
БТЛД	+	+	+
TMT	+	+	+
Тест Бентона	+	+	+

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧД — частота дыхания.

больных, 46–55 лет — 27,1%, 56–65 лет — 36%, при этом 19,1% (827) пациентов были старше 65 лет. Диагноз ДЭП был подтвержден на основании данных анамнеза, неврологического и общесоматического обследования, нейровизуализации и УЗИ (по материалам историй болезни). В исследовании принимали участие также 526 врачей из 85 городов Российской Федерации.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистической программы IBM SPSS Statistics-23. При статистическом анализе использовали методы описательной статистики. Данные для непрерывных переменных представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, а m — стандартное отклонение. Для описания категориальных переменных применяли частоты. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При анализе жалоб выявлено, что общая слабость и головокружение отмечались в основном у пациентов более старшего возраста, тогда как частота головной боли не зависела от возраста (рис. 1). Успешность выполнения тестов также была связана с возрастом. Пациентам старших возрастных групп на выполнение заданий требова-

лось больше времени, а количество слов в тесте Мюнстерберга и БТЛД, пункт 2 и опознанных рисунков в тесте Бентона у них было меньше (рис. 2).

При назначении пациентам Кавинтон® Комфорте отмечалась достоверная положительная динамика ($p<0,001$) всех оцениваемых жалоб независимо от возраста (рис. 3). Результаты выполнения тестов после лечения также достоверно улучшились в каждой возрастной группе ($p<0,001$; рис. 4).

При анкетировании пациентов, помимо эффективности препарата, оценивали его переносимость с точки зрения врача и пациента. Более 90% врачей и пациентов оценили эффективность и переносимость лечения как хорошую и отличную (рис. 5).

Обсуждение. Среди пациентов амбулаторной клинической практики значительна доля лиц с хроническими формами ЦВЗ. Начальные формы ХИГМ чаще наблюдаются у лиц среднего возраста. В исследуемой популяции средний возраст пациентов составил $55,95 \pm 10,81$ года. При этом 17,8% пациентов были моложе 45 лет, 27,1% – в возрасте 46–55 лет, 36% – 56–65 лет, а 19,1% ($n=827$) – старше 65 лет. Таким образом, самую многочисленную группу (63,1%) составили лица 46–65 лет, тогда как пациентов старше 65 лет было существенно меньше, что, вероятно, объясняется преобладанием у них более развернутых стадий ХИГМ.

Пациенты с начальными проявлениями ЦВЗ наиболее часто предъявляли жалобы на общую слабость, головокружение и головную боль. При этом частота субъективных нарушений зависела от возраста: самый высокий процент пациентов с активными жалобами на слабость и головокружение отмечался в более старшей возрастной группе. Между тем жалобы на головную боль в одинаковом числе случаев встречались у пациентов всех возрастных групп.

Традиционно терапевтические схемы при сосудистой патологии мозга включают препараты, влияющие на мозговой кровоток. Среди таких препаратов одним из наиболее изученных является винпоцетин. Винпоцетин (производное винкамина, алкалоида растений рода Барвинок – *Vincaminor*) синтезирован в конце 1960-х гг. и с 1978 г. широко применяется в ряде стран для лечения пациентов с нарушениями мозгового кровообращения [9]. Среди клинических эффектов препарата прежде всего рассматривается его вазоактивное, антиоксидантное и нейропротективное действие.

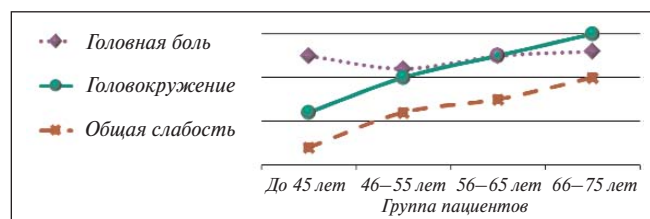


Рис. 1. Распространенность (в %) субъективных жалоб у пациентов разных возрастных групп

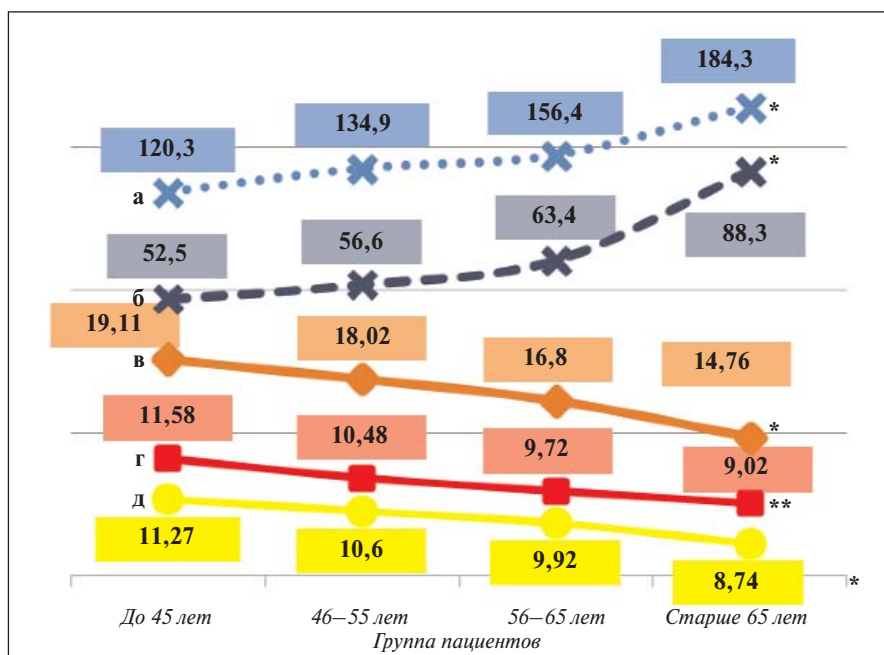


Рис. 2. Результаты (средние значения) нейропсихологических тестов у пациентов разных возрастных групп при первичном тестировании: а – ТМТ, часть В (с); б – ТМТ, часть А (с); в – тест Мюнстерберга (количество слов); г – батарея тестов лобной дисфункции, пункт 2 (слова на «с», количество слов); д – тест Бентона (количество опознанных рисунков). * – $p<0,001$, ** – $p \leq 0,015$

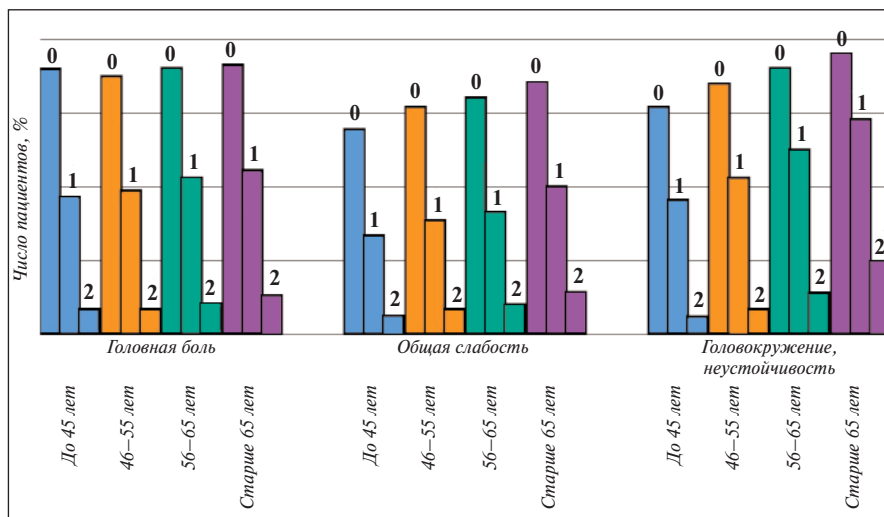


Рис. 3. Динамика распространенности жалоб у пациентов разных возрастных групп на фоне терапии Кавинтон® Комфорте. Здесь и на рис. 4: различия достоверны во всех возрастных группах ($p<0,001$). 0 – визит 0; 1 – визит 1; 2 – визит 2

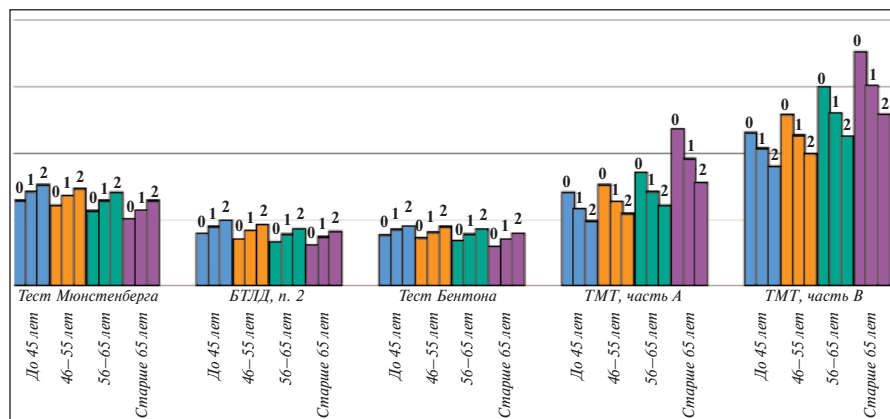


Рис. 4. Динамика результатов тестов у пациентов разных возрастных групп на фоне терапии Кавинтон® Комфорте

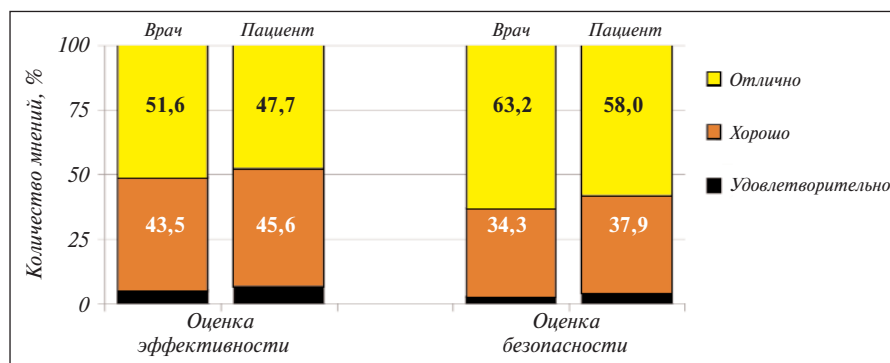


Рис. 5. Оценка эффективности и переносимости Кавинтон® Комфорте врачом и пациентом

Антивазоспастический эффект винпоцетина реализуется благодаря его способности ингибировать Ca^{2+} -кальмодулин-зависимую фосфодиэстеразу (PDE) типа 1, что вызывает увеличение внутриклеточного цАМФ и может приводить к улучшению мозгового кровообращения и снижению агрегации тромбоцитов, наблюдаемой при введении препарата [10]. В нескольких исследованиях показана способность винпоцетина перераспределять и усиливать кровообращение в ишемизированных участках головного мозга без эффекта «обкрадывания» интактных областей [11]. Винпоцетин увеличивает транспорт и утилизацию глюкозы, кислорода и стимулирует синтез аденозинтрифосфата в тканях мозга [12].

Антиоксидантные свойства винпоцетина осуществляются благодаря его способности поглощать гидроксильные радикалы. Кроме того, было показано, что он ингибирует перекисное окисление липидов в синапсоматических тканях головного мозга и защищает от глобальной аноксии и гипоксии, что сопровождается уменьшением площади нейронального некроза до 60% на моделях экспериментально индуцированной ишемии [13]. Винпоцетин обладает нейропротективными свойствами — он ингибирует активность натриевых каналов в нервной ткани. Так, в экспериментах под влиянием препарата наблюдались эффективная блокада накопления натрия в нейронах, уменьшение зоны реперфузионного повреждения и нивелирование токсического воздействия окислительного стресса в результате аноксии

[13]. Показано, что винпоцетин защищает нейроны от токсичности глутамата и N-метил-D-аспартата (NMDA) [13], что указывает на его нейропротективные свойства. В последних работах, посвященных оценке эффективности препарата Кавинтон® Комфорте, показано его прямое влияние на концентрацию в плазме крови нейропластических факторов, что объективно коррелировало с улучшением клинических симптомов ХИГМ у пациентов [14]. Препарат обладает мультимодальным действием, что позволяет широко использовать его в лечении пациентов с ЦВЗ.

Изучению эффективности винпоцетина посвящено около 100 экспериментальных и клинических исследований. При лечении пациентов с хроническими формами ЦВЗ продемонстрированы потенциальные возможности влияния препарата на когнитивные и неврологические проявления. Так, в 2009 г. опубликованы результаты многоцентровой программы, направленной на оценку эффективности и безопасности курса лечения кавинтоном и его влияния на выраженность когнитивных нарушений и качество жизни у 159 больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью [15]. На фоне лечения наблюдалась достоверная положительная

динамика показателей краткой шкалы оценки психического статуса, качества жизни по опроснику SF-36, а также шкал CGIC–PGIC. При этом отмечен хороший уровень переносимости препарата, что совпадает с данными других исследований пациентов с хроническими формами ЦВЗ [16].

Создание новой лекарственной формы кавинтона — ОДТ (Кавинтон® Комфорте) — будет способствовать оптимизации его клинического применения. Поскольку таблетка в течение нескольких секунд растворяется под действием слюны в ротовой полости, нет необходимости запивать ее водой. Растворение и всасывание препарата и, соответственно, наступление клинического эффекта при приеме ОДТ происходят значительно быстрее, чем при приеме обычных пероральных лекарственных форм [17]. Кроме того, достигается улучшенный профиль безопасности препарата. Эти преимущества, несомненно, повышают комплаентность пациентов с различными заболеваниями. Между тем исследований этой лекарственной формы в клинической практике, прежде всего у пациентов с ранними формами ЦВЗ, ранее не проводилось.

Результаты нашего исследования, включавшего более 4000 пациентов, продемонстрировали в целом очевидный положительный эффект терапии Кавинтон® Комфорте. Данные анкетирования пациентов свидетельствуют о снижении числа основных жалоб, таких как головная боль, головокружение, общая слабость, уже через 1 мес после начала приема препарата, а к завершению 3-месяч-

ного курса лечения наблюдалось еще более выраженное уменьшение этих проявлений, что сопровождалось достоверной динамикой по сравнению с данными промежуточного анализа.

Анализ динамики когнитивных функций у пациентов разного возраста позволил выявить преимущественное влияние Кавинтон® Комфорте на уровень избирательного внимания, что отражалось в достоверной положительной динамике количества идентифицированных слов в тесте Мюнстерберга. Причем у пациентов всех возрастных групп эта динамика носила схожий характер. Аналогичными были и изменения показателей по всем субтестам БТЛД (концептуализация, беглость речи, динамический праксис). Анализ показателей теста на зрительно-моторную координацию выявил уменьшение времени выполнения обеих его частей, что характеризовалось достоверными сдвигами параметров уже через 1 мес терапии. В тесте зрительной ретенции Бен-тона в процессе терапии наблюдалось гармоничное увеличение количества опознанных фигур, что отражает улучшение функции зрительно-пространственного гнозиса.

При нейропсихологическом тестировании, которое проводили в ходе каждого визита, в целом отмечена высокая эффективность препарата у пациентов с ранними формами хронического ЦВЗ. При этом улучшение в равной мере было выражено у пациентов молодого, среднего и пожи-

лого возраста. Констатировано разностороннее позитивное влияние лечения на различные составляющие когнитивных функций. Положительная динамика результатов тестов, как и жалоб пациентов, была заметна уже через 1 мес лечения. При продолжении терапии до 3 мес эта тенденция сохранялась, что демонстрирует явные преимущества длительного приема препарата. Субъективная общая оценка эффективности терапии в подавляющем большинстве случаев была отличная или хорошая как по мнению врачей, так и по отзывам пациентов.

Таким образом, исследование в рамках программы «ПРОФИЛЬ» показало клиническую эффективность Кавинтон® Комфорте у пациентов с начальными проявлениями ХИГМ. Важно отметить существующие трудности верификации пациентов с ХИГМ, особенно на ранних стадиях заболевания. Трактовка субъективных жалоб на головную боль, головокружение, слабость и др. требует тщательного клинического анализа и проведения дифференциальной диагностики с наиболее распространенными заболеваниями, что позволит избежать часто наблюдающейся гипердиагностики ДЭП [18]. В ходе исследования показана необходимость дальнейших, в том числе сравнительных плацебо-контролируемых исследований, с целью изучения влияния препарата на клинические проявления и патофизиологические механизмы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Jan 10; 385(9963):117–71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2. Epub 2014 Dec 18.
2. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurol*. 2002 Nov;1(7):426–36.
3. White L. Brain lesions at autopsy in older Japanese-American men as related to cognitive impairment and dementia in the final years of life: a summary report from the Honolulu-Asia aging study. *J Alzheimers Dis*. 2009;18(3):713–25. doi: 10.3233/JAD-2009-1178.
4. Chui HC, Ramirez-Gomez L. Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies. *Alzheimers Res Ther*. 2015 Feb 27; 7(1):21. doi: 10.1186/s13195-015-0104-7. eCollection 2015.
5. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(2):13–7. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. The syndrome of moderate cognitive disorders at dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(2):13–7. (In Russ.)].
6. Dubois B, Slachevsky A., Litvin I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000 Dec 12;55(11):1621–6.
7. Reitan RM. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8:271–6.
8. Блейхер ВМ, Крук ИВ, Боков СН. Клиническая патопсихология. Руководство для врачей и клинических психологов. Москва: Издательство Московского психолого-социального института; 2002. 512 с. [Bleikher VM, Kruk IV, Bokov SN. *Klinicheskaya patopsikholgiya. Rukovodstvo dlya vrachei i klinicheskikh psikhologov* [Clinical pathopsychology. A guide for physicians and clinical psychologists]. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo psikhologo-sotsial'nogo instituta; 2002. 512 p.]
9. Bereczki D, Fekete I. A systematic review of vinpocetine therapy in acute ischaemic stroke. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999 Jul;55(5):349–52.
10. Chiu PJ, Tetzloff G, Ahn HS, Sybertz EJ. Comparative effects of vinpocetine and 8-Br-cyclic GMP on the contraction and 45Ca-fluxes in the rabbit aorta. *Am J Hypertens*. 1988 Jul;1(3 Pt 1):262–8.
11. Imamoto T, Tanabe M, Shimamoto N, et al. Cerebral circulatory and cardiac effects of vinpocetine and its metabolite, apovincaminic acid, in anaesthetized dogs. *Arzneimittelforschung*. 1984; 34(2):161–9.
12. Gulyas B, Halldin M, Karlsson P, et al. Brain uptake and plasma metabolism of [¹¹C] vinpocetine: a preliminary PET study in a cynomolgus monkey. *J Neuroimaging*. 1999 Oct;9(4):217–22.
13. Bonoczk P, Gulyas B, Adam-Vizi V, et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. *Brain Res Bull*. 2000 Oct; 53(3):245–54.
14. Живолупов СА, Самарцев ИН, Яковлев ЕВ и др. Оценка эффективности винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по уровню нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(1):2–7. [Zhivolupov SA, Samartsev IN, Yakovlev EV, et al. Evaluation of the effectiveness of Vinpocetine (Cavinton Comforte) in the treatment of vertigo in patients with dyscirculatory encephalopathy by the level of brain neurotrophic factor (BDNF) in blood plasma. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2016;25(1):2–7. (In Russ.)].
15. Чуканова ЕИ, Никонов АА, Никонова АА. Новые возможности использования препарата Кавинтон в лечении пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения. Русский медицинский журнал. 2009;(11):751–8. [Chukanova EI, Nikonov AA, Nikonova AA. New uses of the drug Cavinton in the treatment of patients with cerebrovascular insufficiency. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;(11):751–8. (In Russ.)].
16. Szatmari S, Whitehouse P. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003119.
17. Ковальчук ВВ. Возможности и преимущества терапии новой диспергируемой формой препарата Кавинтон для пациентов с неврологическими заболеваниями. Русский медицинский журнал. 2015;(24):1437–40. [Koval'chuk VV. Features and benefits of therapy with new dispersed form of the drug Cavinton for patients with neurological diseases. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;(24):1437–40. (In Russ.)].
18. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. [Parfenov VA. *Distirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistye kognitivnye rasstroistva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p.]

Поступила 1.09.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование проведено при поддержке компании ОАО «Гедеон Рихтер». 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, Шнайдер Н.А.², Петрова М.М.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», Красноярск, Россия
¹677000, Россия, Якутск, ул. Белинского, 58; ²660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Скрининг немоторных симптомов болезни Паркинсона с помощью шкалы NMSQuest

Клиническая картина болезни Паркинсона (БП) включает широкий спектр немоторных симптомов (НМС), которые значительно ухудшают качество жизни пациентов. Эти симптомы плохо диагностируются, поскольку сами пациенты и их родственники не придают им значения. Низкая выявляемость НМС может объясняться недостаточной осведомленностью специалистов о широком спектре симптомов БП, а также дефицитом времени на консультативном приеме.

Цель исследования — оценить эффективность использования скрининговой шкалы для своевременного выявления НМС БП.

Пациенты и методы. Обследовано две группы пациентов: 1-ю (основную) группу составили 95 пациентов с БП в возрасте от 47 до 83 лет (средний возраст — $64,91 \pm 7,66$ года), 2-ю (контрольную) группу — 37 лиц в возрасте от 48 до 77 лет (средний возраст — $62,22 \pm 6,58$ года) без признаков БП и паркинсонизма другой этиологии, сопоставимые с пациентами основной группы по полу и возрасту. Все участники исследования заполняли шкалу для выявления НМС (NMSQuest).

Результаты. Среднее число НМС на 1 пациента с БП составило $9,13 \pm 4,81$ против $5,43 \pm 3,4$ у лиц контрольной группы ($p < 0,001$). Такие симптомы, как гиперсаливация, гипосмия, дисфагия, тошнота, рвота, запор, повышенная потливость, снижение мотивации и чувство грусти, при БП встречались статистически значимо чаще. Не получено достоверных различий между количеством НМС и формой болезни, а также убедительных данных об их связи с возрастом, стадией заболевания и суммарной эквивалентной дозой принимаемых противопаркинсонических препаратов (в пересчете на леводопу).

Заключение. Использование шкал-опросников у пациентов с БП позволяет своевременно выявить большинство НМС. Учитывая ограниченное время на консультирование пациента, особенно на амбулаторном этапе, рекомендуем их заполнение во время ожидания приема врача.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; немоторные проявления; диагностика; шкалы.

Контакты: Алексей Алексеевич Таппахов; dralex89@mail.ru

Для ссылки: Таппахов АА, Попова ТЕ, Николаева ТЯ и др. Скрининг немоторных симптомов болезни Паркинсона с помощью шкалы NMSQuest. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):42–47.

Screening for non-motor symptoms in Parkinson's disease using the NMSQuest scale

Tappakhov A.A.¹, Popova T.E.¹, Nikolaeva T.Ya.¹, Schneider N.A.², Petrova M.M.²

¹M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia, ²Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

¹58, Belinsky St., Yakutsk, 677000, Russia; ²1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia

The clinical picture of Parkinson's disease (PD) includes a wide range of non-motor symptoms (NMS) that substantially worsen quality of life in patients. These symptoms are poorly diagnosed because they are not emphasized by patients themselves and their relatives. The low detectability of NMS can be attributable to the lack of awareness amongst specialists about a wide range of PD symptoms and to that of time at a visit for physician advice.

Objective: to evaluate the effectiveness of using the screening scale to timely detect NMS in PD.

Patients and methods. Examinations were made in 2 patient groups: 1) 95 PD patients aged 47 to 83 years (mean age, 64.91 ± 7.66 years) (a study group); 2) 37 sex- and age-matched healthy individuals aged 48 to 77 years (mean age, 62.22 ± 6.58 years) without signs of PD and PD of another etiology (a control group). To identify NMS, all the study participants filled out the NMSQuest scale.

Results. The mean number of NMS per patient with PD was 9.13 ± 4.81 in the study group and 5.43 ± 3.4 in the control group ($p < 0.001$). Symptoms, such as hypersalivation, hyposmia, dysphagia, nausea, vomiting, constipation, excessive sweating, decreased motivation, and a feeling of sadness, were statistically significantly more common in PD. There were no significant differences between the number of NMSs and the form of PD or convincing data on their relationship to age, disease stage, and the total equivalent dose of taken antiparkinsonian drugs (calculated with reference to levodopa).

Conclusion. The use of questionnaires in patients with PD allows the timely detection of the majority of NMSs. Given the limited time for counseling the patient, especially at an outpatient stage, the questionnaires should be filled out by the patient while he/she is waiting for a doctor's consultation.

Keywords: Parkinson's disease; non-motor symptoms; diagnosis; scales.

Contact: Aleksey Alekseevich Tappakhov; dralex89@mail.ru

For reference: Tappakhov AA, Popova TE, Nikolaeva TYa, et al. Screening for non-motor symptoms in Parkinson's disease using the NMSQuest scale. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(3):42–47.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-42-47>

Таблица 1. НМС при болезни Паркинсона [4]

НМС

Нейропсихологические нарушения: депрессия, апатия, тревога, ангедония, нарушение внимания, галлюцинации, делирий, деменция, импульсивно-компульсивные нарушения

Нарушения сна: инсомния, изменения REM-фазы сна, повышенная дневная сонливость и т. д.

Вегетативные нарушения: расстройства мочеиспускания, ортостатическая гипотензия, сексуальные нарушения

Желудочно-кишечные нарушения: гиперсаливация, агевзия, дисфагия, рвота, тошнота, запор

Сенсорные нарушения: боль, парестезии, аносмия

Другие: усталость, диплопия, помутнение зрения, себорея и т. д.

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой прогрессирующее заболевание головного мозга, обусловленное дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции с развитием дефицита дофамина в базальных ганглиях [1]. Ядро заболевания составляют двигательные симптомы в виде гипокинезии в сочетании с тремором покоя, мышечной ригидностью и/или постуральными нарушениями [2, 3]. Клиническая картина БП включает также широкий спектр немоторных симптомов (НМС) (табл. 1), которые в ряде случаев в различных сочетаниях могут опережать развитие двигательных нарушений [4]. Патологическую основу раннего возникновения НМС объясняет теория стадийности нейродегенеративного процесса Н. Браак и соавт. [5], хотя позднее было показано, что данная стадийность процесса характерна лишь для 51–83% случаев БП [6]. К установленным НМС, которые опережают развитие моторных симптомов БП, относятся депрессия, нарушения сна, апатия, проблемы с памятью, тревога [7]. НМС значительно ухудшают качество жизни пациентов с БП и их родственников, иногда в большей степени, чем двигательные проявления. Кроме того, они сопряжены с большими трудностями в подборе терапии [8, 9].

Своевременное выявление НМС и их адекватная терапия могут значительно улучшить состояние пациента с БП. Однако данная группа симптомов плохо диагностируется, поскольку сами пациенты и их родственники, как правило, не придают им значения. Плохая диагностика НМС может быть вызвана недостаточной осведомленностью специалистов о широком спектре симптомов БП и дефицитом времени на консультативном приеме. Так, НМС не выявляются врачами амбулаторного звена более чем в 50% случаев, что не позволяет начать адекватную терапию [10].

Цель исследования — определить эффективность использования скрининговой шкалы для своевременного выявления НМС БП.

Пациенты и методы. Исследование проведено на базе кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова (СВФУ) и учебно-научной лаборатории нейропсихологических исследований Клиники Медицинского института СВФУ с ноября 2016 г. по март 2017 г. Работа одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике при Якутском научном центре комплексных медицинских проблем (протокол № 43 от 09.11.2016).

Все участники перед включением в исследование подписывали информированное согласие, а затем проходили

тщательный анамнестический и клинический отбор, который осуществлялся методом стратифицированной рандомизации с использованием критериев включения и исключения, разработанных в соответствии с целью настоящего исследования.

Обследовано две группы пациентов. В 1-ю (основную) группу вошли 95 пациентов с БП в возрасте от 47 до 83 лет (средний возраст — $64,91 \pm 7,66$ года). **Критерии включения** в 1-ю группу: 1) установленный диагноз БП, согласно критериям Банка головного мозга общества БП Великобритании,

a

PD NMS QUESTIONNAIRE

Name: Date: Age:

Centre ID: Male ☐ Female ☐

NON-MOVEMENT PROBLEMS IN PARKINSON'S
The movement symptoms of Parkinson's are well known. However, other problems can sometimes occur as part of the condition or its treatment. It is important that the doctor knows about these, particularly if they are troublesome for you.

A range of problems is listed below. Please tick the box 'Yes' if you have experienced it during the past month. The doctor or nurse may ask some questions to help decide. If you have not experienced the problem in the past month tick the 'No' box. You should answer 'No' even if you have had the problem in the past but not in the past month.

Have you experienced any of the following in the last month?

1. Dribbling of saliva during the daytime ☐ Yes ☐ No	16. Feeling sad, 'low' or 'blue' ☐ Yes ☐ No
2. Loss or change in your ability to taste or smell ☐ ☐	17. Feeling anxious, frightened or panicky ☐ ☐
3. Difficulty swallowing food or drink or problems with choking ☐ ☐	18. Feeling less interested in sex or more interested in sex ☐ ☐
4. Vomiting or feelings of sickness (nausea) ☐ ☐	19. Finding it difficult to have sex when you try ☐ ☐
5. Constipation (less than 3 bowel movements a week) or having to strain to pass a stool (faeces) ☐ ☐	20. Feeling light headed, dizzy or weak standing from sitting or lying ☐ ☐
6. Bowel (fecal) incontinence ☐ ☐	21. Falling ☐ ☐
7. Feeling that your bowel emptying is incomplete after having been to the toilet ☐ ☐	22. Finding it difficult to stay awake during activities such as working, driving or eating ☐ ☐
8. A sense of urgency to pass urine makes you rush to the toilet ☐ ☐	23. Difficulty getting to sleep at night or staying asleep at night ☐ ☐
9. Getting up regularly at night to pass urine ☐ ☐	24. Intense, vivid dreams or frightening dreams ☐ ☐
10. Unexplained pains (not due to known conditions such as arthritis) ☐ ☐	25. Talking or moving about in your sleep as if you are 'acting' out a dream ☐ ☐
11. Unexplained change in weight (not due to change in diet) ☐ ☐	26. Unpleasant sensations in your legs at night or while resting, and a feeling that you need to move ☐ ☐
12. Problems remembering things that have happened recently or forgetting to do things ☐ ☐	27. Swelling of your legs ☐ ☐
13. Loss of interest in what is happening around you or doing things ☐ ☐	28. Excessive sweating ☐ ☐
14. Seeing or hearing things that you know or are told are not there ☐ ☐	29. Double vision ☐ ☐
15. Difficulty concentrating or staying focussed ☐ ☐	30. Believing things are happening to you that other people say are not true ☐ ☐

All the information you supply through this form will be treated with confidence and will only be used for the purpose for which it has been collected. Information supplied will be used for monitoring purposes. Your personal data will be processed and held in accordance with the Data Protection Act 1998.

Developed and validated by the International PD Non Motor Group
For information contact: susanne.tuk@uhl.nhs.uk or alison.forbes@uhl.nhs.uk

Шкала NMS в оригинальной англоязычной версии (а) и адаптированная авторами на русский язык (б)

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика обследованных 1-й и 2-й групп

Параметр	1-я группа	2-я группа (контроль)	p
Число обследованных, n	95	37	—
Мужчины/женщины	43/52	10/27	0,06
Средний возраст, годы	64,91±7,66	62,22±6,58	0,062
Средняя продолжительность заболевания, годы	4,68±3,73	—	—
Средняя стадия БП по Хен и Яру	2,55±0,95	—	—
Форма БП, n (%): смешанная акинетико-ригидная дрожательная	62 (65,2) 19 (20) 14 (14,8)	—	—
Эквивалентная доза противопаркинсонических препаратов (в пересчете на леводопу), мг/сут	588,41±287,63	—	—

6

ШКАЛА КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ НЕМОТОРНЫХ СИМПТОМОВ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (NMSQuest)

ФИО _____ Дата _____ Возраст _____ Пол: муж жен

Внизу представлен список немоторных проявлений болезни Паркинсона. Пожалуйста, отметьте «Да», если у вас данный симптом наблюдался в течение прошлого месяца. Если у вас не было симптома в течение прошлого месяца или за весь период заболевания, отметьте «Нет».

Сопровождали ли Вас следующие проявления в течение прошлого месяца?

	Да	Нет		Да	Нет
1. Излишнее слюноотечение в дневное время	☐	☐	16. Чувство грусти	☐	☐
2. Потеря или изменение ощущения запахов	☐	☐	17. Чувство тревоги, испуга, паники	☐	☐
3. Затруднение или поперхивание при приеме твердой или жидкой пищи ...	☐	☐	18. Потеря интереса или, наоборот, повышенный интерес к сексу	☐	☐
4. Рвота или тошнота	☐	☐	19. Сложности в сексе при сохранной потребности	☐	☐
5. Запоры (стул реже 3 раз в неделю) или напряжение при акте дефекации	☐	☐	20. Ощущение легкости в голове, головокружения или слабости при вставании из положения лежа или сидя...	☐	☐
6. Недержание кала	☐	☐	21. Падения	☐	☐
7. Чувство неполного опорожнения кишечника	☐	☐	22. Затруднение в поддержании бодрствования во время работы, вождения или приема пищи	☐	☐
8. Чувство внезапного, труднопреодолимого позыва к мочеиспусканию.....	☐	☐	23. Сложности при засыпании или частые пробуждения во время ночного сна.....	☐	☐
9. Просыпание по ночам из-за позывов к мочеиспусканию	☐	☐	24. Интенсивные, яркие или устрашающие сновидения	☐	☐
10. Необъяснимые боли (не вследствие известных причин, например, таких, как артрит).....	☐	☐	25. Сногворение или двигательная активность, соответствующие содержанию сновидения	☐	☐
11. Необъяснимые колебания веса (не связанные с изменением диеты)	☐	☐	26. Неприятные ощущения в ногах в ночное время или в покое, вынуждающие совершать облегчающие движения и нарушающие сон	☐	☐
12. Снижение памяти на недавние события или проблемы с запоминанием того, что делали накануне.....	☐	☐	27. Отечность ног	☐	☐
13. Потеря интереса к окружающему или к тому, чем вы занимаетесь.....	☐	☐	28. Чрезмерная потливость	☐	☐
14. Видеть или слышать вещи, которых на самом деле нет	☐	☐	29. Двоение	☐	☐
15. Сложность сконцентрировать и удерживать внимание	☐	☐	30. Ощущение нереальности происходящего и того, что все говорят неправду	☐	☐

кроме пункта о наличии одного или более родственника с БП 1-й степени родства [11]; 2) возможность качественного и достоверного заполнения анкеты, в том числе родственниками пациентов; 3) регистрация постоянного места жительства на территории Республики Саха (Якутия). *Критерии исключения* для пациентов 1-й группы: 1) наличие паркинсонизма иной этиологии; 2) невозможность качественно и достоверно заполнить анкету, в том числе из-за деменции, тяжелой депрессии.

Во 2-ю (контрольную) группу включено 37 лиц в возрасте от 48 до 77 лет (средний возраст — 62,22±6,58 года) без признаков БП и паркинсонизма другой этиологии, сопоставимых с пациентами основной группы по полу и возрасту ($p>0,05$). Клинико-демографическая характеристика обследованных 1-й и 2-й групп представлена в табл. 2.

Для скринингового определения НМС у пациентов с БП использовали шкалу NMSQuest [12], состоящую из 30 вопросов, на которые следует ответить «да» или «нет» (см. рисунок, а, б). Опросник заполнялся самими пациентами, а также их родственниками; помощь врача требовалась лишь в некоторых случаях, когда пациенты не до конца понимали суть вопроса либо имели выраженные двигательные нарушения.

Таблица 3. НМС у обследованных 1-й и 2-й групп (в %)

Симптом	1-я группа		2-я группа (контроль)		p
	«да»	«нет»	«да»	«нет»	
Повышенное слюноотечение*	37,9	62,1	5,4	94,6	< 0,001
Гипосмия*	45,3	53,7	8,1	91,9	< 0,001
Дисфагия	29,5	70,5	8,1	91,9	0,009
Тошнота, рвота	20	80	5,4	94,6	0,039
Запор*	74,7	24,2	27,0	73,0	< 0,001
Недержание кала	2,1	97,9	0	100	0,37
Неполное опорожнение кишечника	5,3	94,7	13,5	86,5	0,11
Императивные позывы	13,7	86,3	2,7	97,3	0,07
Никтурия	55,8	44,2	45,9	54,1	0,31
Боль	34,7	65,3	18,9	81,1	0,08
Колебания массы тела	13,7	86,3	10,8	89,2	0,66
Ухудшение памяти	55,8	44,2	51,4	48,6	0,65
Снижение мотивации*	26,3	73,7	2,7	97,3	0,002
Галлюцинации	7,4	92,6	0	100	0,09
Снижение внимания	35,8	64,2	18,9	81,1	0,06
Грусть*	46,3	53,7	16,2	83,8	0,001
Тревога	37,9	62,1	35,1	64,9	0,77
Снижение либидо	57,9	42,1	43,2	56,8	0,13
Сексуальные расстройства	24,2	75,8	10,8	89,2	0,09
Головная боль, головокружение	53,7	46,3	54,1	45,9	0,97
Падения	25,3	74,7	10,8	89,2	0,07
Дневная сонливость	47,4	52,6	35,1	64,9	0,2
Инсомния	31,3	68,4	37,8	62,2	0,49
Яркие сновидения	16,8	83,2	24,3	75,7	0,32
Сногворение, двигательная активность во сне	24,2	75,8	16,2	83,8	0,32
Синдром беспокойных ног	28,4	71,6	18,9	81,1	0,26
Отечность ног	22,1	77,9	13,5	86,5	0,27
Потливость*	27,4	72,6	8,1	91,9	0,016
Диплопия	4,2	95,8	0	100	0,21
Делирий	1,1	98,9	0	100	0,53

*Статистически значимые различия между группами (p<0,05).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программы IBM SPSS Statistics 22 (USA, Договор № 2037-08/14 от 14.08.2014 г.). Проверка распределения количественных данных проведена с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова, а также путем анализа квантильных диа-

грамм. Поскольку количественные данные более чем в 50% случаев подчинялись закону нормального распределения, описательная статистика для них представлена в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Анализ данных для двух независимых групп проведен с использованием непарного t-критерия Стьюдента, а анализ данных для

трех независимых групп — с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для анализа номинальных данных применяли χ^2 Пирсона, для корреляционного анализа — коэффициент Спирмена. Критический уровень значимости тестов определен при $p < 0,05$.

Результаты. НМС наиболее часто встречались в 1-й группе (табл. 3). Так, среднее число НМС на 1 пациента с БП составило $9,13 \pm 4,81$ против $5,43 \pm 3,4$ у лиц контрольной группы ($t=4,96$; $df=1$; $p<0,001$). При этом суммарное число НМС при БП колебалось от 1 до 23, наиболее часто на 1 пациента приходилось 4 (у 10/10,5% пациентов) и 7 (у 12/12,6%) симптомов. У лиц контрольной группы суммарное число НМС составило от 0 до 14, наиболее часто на 1 обследованного приходилось 4 симптома (у 11/29,7%). Такие симптомы, как гиперсаливация, гипосмия, дисфагия, тошнота, рвота, запор, повышенная потливость, в 1-й группе встречались статистически значимо чаще ($p<0,001$). Также у пациентов с БП чаще выявлялись снижение мотивации ($p<0,002$) и чувство грусти ($p<0,001$).

У пациентов со смешанной (акинетико-ригидно-дрожательной) формой БП в среднем развивалось $9,63 \pm 5,1$ НМС, а с акинетико-ригидной — $9,16 \pm 4,62$. НМС реже встречались у пациентов с дрожательной формой БП: среднее число симптомов на 1 пациента — $6,86 \pm 2,93$, однако статистически значимого различия с другими формами не выявлено ($F_{2,92}=1,939$; $p=0,15$).

При корреляционном анализе определена слабая положительная связь между суммарным числом НМС на 1 пациента с БП и возрастом ($r_s=0,168$; $p=0,021$), стадией болезни по шкале Хен и Яра ($r_s=0,33$; $p<0,001$) и суммарной эквивалентной дозой принимаемых противопаркинсонических средств (в пересчете на леводопу; $r_s=0,163$; $p=0,031$). Между количеством НМС и продолжительностью болезни, а также формой БП корреляции не установлено.

Обсуждение. Несомненно, НМС оказывают существенное влияние на качество жизни пациентов с БП. Так, по данным российского исследования (188 пациентов с I–IV стадией БП без деменции), депрессия, тревога, утомляемость, нарушение сна являются ключевыми факторами ухудшения качества жизни на ранних и развернутых стадиях БП, а апатия и сонливость негативно влияют на социальную активность на протяжении всей болезни [13]. Таким образом, активное выявление НМС и их адекватная терапия могут способствовать улучшению качества жизни пациентов.

Шкала NMSQuest является скрининговым инструментом для выявления НМС и не предназначена для оценки тяжести данных симптомов или эффективности лечения. Она позволяет оптимизировать диагностику широкого спектра НМС с целью дальнейшего углубленного обследования пациента и подбора адекватной терапии [12].

В 2006 г. проведено крупное международное мультицентровое пилотное исследование НМС БП с использованием шкалы NMSQuest, в котором принимали участие центры из Великобритании, США, Германии, Испании и Италии [12]. В исследование было включено 123 пациента с БП и 96 здоровых лиц. Было выявлено, что НМС значительно более распространены у пациентов с БП по сравнению с лицами контрольной группы (в среднем 9,5 симптома на 1 пациента с БП против 4,0 симптомов у 1 здорового обследованного) и встречаются на всех стадиях болезни. При БП

статистически значимо чаще наблюдались гиперсаливация, расстройства обоняния, нарушение глотания, запор, императивные позывы, колебание массы тела, снижение мотивации, тревога, падения, дневная сонливость. Частота таких симптомов, как недержание кала, чувство неполного опорожнения кишечника, боль неясного генеза, сексуальные расстройства, бессонница и отеки, не различалась у пациентов с БП и лиц контрольной группы.

Таким образом, результаты нашего исследования не противоречат данным крупного международного мультицентрового пилотного исследования НМС БП. Однако следует отметить, что нами использован авторский перевод англоязычной шкалы NMSQuest, поскольку валидизированная русскоязычная версия опросника отсутствует.

Эффективность применения шкалы NMSQuest можно проследить путем сопоставления полученных результатов. Например, при БП депрессивные расстройства выявляются у 84% больных: умеренная депрессия — у 23,7%, тяжелая — у 11,1% [14]; тревога — у 12,8–43% [15]. В нашем исследовании такие симптомы, как грусть и тревога, отмечены в 46,3 и 37,9% наблюдений соответственно. Таким образом, при диагностике депрессии опросник NMSQuest, вероятно, чувствителен на развернутых стадиях данного расстройства, а при диагностике тревоги результаты сопоставимы с данными литературы. Среди нарушений когнитивных функций при БП умеренные расстройства памяти и внимания встречаются у 33,5 и 25,8% пациентов [16]. В нашем исследовании эти нарушения выявлены в 55,8 и 35,8% случаев соответственно.

Однако частота некоторых проявлений, по данным опросника, оказалась существенно ниже. Так, от 73 до 90% пациентов с БП имели обонятельную дисфункцию [3]. Низкая частота гипосмии в нашем исследовании (45,3%) может быть связана с отсутствием инструментального исследования функции обоняния, в ходе которого могут быть выявлены субклинические нарушения. Психозы развиваются более чем у 20% пациентов с БП и зависят от стадии болезни [17]. Результаты нашего исследования показали, что галлюцинации имелись у 7,4%, а делирий — у 1,1% больных. Такое распределение может быть связано с особенностями выборки, поскольку пациентов с выраженными психотическими нарушениями исключали из исследования вследствие невозможности достоверно заполнить опросник.

Расстройства сна выявляются у 60–98% пациентов с БП [18], причем частота инсомнии может достигать 40,4% [19], что практически согласуется с полученными нами данными (31,3%). Другим типичным расстройством сна при БП является нарушение поведения в REM-фазу сна (фазу сна с быстрым движением глаз — от англ. *REM sleep behavior disorder*), частота которого может достигать 55% [20]. Это расстройство проявляется яркими, реалистичными, часто устрашающими сновидениями, которые сопровождаются сногворением, моторными феноменами, соответствующими содержанию сна [21]. В нашем исследовании яркие и интенсивные сновидения регистрировались у 16,3% пациентов с БП, сногворение и двигательная активность во сне, соответствующая содержанию сновидения, — у 24,2%, а дневная сонливость — у 47,4%, что согласуется с данными литературы [22]. Следует отметить, что нарушения сна мы наиболее часто фиксировали у лиц контрольной группы,

что, вероятнее всего, связано с малой выборкой, поскольку статистическая значимость не выявлена.

Заключение. Таким образом, НМС наиболее часто встречаются при БП, причем у 1 пациента наблюдается в среднем $9,13 \pm 4,81$ симптома; нами не получено значимых различий между количеством НМС и формой болезни, а также убедительных данных об их связи с возрастом, стадией заболевания и суммарной эквивалентной дозой принимаемых противопаркинсонических препаратов (в пересчете на леводопу).

Использование шкал-опросников у пациентов с БП оправдано и позволяет своевременно диагностировать большинство НМС. Учитывая ограниченное время на консультирование пациента, особенно на амбулаторном этапе, мы рекомендуем заполнение опросников во время ожидания приема врача. Однако важно отметить, что способ выявления симптомов носит скрининговый характер, а оценка характера и степени тяжести нарушений требует последующего более углубленного изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aron L, Klein R. Repairing the parkinsonian brain with neurotrophic factors. *Trends Neurosci.* 2011;34(2):88-100. doi:10.1016/j.tins.2010.11.001.
2. Baumann CR. Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18 Suppl 1:S90-2. doi:10.1016/S1353-8020(11)70029-3.
3. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013 Jan;20(1):16-34. doi:10.1111/ene.12022.
4. Lim SY, Lang AE. The nonmotor symptoms of Parkinson's disease--an overview. *Mov Disord.* 2010;25 Suppl 1:S123-30. doi:10.1002/mds.22786.
5. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004 Oct;318(1):121-34. Epub 2004 Aug 24.
6. Rietdijk CD, Perez-Pardo P, Garssen J. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2017 Feb 13;8:37. doi:10.3389/fneur.2017.00037. eCollection 2017.
7. Schrag A, Horsfall L, Walters K, et al. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: A case-control study. *Lancet Neurol.* 2015;14(1):57-64. doi:10.1016/S1474-4422(14)70287-X.
8. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord.* 2010 Nov 15;25(15):2493-500. doi:10.1002/mds.23394.
9. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009;8(5):464-74. doi:10.1016/S1474-4422(09)70068-7.
10. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2002;8(3):193-7.
11. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988 Jun;51(6):745-52. doi:10.1136/jnnp.51.6.745.
12. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord.* 2006;21(7):916-923. doi:10.1002/mds.20844.
13. Нодель МР. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. Неврологический журнал. 2015;20(1):20-7. [Nodel MR. The impact of neuropsychiatric symptoms on quality of life of patients with Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2015;20(1):20-7. (In Russ.)]. doi:10.18821/1560-9545-2015-20-1-20-27.
14. Яхно НН, Нодель МР. Особенности депрессии при болезни Паркинсона. Докт.ру. 2013;(5):50-4. [Yakhno NN, Nodel MR. Features of depression in Parkinson's disease. *Doktor.ru.* 2013;(5):50-4. (In Russ.)].
15. Dissanayaka NN, White E, O'Sullivan JD, et al. The clinical spectrum of anxiety in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014 Jul;29(8):967-75. doi:10.1002/mds.25937.
16. Kalbe E, Rehberg SP, Heber I, et al. Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: evidence from the LANDSCAPE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(10):1099-105. doi:10.1136/jnnp-2016-313838.
17. Levin J, Hasan A, Höglinger GU. Psychosis in Parkinson's disease: identification, prevention and treatment. *J Neural Transm.* 2016;123(1):45-50. doi:10.1007/s00702-015-1400-x.
18. Adler CH, Thorpy MJ. Sleep issues in Parkinson's disease. *Neurology.* 2005;64(12 Suppl 3):S12-20.
19. Ylikoski A, Martikainen K, Sieminski M, Partinen M. Parkinson's disease and insomnia. *Neurol Sci.* 2015;36(11):2003-10. doi:10.1007/s10072-015-2288-9.
20. Romenets SR, Gagnon JF, Latreille V, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(8):996-1003. doi:10.1002/mds.25086.
21. Ляшенко ЕА, Полужтов МГ, Левин ОС. Нарушения поведения во сне с быстрыми движениями глаз у пациентов с болезнью Паркинсона. В кн.: Иллариошкин СН, Левин ОС, редакторы. Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам III Национального конгресса. Москва: РКИ Соверо пресс; 2014. С. 114-5. [Lyashenko EA, Poluektov MG, Levin OS. Behavioral disturbances in REM-sleep in patients with Parkinson's disease. In: Illariaoshkin SN, Levin OS, editors. *Bolezni' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii: rukovodstvo dlya vrachei po materialam III Natsional'nogo kongressa* [Parkinson's disease and movement disorders: a guidelines based on the materials of the 3th National Congress]. Moscow: RKI Severo press; 2014. P. 114-5].
22. Knie B, Mitra MT, Logishetty K, Chaudhuri KR. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2011;25(3):203-12. doi:10.2165/11539720-000000000-00000.

Поступила 14.04.2017

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.

Прокопенко С.В., Дядюк Т.В., Можейко Е.Ю., Безденежных А.Ф., Корягина Т.Д., Анай-Оол Т.С.

Кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия
660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Использование компьютерных стимулирующих программ у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями

Цель исследования — определить эффективность использования компьютерных стимулирующих программ (КСП) в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) у пациентов с когнитивными нарушениями (КН).

Пациенты и методы. Обследован 81 пациент с постинсультными КН (ПИКН) в возрасте от 40 до 79 лет. Пациентов распределили на две группы. В основную группу вошли 45 пациентов: 31 с преддементными КН и 14 с легкой деменцией, медиана возраста — 61 [55; 68] год. В группу сравнения включено 36 пациентов: 21 с преддементными КН и 15 с легкой деменцией, медиана возраста — 64 [57; 70] года. Пациенты основной группы, помимо стандартной терапии инсульта, прошли 10-дневный курс коррекции КН с использованием КСП. Когнитивные функции оценивали до и после занятий с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), батареи тестов лобной дисфункции (БТЛД), тестов рисования часов и на речевую активность.

Результаты. Через 10 дней терапии (к 18–20-му дню ИИ) у пациентов наблюдалось статистически значимое улучшение когнитивных функций по всем основным нейропсихологическим шкалам: КШОПС, БТЛД, тесту рисования часов, тесту на речевую активность ($p > 0,05$).

При оценке итоговых показателей субтестов КШОПС в двух группах статистически значимые различия достигнуты у пациентов основной группы в сфере памяти, ориентации в месте и времени, концентрации внимания. Итоговые показатели субтестов БТЛД статистически лучше также оказались в основной группе по таким параметрам, как беглость речи (на 33,3%), динамический праксис (на 23,3%), простая реакция выбора (на 30,0%), усложненная реакция выбора (на 26,7%). При этом улучшились не только тренируемые функции (внимание, память), но и другие когнитивные показатели. Достигнутый результат сохранялся при повторном обследовании через 6–8 мес.

Заключение. КСП — перспективное направление нейрореабилитации. Метод эффективен, прост в использовании, занятия могут проводиться в условиях стационара и дома после выписки, в присутствии родственников или самостоятельно. Дальнейшие исследования позволят оценить эффективность КСП у пациентов с ПИКН в более поздние периоды ИИ.

Ключевые слова: постинсультные когнитивные нарушения; когнитивные функции; компьютерные стимулирующие программы; коррекция когнитивных нарушений.

Контакты: Татьяна Викторовна Дядюк; chetanya82@yandex.ru

Для ссылки: Прокопенко СВ, Дядюк ТВ, Можейко ЕЮ и др. Использование компьютерных стимулирующих программ у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):48–53.

Use of computer stimulating programs in patients with post-stroke cognitive impairment

Prokopenko S.V., Dyadyuk T.V., Mozheyko E.Yu., Bezdenzhnykh A.F., Koryagina T.D., Anay-Ool T.S.

Postgraduate Education Department of Nervous System Diseases with Course of Medical Rehabilitation, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky
Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia
1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022

Objective: to evaluate the efficiency of using computer stimulation programs (CSPs) for acute ischemic stroke (IS) in patients with cognitive impairment (CI).

Patients and methods. 81 patients aged 40 to 79 years with post-stroke CI (PSCI) were examined and randomized into two groups. A study group consisted of 45 people, including 31 and 14 patients with predementia CI and mild dementia, respectively; their median age was 61 [55; 68] years. A comparison group included 36 patients, including 21 and 15 patients with predementia CI and mild dementia; their median age was 64 [57; 70] years. In addition to standard stroke therapy, the study group received a ten-day correction cycle for CI, by using CSPs. Cognitive functions (CF) were evaluated before and after classes, by applying a short mental status questionnaire (SMSQ), a battery of frontal lobe dysfunction tests (BFLDT), a clock drawing test, and a speech activity test.

Results. After 10 days of therapy (at 18–20 days of IS), the patients were observed to have statistically significant improvements of cognitive functions in all major neuropsychological scales: SMSQ, BFLDT, a clock drawing test, and a speech activity test ($p > 0.05$).

Assessing the total indicators of SMSQ subtests in both groups showed that the study group achieved statistically significant differences in memory, time and place orientation, and concentration. In the study group, the total values of BFTLD subtests were also statistically better in indicators, such as speech fluency (by 33.0%), dynamic praxis (by 23.3%), a simple choice reaction (by 30.0%), and a complicated choice reaction (by 26.7%). At the same time, not only trained functions (attention, memory), but also other cognitive indicators improved. Re-examination demonstrated that the achieved results persisted 6-8 months later.

Conclusion. CSPs are a promising area of neurorehabilitation. The method is effective, easy-to-use; the patients can do lessons at hospital and at home after discharge in the presence of relatives or themselves. Further investigations will be able to evaluate the effectiveness of CSPs in patients with PSCI in the later periods of IS.

Keywords: post-stroke cognitive impairment; cognitive functions, computer stimulating programs; correction of cognitive impairment.

Contact: Tatiana Viktorovna Dyadyuk; chetanya82@yandex.ru

For reference: Prokopenko SV, Dyadyuk TV, Mozheyko EYu, et al. Use of computer stimulating programs in patients with post-stroke cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(3):48–53.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-48-53>

Ежегодно в мире 15 млн человек заболевают инсультом, при этом около 5 млн умирают в течение нескольких дней, и еще 5 млн остаются инвалидами [1]. В 2010 г. в мире почти 33 млн человек жили с последствиями инсульта [2].

По данным ряда авторов, когнитивные нарушения (КН) являются причиной инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов и в ряде случаев играют большую роль, чем двигательные нарушения [3]. Распространенность КН после инсульта высока [4], в среднем они наблюдаются примерно у половины больных [5].

Постинсультные КН (ПИКН) принято диагностировать при наличии временной связи с клинически явным инсультом [6, 7].

На развитие ПИКН влияют повторный инсульт [6], возраст [8], женский пол [6], низкий уровень образования [9], локализация очага инсульта, его размеры, поражение стратегических зон [10], а также нейровизуализационные изменения головного мозга, такие как «немые» инфаркты, церебральная атрофия, диффузное поражение белого вещества, мультифокальная патология [6], лейкоареоз [11]. Взаимное влияние факторов риска значительно увеличивает вероятность развития ПИКН [12].

Таким образом, ведение пациентов с ПИКН основано на вторичной профилактике инсульта, которая включает в себя лечение артериальной гипертензии, сахарного диабета, атеросклероза, прием антитромботических препаратов. К нелекарственным методам профилактики острого нарушения мозгового кровообращения можно отнести: отказ от курения и злоупотребления алкоголем, снижение избыточной массы тела, достаточную физическую активность, рациональное питание. У пациентов с гемодинамически значимыми стенозами брахиоцефальных артерий рассматривается возможность выполнения каротидной эндартерэктомии или стентирования [12].

В настоящее время нет данных о проведенных крупномасштабных контролируемых исследованиях, подтверждающих эффективность каких-либо препаратов для профилактики или лечения ПИКН. Учитывая патогенетические аспекты ПИКН и сосудистых КН (СКН), результаты изучения последних являются правомерными и для КН после инсульта. Подходы к ведению пациентов с СКН в настоящее время определяются главным образом тяжестью когнитивного дефицита [13].

При недементных (легких и умеренных) КН медикаментозное лечение начинают с дофаминергических, норадренергических, вазоактивных и нейрометаболических препаратов [14]. При деменции клинически доказанными препаратами являются ингибиторы церебральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепезил, ривастигмин) и модуляторы NMDA-рецепторов (мемантин) [7]. Уменьшению выраженности когнитивного дефицита при инсульте способствует комплексное восстановительное лечение [15], включающее не только лекарственные, но и немедикаментозные методы коррекции когнитивных функций. На этапе легких и умеренных КН, а также в начальных стадиях деменции показаны методы улучшения когнитивных функций в виде рационального питания, физических упражнений и когнитивных методик [13].

В.В. Захаров и соавт. [16] предлагают выделять следующие когнитивные методики, применяемые при СКН:

- когнитивное стимулирование: групповая творческая активность (совместные интеллектуальные игры, активное социальное общение и др.);
- когнитивный тренинг: выявление с помощью психологических методов наиболее пострадавших когнитивных функций и их тренировка с помощью специальных упражнений;
- когнитивная реабилитация: выработка индивидуализированных стратегий преодоления имеющегося когнитивного дефекта за счет относительно сохранных когнитивных функций.

Примером когнитивного стимулирования является исследование, проведенное R. Kawashima [17], в ходе которого пациенты с сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера в течение 6 мес по 20 мин в день, 3–5 раз в неделю занимались по индивидуальной программе (рассказывали истории, решали арифметические задачи). Данная методика способствовала увеличению объема рабочей памяти, улучшению абстрактного мышления, повышению скорости решения задач. После окончания курса терапии в группе, в которой проводили когнитивное стимулирование, балл по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) увеличился с 15,8 до 18,2, по шкале батареи тестов лобной дисфункции (БТЛД) — с 6,6 до 7,7, в то же время в группе сравнения отмечено снижение по КШОПС на 2,5 балла, показатели БТЛД остались прежними.

Когнитивный тренинг является наиболее распространенным и дорогостоящим способом коррекции познавательных функций. Нейропсихологом проводятся диагностика и тренировка нарушенных когнитивных функций. В процессе выполнения пациентом различных заданий с использованием специального стимульного материала (корректировка текста, заполнение таблиц с цифрами, осуществление счетных операций различного уровня сложности) и многократного повторения этих заданий улучшаются функции памяти, внимания, праксиса, гнозиса и др. Необходимо постепенно усложнять задания и увеличивать их объем, а также поощрять пациента за достигнутые успехи [18].

Внешние способы компенсации предполагают использование вспомогательных устройств, частично замещающих утраченные пациентом функции [19]. При нарушениях памяти все чаще используют вспомогательные средства: электронные органайзеры, пейджеры, электронные диктофоны, голосовые органайзеры, записные книжки, ежедневники, будильники, коробочки с отсеками для лекарств [19].

Особенностью современной нейрореабилитации является широкое внедрение новых технологий [20]. За рубежом для улучшения когнитивных функций применяют компьютерные игры, обучающие онлайн-программы, представленные набором заданий с возможностью выбрать уровень сложности, мгновенно получить ответ, правильно ли выполнен тест, и перейти на следующий уровень [21–26].

Программы когнитивной тренировки эффективно улучшают одну из тренируемых функций, при этом наблюдается положительное влияние и на другие когнитивные функции [27]. Н. Westerberg и соавт. [28] показали, что у пациентов, перенесших инсульт, компьютерная программа, направленная на тренировку памяти, улучшает не только память, но и внимание, мышление.

В настоящее время и в России разрабатываются специальные компьютерные программы когнитивной коррекции для лечения ПИКН.

ПИКН — часто встречающийся синдром, существенно ухудшающий качество жизни больного и ассоциирующийся с плохим прогнозом в целом.

Цель исследования — определить эффективность использования компьютерных программ для когнитивной коррекции у указанной категории больных.

Пациенты и методы. Обследован 81 пациент в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) с преддементными КН и легкой деменцией в возрасте от 40 до 79 лет. В основную группу включено 45 больных: 31 (69%) с преддементными КН и 14 (31%) с легкой деменцией (медиана возраста — 61 [55; 68] год); в группу сравнения — 36 пациентов: 21 (58%) с преддементными КН и 15 (42%) с легкой деменцией (медиана возраста — 64 [57; 70] года). Группы были сопоставимы по возрасту, срокам после начала заболевания и его тяжести, степени тяжести инсульта, степени выраженности КН. Пациенты обеих групп имели легкий и среднетяжелый двигательный дефицит, средняя оценка по шкале инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) в основной группе и группе сравнения составила 6 [4; 8] баллов. Степень выраженности КН диагностировали с помощью КШОПС, БТЛД, теста рисования часов, теста на речевую активность.

Когнитивный статус пациентов обеих групп оценивали при первичном осмотре, который проводили на 8–10-е сутки после развития ИИ. Пациенты основной группы в дополнение к стандартному лечению инсульта прошли курс коррекции когнитивных функций с использованием компьютерных стимулирующих программ (КСП). Занятия проводились ежедневно по 20 мин в течение 10 дней.

КСП были разработаны коллективом кафедры нервных болезней Красноярского государственного медицинского университета¹ [29]. Стимулирующие программы представляют собой ряд компьютеризированных нейропсихологических тестов, адаптированных для реабилитации [30]. Работа с компьютеризированной таблицей Шульте направлена на тренировку концентрации внимания, тест рисования часов — на восстановление зрительно-пространственных нарушений, «зашумленные» изображения — на оптико-пространственный гнозис, тест на запоминание расположения картинок — на зрительно-пространственную память.

Когнитивная реабилитация с использованием КСП позволяет проводить занятия в игровой форме, регулировать степень нагрузки, мгновенно получить ответ, правильно ли выполнен тест, перейти на следующий уровень, при этом исключена необходимость оформления многочисленных карточек и другого дидактического материала.

Все пациенты обследованы повторно на 10-е сутки после первичного осмотра (на момент окончания курса когнитивной реабилитации или наблюдения). Стойкость достигнутого результата у пациентов основной группы оценивали через 6–8 мес после окончания когнитивного тренинга. Из 45 пациентов, у которых с 8–10-х суток после развития ИИ в течение 10 дней проводили когнитивный тренинг с использованием КСП, повторно (через 6–8 мес) обследовано 36 (80,0%): 24 мужчины, 12 женщин в возрасте от 40 до 77 лет, медиана — 60 [55; 68] лет.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием лицензионной компьютерной программы IBM SPSS Statistics 19.0, Microsoft Excel 2007. Для оценки характера распределения переменных в исследуемых группах применяли критерий Шапиро–Уилкса. Описательные статистики для количественных признаков представлены в виде среднего и среднего квадратичного отклонения ($\bar{X} \pm s$), медианы и интерквартильного размаха (Me [P_{25} ; P_{75}]). Статистическую значимость различий количественных признаков определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни для независимых выборок и критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Через 10 дней терапии (к 18–20-му дню ИИ) у пациентов наблюдалось статистически значимое улучшение когнитивных функций по всем основным нейропсихологическим шкалам: КШОПС, БТЛД, тесту рисования часов, тесту на речевую активность ($p > 0,05$; табл. 1).

При целенаправленной коррекции когнитивных функций с использованием КСП в основной группе по сравнению с группой сравнения был достигнут статистически значимо лучший результат по КШОПС ($p < 0,001$), БТЛД ($p < 0,001$), тесту на фонетическую — ФРА ($p = 0,003$) и семантическую — СРА ($p < 0,001$; табл. 2) речевую активность.

¹Патент на изобретение «Способ коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии» от 20.02.2014 г. № 2506963.

Таблица 1. *Результаты нейропсихологического тестирования пациентов основной группы и группы сравнения на 8–10-е и 18–20-е сутки острого периода ИИ (в баллах, Ме [P_{25} ; P_{75}])*

Шкала	8–10-е сутки	Основная группа 8–20-е сутки	p^*	8–10-е сутки	Группа сравнения 18–20-е сутки	p^*
КШОПС	24 [23; 26]	28 [26; 29]	<0,001	24 [23; 26]	25 [23; 27]	0,01
БТЛД	10 [8; 13]	14 [12; 16]	<0,001	10 [8; 13]	12 [9; 14]	<0,001
Тест рисования часов	8 [7; 9]	8 [7; 10]	<0,001	8 [6; 9]	9 [6; 9]	0,002
ФРА	6 [4; 8]	9 [8; 12]	<0,001	7 [4; 8]	9 [6; 9]	<0,001
СРА	8 [7; 10]	11 [9; 14]	<0,001	8 [5; 10]	9 [6; 11]	<0,001

* p – критерий Вилкоксона.

Таблица 2. *Сопоставление результатов нейропсихологического тестирования пациентов основной группы и группы сравнения на 18–20-е сутки острого периода ИИ (в баллах, Ме [P_{25} ; P_{75}])*

Шкала	Основная группа	Группа сравнения	p^*
КШОПС	28 [26; 29]	25 [23; 27]	<0,001
БТЛД	14 [12; 16]	12 [9; 14]	<0,001
Тест рисования часов	8 [7; 10]	9 [6; 9]	0,25
ФРА	9 [8; 12]	9 [6; 9]	0,003
СРА	11 [9; 14]	9 [6; 11]	<0,001

* p – критерий Манна–Уитни.

При анализе средних показателей субтестов КШОПС у пациентов основной группы на фоне лечения статистически значимо улучшились внимание – на 14,0% ($p<0,001$), память – на 30,0% ($p<0,001$), функция речи – на 10,0% ($p=0,002$), конструктивный праксис – на 13,3% ($p=0,001$), ориентация в месте и времени – на 5,0% ($p<0,001$). В группе сравнения до и после терапии различий этих показателей не выявлено ($p>0,05$). При сопоставлении итоговых показателей субтестов КШОПС в двух группах статистически значимые различия достигнуты в сфере памяти ($p<0,001$), ориентации в месте и времени ($p=0,013$), концентрации внимания ($p=0,003$) у пациентов основной группы.

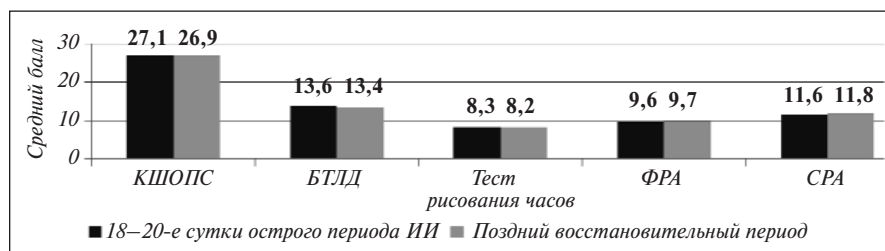
По данным субтестов БТЛД, у пациентов обеих групп получено статистически значимое улучшение состояния когнитивных функций, таких как праксис, беглость речи, простая реакция выбора. Улучшение показателей усложненной реакции выбора касалось только больных основной группы. Сопоставление итоговых показателей субтестов в сравниваемых группах показало статистически лучшие результаты в основной группе, в которой использовали КСП, по таким параметрам, как беглость речи – на 33,3% ($p=0,047$), динамический праксис – на 23,3% ($p=0,047$), простая реакция выбора – на 30,0% ($p<0,001$), усложненная реакция выбора – на 26,7% ($p<0,001$). На фоне когнитивной коррекции с использованием

КСП у наших пациентов улучшились не только тренируемые функции (внимание, память), но и другие когнитивные показатели (речь, конструктивный и динамический праксис, ориентация в месте и времени, функция моторного контроля), что подтверждается результатами ранее проведенных исследований [27, 28].

Таким образом, курс реабилитации с использованием КСП, проводимый с 8–10-х суток острого периода ИИ (10 дней 1 раз в день по 20 мин), является эффективным способом коррекции когнитивных функций.

Анализ результатов нейропсихологического тестирования больных основной группы в остром и позднем восстановительном периодах ИИ не выявил статистически значимых различий по шкалам КШОПС ($p=0,144$), БТЛД ($p=0,063$), тесту рисования часов ($p=0,21$), тестам на ФРА ($p=0,54$) и СРА ($p=0,98$; см. рисунок).

При обследовании на 18–20-е сутки и через 6–8 мес разница в показателях нейропсихологических шкал соста-



Результаты нейропсихологического тестирования пациентов основной группы на 18–20-е сутки и в позднем восстановительном периоде ИИ

вила: КШОПС — 0,7%; БТЛД — 1,1%; тест рисования часов — 1,0%; ФРА — 0,6%; СРА — 0,9%.

При оценке катамнеза по субтестам КШОПС и БТЛД установлено статистически значимое снижение только концентрации внимания (на 6,0%; $p=0,012$).

Таким образом, коррекция когнитивных функций с использованием КСП у пациентов с 8–10-х суток острого периода ИИ приводит к улучшению когнитивных функций к окончанию курса занятий и сохраняется в позднем восстановительном периоде ИИ.

Наше исследование показало, что КСП — простой и доступный метод восстановительного лечения КН у пациентов в остром периоде ИИ. Комплексная коррекция двигательного и когнитивного дефицита может способствовать эффективному восстановлению.

Как показано в клиническом исследовании J. Bernhardt и соавт. [31], в течение дня более 50% времени пациент проводит «лежа в постели», 28% времени — «сидя в постели» и только 13% времени занимается лечебной физкультурой, что свидетельствует о нерациональной организации лечения больных в остром периоде ИИ. Больного необходимо максимально задействовать в ранней реабилитации. В связи с этим актуальным становится вопрос о сроках, принципах и способах коррекции КН.

Тренировки нарушенных когнитивных функций рекомендуется начинать после прекращения их спонтанного восстановления [19]. При раннем использовании КСП (на 2–5-е сутки ИИ) восстановление когнитивных навыков не имеет явных преимуществ перед таковым в группе сравнения с традиционным лекарственным лечением. По-видимому, это связано с происходящим в указанный период активным спонтанным регрессом общемозговой симптоматики, которая во многом обуславливает исходные нейродинамические нарушения высших психических функций [30]. Таким образом, наиболее благоприятным периодом для начала когнитивной стимуляции с использованием КСП у больных в остром периоде ИИ являются 8–10-е сутки.

Эффективность компьютерной когнитивной реабилитации у больных в остром и восстановительном периодах ИИ подтверждают данные метаанализа 12 зарубежных исследований, включавших 461 пациента [32].

Данное направление нейрореабилитации является перспективным. КСП эффективны, просты в использовании, занятия могут проводиться в условиях стационара и дома после выписки, в присутствии родственников или самостоятельно. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности КСП у пациентов с ПИКН в более поздние периоды ИИ.

ЛИТЕРАТУРА

- Wolfe CD, Crichton SL, Heuschmann PU, et al. Estimates of outcomes up to ten years after stroke: analysis from the prospective South London stroke register. *PLoS Med.* 2011 May;8(5):e1001033. doi: 10.1371/journal.pmed.1001033. Epub 2011 May 17.
- Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015 Jan 10;385(9963):117–71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2. Epub 2014 Dec 18.
- Yashin A, Akushevich I, Ukraintseva S, et al. Trends in survival and recovery from stroke: evidence from the National Long-Term Care Survey. Medicare data. *Stroke.* 2010 Mar; 41(3):563–5. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572339. Epub 2010 Jan 21.
- Lo Coco D, Lopez G, Corrao S. Cognitive impairment and stroke in elderly patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2016 Mar 24;12:105–16. doi: 10.2147/VHRM.S75306. eCollection 2016.
- Левин ОС, Усольцева НА, Юнищенко НА. Постинсультные когнитивные нарушения: механизмы развития и подходы к лечению. Трудный пациент. 2007;(8):26–9. [Levin OS, Usolt'seva NA, Yunishchenko NA. Post-stroke cognitive impairment: mechanisms of development and treatment approaches. *Trudnyi patient.* 2007;(8):26–9. (In Russ.)].
- Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, et al. Poststroke dementia. *Lancet Neurol.* 2005 Nov;4(11):752–9.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Stroke.* 2011 Sep;42(9):2672–713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
- Liman TG, Heuschmann PU, Endres M, et al. Changes in cognitive function over 3 years after first-ever stroke and predictors of cognitive impairment and long-term cognitive stability: the Erlangen Stroke Project. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;31(4):291–9.
- Milinaševičienė E, Rastenytė D, Krisciunas A. Effectiveness of the second-stage rehabilitation in stroke patients with cognitive impairment. *Medicina (Kaunas).* 2011;47(9):486–93.
- Danovska M, Stamenov B, Alexandrova M, et al. Poststroke cognitive impairment — phenomenology and prognostic factors. *J of IMAB.* 2012; 18(3):290–297. doi: 10.5272/jimab.2012183.290
- Lamar M, Price CC, Libon DJ, et al. Alterations in working memory as a function of leukoaraiosis in dementia. *Neuropsychologia.* 2007 Jan 28;45(2):245–54. Epub 2006 Sep 1.
- Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive Impairments]. Moscow: Remedium; 2014. 192 p.]
- Захаров ВВ. Медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции когнитивных нарушений. *Consilium Medicum.* 2014;(2):24–9. [Zakharov VV. Medicamentous and non-medicamentous methods of correction of cognitive disorders. *Consilium Medicum.* 2014;(2):24–9. (In Russ.)].
- Преображенская ИС. Легкие и умеренные когнитивные нарушения — клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования ноотропной терапии. *Фарматека.* 2013;(1):59–63. [Preobrazhenskaya IS. Light and moderate cognitive disorders — clinical manifestations, etiology, pathogenesis, the possibility of using nootropic therapy. *Farmateka.* 2013;(1):59–63. (In Russ.)].
- Кадыков АС, Черникова ЛА, Шахпаронова НВ. Реабилитация неврологических больных. Москва: МЕДпресс-информ; 2008. 560 с. [Kadykov AS, Chernikova LA, Shakhparonova NV. *Reabilitatsiya nevrologicheskikh bol'nykh* [Rehabilitation of neurological patients]. Moscow: MEDpress–inform; 2008. 560 p.]
- Захаров ВВ, Вахнина НВ, Парфенов ВА. Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии. *Медицинский совет.* 2017;(1s):6–12. [Zakharov VV, Vakhnina NV, Parfenov VA. Cognitive disorders and their treatment in hypertension. *Meditsinskii sovet.* 2017;(1s):6–12. (In Russ.)].
- Kawashima R. Mental exercises for cognitive function: clinical evidence. *J Prev Med Public Health.* 2013;46(1):22–7.
- Киспаева ТТ, Иванова ГЕ, Волченкова ОВ и др. Принципы и методы когнитивной реабилитации больных в остром периоде церебрального инсульта. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2009;(7):48–57. [Kispaeva TT, Ivanova GE, Volchenkova OV, et al. Principles and methods of cognitive rehabilitation of patients in the acute period of cerebral stroke. *Lechebnaya*

fizkul'tura i sportivnaya meditsina. 2009;(7): 48-57. (In Russ.).

19. Григорьева ВН, Нестерова ВН. Когнитивная реабилитация больных с очаговыми поражениями головного мозга. Практическая медицина. 2012;(2):70-4. [Grigor'eva VN, Nesterova VN. Cognitive rehabilitation of patients with focal brain lesions. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;(2):70-4. (In Russ.)].
20. Kim BR, Chun MH, Kim LS, et al. Effect of virtual reality on cognition in stroke patients. *Ann Rehabil Med*. 2011 Aug;35(4):450-9. doi: 10.5535/arm.2011.35.4.450. Epub 2011 Aug 31.
21. Cogmed Working Memory Training. <http://www.cogmed.com/>
22. CogniFit. <https://www.cognifit.com/ru>.
23. Mindspark. <http://www.mindspark.com>
24. Lumosity. <http://www.lumosity.com/>
25. Fit Brains. <http://www.fitbrains.com/>
26. Happy Neuron.

<http://www.happyneuron-corp.com/en>

27. McNab F, Varrone A, Farde L, et al. Changes in cortical dopamine D1 receptor binding associated with cognitive training. *Science*. 2009 Feb 6;323(5915):800-2. doi: 10.1126/science.1166102.
28. Westerberg H, Jacobaeus H, Hirvikoski T, et al. Computerized working memory training after stroke – a pilot study. *Brain Inj*. 2007 Jan;21(1):21-9.
29. Прокопенко СВ, Можейко ЕЮ, Черных ТВ и др. Способ коррекции когнитивных нарушений при cerebrovasкулярной патологии. Патент РФ № 2506963. [Prokopenko SV, Mozheiko EYu, Chernykh TV, et al. Method of correction of cognitive disorders in cerebrovascular pathology. The patent of the Russian Federation № 2506963]
30. Прокопенко СВ, Можейко ЕЮ, Левин ОС и др. Когнитивные нарушения и

- их коррекция в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012;8(2):35-9. [Prokopenko SV, Mozheiko EYu, Levin OS, et al. Cognitive disorders and their correction in the acute period of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2012; 8(2):35-9. (In Russ.)].
31. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Donnan G. Inactive and alone physical activity with-in the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):1005-9. Epub 2004 Feb 26.
32. Cha YJ, Kim H. Effect of computer-based cognitive rehabilitation (CBCR) for people with stroke: a systematic review and meta-analysis. *NeuroRehabilitation*. 2013;32(2):359-68. doi: 10.3233/NRE-130856.

Поступила 26.05.2017

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.

Рушкевич Ю.Н., Чечик Н.М., Лихачев С.А., Меркуль О.В., Корбут Т.В.

ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения

Республики Беларусь, Минск, Беларусь

220114, Республика Беларусь, Минск, ул. Ф. Скорины, 24

Выраженность дыхательных нарушений при разных формах бокового амиотрофического склероза

Нарушения дыхания во сне (НДС) значительно ухудшают качество жизни пациента с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) и способствуют присоединению серьезных осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Цель исследования — выявление ранних признаков НДС у пациентов с разными формами дебюта БАС с помощью комплексной оценки сна.

Пациенты и методы. Анкетирование с использованием комплексного теста на выявление расстройств сна было проведено у 65 пациентов: 39 из них страдали БАС (соотношение мужчин и женщин — 25/14, возраст — 59 [51; 66] лет) и 26 вошли в контрольную группу (13/13; 54 [43; 59] года соответственно). Анкета состоит из 50 вопросов, результаты оцениваются в баллах.

Скрининговое портативное полисомнографическое исследование было проведено пациентам с впервые установленным диагнозом БАС на относительно ранних стадиях болезни. Обследован 61 пациент: 32 женщины и 29 мужчин, медиана (Ме и 25-я и 75-я процентиля) возраста составила 62 [55; 67] года. Длительность заболевания с момента появления первых симптомов — 12 [8,9; 27,1] мес. Индекс массы тела достигал 25,7 [23,3; 28,7] кг/м². Оценка по ALSFRSR [9] на момент включения в исследование в основной группе составляла 34,32 [32; 38] балла. Шейно-грудная форма дебюта БАС имела у 23 пациентов, бульбарная — у 26, пояснично-крестцовая — у 12.

Скрининговую диагностику сна проводили с помощью портативного полисомнографа Polymate YH-1000C (ВМС, Китай), регистрировали назофарингеальный поток (движение воздуха через носовую и ротовую полости); торакоабдоминальные движения (движения грудной и брюшной стенки); насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурация, SpO₂); звук храпа посредством микрофона, положение тела во сне (актография).

Результаты. В ходе комплексного скринингового исследования дыхания во сне показана недооценка жалоб и симптомов субклинических дыхательных нарушений у пациентов с БАС. При портативной пульсоксиметрии на ранних стадиях заболевания выявлены изменения ночных респираторных показателей, указывающие на предрасположенность к развитию синдрома гиповентиляции. Наиболее уязвимыми в отношении развития НДС являются пациенты с бульбарной формой дебюта БАС, у которых имелись достоверно более высокие показатели индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) и индекса десатурации (ИД) и низкие значения средней SpO₂ с развитием синдрома гиповентиляции и в меньшей степени синдрома обструктивного апноэ сна.

С помощью корреляционного анализа выявлены влияние минимальной SpO₂, ИД, длительности апноэ на кардиореспираторные показатели у пациентов с БАС и возможность их использования в качестве маркеров для анализа НДС, нарушений сердечного ритма при скрининговых исследованиях у таких больных.

Заключение. Раннее выявление и коррекция симптомов дыхательной недостаточности способны продлить жизнь пациентов и улучшить ее качество. Скрининговое исследование ночного сна и НДС у пациентов с БАС — простой и информативный метод, позволяющий оценить спектр респираторных нарушений, особенно на ранних этапах заболевания.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз; полисомнография; насыщение крови кислородом; синдром гиповентиляции; апноэ сна; дыхательные нарушения.

Контакты: Юлия Николаевна Рушкевич; rushkevich@tut.by

Для ссылки: Рушкевич ЮН, Чечик НМ, Лихачев СА и др. Выраженность дыхательных нарушений при разных формах бокового амиотрофического склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):54–58.

The severity of respiratory disorders in different forms of amyotrophic lateral sclerosis

Rushkevich Yu.N., Chechik N.M., Likhachev S.A., Merkul O.V., Korbut T.V.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

24, F. Skorina St., Minsk 220114, Republic of Belarus

Sleep-disordered breathing (SDB) substantially impairs quality of life in a patient with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and promote the addition of serious respiratory and cardiovascular complications.

Objective: to identify the early signs of SDB in patients with various onset ALS using a comprehensive sleep assessment.

Patients and methods. A questionnaire survey using a comprehensive test for sleep disorders was conducted in 65 patients: 39 of them had ALS (male:female ratio, 25:14; age, 59 [51; 66] years) and 26 patients made up a control group (male:female ratio, 13:13; age, 54 [43; 59] years). The questionnaire consists of 50 questions; the results were expressed as scores.

Screening portable polysomnographic study was conducted in patients with newly diagnosed ALS at the relatively early stages of the disease. A total of 61 patients (32 women and 29 men; median (Me and the 25th and 75th percentile) age was 62 [55; 67] years) were examined. The disease duration was 12 [8.9, 27.1] months after the onset of the first symptoms. The body mass index was 25.7 [23.3, 28.7] kg/m². In the study group, ALSFRSR [9] scores at study inclusion were 34.32 [32; 38]. Cervicothoracic onset ALS was present in 23 patients; 26 and 12 patients had bulbar and lumbosacral onsets, respectively.

Screening diagnosis of sleep was carried out using a Polymate YH-1000C portable polysomnograph (BMC, China) that registered nasopharyngeal flow (airflow through the nasal and oral cavities); thoracoabdominal movements (movements of the thoracic and abdominal walls); hemoglobin oxygen saturation of arterial blood (SpO₂); a snore sound through the microphone; and sleeping position (actography).

Results. *The comprehensive screening study of breathing during sleep shows the underestimation of the complaints and symptoms of subclinical respiratory disorders in patients with ALS. Portable pulse oximetry at the early stages of the disease revealed changes in the nocturnal respiratory parameters that indicated a predisposition to the development of hypoventilation syndrome. Bulbar-onset ALS patients who had significantly higher apnea/hypopnea index (AHI) and oxygen desaturation (ODI) and lower mean SpO₂ with the development of hypoventilation syndrome and, to a lesser extent, obstructive sleep apnea syndrome were most vulnerable to the development of SDB.*

A correlation analysis revealed the impact of minimal SpO₂, ODI, and apnea duration on cardiorespiratory parameters in ALS patients and the possibility of their use as markers to analyze of SDB and cardiac arrhythmias during screening studies in these patients.

Conclusion. *The early detection and correction of respiratory failure symptoms can prolong patients' life and improve its quality. The screening study of nocturnal sleep and SDB in patients with ALS is a simple and informative method to evaluate a range of respiratory disorders, especially at the early stages of the disease.*

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis; polysomnography; blood oxygen saturation; hypoventilation syndrome; sleep apnea; sleep-disordered breathing.

Contact: Yuliya Nikolaevna Rushkevich; rushkevich@tut.by

For reference: Rushkevich YuN, Chechik NM, Likhachev SA, et al. The severity of respiratory disorders in different forms of amyotrophic lateral sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(3):54–58.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-54-58>

Наибольший интерес для исследования нарушений дыхания во сне (НДС) и качества ночного сна представляют заболевания, сопровождающиеся изменением мышечной силы и/или тонуса, при которых НДС нередко своевременно не выявляются [1–4].

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — быстро прогрессирующее дегенеративное заболевание ЦНС, при котором поражаются преимущественно центральные и периферические мотонейроны, кортико-спинальные пути. Дебют заболевания приходится на зрелый трудоспособный возраст, как правило, на 5-е десятилетие, несколько чаще страдают мужчины [5].

Клинические проявления БАС в большинстве случаев представлены неловкостью или слабостью в одном из дистальных отделов конечностей (кисть или стопа), реже — в проксимальных отделах (плечо, бедро) с вовлечением поясных мышц, развиваются асимметрично. В дальнейшем мышечная слабость распространяется на все отделы и становится генерализованной. Примерно у 25% больных первыми симптомами БАС являются вовлечение мышц глотки, гортани, мимической мускулатуры с развитием замедления речи, нарушения артикуляции (дизартрия), изменения тональности голоса (дисфония), а также присоединение поперхивания и нарушения глотания (дисфагия) [6–7].

Основное осложнение БАС — дыхательные расстройства периферического типа. Самые ранние дыхательные нарушения чаще возникают во время ночного сна и нередко остаются незамеченными как самим пациентом, так и врачом. Признаки респираторных расстройств на ранних стадиях могут носить неспецифический характер: одышка при разговоре, низкая концентрация внимания, плохая память, частые ночные пробуждения, дневная сонливость, повы-

шенная утомляемость днем, утренняя головная боль, апатия, плохой аппетит и т. д. [5, 8].

НДС значительно ухудшают качество жизни пациента с БАС и способствуют присоединению серьезных осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем [4–5].

Цель исследования — выявление ранних признаков НДС у пациентов с разными формами дебюта БАС с помощью комплексной оценки сна, портативной ночной полисомнографии.

Пациенты и методы. Анкетирование с использованием комплексного теста на выявление расстройств сна проведено у 65 пациентов, 39 из которых страдали БАС (соотношение мужчин и женщин — 25/14, возраст — 59 [51; 66]), а 26 составили контрольную группу (13/13; 54 [43; 59] соответственно). Данный опросник находится в открытом доступе в интернете, заполняется пациентом, результаты оцениваются в баллах: норма <20 баллов, пограничный сон — 21–40 баллов, плохой сон >41 балла. Анкета состоит из 50 вопросов, затрагивающих засыпание, процесс сна, вегетативные проявления, соматическое и психологическое состояние, признаки дневной сонливости и т. д.

Портативное полисомнографическое исследование проведено пациентам с впервые установленным диагнозом БАС на относительно ранних стадиях болезни. Исследовано 61 пациент (32 женщины и 29 мужчин), медиана (Me и 25-я и 75-я процентиля) возраста составила 62 [55; 67] года. Длительность заболевания с момента появления первых симптомов — 12 [8,9; 27,1] мес. Индекс массы тела — 25,7 [23,3; 28,7] кг/м². Оценка по ALSFRSR [9] на момент включения в исследование в основной группе достигала 34,32 [32; 38] балла. Шейно-грудная форма дебюта БАС имела у 23 пациентов, бульбарная — у 26, пояснично-крестцовая — у 12.

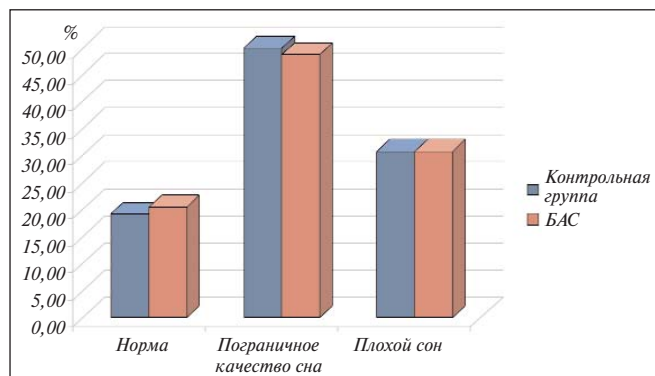


Рис. 1. Распределение пациентов основной и контрольной групп по данным комплексного теста на выявление расстройств сна

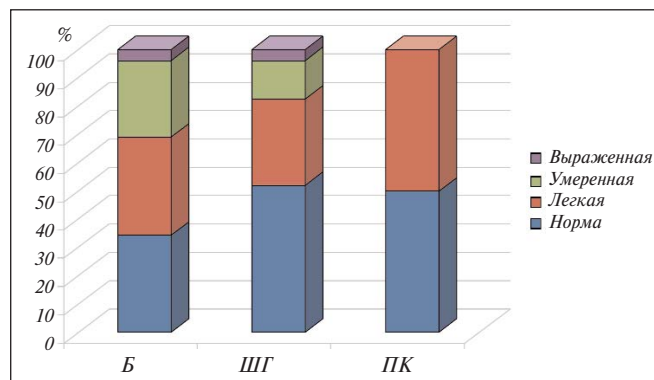


Рис. 2. Распределение пациентов с разными формами дебюта БАС по степени тяжести НДС. Б – бульбарная, ШГ – шейно-грудная, ПК – пояснично-крестцовая форма

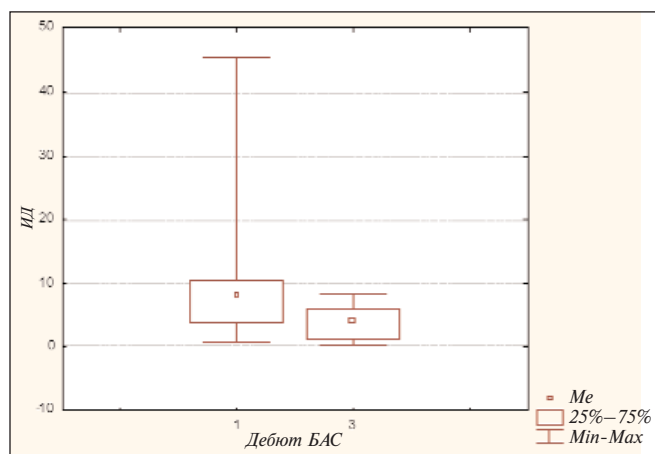


Рис. 3. ИД при бульбарной (1) и пояснично-крестцовой (3) формах дебюта БАС

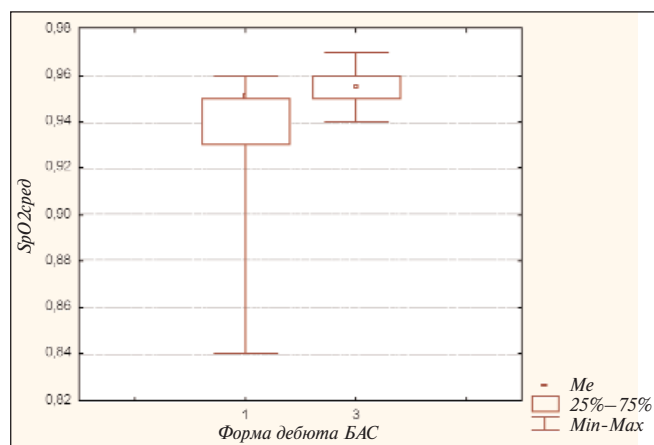


Рис. 4. Показатель $SpO_{2\text{сред}}$ при бульбарной (1) и пояснично-крестцовой (3) формах дебюта БАС

При установлении диагноза БАС использовали уточненные диагностические Эль-Эскориальские критерии с алгоритмом Awaji–Shima [10–11].

Диагностику сна проводили с помощью портативного полисомнографа Polymate YH-1000C (ВМС, Китай), регистрировали назофарингеальный поток (движение воздуха через носовую и ротовую полости); торакоабдоминальные движения (движения грудной и брюшной стенки); насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурация, SpO_2); звук храпа посредством микрофона, положение тела во сне (актография). Анализировали основные полисомнографические параметры дыхательных нарушений на основании общепринятых критериев: индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) и индекса десатурации (ИД), среднее ($SpO_{2\text{сред}}$, норма $>95\%$) и минимальное ($SpO_{2\text{мин}}$, норма $>90\%$) значения сатурации. Степень тяжести дыхательных нарушений определяли по ИАГ (число эпизодов апноэ и гипопноэ за 1 ч сна): легкая – 5–15 эпизодов/ч, средняя – 15–30 эпизодов/ч, тяжелая ≥ 30 эпизодов/ч. Градация по степени тяжести дыхательных нарушений по ИД (число эпизодов десатураций за 1 ч сна) была аналогичной [12–13].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0. Для проверки нормальности распределения количественных данных использовали критерий Шапиро–Уилка. При распреде-

нии признака, отличном от нормального, результаты представляли в виде Me, 25-й и 75-й процентилей. Проводили сравнение трех и более независимых групп количественных данных непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. При обнаружении статистически значимых различий между группами при множественных сравнениях далее осуществляли попарные сравнения с помощью критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05, при использовании поправки Бонферрони (при сравнении трех групп) уровень значимости считали равным 0,017.

Результаты. Анализ данных комплексного теста на выявление расстройств сна показал, что распределение пациентов было практически одинаковым в основной и контрольной группах: нормальный сон имели 20,5% обследованных основной и 19,23% контрольной группы; пограничное качество сна – 50 и 48,72% соответственно; были не удовлетворены качеством сна по 30,77% пациентов в обеих группах. Достоверных различий по этому признаку у пациентов с БАС и группы контроля не выявлено (рис. 1).

При анализе результатов анкеты в зависимости от пола ($p > 0,05$), формы дебюта БАС значимой разницы в показателях не наблюдалось: тест Краскела–Уоллиса – $H(3, N=39) = 6,748881$; $p = 0,0803$.

ИАГ в целом в группе пациентов с БАС равнялся 5 [2,3; 12], что соответствует нижней границе нормы. При анализе в зависимости от формы дебюта БАС наибольшие значения ИАГ выявлены при бульбарной форме — 6,7 [2,8; 15,7], что расценено как нарушения легкой степени тяжести. При остальных формах дебюта ИАГ был нормальным: при шейно-грудной форме — 4,3 [1,9; 12], при пояснично-крестцовой — 4,8 [2,3; 9,1]. Значимых различий ИАГ в зависимости от формы дебюта заболевания не выявлено ($p > 0,05$).

Проанализировано распределение пациентов по степени тяжести НДС. Наибольшее количество пациентов с умеренной (26,92%) и выраженной (3,85%) степенью тяжести НДС также отмечено при бульбарной форме дебюта БАС. Статистически значимые различия определялись при сравнении с пациентами с пояснично-крестцовой формой дебюта, у которых зарегистрирована только легкая степень тяжести НДС в 6 случаях ($p = 0,036$; рис. 2). Среди пациентов с шейно-грудной формой дебюта БАС у 3 (13,04%) ИАГ соответствовал умеренной степени тяжести НДС и у 1 (4,34%) — выраженной.

При исследовании ИД в целом по группе выявлено его незначительное повышение — 5,2 [2,8; 9,3]. Достоверно большие значения ИД отмечены при бульбарной форме дебюта (8,2 [3,7; 10,4]) по сравнению с шейно-грудной (3,9 [2,7; 7,8]) и пояснично-крестцовой (4,0 [1,3; 5,9]). Значимые различия ИД получены у пациентов с бульбарной формой дебюта БАС по сравнению с пояснично-крестцовой ($p = 0,011$; рис. 3).

Значимо более высокий ИД при бульбарной форме дебюта БАС подтверждает закономерность, выявленную при исследовании ИАГ. Достоверной разницы между показателями у пациентов с шейно-грудной и пояснично-крестцовой формами не получено.

У пациентов с БАС значения $SpO_{2\text{сред}}$ находились в нижнем диапазоне нормы — 95% [94; 96], что может указывать на важность динамического мониторинга этого параметра в связи с предрасположенностью к гиповентиляции.

Наиболее низкие показатели $SpO_{2\text{сред}}$ выявлены у пациентов с бульбарной формой дебюта — 95% [93; 95]. Получены значимые различия при сравнении этих показателей с таковыми при пояснично-крестцовом начале БАС 96% [95; 96] ($p = 0,004$; рис. 4). Убедительных различий с показателями при шейно-грудной форме дебюта (95% [94; 96]) не обнаружено. Уровень $SpO_{2\text{мин}}$ был чуть ниже нормы (до 80%) — 79% [72; 85]. Значимой разницы $SpO_{2\text{мин}}$ между группами не отмечено. Легкое снижение SpO_2 у пациентов с БАС на относительно ранних стадиях болезни указывает на субклиническое течение гиповентиляции.

При проведении корреляционного анализа Спирмена выявлена средняя степень обратной связи между возрастом и $SpO_{2\text{сред}}$ ($r_s = -0,31$; $p = 0,013$) и прямой связи с длительностью апноэ ($r_s = 0,32$; $p = 0,006$). Так, чем старше был пациент с БАС, тем ниже была $SpO_{2\text{сред}}$ и продолжительнее апноэ, что, вероятно, связано не только с наличием болезни, но и с возрастными физиологическими изменениями регуляции дыхания и сатурации в течение ночного сна.

Значительной силы обратная связь установлена между $SpO_{2\text{мин}}$ и ИД ($r_s = -0,53$; $p = 0,000$): чем ниже уровень минимальной сатурации гемоглобина кислородом в артериаль-

ной крови, тем выше ИД. Также сильная связь найдена между $SpO_{2\text{мин}}$ и минимальной частотой сердечных сокращений ($ЧСС_{\text{мин}}$) ($r_s = 0,71$; $p = 0,000$): чем ниже $SpO_{2\text{мин}}$, тем ниже $ЧСС_{\text{мин}}$. Полученные данные указывают на важность параметра $SpO_{2\text{мин}}$ для мониторинга кардиореспираторных событий.

Значительное обратное влияние оказывает ИД на $ЧСС_{\text{мин}}$ — при увеличении ИД уменьшается $ЧСС_{\text{мин}}$ ($r_s = -0,59$; $p = 0,000$). Показана средняя прямая связь ИД с максимальной ЧСС ($r_s = 0,33$; $p = 0,009$).

Также сильная связь выявлена между длительностью апноэ и ИАГ ($r_s = 0,62$; $p = 0,000$), соответственно, при увеличении длительности апноэ растет ИАГ, что соотносится с механизмами развития дыхательных нарушений.

Обсуждение. Ряд авторов указывает на высокую частоту дыхательных нарушений при БАС, их неблагоприятное влияние на течение и прогноз заболевания [4, 8, 14].

Патогенез дыхательных нарушений при БАС достаточно сложен. О. Hardiman [14] отмечает, что различные причины, вызывающие дисфункцию респираторных мышц, приводят к прогрессирующему ухудшению функции легких. Слабость диафрагмальной мышцы, сочетаясь с несостоятельностью других мышц, участвующих в акте дыхания, ведет к снижению легочного комплаенса и развитию ателектазов. Увеличение секреции при БАС повышает риск аспирационной пневмонии и негативно влияет на респираторную функцию. Бульбарная дисфункция может приводить к нутритивному дефициту, что также увеличивает дисфункцию респираторных мышц.

Данные, полученные в нашем исследовании, совпадают с результатами других авторов и демонстрируют необходимость раннего применения полисомнографии для выявления начальных НДС у пациентов с БАС с последующей симптоматической их коррекцией, включая неинвазивную вентиляцию легких, что помогает улучшить качество жизни пациентов [14–16].

G.M. Barthlen [17] указал на важность применения полисомнографии для диагностики синдрома гиповентиляции и НДС в виде различных видов апноэ и гипопноэ у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. Полученные в нашем исследовании результаты соотносятся с данными K. Ferguson [18], который также отмечал преобладание синдрома гиповентиляции по сравнению с синдромом обструктивного апноэ сна при БАС.

Использование в нашем исследовании портативной полисомнографии (аналога расширенной пульсоксиметрии) — удобный и доступный метод выявления НДС при БАС, который позволяет обнаружить ранние проявления дыхательных расстройств.

Заключение. Таким образом, в ходе комплексного скринингового исследования дыхания во сне показана недооценка жалоб и симптомов субклинических дыхательных нарушений у пациентов с БАС. При проведении портативной полисомнографии на ранних стадиях заболевания выявлены изменения ночных респираторных показателей, указывающие на предрасположенность к развитию синдрома гиповентиляции. Полученные данные демонстрируют важность полисомнографической диагностики у пациентов с БАС ввиду субклинического развития дыхательных нарушений. Наиболее уязвимыми в отношении возникновения НДС являются пациенты с бульбарной

формой дебюта БАС, у которых выявлены достоверно более высокие показатели ИАГ и ИД на фоне низких значений $SpO_{2\text{сред}}$ с развитием синдрома гиповентиляции и в меньшей степени синдрома обструктивного апноэ сна. Установлены влияние показателей $SpO_{2\text{мин}}$, ИД, длительности апноэ на кардиореспираторные параметры у пациентов с БАС, возможность их использования в качестве маркеров для анализа НДС, нарушений сердечного ритма при скрининговых исследованиях у таких больных. Раннее выявление и коррекция симптомов дыхательной недо-

статочности способны продлить жизнь пациентов и улучшить ее качество.

Скрининговое исследование ночного сна и НДС у пациентов с БАС является простым и информативным методом, позволяющим оценить спектр респираторных нарушений, особенно на ранних этапах заболевания, и должно быть включено в алгоритм диагностического наблюдения таких больных. Это позволит выбрать правильную лечебную тактику и своевременно прибегнуть к неинвазивной вентиляции легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ambrosino N, Carpena N, Gherardi M. Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults. *Eur Respir J*. 2009; 34(2): 444–451.
2. Bourke S, Gibson G. Sleep and breathing in neuromuscular disease. *Eur Respir J*. 2002 Jun; 19(6):1194–201. doi:10.1183/09031936.02.01302001a.
3. Hutchinson D, Whyte K. Neuromuscular disease and respiratory failure. *Pract Neurol*. 2008 Aug;8(4):229–37. doi: 10.1136/pn.2008.152611.
4. Lofaso F, Fauroux B, Orlikowski D, Prigent H. Daytime predictors of sleep disordered breathing in neuromuscular patients to better schedule polysomnography. *Eur Respir J*. 2011 Feb;37(2):231–2. doi: 10.1183/09031936.00122610.
5. Gordon P. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials. *Aging and Disease*. 2013;4(5):295–310. doi: org/10.14336/ad.2013.0400295.
6. Strong MJ. Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Frontotemporal Dementias. Oxford University Press; 2012.
7. Logroscino G, Traynor B, Hardiman O, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Apr; 81(4):385–90. doi:10.1136/jnnp.2009.183525.
8. Полуэктов МГ, Левин ЯИ, Левицкий ГН и др. Расстройства дыхания во сне при болезни двигательного нейрона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;(10):4–9. [Poluektov MG, Levin YaI, Levitskii GN, et al. Disorders of breathing during sleep in motor neuron disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005; (10):4–9. (In Russ.)].
9. Cedarbaum J, Stambler N. Performance of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale(ALSFRS) in multicenter clinical trials. *J Neurol Sci*. 1997 Nov 6;152(1):85–92. doi:10.1016/s0022-510x(97)00237-2.
10. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial «Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis» workshop contributors. *J Neurol Sci*. 1994 Jul;124 Suppl:96–107.
11. Okita T, Nodera H, Shibuta Y, et al. Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria? *J Neurol Sci*. 2011 Mar 15;302(1–2):29–32. doi: 10.1016/j.jns.2010.12.007. Epub 2011 Jan 6.
12. Kryger M, Roth T, Dement W. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: WB Saunders; 2000. P. 693–742.
13. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic & Coding Manual 2nd Edition. American Academy of Sleep Medicine; 2005.
14. Hardiman O. Management of respiratory symptoms in ALS. *J Neurol*. 2011 Mar;258(3): 359–65. doi: 10.1007/s00415-010-5830-y. Epub 2010 Nov 17.
15. Lechtzin N, Rothstein J, Clawson L, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: evaluation and treatment of respiratory impairment. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2002 Mar;3(1):5–13.
16. Mangera Z, Panesar K, Makker H. Practical approach to management of respiratory complications in neurological disorders. *Int J Gen Med*. 2012;5:255–63. doi: 10.2147/IJGM.S26333. Epub 2012 Mar 21.
17. Barthlen GM. Nocturnal respiratory failure as an indication of noninvasive ventilation in the patient with neuromuscular disease. *Respiration*. 1997;(64) Suppl 1:35–8.
18. Ferguson KA, Strong MJ, Ahmad D, George CF. Sleep-Disordered Breathing in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Chest*. 1996 Sep;110(3):664–9. doi:10.1378/chest.110.3.664.

Поступила 26.05.2017

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.

Гусев В.В.^{1,2}, Львова О.А.^{2,3}, Балуева Т.В.¹¹МАУ «Центральная городская клиническая больница № 23», Екатеринбург, Россия; ²ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина» Минобрнауки России, Екатеринбург, Россия;³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия¹620017, Екатеринбург, ул. Старых Большевиков, 9; ²620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19;³620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Опыт использования препарата Релатокс® в комплексной терапии спастичности руки после инсульта

Цель исследования — оценка безопасности, эффективности и переносимости ботулотоксина А релатокс при спастичности руки после ишемического инсульта в рамках рутинной клинической практики.

Пациенты и методы. В исследование включено 7 пациентов, перенесших ишемический инсульт (давностью до 7 лет) с признаками спастичности в верхней конечности. Все пациенты получали комплексное лечение, включавшее ежедневные занятия кинезотерапией и электростимуляцию парализованных конечностей. Через 6 мес после инсульта или позднее проводилась однократная инъекция Релатокс® в мышцы предплечья парализованной руки. Выбор мышц осуществляли клинически и с помощью данных электромиографии. Оценка состояния пациента проводили до инъекции, через 2 нед и 3 мес.

Определяли изменения мышечного тонуса, двигательных возможностей кисти, степени самообслуживания, наличия субъективных ощущений и выраженности местных и системных реакций. Эффективность терапии оценивали клинически (шкала Эшворта, тест Френчай, индекс Бартел), а также на основании анализа видеомониторинга состояния пациента и учета мнения ухаживающего лица.

Все пациенты до включения в исследование получали лечение различными видами ботулинического нейротоксина типа А других производителей.

Результаты. Во всех случаях отмечена клиническая эффективность применения локального внутримышечного введения препарата ботулотоксина типа А Релатокс® в сочетании с кинезотерапией и электростимуляцией через 14 дней и через 3 мес после инъекции. Констатируются хорошая переносимость, эффективность и длительность действия Релатокс® в течение 3 мес наблюдения, сопоставимые с таковыми других препаратов ботулинического нейротоксина типа А. Не выявлено также побочных эффектов и нежелательных явлений.

Заключение. Накопление данных о дозах и действии препаратов для локальной терапии постинсультной спастичности, полученных разными клиническими центрами, возможность выбора препарата позволят улучшить лечение таких пациентов.

Ключевые слова: ботулотоксин; восстановительное лечение; инсульт; мышечный гипертонус; рефлексотерапия; спастический парез руки.

Контакты: Вадим Венадьевич Гусев; gusev_yadim@inbox.ru

Для ссылки: Гусев ВВ, Львова ОА, Балуева ТВ. Опыт использования препарата Релатокс® в комплексной терапии спастичности руки после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):59–61.

Experience with Relatox® in the combination therapy of arm and hand spasticity after stroke

Gusev V.V.^{1,2}, Lvova O.A.^{2,3}, Balueva T.V.¹

¹Central City Clinical Hospital Twenty-Three, Yekaterinburg, Russia; ²First President of Russia B.N. Yeltsin Ural Federal University, Ministry of Education and Science, Yekaterinburg, Russia; ³Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia

¹9, Starykh Bolshevikov St., Yekaterinburg 620017; ²19, Mir St., Yekaterinburg 620002; ³3, Repin St., Yekaterinburg 620028

Objective: to evaluate the safety, efficacy, and tolerability of the botulinum toxin A Relatox® in arm and hand spasticity after ischemic stroke in routine clinical practice.

Patients and methods. The instigation enrolled 7 patients after ischemic stroke (7 years ago) with the signs of upper limb spasticity. All the patients received combination treatment that involved daily kinesiotherapy sessions and electrical stimulation of the paralyzed limbs. Relatox® was once injected into the forearm muscles of the paralyzed arm 6 months or later after stroke. Muscles were chosen according to clinical and electromyographic findings. The patients' status was assessed before, 2 weeks and 3 months after injection.

There were changes in muscle tone, motor abilities of the hand, in the degree of self-service, the presence of subjective sensations, and the degree of local and systemic reactions. The efficiency of therapy was evaluated clinically (Ashworth scale, Frenchay test, Barthel index) and on the basis of an analysis of video monitoring a patient's status and of the consideration of care-givers' views.

Before included in the study, all the patients were treated with different types of botulinum neurotoxin type A made by other manufacturers.

Results. *The clinical efficiency of local intramuscular injection of the botulinum toxin type Relatox® in combination with kinesiotherapy and electrical stimulation after 14 days and 3 months after injection was noted in all cases.*

The good tolerability, efficacy, and long-term of action of relatox, which were comparable to those of other botulinum neurotoxin type A products, were noted during a 3-month follow-up. Neither side effects no adverse events were identified.

Conclusion. *Accumulation of data on the doses and effects of drugs for the local therapy of post-stroke spasticity, which have been obtained by different clinical centers, and the possibility of choosing a medication will be able to improve treatment in such patients.*

Keywords: *botulinum toxin; rehabilitation treatment; stroke; muscle hypertonicity; reflexotherapy; arm and hand spastic paresis.*

Contact: *Vadim Venalyevich Gusev; gusev_vadim@inbox.ru*

For reference: *Gusev VV, Lvova OA, Balueva TV. Experience with Relatox® in the combination therapy of arm and hand spasticity after stroke. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(3):59–61.*

DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-59-61*

Ежегодно в России регистрируется около 400 тыс. случаев инсульта, при этом почти у 30% выживших пациентов формируются признаки спастичности [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность постинсультной спастичности достигает 200 на 100 тыс. жителей [3].

Под термином «спастичность» понимают двигательное нарушение, которое является частью синдрома поражения верхнего мотонейрона и характеризуется скоростью-зависимым повышением мышечного тонуса и сухожильных рефлексов в результате гипервозбудимости рецепторов растяжения [4, 5].

В комплексном лечении спастичности большое значение имеют кинезотерапия, а также использование различных групп миорелаксантов как центрального, так и периферического действия. При этом локальная терапия ботулотоксином продемонстрировала ряд несомненных преимуществ: хорошая переносимость, возможность строгого дозирования и введения в четко определенные мышцы-мишени.

В настоящее время в России разрешены к использованию следующие препараты ботулинического нейротоксина типа А: ботокс (США), диспорт (Великобритания), ксеомин (Германия), лантокс (Китай). С 2015 г. зарегистрирован первый отечественный препарат Релатокс[®], а с 2016 г. расширен спектр показаний к его применению, в частности, в показании введена спастичность мышц руки вследствие перенесенного инсульта. Препараты ботулинического нейротоксина типа А относятся к биологическим препаратам со сложным строением, индивидуальной рецептурой и трудно предсказуемой взаимозаменяемостью [6].

Проведенные клинические исследования этих препаратов существенно отличаются по количеству участников и качеству организации. В настоящее время в нашей стране опубликованы результаты только одного исследования, в котором оценивалась эффективность Релатокса[®] у пациентов с постинсультной спастичностью [7]. Наличие широкого спектра препаратов ботулинического нейротоксина типа А ставит клиницистов перед непростым выбором и фактически приводит к необходимости приобретения собственного навыка работы с каждым из них.

Цель исследования — изучение и сравнение эффективности использования препарата Релатокс[®] в виде локальных внутримышечных инъекций в составе комплекс-

ной терапии для коррекции постинсультной спастичности и восстановления функции руки.

Пациенты и методы. Дизайн исследования — серия случаев. Исследование проводилось как наблюдательное в рамках повседневной клинической практики. В исследование включено 7 пациентов с постинсультной спастичностью в верхней конечности. *Критериями включения* в исследование были наличие ишемического инсульта в анамнезе (срок давности инсульта — от 6 мес до 7 лет), развившийся в результате перенесенного инсульта спастический гемипарез, информированное согласие пациента или его законного представителя на лечение.

Все пациенты получали комплексное лечение, включавшее ежедневные занятия кинезотерапией по 45 мин 2 раза в сутки с инструктором, электростимуляцию парализованных конечностей. Все они были обучены методикам самостоятельных занятий, проинформированы о необходимости их регулярного и длительного выполнения.

Для коррекции спастичности пациентам вводили Релатокс[®] в мышцы предплечья парализованной руки. Инъекции проводили в соответствии с инструкцией к препарату. Выбор мышц осуществлялся клинически и с помощью данных электромиографии (аппарат «МИСТ», Нейротех). На одну процедуру использовали 140 ед. препарата, разделенных в равной пропорции на 4 или 5 мест инъекций. Эффективность терапии оценивали клинически: по шкале Эшворта (допускались оценки в 0,5 балла), тесту Френчай, индексу Бартел, а также на основании анализа видеомониторинга и учета мнения ухаживающего лица.

Все пациенты до включения в исследование получали лечение различными видами ботулинического нейротоксина типа А других производителей (от 2 до 12 инъекций). Оценку состояния пациента проводили до инъекции, через 2 нед и через 3 мес.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов зафиксировано улучшение состояния в виде уменьшения спастичности в дистальных отделах руки (шкала Эшворта) и повышения двигательных возможностей кисти (тест Френчай), степени самообслуживания (индекс Бартел) через 2 нед после инъекции и относительная стабильность достигнутых после терапии результатов на протяжении последующих 3 мес (см. таблицу).

Субъективно все пациенты перенесли инъекции хорошо, признаков системных и местных осложнений не зафик-

¹НПО «Микроген» (Россия).

Показатели у пациентов с постинсультной спастичностью в мышцах руки до и после применения релатокса

№ пациента	Исходно	Через 14 дней	Через 3 мес
Тонус мышц предплечья (шкала Эшворта, баллы)			
1.	3,5	2,5	2,5
2.	2	1	2
3.	1,5	1,0	1,0
4.	3,5	1,5	1,5
5.	2,0	2,0	1,0
6.	3,5	3,0	2,0
7.	2,5	2,0	2,5
Двигательные возможности кисти (тест Френчай, баллы)			
1.	3	4	4
2.	3	5	5
3.	4	5	5
4.	2	4	3
5.	2	2	2
6.	1	2	1
7.	3	2	2
Степень самообслуживания (индекс Бартел, баллы)			
1.	85	90	90
2.	80	80	80
3.	100	100	100
4.	80	90	100
5.	85	85	90
6.	70	80	80
7.	85	95	100

кисировано. Пациенты оценивали действие препарата в сравнении с опытом предыдущих инъекций: 5 пациентов

указали на хороший эффект, 1 — на отличный и 1 — на удовлетворительный.

Анкетирование ухаживающих за пациентом лиц и анализ видеозаписей состояния пациента до и после исследования также свидетельствовали об улучшении функции спастичной конечности на фоне лечения.

Нами показана клиническая эффективность локального внутримышечного введения препарата ботулинического нейротоксина типа А Релатокс® в сочетании с кинезотерапией и электростимуляцией у небольшой группы пациентов с постинсультной мышечной спастичностью верхней конечности. По данным тестов, оценивающих субъективные данные и ощущения пациентов, в течение 3 мес наблюдения Релатокс® характеризовался сопоставимой переносимостью, эффективностью и длительностью действия с препаратами ботулотоксина типа А, которые пациентам назначали ранее. Не зафиксировано побочных эффектов, нежелательных явлений, отмечена хорошая переносимость первого отечественного препарата ботулинического нейротоксина типа А.

Заключение. Применение препаратов ботулинического нейротоксина типа А в строгом соответствии с рекомендациями производителей, накопление данных об их дозах и действии при локальной терапии постинсультной спастичности, полученных разными клиническими центрами, возможность выбора препарата в зависимости от опыта врача, выполняющего инъекции, и типа финансирования лечебного учреждения, — все это позволяет улучшить результаты лечения и является важным компонентом реабилитации пациентов со спастическим парезом верхней конечности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Суслина ЗС, Танащян ММ, Ионова ВГ. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. Москва: Медкнига; 2005. 248 с. [Suslina ZS, Tanashyan MM, Ionova VG. *Ishemicheskii insul't: krov', sosudistaya stenka, antitromboticheskaya terapiya* [Ischemic stroke: blood, vascular wall, antithrombotic therapy]. Moscow: Medkniga; 2005. 248 p.]
2. 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 neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(5):4–10. (In Russ.)].
3. Кадыков АС, Черникова ЛА, Шахпаронова НВ. Реабилитация неврологических больных. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 560 с. [Kadykov AS, Chernikova LA, Shakhparonova NV. *Reabilitatsiya neurologicheskikh bol'nykh* [Rehabilitation of neurological patients]. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 560 p.]
4. Штульман ДР, Левин ОС. Неврология: справочник практикующего врача. 5-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2007. 960 с. [Shtul'man DR, Levin OS. *Nevrologiya: spravochnik praktikuushchego vracha* [Neurology: a handbook of the medical practitioner]. 5th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2007. 960 p.]
5. Завалишин ИА, Стойда НИ, Шитикова ИЕ. Клиническая характеристика синдрома верхнего мотонейрона. В кн.: Завалишин ИА, редактор. Синдром верхнего мотонейрона. Самара: Самарское отделение Литфонда; 2005. С. 11–54. [Zavalishin IA, Stoida NI, Shitikova IE. Clinical characteristics of the syndrome of upper motor neuron. In: Zavalishin IA, editor. *Sindrom verkhnego motoneirona* [Syndrome of upper motor neuron]. Samara: Samarskoe otdelenie Litfonda; 2005. P. 11–54.]
6. Артеменко АР, Куренков АЛ, Беломестова КВ. К вопросу об отсутствии взаимозаменяемости лекарственных препаратов ботулинического токсина типа А. Медицинский совет. 2015;(5):112–23. [Artemenko AR, Kurenkov AL, Belomestova KV. On the absence of interchangeability of botulinum toxin type A drugs. *Meditsinskii sovet*. 2015;(5):112–23. (In Russ.)].
7. 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):71–7. [Khat'kova SE, Kostenko EV, Pokhabov DV, et al. Evaluation of the safety and efficacy of the Russian botulinum toxin-A relatok versus botox in treating arm and hand spasticity after ischemic stroke: A multicenter randomized trial. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):71–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-71-77

Поступила 30.08.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование проведено при поддержке НПО «Микроген». 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.

Евзиков Г.Ю., Башлачев М.Г., Белозерских К.А., Парфенов В.А.

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

Аномалия Денди–Уокера – редкая причина сирингомиелии у взрослых

Дефекты нервной трубки являются наиболее частой аномалией развития ЦНС. Аномалия Денди–Уокера (АДУ) – редкая патология задней черепной ямки, которая, как правило, диагностируется в дородовом периоде или раннем младенческом возрасте.

Представлено наблюдение поздней клинической манифестации АДУ, которая стала причиной развития сирингомиелии. Все варианты патологических изменений, входящих в «комплекс Денди–Уокера», крайне редко становятся причиной развития сирингомиелии. Известно только четыре случая АДУ, при которой была обнаружена сирингомиелия у взрослых.

Авторы полагают, что образование сирингомиелической кисты у таких пациентов связано с нарушением нормальной ликвороциркуляции между большой цистерной и субарахноидальными пространствами спинного мозга вследствие каудальной дислокации кисты, формирующейся в IV желудочке.

Указано, что декомпрессия краниовертебрального перехода с резекцией каудальной части кисты, дислоцированной в большое затылочное отверстие, и восстановление свободного сообщения большой цистерны с ликвороносными пространствами спинного мозга, дополненное дулопластикой, – оптимальный метод лечения таких больных.

Ключевые слова: Аномалия Денди–Уокера; поздняя клиническая манифестация; сирингомиелия.

Контакты: Григорий Юльевич Евзиков; [mmaevzikov@mail.ru](mailto:mmaevezikov@mail.ru)

Для ссылки: Евзиков Г.Ю., Башлачев М.Г., Белозерских К.А., Парфенов В.А. Аномалия Денди–Уокера – редкая причина сирингомиелии у взрослых. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):62–67.

Dandy–Walker malformation is a rare cause of syringomyelia in adults

Evzikov G. Yu., Bashlachev M.G., Belozerskikh K.A., Parfenov V.A.

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

Neural tube defects are the most common central nervous system malformation. Dandy–Walker malformation (DWM) is a rare abnormality of the posterior cranial fossa, which is generally diagnosed in the prenatal period or early infancy.

The paper describes a case of the late clinical manifestation of DWM, which has caused syringomyelia. All variants of pathological changes within the Dandy–Walker complex very rarely become a cause of syringomyelia. Only four cases of DWM, in which syringomyelia was found in adults, are known.

The authors believe that formation of syringomyelia cysts in these patients is associated with the impaired circulation of normal cerebrospinal fluid between the superior cistern and the subarachnoid spaces of the spinal cord due to the caudal dislocation of the cyst formed in the fourth ventricle.

Decompression of the craniovertebral junction, by resecting the caudal portion of the cyst in the foramen magnum, and repair of the free communication between the superior cistern and the cerebrospinal fluid spaces of the spinal cord, which is complemented by duroplasty, are pointed out to be an optimal treatment in these patients.

Keywords: Dandy–Walker malformation; late clinical manifestation; syringomyelia.

Contact: Grigory Yulyevich Evzikov; [mmaevzikov@mail.ru](mailto:mmaevezikov@mail.ru)

For reference: Evzikov G.Yu., Bashlachev M.G., Belozerskikh K.A., Parfenov V.A. Dandy–Walker malformation is a rare cause of syringomyelia in adults. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(3):62–67.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-62-67>

Среди всех аномалий развития ЦНС дефекты нервной трубки встречаются наиболее часто и составляют 1–2 случая на 1000 новорожденных [1]. Аномалия Денди–Уокера (АДУ) – порок развития ЦНС, который формируется во время органогенеза и характеризуется следующей морфологической триадой: расширение IV желудочка с формированием ликворной кисты задней черепной ямки, гипоплазия или аплазия червя и полушарий мозжечка, гидроцефалия [1].

АДУ – редкая патология задней черепной ямки, ее частота составляет 1 на 25 000–35 000 новорожденных, она

чаще наблюдается у девочек и, как правило, диагностируется в дородовом периоде или раннем младенческом возрасте [2–6].

Первое описание этой аномалии принадлежит W.E. Dandy и K.D. Blackfan и относится к 1914 г. [7]. В 1942 г. о клинических и морфологических особенностях этой патологии сообщили T.K. Taggart и A.E. Walker [8], а в 1954 г. – С.Е. Venda и соавт. [9], которые назвали ее «аномалия Денди–Уокера» и ввели понятие триады АДУ: расширение IV желудочка с формированием ликворной кисты задней череп-

ной ямки, гипоплазия или аплазия червя и (в меньшей степени) полушарий мозжечка, гидроцефалия.

Гидроцефалия встречается при АДУ в 70–90% наблюдений [5]. Она может отсутствовать при рождении и часто развивается в первый месяц жизни [10]. У детей без гидроцефалии патология протекает доброкачественно и может клинически манифестировать уже во взрослом возрасте.

M.N. Hart и соавт. [11] дополнили морфологическую триаду АДУ еще одним важным признаком — увеличением размеров задней черепной ямки с высоким расположением поперечного синуса и намета мозжечка.

Этиология и патогенез АДУ до конца не изучены. АДУ часто ассоциирована с трисомиями 3q, 6p, 9p, 11-й или 22-й хромосом и редко — с транслокациями 13-й хромосомы [4]. В отдельных случаях болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному признаку. Предрасполагающие факторы АДУ: вирусная инфекция, алкогольная интоксикация и сахарный диабет у матери [10]. W.E. Dandy и K.D. Blackfan [7] предположили связь АДУ с атрезией отверстий Люшки и Мажанди, что приводит к расширению IV желудочка, образованию ликворной кисты и деформации мозжечка различной степени. По их мнению, аномалия вторична по отношению к атрезии отверстий, соединяющих IV желудочек с субарахноидальным пространством. Однако J.F. Hirsh и соавт. [12] выступили с критикой этой концепции. Они указали, что атрезия отверстий Люшки и Мажанди вызывает гидроцефалию, которая очевидна уже во время рождения, и привели серию наблюдений АДУ, в которой у большинства (80%) младенцев не было гидроцефалии при рождении. W.J. Gardner и соавт. [13, 14] предположили, что аномалия развивается из-за дисбаланса между продукцией цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в боковых и III желудочках по отношению продукции ЦСЖ в IV желудочке. Избыточное образование ЦСЖ на уровне IV желудочка, по мнению авторов, может привести к ранней дилатации и грыже крыши ромбовидного мозга, что в свою очередь спровоцирует вторичную гипоплазию червя мозжечка, а увеличение IV желудочка — к образованию ликворной кисты задней черепной ямки.

С современных позиций АДУ рассматривается как следствие аномального развития ромбовидного мозга. Причины аномального расширения IV желудочка — нарушение формирования червя или дефекты внутри сосудистой выстилки (*tela choroidea*). Слабость стенки желудочка приводит к его расширению и постепенной атрофии червя [4, 15].

В 1989 г. A.J. Barkovich и соавт. [16] предложили классификацию ликворных скоплений в задней черепной ямке, основанную на данных магнитно-резонансной томографии (МРТ). Согласно этой классификации, они описывают понятие «комплекс Денди—Уокера», которое включает четыре разновидности аномалии: АДУ; вариант Денди—Уокера; кисту кармана Блейка; фокальное увеличение субарахноидального пространства в нижних и задних отделах задней черепной ямки (*mega cisterna magna*; рис. 1).

В 1996 г. P. Tortori-Donati и соавт. [17] выдвинули оригинальную концепцию эмбриопатогенеза ликворных скоплений, основанную на классификации A.J. Barkovich. Во время эмбриогенеза складка сосудистой оболочки (*plica choroidea*) делит крышу IV желудочка на переднее и заднее мембранное пространство. Аномалии переднего мембран-

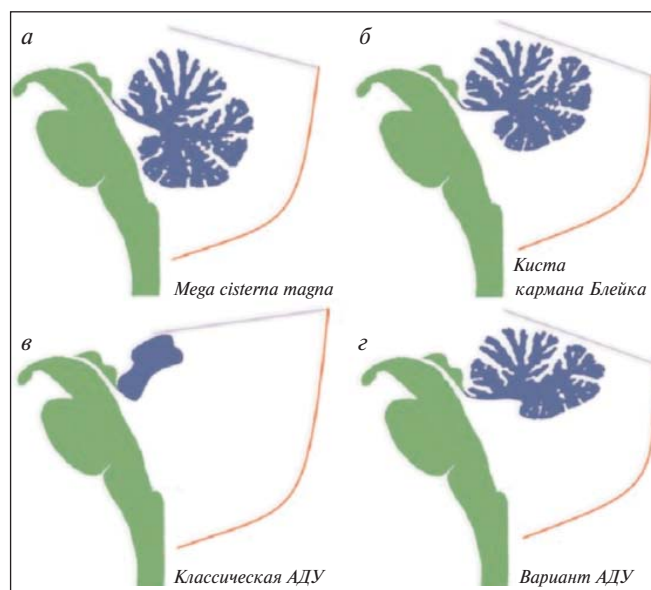


Рис. 1. Разновидности АДУ по W.A. Azab и соавт. [18]

ного пространства приведут к АДУ или варианту Денди—Уокера. Дефект заднего мембранного пространства может вызывать два порока развития: *mega cisterna magna* и кисту кармана Блейка.

Классическая АДУ характеризуется увеличением задней черепной ямки с кистозной дилатацией IV желудочка. Для нее типично высокое расположение намета мозжечка. Поперечный синус находится выше ламбовидного шва. Отмечаются частичная или полная агенезия червя мозжечка, гипоплазия полушарий мозжечка. Ствол мозга смещен к скату, большая цистерна не прослеживается, гидроцефалия присутствует в 80% случаев. При данной патологии нет сообщения расширенного IV желудочка с субарахноидальным пространством. Этот тип аномалии часто ассоциируется с агенезией мозолистого тела и энцефалоцеле. Клиническая манифестация этой патологии происходит практически в момент рождения.

Для **варианта АДУ** характерны менее грубые структурные изменения: гипоплазия нижней части червя мозжечка и сообщение IV желудочка с большой затылочной цистерной через перфорированную мембрану, закрывающую выход из IV желудочка. Расположение намета мозжечка и размер задней черепной ямки не изменены. Ствол головного мозга не сдавлен, гидроцефалия встречается редко.

При **патологии *tuna mega cisterna magna*** наблюдается увеличение размера большой затылочной цистерны. При этом цистерна свободно сообщается с IV желудочком и со смежными отделами субарахноидального пространства. Увеличенная цистерна доходит до прямого синуса сверху и до уровня C_I—C_{II} снизу [19].

Отличительные признаки **кисты кармана Блейка**: тенторикулярная гидроцефалия, инфра- или ретроцеребеллярная локализация кисты, сравнительно хорошо развитый червь мозжечка, кистозное расширение IV желудочка без сообщения его с большой затылочной цистерной. В эмбриогенезе карман Блейка представляет собой переходный пальцеобразный выступ заднего мембранного пространства крыши IV желудочка. Изначально это закрытая полость с

эпендимальной выстилкой. Ее связь с субарахноидальным пространством формируется начиная с 7-й или 8-й недели и до 4-го месяца беременности. Именно в кармане Блейка образуется отверстие Мажанди. Отсутствие регрессии кармана Блейка — явление вторичное по отношению к атрезии отверстия Мажанди. Патология сопровождается увеличением IV желудочка и супратенториальной части желудочковой системы. Расширение желудочковой системы происходит вплоть до открытия отверстий Люшки, которые появляются в конце 4-го месяца беременности [16].

Приводим наблюдение поздней клинической манифестации АДУ, которая стала причиной развития сирингомиелии. Нам не встретилось описаний подобных случаев в отечественной литературе.

Клиническое наблюдение

Больная Ч., 29 лет, госпитализирована в январе 2017 г. в Клинику нервных болезней Первого московского медицинского университета им. И.М. Сеченова. При поступлении предъявляла жалобы на боль в затылочной области, слабость в левой руке и ноге, онемение левой половины лица, шеи, левой руки и половины тела до паховой складки, осиплость голоса, нарушение координации движений.

Боль давящего характера в затылочной области периодически начала беспокоить с 2013 г., через год появилась острая простреливающая боль в затылочной области при кашле, тогда же отметила шаткость при ходьбе.

В 2015 г. при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, шейного и верхнегрудного отделов позвоночника выявлена АДУ, сирингомиелическая киста на шейно-грудном уровне. Наблюдалась у невролога по месту жительства, с нейрохирургом не консультировалась.

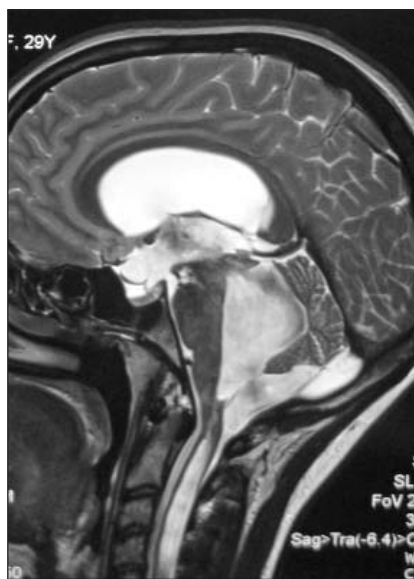


Рис. 2. Предоперационная МРТ (режим T2, сагиттальный срез). Различия интенсивности МР-сигнала от желудочкового ликвора в боковом и III желудочках, а также в кистозно-расширенном IV желудочке и кисте задней черепной ямки связаны с турбулентным движением ликвора

идальная киста задней черепной ямки, сообщавшаяся с кистозно-расширенным IV желудочком (рис. 2). Киста занимала всю цистерну червя мозжечка и спускалась вниз в большую затылочную цистерну. Нижний полюс кисты тампонирует большое затылочное отверстие. В спинном мозге визуализирована сирингомиелическая киста, распространявшаяся с уровня краниовертебрального перехода до Т₁₁.

Лабораторная диагностика: клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма без грубых отклонений от нормы; тесты на ВИЧ, сифилис, гепатит В и С отрицательные.

Рентгенограмма органов грудной клетки и электрокардиограмма без патологий. Глазное дно в норме.

1 февраля 2017 г. выполнена операция — декомпрессия краниовертебрального перехода, иссечение нижних отделов кисты, расположенных в проекции большого затылочного отверстия, восстановление проходимости отверстия Мажанди, пластика большой затылочной цистерны.

Описание операции: в положении больной «park-bench» на левом боку под эндотрахеальным наркозом из срединного субокципитального доступа была произведена ламинэктомия С₁, резекция нижних отделов чешуи затылочной кости вплоть до нижней границы полушарий мозжечка. Иссечена атланто-окципитальная мембрана. Твердая мозговая оболочка (ТМО) краниовертебрального перехода вскрыта овальным

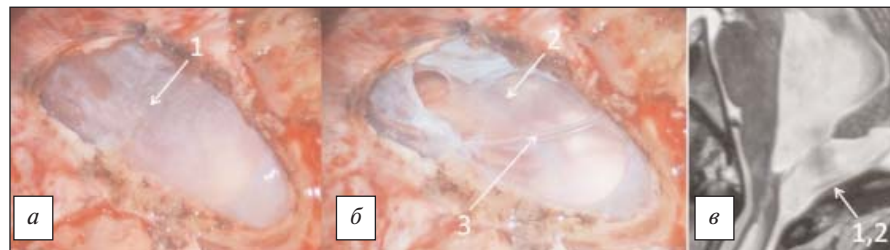


Рис. 3. Вид операционной раны после вскрытия твердой мозговой оболочки (интраоперационное микрофото, а); вид раны после иссечения наружного уплотненного листка сосудистой оболочки (интраоперационное микрофото, б); фрагмент предоперационной МРТ (в). 1 — уплотненный листок сосудистой оболочки; 2 — внутренняя прозрачная тонкая мембрана; 3 — уровень ликвора в кисте в проекции большой цистерны. Операция проводится в положении на левом боку с приподнятым головным концом стола, что объясняет асимметричное положение уровня жидкости.

В связи с разобщением кисты и ликвороносного пространства позвоночного канала ликвор не уходит в заднее ликвороносное пространство спинного мозга

разрезом от верхнего края C_{II} до нижней границы полушарий мозжечка с формированием окна в ТМО размером 1,5×4,0 см. В дефект ТМО выступала замутненная (белесоватая) уплотненная арахноидальная оболочка (рис. 3). После ее иссечения обнажилась лежащая под ней прозрачная тонкая оболочка (задняя стенка кисты; см. рис. 3). Ликвор из большой цистерны в ликвороносные пространства позвоночного канала эвакуировался медленно из-за наличия поперечной перегородки между задним ликвороносным пространством спинного мозга и цистерной. После иссечения оболочки, закрывавшей подход к IV желудочку, осуществлен доступ к отверстию Мажанди. При ревизии обнаружено, что выход из IV желудочка закрыт прозрачной перфорированной мембраной (рис. 4), которая была иссечена. Восстановлена нормальная проходимость отверстия Мажанди. Полость IV желудочка хорошо просматривалась через операционный микроскоп (рис. 5). Арахноидальная перегородка, затруднявшая вход в заднее ликвороносное пространство спинного мозга, иссечена. С целью создания свободного пространства для формирования большой затылочной цистерны произведена пластика ТМО затылочно-шейной дуральной воронки фрагментом широкой фасции бедра. Трансплантат фиксирован непрерывным швом. Послойное ушивание операционной раны, йод, асептическая повязка.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Экстубирована в операционной. Нарастания неврологической симптоматики не отмечалось.

В первые сутки после операции выполнена контрольная МРТ (рис. 6, а), по данным которой восстановлена ликворциркуляция на уровне краниовертебрального перехода. Перемычка в проекции отверстия Мажанди четко не визуализировалась. Большая затылочная цистерна свободно сообщалась с задним ликвороносным пространством спинного мозга. Отмечалось уменьшение диаметра сирингомиелической кисты.

После операции в течение 2 нед отмечены нарастание силы в левых конечностях, регресс чувствительных расстройств, осиплости голоса и нарушений глотания. На момент выписки у пациентки имелись незначительный парез в левой руке, выявляемый в пробе Барре, мозжечковые расстройства. Остаточные явления бульбарного синдрома были представлены только гемиатрофией языка.

Рана зажила первичным натяжением. На 15-е сутки после операции выполнена повторная МРТ (рис. 6, б), при которой отмечено значительное уменьшение диаметра сирингомиелической кисты, она стала целевидной. Большая цистерна свободно сообщается с задним ликвороносным пространством спинного мозга.

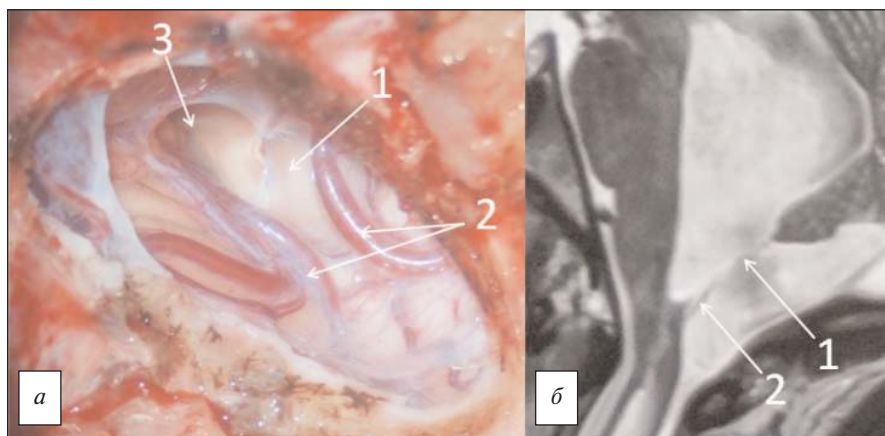


Рис. 4. Вид операционной раны после доступа к отверстию Мажанди (интраоперационное микрофото, а); фрагмент предоперационной МРТ (б). 1 — листок прозрачной мембраны, закрывающий выход из отверстия Мажанди; 2 — петли задних мозжечковых артерий; 3 — отверстие в мембране, через которое ликвор выходил из полости IV желудочка в полость кисты

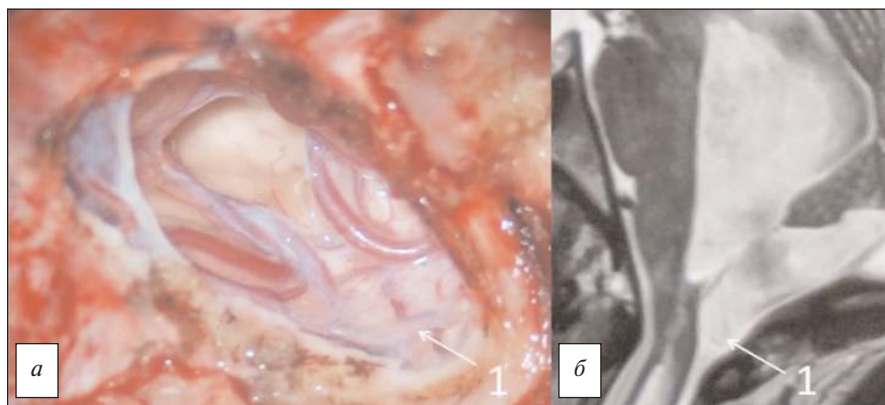


Рис. 5. Вид операционной раны после иссечения мембраны, закрывавшей отверстие Мажанди (интраоперационное микрофото, а); фрагмент предоперационной МРТ (б). 1 — листок прозрачной мембраны, закрывающий выход из большой цистерны в заднее ликвороносное пространство спинного мозга

Обсуждение. Все варианты патологических изменений, входящих в «комплекс Денди–Уокера», крайне редко являются причиной развития сирингомиелии. В литературе описано только четыре случая АДУ, при которой была обнаружена сирингомиелия у взрослых [20, 21]. Два из этих наблюдений появились до внедрения МРТ в клиническую практику, поэтому их трудно анализировать. Еще два пациента перенесли шунтирующие операции на кисте задней черепной ямки в детском возрасте. Сирингомиелия у них развилась позднее. Авторы публикаций связывают развитие сирингомиелии с дисфункцией шунта. С. J. Hammond и соавт. [21] сообщили о положительном результате лечения (в виде уменьшения сирингомиелической кисты и регресса неврологической симптоматики) после ревизии и переустановки кистоперитонеального шунта. Во втором наблюдении М. Erdal и соавт. [20] также выполнили переустановку шунта, которая, однако, не улучшила состояние пациентки. После этого было проведено сирингоперитонеальное шунтирование с положительным эффектом. Отсутствие результата от ревизии шунта авторы связывают с фиксацией каудальной части кисты в области краниовертебрального пере-

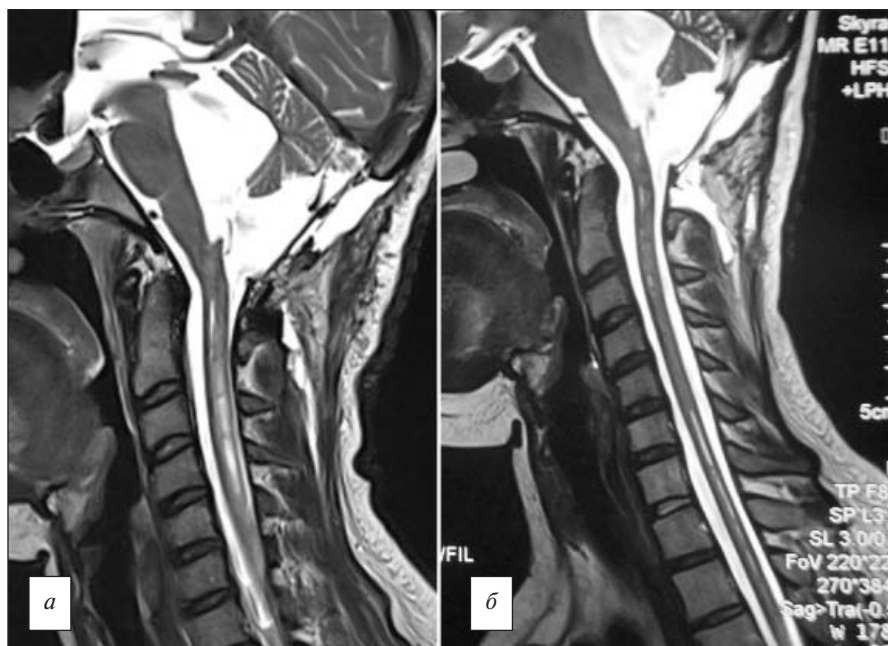


Рис. 6. Послеоперационная МРТ области краниовертебрального перехода (режим T2, сагиттальный срез). Исследование через 1 сут (**а**) и на 15-е сутки (**б**) после вмешательства. Различия интенсивности МР-сигнала от желудочкового ликвора в боковом и III желудочках, а также в кистозно-расширенном IV желудочке и кисте задней черепной ямки, связанные с турбулентным движением ликвора, значительно уменьшились. Диаметр синингомиелической полости также уменьшился уже через 1 сут и стал щелевидным через 15 сут

хода арахноидальными спайками. В связи с неэффективностью кистоперитонеального шунта было выполнено синингомиелическое шунтирование.

Развитие синингомиелии при варианте АДУ у взрослых связано, по нашему мнению, с внедрением каудальной части кисты задней черепной ямки в большое затылочное отверстие. Это приводит к нарушению ликвороциркуляции на уровне краниовертебрального перехода и возникновению центрально-канальной несообщающейся синингомиелии. Механизм развития синингомиелии в подобной ситуации аналогичен таковому у взрослых с аномалией Киари I типа [22].

Существует еще один возможный механизм образования синингомиелической кисты при истинной АДУ. При нарушении оттока ЦСЖ из IV желудочка в субарахноидальное пространство ЦСЖ под высоким давлением проникает в центральный канал спинного мозга, в результате чего развивается центроканальная сообщающаяся синингомиелия. Данный механизм возникновения синингомиелии тот же, что и при аномалии Киари II типа. Этот механизм нехарактерен для взрослых, так как нарушение тока ЦСЖ из IV желудочка в субарахноидальное пространство сопровождается окклюзионной гидроцефалией, и клинические проявления потребуют коррекции уже в раннем детском возрасте [20, 21].

В нашем наблюдении у пациентки выявлен блок субарахноидального пространства на уровне краниовертебрального перехода. Причиной блока явилось опущение нижнего полюса кисты, исходящей из IV желудочка, в большую цистерну. Выход ЦСЖ из IV желудочка через отверстие Мажанди в большую цистерну был сохранен за счет перфорации мембраны, закрывавшей это отверстие. Отверстие в мембране имело достаточный размер для эвакуации ЦСЖ из желудочковой системы. Но полость, в которую попала ЦСЖ из отверстия Мажанди, была изолирована от спинальных ликвороносных пространств и, судя по картине распространения ЦСЖ по данным предоперационной МРТ, плохо сообщалась с остальными ликвороносными пространствами головного мозга. Вероятно, еще в процессе внутриутробного развития у больной компенсаторно расширились отверстия Люшки, и через них ЦСЖ свободно выходила в систему базальных цистерн головного мозга. Поэтому гидроцефалия не возникла. МРТ-картина и интраоперационные

данные показывают, что в этом случае имел место вариант АДУ без гидроцефалии, осложненный развитием синингомиелии и клинической манифестацией патологии уже во взрослом возрасте.

В связи с крайней редкостью развития синингомиелии у взрослых с вариантом АДУ оптимальный метод лечения этой патологии не определен. Мы полагаем, что образование синингомиелической кисты у таких пациентов связано с нарушением нормальной ликвороциркуляции между большой цистерной и субарахноидальными пространствами спинного мозга вследствие каудальной дислокации кисты, формирующейся в IV желудочке. Это классический механизм развития несообщающейся центральноканальной синингомиелии по Milhorat. Он очень близок к формированию синингомиелии при изолированной арахноидальной кисте большого затылочного отверстия или аномалии Киари I типа. Только в приведенном нами наблюдении функцию опустившихся миндалин взял на себя нижний полюс кисты, исходящей из IV желудочка. Поэтому мы считаем декомпрессию краниовертебрального перехода с резекцией каудальной части кисты, дислоцированной в большое затылочное отверстие, и восстановление свободного сообщения большой цистерны с ликвороносными пространствами спинного мозга, дополненное duroplasty, оптимальным методом лечения таких больных.

1. Tutus S, Ozyurt S, Yilmaz E, et al. Evaluation and prevalence of major central nervous system malformations: a retrospective study. *North Clin Istanb.* 2014 Dec 8;1(2):78-83. doi: 10.14744/nci.2014.84803. eCollection 2014.
2. Agrawal S, Dave M, Mahur H, et al. Dandy Walker Syndrome: A Rare Presentation in Adult. *J Assoc Physicians India.* 2016 Oct; 64(10):112.
3. Alaywan M, Chahine NA, Hage P, Nachanakian AK. Dandy–Walker malformation: Surgical treatment of 17 cases. *Pan arab journal of neurosurgery.* 2008;12:25-30.
4. Cardoso J, Lange MC, Lorenzoni PJ, Scola RH, Werneck LC. Dandy–Walker syndrome in adult mimicking myasthenia gravis. *Arq Neuropsiquiatr* 2007 Mar;65(1): 173-5.
5. Hamid HA. Dandy–Walker Malformation. *Egypt. J Hum Genet.* 2007 nov; 8(2):115-120.
6. Singh RK, Shahi M, Mhaske AN. Dandy Walker Syndrome in 5th Decade of Life Case Report. *Journal of Dental and Medical Sciences.* 2013 nov-dec; 11(1):05-08.
7. Dandy WE, Blackfan KD. Internal hydrocephalus. An experimental, clinical and pathological study. *Am J Dis Child.* 1914;8:406-482.
8. Taggart TK, Walker AE. Congenital atresia of the foramina of Luschka and Magendie. *Arch Neurol Psychiatry.* 1942;48:583-612.
9. Benda CE. The Dandy–Walker syndrome or the so-called atresia of the foramen of Magendie. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1954 Jan;13(1):14-29.
10. Romero R, Pihu G, Jeanty P, Ghidini A, Hobbins JC. Prenatal diagnosis of congenital anomalies. Publishing Division of Prentice Hall, 2002. 79 P.
11. Hart MN, Malamud N, Ellis WG. The Dandy–Walker syndrome. A clinico-pathological study based on 28 cases. *Neurology.* 1972 Aug;22(8):771-80.
12. Hirsch JF, Pierre-Kahn A, Renier D, et al. The Dandy–Walker malformation. A review of 40 cases. *J Neurosurg.* 1984 Sep;61(3):515-22.
13. Gardner WJ. Hydrodynamic factors in Dandy–Walker and Arnold–Chiari malformations. *Childs Brain.* 1977;3(4):200-12.
14. Gardner WJ, Abdullah AF, McCormack LJ. The varying expression of the embryonal atresia of fourth ventricle in adult. Arnold–Chiari malformation, Dandy–Walker syndrome, «arachnoid cyst» of cerebellum, and syringomyelia. *J Neurosurg.* 1957 Nov;14(6):591-605.
15. Sasaki-Adams D, Elbabaa SK, Jewells V, et al. The Dandy–Walker variant: a case series of 24 pediatric patients and evaluation of associated anomalies, incidence of hydrocephalus, and developmental outcomes. *J Neurosurg Pediatr.* 2008 Sep;2(3):194-9. doi: 10.3171/PED/2008/2/9/194.
16. Barkovich AJ, Kjos BO, Norman D, Edwards MS. Revised classification of posterior fossa cysts and cystlike malformations based on the results of multiplanar MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1989 Dec;153(6):1289-300.
17. Tortori-Donati P, Fondelli MP, Rossi A. Cystic malformations of the posterior cranial fossa originating from a defect of the posterior membranous area. Mega cisterna magna and persisting Blake's pouch: two separate entities. *Childs Nerv Syst.* 1996 Jun;12(6):303-8.
18. Azab WA, Shohoud SA, Elmansoury TM, et al. Blake's pouch cyst. *Surg Neurol Int.* 2014 Jul 24;5:112. doi: 10.4103/2152-7806.137533. eCollection 2014.
19. Bano S, Chaudhary V, Yadav S. Congenital Malformation of the Brain. *Neuroimaging – Clinical Applications*, 2012. <http://www.intechopen.com/books/neuroimaging-clinical-applications/congenital-malformations-of-the-brain>
20. Erdal M, Plikcioglu AC, Bikmaz K, Cosar M. Dandy–Walker Complex and Syringomyelia in an Adult: Case Report and Discussion. *Neurosurgery.* 2003 Jun;52(6):1504-5.
21. Hammond CJ, Chitnavis B, Penny CC, Strong AJ. Dandy–Walker Complex and Syringomyelia in an Adult: Case Report and Discussion. *Neurosurgery.* 2002 Jan;50(1):191-4.
22. Milhorat TH. Classification of syringomyelia. *Neurosurg. Focus.* 2000;8(3):1-6.

Поступила 17.07.2017

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.

Кулеш А.А., Шестаков В.В.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России,
Пермь, Россия
614990, Пермский край, Пермь, ул. Петropавловская, 26

Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика

Рассмотрены понятие «недементные сосудистые когнитивные нарушения» (КН), их эпидемиология, маркеры риска и патологическая основа. Подробно описаны нейропсихологическая характеристика КН, актуальные диагностические критерии, клинические и нейровизуализационные методы диагностики. Показано, что, помимо инсульта, важную роль в развитии умеренных сосудистых КН играет церебральная болезнь мелких сосудов, которая охарактеризована в статье с современных позиций. Обсуждены течение, прогноз сосудистых познавательных нарушений и определяющие их факторы. Представлены подходы к лечению заболевания, в том числе терапия ницерголином, а также профилактические мероприятия с акцентом на физическую активность.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения; инсульт; болезнь мелких сосудов; ницерголин.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Кулеш АА, Шестаков ВВ. Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):68–75.

Vascular cognitive impairment, no dementia: diagnosis, prognosis, treatment, and prevention

Kulesh A.A., Shestakov V.V.

*Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia
26, Petropavlovskaya St., Perm, Perm Territory 614990*

The paper considers the concept of vascular cognitive impairment (CI), no dementia, their epidemiology, risk markers and pathological basis. It describes in detail the neuropsychological characteristics of CI, relevant diagnostic criteria, and clinical and neuroimaging diagnostic techniques. In addition to stroke, cerebral small vessel disease, which is characterized in the article in a modern light, is shown to play an important role in the development of moderate vascular CI. The course, prognosis of vascular cognitive impairment, and their determinants are discussed. Approaches to the treatment of the disease, including nicergoline therapy, and preventive measures with emphasis on physical activity are presented.

Keywords: vascular cognitive impairment; stroke; small vessel disease; nicergoline.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kulesh AA, Shestakov VV. Vascular cognitive impairment, no dementia: diagnosis, prognosis, treatment, and prevention. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(3):68–75.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-68-75>

По определению Н.Н. Яхно, под когнитивными нарушениями (КН) понимают субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным индивидуальным и/или средним возрастным и образовательным уровнем вследствие органической патологии головного мозга и нарушения его функций различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности [1]. За последние полвека понимание роли цереброваскулярной патологии в развитии КН значительно эволюционировало. Если изначально причиной сосудистой деменции считалась церебральная гипоперфузия, возникающая вследствие атеросклероза, то в дальнейшем было показано, что отдельные инфаркты мозга также могут влиять на когнитивный статус. В 1960 г. С. Fisher [2] установил, что «цереброваскулярная деменция является следствием больших и малых инсультов», что послужило основой для изучения инсульта как причины познавательного снижения.

По мере развития концепции мультиинфарктной деменции, описания роли стратегических очагов и патологии

белого вещества головного мозга акцент сместился на идентификацию лиц с умеренными КН (УКН), у которых терапевтические мероприятия максимально эффективны [3]. У пациентов 65–84 лет недементные КН встречаются чаще, чем сосудистая деменция, и эта категория больных рассматривается в качестве целевой для профилактики [4].

Терминология. В настоящее время под УКН понимают синдром, характеризующийся моно- или полифункциональными расстройствами когнитивных функций, которые значимо выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывают нарушений адаптации в повседневной жизни, хотя могут приводить к трудностям в сложных и непривычных для пациента ситуациях [5]. Цереброваскулярная болезнь является одной из причин мультифункциональных УКН, поэтому для этого состояния предложен термин «умеренные сосудистые когнитивные нарушения» (УСКН) [6], а УКН следует относить к додементной стадии болезни Альцгеймера [7]. Хотя в реальной клинической практике диагноз «умеренные когнитивные нарушения» используется более широко — как для не определенных, так

Таблица 1. Основные маркеры риска развития УСКН

Основные маркеры риска
Демографические: пожилой и старческий возраст
Факторы, связанные с образом жизни: низкий уровень образования низкий уровень интеллектуальной активности диета гиподинамия избыточная масса тела курение недостаток поддержки и социальных связей
Депрессия
Физиологические факторы: повышение АД гипергликемия, инсулинорезистентность, метаболический синдром и СД дислипидемия
Сопутствующие сосудистые заболевания: инсульт ИБС хроническая болезнь почек фибрилляция предсердий болезнь периферических артерий ХСН
Примечание. АД — артериальное давление; СД — сахарный диабет; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

и для установленных заболеваний головного мозга с клинической картиной КН, не достигающих выраженности деменции [5].

Сосудистые КН (СКН) охватывают все познавательные расстройства, связанные с цереброваскулярной болезнью, — от УКН до деменции [8]. Этот синдром характеризуется наличием инсульта или безынсультного, в том числе субклинического, сосудистого поражения мозга в сочетании с КН и вовлечением по крайней мере одного когнитивного домена [9]. Первоначальное понимание УКН как состояния, ключевым элементом которого является мнестическая дисфункция, изменилось. В настоящее время, помимо амнестического варианта, выделяют также «амнестический плюс», «неамнестический монодоменный» и «неамнестический мультидоменный» подтипы или, в соответствии с отечественной классификацией, — полифункциональный (с нарушением памяти и без него) и монофункциональный (амнестический и неамнестический) варианты. УСКН соответствуют II стадии дисциркуляторной энцефалопатии — концепции, принятой в отечественной неврологии [5, 10].

Особым вариантом сосудистых КН являются постинсультные КН (ПИКН). Все диагностические критерии ПИКН основываются на трех основных принципах: наличие КН по данным нейропсихологического тестирования, перенесенный инсульт или признаки цереброваскулярной болезни, выявляемые при нейровизуализации, и взаимосвязь указанных феноменов. Трехмесячный временной промежуток между развитием инсульта и появлением ПИКН, установленный некоторыми авторами, другие исследователи считают необязательным, так как симптомы могут развиться и позднее [9].

Эпидемиология. Распространенность синдрома УКН у лиц старше 60 лет составляет от 3 до 24% [5]. Несмотря на

малое число эпидемиологических исследований, имеющиеся данные позволяют считать, что проблема УКН является чрезвычайно значимой для нашей страны. Так, в отечественном исследовании «Прометей» распространенность недементных КН у пожилых лиц, пришедших на амбулаторный прием к неврологу, составила 44% [11]. По данным лаборатории нарушения памяти, функционирующей на базе Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова, среди пациентов с УКН подавляющее большинство (68%) страдают цереброваскулярной болезнью [12]. Как показано в крупных исследованиях, частота развития ПИКН варьирует в раннем восстановительном периоде заболевания от 27 до 73% [13–15]. По нашим данным, при использовании батареи тестов ПИКН выявляются в остром периоде ишемического инсульта у 87% пациентов [16].

Маркеры риска. В отношении УСКН более корректным считается термин «маркер риска», а не «фактор риска», который подразумевает на-

личие прямого воздействия на развитие заболевания. Основные маркеры риска развития СКН представлены в табл. 1 [17].

Между многими маркерами риска УСКН существует взаимное влияние, приводящее к более повышенной вероятности развития познавательных нарушений [5].

Патологическая основа. УСКН характеризуются мультифакторным патогенезом, основные механизмы, приводящие к их развитию, перечислены в табл. 2 [18].

С помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (МРТ) были идентифицированы тракты в пределах полушарий головного мозга, в том числе интактного, поражение которых имеет стратегическое значение для развития познавательных нарушений у пациентов в остром периоде ишемического инсульта: ассоциативные (нижний фронтоокипитальный и цингулярный пучки), комиссуральные (мозолистое тело) и проекционные (передняя нога внутренней капсулы) волокна [19].

Патогенетическая концепция развития СКН в целом (M. Dichgans и D. Leys [20]) заключается в том, что возраст, сосудистые факторы риска, генетическая предрасположенность и влияние окружающей среды приводят к развитию сосудистой патологии и системных изменений (таких как сердечная недостаточность), что вызывает сосудистое повреждение головного мозга (инфаркты, патология белого вещества, кровоизлияния). Данное повреждение напрямую, а также путем индуцирования вторичной нейродегенерации связано с дисфункцией нейрональных сетей. При этом в качестве протекторного фактора выступает когнитивный резерв, а дополнительное повреждение обусловлено сопутствующей альцгеймеровской патологией. Среди патологических механизмов развития ПИКН особое значение придается также нейровоспалению, негативное воздействие кото-

Таблица 2. Патологическая основа СКН

Паренхиматозное поражение сосудистой этиологии

1. Болезнь крупных сосудов или атероземболия:
 - а) множественные инфаркты;
 - б) единичные стратегические инфаркты (медиальная височная доля и гиппокамп, орбитофронтальная и цингулярная кора, доминантная угловая извилина, двустороннее поражение затылочной доли, таламус (передний и дорсомедиальный), стриатум, головка хвостатого ядра, передняя ножка и колено внутренней капсулы, зоны смежного кровоснабжения и белое вещество, соединяющее данные зоны с другими отделами головного мозга)
2. Болезнь мелких сосудов:
 - а) множественные лакунарные инфаркты белого вещества и базальных ядер;
 - б) ишемические изменения белого вещества;
 - в) расширение периваскулярных пространств;
 - г) корковые инфаркты и микрокровоизлияния
3. Кровоизлияния:
 - а) внутричерепные;
 - б) множественные корковые и подкорковые микрокровоизлияния;
 - в) субарахноидальное
4. Гипоперфузия:
 - а) склероз гиппокампа;
 - б) ламинарный корковый склероз

Типы сосудистого поражения

1. Атеросклероз
2. Кардиальная, атеросклеротическая или системная эмболия
3. Артериолосклероз
4. Липогиалиноз
5. Амилоидная ангиопатия
6. Васкулит (инфекционный и неинфекционный)
7. Венозный коллагеноз
8. Артериовенозная фистула (дуральная или паренхиматозная)
9. Наследственные ангиопатии (CADASIL и др.)
10. Фиброзно-мышечная дисплазия, болезнь мойамойа
11. Церебральный венозный тромбоз

рого на познавательные функции, вероятно, опосредовано поражением ассоциативных трактов головного мозга [21].

Нейропсихологическая характеристика. В структуре СКН можно выделить так называемые очаговые нейропсихологические симптомы, связанные с локальным поражением мозга в результате инсульта, и КН вследствие диффузного повреждения мозга (энцефалопатия) [5]. УСКН не имеют специфического нейропсихологического профиля и могут выражаться в снижении внимания и регуляторных функций, нарушения речи, зрительно-пространственных функций и памяти различной выраженности. Причем указанные симптомы образуют комбинации, зависящие от характеристик структурного поражения мозга [22, 23]. Основными нейропсихологическими феноменами при УСКН являются регуляторные нарушения и замедление психомоторных процессов [24], тогда как память может не страдать [9]. При этом показано, что у пациентов с умеренными ПИКН может наблюдаться широкий спектр познавательных расстройств, в том числе снижение памяти [25].

По результатам нейропсихологического тестирования устанавливается один из вариантов УСКН: амнестический, амнестический с вовлечением других доменов, неамнестический монодоменный и неамнестический мультидоменный [20]. В ходе проведенного нами анализа нейропсихологического профиля у 288 пациентов в остром периоде инсульта мультифункциональные ПИКН выявлены в 87% случаев. У большинства больных наблюдалось нарушение внимания, регуляторных функций, речи и памяти. Более чем у трети пациентов отмечались мультифункциональные неам-

нестические познавательные нарушения. Монофункциональные неамнестические ПИКН встречались в 2–5,5% случаев. Изолированный мнестический дефицит наблюдался у 2% пациентов. Нейродинамические и регуляторные КН составили наибольшую долю в структуре ПИКН (36%), тогда как дисмнестические нарушения наблюдались у 12% больных. Смешанные ПИКН диагностированы у 32% больных. Нейропсихологическая структура ПИКН в значительной степени зависела от возраста пациентов [16].

Несмотря на частую встречаемость дизрегуляторных нарушений при цереброваскулярной патологии, они не считаются ее специфическим проявлением в отличие от мнестического дефицита, облигатного для болезни Альцгеймера. Когнитивный вариант дизрегуляторного синдрома, являющийся ключевой нейропсихологической манифестацией УСКН, включает нарушение инициации и подавления ответа, фокусировки внимания, трудности при определении правила и решения проблем, планировании, генерации информации и координации задач, расстройство процессов разделения и поддержания внимания, дефицит рабочей памяти, а также слабость стратегического мнестического процесса, извлечения и селекции воспоминаний [26]. Возникновение дизрегуляторного синдрома обусловлено вовлечением нейронального круга, связанного с дорсолатеральной фронтальной корой [27]. Помимо указанных нарушений, у пациентов могут наблюдаться такие феномены, как брадифрения, отвлекаемость, повышенная утомляемость, импульсивность при принятии решений, а также нарушение памяти по типу недостаточности воспроизведе-

Таблица 3. *Диагностические критерии УКН (A VASCOG Statement)*

- А. Приобретенное снижение относительно документированного или подразумеваемого предыдущего уровня более чем в одном когнитивном домене (внимание и скорость обработки информации, лобно-исполнительные функции, обучение и память, речь, зрительно-пространственные способности и восприятие, праксис-гнозис и схема тела, социальная когниция), о чем свидетельствует следующее:
- а) обеспокоенность пациента, информированного лица или врача умеренным когнитивным снижением. Указания на трудности при выполнении задач и использование компенсаторных стратегий;
 - б) признаки умеренного когнитивного дефицита при объективной оценке на основе валидированных норм когнитивных функций более чем в одном когнитивном домене (нейропсихологическое тестирование или эквивалентная клиническая оценка). Обычно результаты тестирования находятся между двумя первыми стандартными отклонениями от принятой нормы
- Б. Когнитивный дефицит недостаточен для того, чтобы нарушить независимость пациента (инструментальная повседневная активность сохранена), но для поддержания независимости могут потребоваться большие усилия, компенсаторные стратегии или приспособление

Таблица 4. *Диагностические критерии УСКН [9]***Вероятные УСКН**

1. Наличие КН и нейровизуализационных признаков цереброваскулярной болезни:
 - а) наличие четкой временной связи с сосудистым событием (например, инсульт) **или**
 - б) наличие четкой связи тяжести и структуры когнитивных нарушений с признаками диффузной подкорковой цереброваскулярной патологии (например, CADASIL)
2. Отсутствие в анамнезе постепенно прогрессирующего когнитивного дефицита до или после инсульта, который указывает на наличие несосудистого нейродегенеративного заболевания

Возможные УСКН

Наличие КН и нейровизуализационных признаков цереброваскулярной болезни, **но**:

- 1) отсутствие четкой связи (время, тяжесть, когнитивный профиль) между сосудистым заболеванием (например, скрытые инфаркты, подкорковая БМС) и началом когнитивного дефицита;
- 2) недостаточная информация для диагностики УСКН (например, клинические симптомы указывают на наличие сосудистого заболевания, но КТ или МРТ недоступны);
- 3) сложность оценки когнитивного статуса из-за тяжести афазии. Тем не менее пациенты с документированным наличием нормальных когнитивных функций (например, ежегодное исследование когнитивного статуса) до клинического события, вызвавшего афазию, могут быть классифицированы как имеющие вероятные УСКН;
- 4) наличие признаков других нейродегенеративных заболеваний в дополнение к цереброваскулярной болезни, которые могут влиять на когнитивный статус, таких как:
 - а) присутствие в анамнезе других нейродегенеративных заболеваний (например, болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция с тельцами Леви);
 - б) наличие биомаркеров болезни Альцгеймера (например, данные ПЭТ, анализ спинномозговой жидкости, амилоид) или данных генетического исследования (например, мутация PS1) **или**
 - в) наличие активного онкологического процесса, психического или метаболического заболевания, влияющего на когнитивные функции

Непостоянные УСКН

Лица с установленным диагнозом вероятных или возможных УСКН, у которых когнитивные функции восстановились

Примечание. БМС — болезнь мелких сосудов; КТ — компьютерная томография; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

ния. Следует отметить, что у 2/3 пациентов с СКН выявляется также сосудистая депрессия. Сочетание познавательных и эмоциональных расстройств характерно именно для стадии легких и умеренных нарушений, что может быть обусловлено дисфункцией лобных долей [5, 28].

С точки зрения дифференциальной диагностики наиболее важно отличать СКН от болезни Альцгеймера, ранним и основным проявлением которой является первичное нарушение памяти [29]. Как продемонстрировано в отечественных исследованиях, корректный диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия», подразумевающий наличие УСКН, в амбулаторной практике имеет место лишь в 18–19% случаев. У 72% пациентов при комплексном обследовании устанавливаются другие заболевания (первичная головная боль, периферическая вестибулопатия, первичные тревожные и депрессивные расстройства и др.), при которых КН не обнаруживаются [30, 31].

Диагностические критерии. Актуальные критерии диагностики УКН (Mild Cognitive Disorder) [18] представлены в табл. 3.

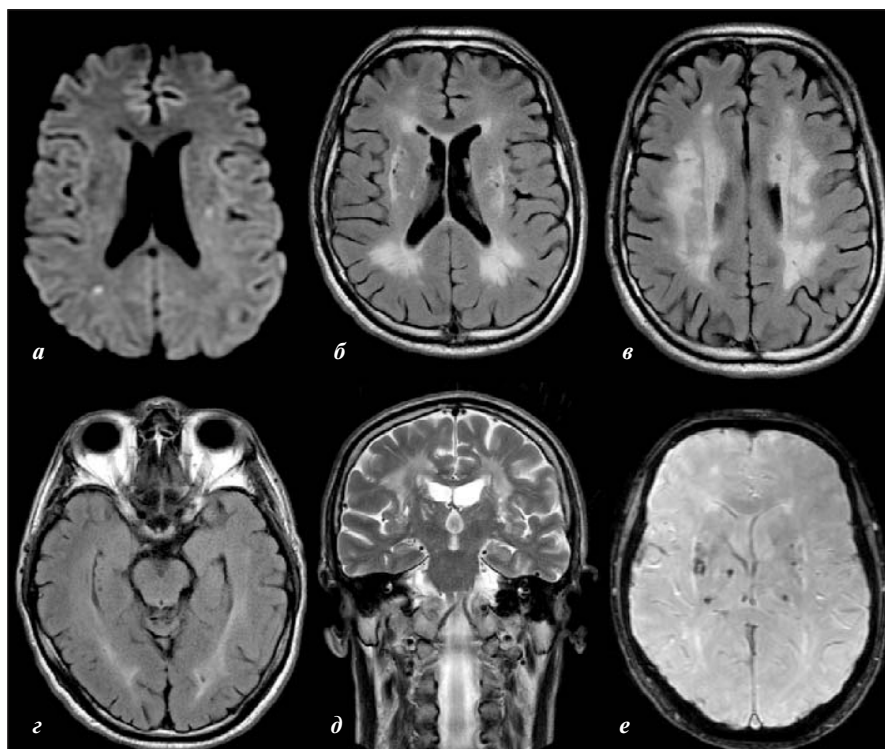
Наиболее широко применяемыми в клинических исследованиях, посвященных сосудистой деменции, являются критерии NINDS-AIREN (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) 1993 г., которые продемонстрировали высокую специфичность, но низкую чувствительность в клинико-патологических исследованиях [6]. В 2011 г. American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) в рамках новых диагностических критериев СКН впервые предложили критерии недементных СКН (табл. 4) [9].

Таким образом, ключевыми в диагностике недементных СКН являются: наличие жалоб пациента и (или) близкого родственника, УКН по данным нейропсихологическо-

го тестирования, снижение когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем, отсутствие выраженных нарушений повседневной активности и деменции, наличие клинических, анамнестических, нейровизуализационных признаков цереброваскулярного заболевания и отсутствие данных, указывающих на другие заболевания, включая болезнь Альцгеймера [5]. Критерии исключения для диагностики СКН подробно представлены в A VASCOG Statement, 2014 [18]. Согласно этим критериям, также рекомендуется подразделять СКН на ишемический (корково-подкорковый или подкорковый) и геморрагический подтипы. Особым вариантом является СКН с множественными причинами развития, которое устанавливается при наличии СКН в комбинации с сопутствующей болезнью Альцгеймера, дополнительными патологическими изменениями (например, болезнь с тельцами Леви) или депрессией [18].

Нейропсихологические методы диагностики. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) считается более чувствительным скрининговым инструментом для диагностики СКН по сравнению с краткой шкалой оценки психического статуса (КШОПС) [32] и включает оценку регуляторных функций [33]. Структура нейропсихологического тестирования пациентов с СКН закреплена в консенсусе «The National Institute of Neurological disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonized battery» (2006), батарея включает 60-, 30- и 5-минутный варианты обследования [34]. У пациентов с дисрегуляторными нарушениями в качестве скрининговой методики широко используется батарея тестов на лобную дисфункцию (БТЛД), высоко информативны методики, требующие учета времени («символы и цифры», тест связи цифр и букв, тест Струпа), а также толкование пословиц, словарные тесты, сортировочные тесты, составление рассказа по сюжетной картинке и исследование арифметических действий [12, 35].

Нейровизуализация. Верификация сосудистого поражения головного мозга по данным нейровизуализации является обязательным условием диагностики СКН. В то время как четко показано, что цереброваскулярная патология ассоциирована с деменцией, изменения, лежащие в основе УСКН, являются в определенном смысле «неуловимыми». Это связано с гетерогенностью инфарктов, возможностью их развития без инсульта и наличием у лиц без признаков КН, с сопутствующей альцгеймеровской и иной патологией, а также возможностью поражения головного мозга на микроструктурном уровне, не доступном анализу при помощи стандартных методов нейровизуализации [36]. Основ-



МРТ-признаки церебральной БМС. Пациент 57 лет, инженер, длительное время страдает гипертонической болезнью. Когнитивное снижение в течение 2 лет, был вынужден уволиться с работы ввиду появившихся трудностей. Результат MoCA при осмотре — 26 баллов (снижение латеральной вербальной беглости и трудности непосредственного воспроизведения 5 слов). При МРТ в режиме DWI выявлены острые лакунарные инфаркты обоих полушарий (а); в режиме FLAIR — обширные зоны лейкоареоза (Fazekas 3) с вовлечением наружной капсулы, но интактными передними отделами височных долей (б–г); в режиме T2 — расширение периваскулярных пространств (д); в режиме SWAN — микрокровоизлияния в области базальных ганглиев (е). Для исключения CADASIL пациент направлен на генетическое тестирование

ные макроструктурные изменения головного мозга, ассоциированные с развитием СКН, представлены в табл. 2.

Помимо очагового поражения головного мозга, ключевыми нейровизуализационными маркерами УСКН можно считать МРТ-проявления церебральной БМС — наиболее часто встречающегося патологического неврологического процесса, который играет роль в развитии инсульта, деменции и старения [37]. Именно БМС рассматривается в настоящее время в качестве ведущей причины СКН [20]. Основными проявлениями БМС по данным МРТ являются острые лакунарные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества, расширение периваскулярных пространств, микроинфаркты и церебральные микрокровоизлияния [38] (см. рисунок).

Показано, что большее число признаков БМС, выявляемых при МРТ, сопряжено с более низким когнитивным статусом у здоровых пожилых лиц [39], при этом снижение когнитивного статуса происходит параллельно с нарастанием проявлений патологии белого вещества [40]. Оптимальным для оценки изменения белого вещества режимом МРТ является FLAIR, который позволяет четко визуализировать перивентрикулярные зоны. Одной из наиболее популярных визуальных шкал для определения распространенности лейкоареоза является валидизиро-

ванная гистопатологическая шкала Fazekas. Для визуализации лакун и периваскулярных пространств больше подходят режимы T1 и T2 с обязательной оценкой коронарной проекции, а для верификации острых инфарктов — режим диффузионно-взвешенного изображения. Для определения количества и локализации церебральных микрокровоизлияний необходимо применение парамагнитных режимов МРТ (T2* или SWI) [41].

Наиболее точный метод оценки микроструктуры серого и белого вещества головного мозга — диффузионно-тензорная МРТ, основным показателем которой является фракционная анизотропия (ФА). ФА отражает интегральность (целостность) параллельно-устроенных трактов. Считается, что этот метод позволяет косвенно оценить микроструктурные изменения белого вещества, выходящие за рамки гиперинтенсивных областей [42]. Показано, что у больных с УСКН имеется снижение ФА различных зон мозга по сравнению с контролем, что соотносится с когнитивным статусом [43].

Течение и прогноз. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что когнитивные функции при УСКН могут вернуться к норме. «Обратимый» компонент УСКН может быть связан с коррекцией депрессии или проявлений сердечной недостаточности. Другой возможностью улучшения когнитивных функций являются восстановление и реабилитация после инсульта [9, 20]. Вместе с тем факторами, наиболее четко ассоциированными с прогрессированием ПИКН, являются пожилой возраст, КН до инсульта, полипрагматизация, низкое диастолическое АД и эпизоды гипотензии при поступлении [44].

По данным Y. Nakano и соавт. [45], при 5-летнем наблюдении конверсия ПИКН в постинсультную деменцию наблюдалась у 7,6% пациентов, что значительно выше частоты рецидивов инсульта (2,2%). Пациенты с конверсией отличались по возрасту, исходному результату КШОПС, индексу массы тела и выраженности гиперинтенсивности белого вещества. Как показали результаты наших исследований, когнитивная траектория в восстановительном периоде ишемического инсульта определяется профилем нейровоспаления в сочетании с микроструктурной целостностью ипсилатерального верхнего продольного пучка, а также выраженностью атеросклероза сонной артерии на стороне очага, уровнем липопротеинов высокой плотности и дилатацией желудочков в остром периоде заболевания [46].

Лечение. Несмотря на имеющиеся патофизиологические и клинические доказательства скомпрометированности холинергической системы при СКН, применение антихолинэстеразных препаратов, как и мемантина, ограничено сосудистой деменцией (АНА/ААА, 2011) [9]. При СКН также показана умеренная эффективность таких препаратов, как ницерголин, пирацетам, цитиколин, пентоксифиллин, гинкго билоба (Egb 761) [47–49].

Ницерголин¹ представляет собой полусинтетическое производное алкалоида спорыньи эрголина. Препарат зарегистрирован более чем в 50 странах и используется свыше 30 лет для лечения когнитивных, аффективных и поведенческих нарушений у пожилых пациентов. Ницерголин является мощным селективным антагонистом α_1 -адренорецепторов, который улучшает мозговой кровоток, холинергиче-

скую, надренергическую и дофаминергическую нейротрансмиссию, метаболизм кислорода и глюкозы в головном мозге, характеризуется антиоксидантным и нейропротекторным действием, а также антиагрегантной активностью [50].

При смешанных КН ницерголин путем влияния на активность протеинкиназы С препятствует отложению β -амилоида и снижению уровня фактора роста нервов, что замедляет гибель холинергических нейронов [51]. Препарат также повышает внутриклеточный уровень трансформирующего фактора роста β и глиального нейротрофического фактора, защищающих нейроны от токсического действия β -амилоида, в астроцитах [52]. По заключению Кокрановского обзора, ницерголин позитивно влияет на когнитивные функции, поведение и общее клиническое впечатление у пожилых пациентов с умеренными когнитивными и поведенческими нарушениями различного происхождения, в том числе вследствие цереброваскулярной болезни [53]. Как показано в недавнем метаанализе, препарат обладает хорошим профилем безопасности [54].

Профилактика. Концепция профилактики УСКН основывается на модификации образа жизни, контроле сосудистых факторов риска, лечении сопутствующих сосудистых заболеваний и профилактике инсульта [55, 56].

Согласно положению АНА/ААА (2011), основными мероприятиями первичной профилактики у пациентов с риском развития СКН являются: отказ от курения, регулирование потребления алкоголя, контроль массы тела и АД, коррекция нарушений углеводного обмена, гиперхолестеринемии, приверженность средиземноморской диете, включающей употребление рыбы, продуктов, богатых витамином Е, омега-3 жирными кислотами, полиненасыщенными жирами, витамином В₁₂ и фолатами. Важны также физическая активность, профилактика и лечение ИБС, хронической болезни почек, фибрилляции предсердий и ХСН. У пациентов с инсультом снижение АД является эффективной мерой профилактики постинсультной деменции. Снижение АД в среднем возрасте способствует профилактике деменции в поздние годы, тогда как целесообразность данного мероприятия у пациентов старше 80 лет для профилактики деменции не доказана [9]. Известно, что у больных, перенесших инсульт и имеющих КН, постепенное снижение АД существенно улучшает когнитивные функции. Однако у пациентов со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий АД следует снижать с осторожностью из-за риска ишемических осложнений и ухудшения когнитивных функций [5].

Особого внимания заслуживает физическая активность как мера профилактики УСКН. Известно, что двигательная активность индуцирует синаптогенез, нейрогенез, улучшает так называемое сосудистое здоровье и здоровье мозга, что способствует уменьшению риска развития КН. Положительное влияние физической активности на когнитивные функции у больных как с факторами риска болезни Альцгеймера, так и без них показано в нескольких рандомизированных исследованиях и не подтверждено в других, что оставляет вопрос об эффективности данной стратегии открытым [57]. Кроме того, результаты данных исследований не могут быть полностью экстраполированы на пациентов с УСКН.

¹Сермион® (ООО «Пфайзер»).

Тем не менее положительный эффект многокомпонентного воздействия (диета, физические упражнения, когнитивный тренинг и мониторинг сосудистого риска) в отношении профилактики КН у лиц 60–77 лет с сердечно-сосудистыми факторами риска и небольшим снижением когнитивных функций доказан в исследовании FINGER [58]. Позитивное влияние программ физической активности,

особенно включающих аэробные упражнения, наблюдается у пациентов с альцгеймеровской и неальцгеймеровской деменцией, что подтвердил недавний метаанализ 18 исследований [59]. Таким образом, целесообразность интеграции физической активности в программы профилактики и коррекции УСКН не вызывает сомнения, но требует укрепления доказательной базы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Demensii. Rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia. A guide for physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 272 p.]
2. Fisher C. Dementia in cerebrovascular disease. New York: Grune and Stratton; 1968. P. 232–41.
3. Захаров ВВ. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2):16–21. [Zakharov VV. Evolution of cognitive deficit: mild and moderate cognitive impairments. *Nevrologiya, neiro-psikhiiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):16–21. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2012-376
4. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology*. 2000 Jan 25;54(2):447–51.
5. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Группа Ремедиум; 2014. 187 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive impairments]. Moscow: Gruppya Remedium; 2014. 187 p.]
6. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993 Feb; 43(2):250–60.
7. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar; 56(3):303–8.
8. Дамулин ИВ. Когнитивные расстройства сосудистого генеза: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты. Нервные болезни. 2012;4(4):14–20. [Damulin IV. Cognitive impairment of vascular origin: pathogenetic, clinical and therapeutic aspects. *Nervnye bolezni*. 2012;4(4):14–20. (In Russ.)].
9. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association / american stroke association. *Stroke*. 2011 Sep; 42(9):2672–713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
10. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004 Sep; 256(3):183–94.
11. Захаров ВВ. Всероссийская программа изучения эпидемиологии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврологический журнал. 2006;11(2):27–32. [Zakharov VV. All-Russian program of study of cognitive disorders epidemiology in the elderly («Prometheus»). *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(2):27–32. (In Russ.)].
12. 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.]
13. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(5–6):275–83. Epub 2006 Feb 10.
14. Tu QY, Yang X, Ding BR, et al. Epidemiological investigation of vascular cognitive impairment post ischemic stroke. *Chinese Journal of Gerontology*. 2011;31:3576–9.
15. Jacquin A, Binquet C, Rouaud O, et al. Post-stroke cognitive impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke. *J Alzheimers Dis*. 2014;40(4):1029–38. doi: 10.3233/JAD-131580.
16. Кулеш АА, Шестаков ВВ. Постинсультные когнитивные нарушения и возможности терапии препаратом целлекс. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;5(5):38–42. [Kulesh AA, Shestakov VV. Post-stroke cognitive impairment and the possibility of therapy with drug cellex. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016; (5):38–42. (In Russ.)].
17. Gorelick PB, Nyenhuis D. Understanding and treating vascular cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Apr;19 (2 Dementia):425–37. doi: 10.1212/01.CON.0000429174.29601.de.
18. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014 Jul-Sep;28(3):206–18. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034.
19. Кулеш АА. Клинико-патогенетическая характеристика и прогнозирование исхода когнитивных нарушений при ишемическом инсульте в контексте взаимодействия процессов нейровоспаления, нейродегенерации, нейропротекции, макро- и микроструктурных церебральных факторов. Дисс. докт. мед. наук. Пермь; 2017. [Kulesh AA. Clinical and pathogenetic characteristics and prediction of outcome of cognitive impairment in ischemic stroke in the context of interaction of the processes of neuroinflammation, neurodegeneration, neuroprotection, macro- and microstructural cerebral factors. Diss. doct. med. sci. Perm'; 2017.]
20. Dichgans M, Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):573–591. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426.
21. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ, Некрасова ИВ, Куклина ЕМ. Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. Вестник Российской академии медицинских наук. 2016;71(4):304–12. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV, Nekrasova IV, Kuklina EM. Neuroinflammatory, neurodegenerative and structural cerebral markers of the main clinical variants of post-stroke cognitive impairment in the acute period of ischemic stroke. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2016;71(4):304–12. (In Russ.)].
22. Rodriguez Garcia PL, Rodriguez Garcia D. Diagnosis of vascular cognitive impairment and its main categories. *Neurologia*. 2015 May;30(4):223–39. doi: 10.1016/j.nrl.2011.12.014. Epub 2012 Jun 26.
23. Вахнина НВ, Никитина ЛЮ, Парфенов ВА, Яхно НН. Постинсультные когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;22:16–21. [Vakhnina NV, Nikitina LYu, Parfenov VA, Yakhno NN. Post-stroke cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;22:16–21. (In Russ.)].
24. Looi LC, Sachdev P. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology*. 1999 Sep 11;53(4):670–8.
25. Sachdev PS, Chen X, Brodaty H, et al. The determinants and longitudinal course of post-stroke mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009 Nov;15(6):915–23. doi: 10.1017/S1355617709990579.
26. Godfrey O. The behavioral and cognitive neurology of stroke. 2nd ed. Cambridge University Press; 2013. 442 p.
27. Stuss DT, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychol Res*. 2000;63(3–4):289–98.
28. Парфенов ВА. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4:84–8. [Parfenov VA. Poststroke depression: prevalence, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(4):84–8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-42
29. Парфенов ВА. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера. Медицинский совет. 2015;5(5):28–33. [Parfenov VA. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease.

- Meditsinskii sovet.* 2015;(5):28–33. (In Russ.).
30. Неверовский ДВ, Случевская СФ, Парфенов ВА. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(2):38–42. [Neverovskii DV, Sluchevskaya SF, Parfenov VA. Differential diagnosis of dyscirculatory encephalopathy in outpatient practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013;5(2):38–42. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2013-2411
31. Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):37–42. [Parfenov VA, Neverovsky DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;(1):37–42. (In Russ.).] doi: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-37-42
32. Toggia JK, Fitzgerald A, O'Dell MW, et al. The Mini-Mental State Examination and Montreal Cognitive Assessment in persons with mild subacute stroke: relationship to functional outcome. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011 May;92(5):792–8. doi: 10.1016/j.apmr.2010.12.034.
33. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr;53(4):695–9.
34. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke.* 2006 Sep;37(9):2220–41. Epub 2006 Aug 17.
35. Лурья АР. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. Москва: Издательство МГУ; 1969. 504 с. [Luriiya AR. *Vysshie korkovye funktsii cheloveka i ikh narusheniya pri lokal'nykh porazheniyakh mozga* [Higher cortical functions in man and their disturbances in local brain lesions]. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 1969. 504 p.]
36. Jellinger KA. Morphologic diagnosis of «vascular dementia»: a critical update. *J Neurol Sci.* 2008 Jul 15;270(1–2):1–12. doi: 10.1016/j.jns.2008.03.006. Epub 2008 May 2.
37. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010 Jul;9(7):689–701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
38. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013 May;12(5):483–97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
39. Staals J, Booth T, Morris Z, et al. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people. *Neurobiol Aging.* 2015 Oct;36(10):2806–11. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.024. Epub 2015 Jun 26.
40. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010 Jul 26;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666..
41. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013 Aug;12(8):822–38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
42. de Lange AG, Brathen AC, Grydeland H, et al. White matter integrity as a marker for cognitive plasticity in aging. *Neurobiol Aging.* 2016 Nov;47:74–82. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.07.007. Epub 2016 Jul 15.
43. Zhou Y, Qun Xu, Qin KD, et al. A primary study of diffusion tensor imaging – based histogram analysis in vascular cognitive impairment with no dementia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011 Feb;113(2):92–7. doi: 10.1016/j.clineuro.2010.09.007. Epub 2010 Oct 13.
44. Barba R, Martinez-Espinoza S, Rodriguez-Garcia E, et al. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke.* 2000 Jul;31(7):1494–501.
45. Nakano Y, Deguchi K, Yamashita T, et al. High Incidence of Dementia Conversion than Stroke Recurrence in Poststroke Patients of Late Elder Society. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 Jul;24(7):1621–8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.037. Epub 2015 Apr 22.
46. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Куклина ЕМ, Шестаков ВВ. Когнитивная траектория пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта: роль нейровоспаления и структурных церебральных факторов. Казанский медицинский журнал. 2017;(4):513–8. [Kulesh AA, Drobakha BE, Kuklina EM, Shestakov BB. The cognitive trajectory of patients in rehabilitation period of ischemic stroke: the role of neuroinflammation and cerebral structural factors. *Kazanskii meditsinskii zhurnal.* 2017;(4):513–8. (In Russ.).]
47. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin L. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol.* 2002 Nov;1(7):426–36.
48. Парфенов ВА, Соловьева ЭЮ, Антоненко ЛМ и др. Лечение комбинированных когнитивных и эмоциональных нарушений 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
49. Парфенов ВА. Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания, применение пентоксифиллина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):4–9. [Parfenov VA. Diagnosis and treatment of chronic cerebrovascular disease, use of pentoxifylline. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(3):4–9. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-4-9
50. Saletu B, Garg A, Shoen A. Safety of Nicergoline as an Agent for Management of Cognitive Function Disorders. *Biomed Res Int.* 2014;2014:610103. doi: 10.1155/2014/610103. Epub 2014 Aug 28.
51. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig.* 2008;28(9):533–52.
52. Caraci F, Chisari M, Frasca G, et al. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against β -amyloid toxicity. *Brain Res.* 2005 Jun 14;1047(1):30–7.
53. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD003159.
54. Fioravanti M, Nakashima M, Xu J, et al. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open.* 2014 Jul 30;4(7):e005090. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005090.
55. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные расстройства и их лечение при артериальной гипертензии. Нервные болезни. 2015;(1):16–22. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders and their treatment with arterial hypertension. *Nervnye bolezni.* 2015;(1):16–22. (In Russ.).]
56. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика ишемического инсульта и когнитивных нарушений. Медицинский совет. 2016;(11):18–24. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of ischemic stroke and cognitive impairment. *Meditsinskii sovet.* 2016;(11):18–24. (In Russ.).]
57. Andrieu S, Coley N, Lovestone S, et al. Prevention of sporadic Alzheimer's disease: lessons learned from clinical trials and future directions. *Lancet Neurol.* 2015 Sep;14(9):926–44. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00153-2. Epub 2015 Jul 23.
58. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Jun 6;385(9984):2255–63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12.
59. Groot C, Hooghiemstra AM, Rajmakers PG, et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A metaanalysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev.* 2016 Jan;25:13–23. doi: 10.1016/j.arr.2015.11.005. Epub 2015 Nov 28.

Поступила 20.08.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование поддержано ООО «Пфайзер». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Антоненко Л.М.

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

Диагностика, лечение и реабилитация пациентов с головокружением и когнитивными нарушениями

Жалобы на головокружение и нарушение устойчивости часто служат причиной обращения к неврологу на амбулаторном приеме, а нередко могут быть основанием для экстренной госпитализации.

Сложность диагностики причин головокружения и неустойчивости обусловлена многообразием заболеваний, проявляющихся этими симптомами. Перечень этиологических факторов включает поражение периферических и центральных отделов вестибулярной системы, а также заболевания, не относящиеся к патологии нервной системы. В ряде случаев головокружение и неустойчивость сочетаются с нарушением когнитивных функций. Жалобы на снижение внимания, памяти, головокружение и неустойчивость часто могут быть связаны с дегенеративным и/или сосудистым поражением головного мозга, а также с патологическими изменениями настроения и тревожным расстройством.

Для диагностики этих заболеваний необходимы нейровестибулярное обследование, когнитивное тестирование, а также оценка эмоционального статуса пациентов. Раннее выявление причин головокружения и нарушений памяти обеспечивает более высокие результаты лечения пациентов. Существуют различные подходы к терапии головокружения и когнитивных нарушений: медикаментозное лечение, а также нелекарственные методы коррекции (вестибулярная реабилитация и когнитивный тренинг). Хорошие результаты получены при использовании методик с биологической обратной связью. Обсуждается эффективность танакана при лечении пациентов с поражением периферических отделов вестибулярной системы, а также структур головного мозга.

Ключевые слова: вестибулярный нейронит; болезнь Меньера; психогенное головокружение; сосудистые когнитивные нарушения; танакан; вестибулярная реабилитация; когнитивный тренинг; биологическая обратная связь.

Контакты: Людмила Михайловна Антоненко; luda6917@yandex.ru

Для ссылки: Антоненко ЛМ. Диагностика, лечение и реабилитация пациентов с головокружением и когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):76–80.

Diagnosis, treatment, and rehabilitation in patients with dizziness and cognitive impairment

Antonenko L.M.

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

Complaints of dizziness and instability are the common reason for seeking a neurologist's advice at an outpatient visit and can be the frequent reason for emergency hospitalization.

Difficulty in diagnosing the causes of dizziness and instability is due to a diversity of diseases manifested by these symptoms. The list of etiological factors includes peripheral and central vestibular lesions and unrelated nervous system diseases. In a number of cases, dizziness and instability are concurrent with cognitive impairment. Complaints of poor concentration and memory, dizziness and instability can often be associated with brain degenerative and/or vascular lesions, as well as with pathological mood changes and anxiety disorder.

The diagnosis of these diseases requires neurovestibular examination, cognitive testing, and assessment of the emotional status of patients. Early detection of the causes of dizziness and memory disorders ensures better treatment results. There are different approaches to therapy for dizziness and cognitive impairment: drug and non-drug correction techniques (vestibular rehabilitation and cognitive training). Biofeedback procedures were shown to be highly effective.

The effect of tanakan in treating patients with involvement of the peripheral vestibular system and brain structures is discussed.

Keywords: vestibular neuronitis; Meniere's disease; psychogenic dizziness; vascular cognitive impairment; tanakan; vestibular rehabilitation; cognitive training; biofeedback.

Contact: Lyadmila Mikhailovna Antonenko; luda6917@yandex.ru

For reference: Antonenko L.M. Diagnosis, treatment, and rehabilitation in patients with dizziness and cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(3):76–80.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-76-80>

Актуальность оптимизации методов диагностики, лечения и реабилитации пациентов с головокружением и неустойчивостью обусловлена широкой распространенностью вестибулярных нарушений, которые встречаются более чем у 5% взрослого населения и более чем у 30% пациентов старше 65 лет [1, 2]. Грамотная оценка результатов нейровестибулярного обследования, а также проведение дополнительных методов диагностики патологии вестибулярной системы позволяют уже на амбулаторном этапе выявить наиболее часто встречающиеся причины головокружения, такие как вестибулярный нейронит, болезнь Меньера, центральная вестибулярная дисфункция сосудистого генеза, а также психогенное головокружение. Следует отметить, что в нашей стране часто ошибочно диагностируются вертебробазилярная недостаточность, а также компрессия позвоночных артерий вследствие шейного остеохондроза, назначаются малоинформативные методы обследования, что не позволяет установить истинные причины головокружения и начать эффективное лечение. Это может быть обусловлено недостаточной осведомленностью врачей о наиболее частых причинах головокружения и неустойчивости, а также о методах диагностики основных вестибулярных заболеваний [3–6]. К высокоинформативным дополнительным методам обследования вестибулярной системы относятся видеонистагмография, тональная пороговая аудиометрия, электрокохлеография и др.

Вестибулярный нейронит — самая частая причина острого спонтанного вестибулярного головокружения [3, 4, 7, 8]. До настоящего времени нет единой теории этиологии и патогенеза данного заболевания, предполагается, что вестибулярный нейронит возникает в результате избирательного поражения вестибулярного нерва вирусного или инфекционно-аллергического генеза [9, 10]. Заболевание проявляется приступом сильного вращательного головокружения длительностью от нескольких часов до нескольких суток, сопровождающимся тошнотой, рвотой, неустойчивостью при ходьбе. Затем выраженность головокружения значительно уменьшается, но остается нарушение равновесия, которое сохраняется от нескольких недель до нескольких месяцев.

Диагностика вестибулярного нейронита базируется на основных клинических проявлениях: остро возникающий приступ сильного системного головокружения, которое резко усиливается при движении, сопровождается тошнотой, рвотой, шаткостью и падением при ходьбе, иллюзией движения окружающих предметов (осциллопия). Длительность приступа — от нескольких часов до нескольких суток. При нейровестибулярном обследовании выявляются спонтанный горизонтально-ротаторный нистагм в сторону здорового уха, нарушение вестибулоокулярного рефлекса на стороне поражения, неустойчивость и падение в сторону пораженного вестибулярного нерва.

Болезнь Меньера — вторая по частоте причина обращения пациентов с жалобами на повторяющиеся приступы головокружения вращательного характера после доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения (ДППГ) [1–4].

Патогенетические механизмы заболевания обусловлены развитием эндолимфатического гидропса лабиринта (водянка). Приступы головокружения предположительно вызывает появление дефекта рейснеровой мембраны пере-

пончатого лабиринта в результате ее растяжения и смешивание разных по электролитному составу эндо- и перилимфы [3, 8, 11–13]. В результате в ствол головного мозга поступают асимметричные импульсы от двух лабиринтов, и возникает приступ системного головокружения. Снижение слуха и шум в ухе объясняются постепенной гибелью нейронов спирального ганглия в результате апоптоза. Одной из наиболее вероятных причин возникновения эндолимфатического гидропса считается нарушение механизмов регуляции процессов образования и всасывания эндолимфатической жидкости [3, 12, 14, 15].

Диагностика болезни Меньера основывается на характерной клинической картине: повторяющиеся приступы вращательного головокружения длительностью до нескольких часов, которые сопровождаются тошнотой, рвотой и возникают независимо от времени суток и положения больного. Часто при головокружении наблюдаются нарастающий шум и неприятные ощущения заложенности, наполнения или давления в ухе. На фоне повторяющихся приступов вращательного головокружения прогрессирует снижение слуха [3, 11, 12, 14, 15]. В большинстве случаев сначала поражается только одно ухо, впоследствии у 50% больных процесс может переходить на противоположную сторону [3, 12, 15].

Болезнь Меньера может протекать с преобладанием вестибулярных или слуховых расстройств, в зависимости от чего возникают различные варианты ее течения [3, 12, 15, 16]. Наиболее сложен для диагностики вариант, когда вначале болезнь проявляется только приступами вестибулярного головокружения, к которым позднее (обычно в течение года) присоединяются нарушения слуха. Данный вариант встречается значительно реже, он получил название вестибулярной формы болезни Меньера. Болезнь Меньера характеризуется хроническим прогрессирующим течением. Однако у 50–70% пациентов в течение первых 2–8 лет заболевания могут возникать спонтанные ремиссии [3, 12, 15, 16].

Головокружение, обусловленное сосудистыми заболеваниями головного мозга, часто проявляется в виде ощущения неустойчивости, пошатывания при ходьбе, усиливается при поворотах, наклонах. У пожилых больных неустойчивость может сопровождаться падениями. В результате хронических нарушений церебральной перфузии и системного кровотока, а также гипоксемии в головном мозге образуются микролакунарные участки ишемии, которые являются патоморфологической основой клинических проявлений хронической ишемии головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). При хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга самые значительные нарушения возникают в глубинных отделах головного мозга, которые кровоснабжаются сосудами меньшего диаметра.

Сохранность когнитивных функций имеет большое значение для поддержания устойчивости. Корковые отделы лобных долей играют ведущую роль в оценке поступающей афферентной информации, формировании двигательной программы, начала и поддержания движений, а также в контроле эффективности выполнения программы [17]. В ряде исследований выявлена достоверная корреляция между выраженностью когнитивного дефицита и неустойчивостью при сосудистых поражениях головного мозга [18–20]. В обеспечении устойчивости важную роль играют такие когнитивные функции, как внимание, память и способность к обучению. Нарушение внимания у больных существ-

венно ограничивает возможности компенсации неустойчивости. Это обусловлено повреждением лобно-подкорково-стволово-мозжечковых связей вследствие немых лакунарных инсультов или лейкоареоза. Показано, что нарушения устойчивости, обусловленные сосудистой лейкоэнцефалопатией, возникают у 40% пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями [21]. При сосудистых поражениях головного мозга нарушения устойчивости проявляются шаркающей походкой, неравномерным снижением длины шага, увеличением площади опоры, нарушением способности произвольно изменять скорость ходьбы и затруднением в начале движений [20]. У пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами преобладают нейродинамические нарушения, связанные с недостаточностью процессов активации в головном мозге, а также регуляторные расстройства, которые отражают преимущественное поражение передних отделов головного мозга и их связей с субкортикальными структурами [22].

Для диагностики когнитивных нарушений важно определить их тяжесть, качественные характеристики, остроту развития когнитивного дефицита, характер течения, связь с состоянием других мозговых функций. В зависимости от тяжести выделяют тяжелые, умеренные и легкие когнитивные расстройства [18].

Депрессия и тревожные расстройства — частая причина снижения когнитивных функций и неустойчивости. Встречаемость депрессивных расстройств составляет 10–25% у женщин и до 12% у мужчин [23]. Распространенность тревожных расстройств колеблется от 2,5 до 19% [24]. Установлено, что нарушения когнитивных функций отмечаются у 19% пациентов с тревожным расстройством и 21% пациентов с депрессией [8]. У пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами страдают преимущественно краткосрочная память и внимание [25]. Психогенное головокружение занимает одно из первых мест после ДППГ по частоте обращения пациентов к неврологу [3, 4, 11, 14].

Диагностика психогенного головокружения основывается на характерном сочетании жалоб на головокружение и неустойчивость, которое может провоцироваться определенной обстановкой, часто сопровождается тревогой в отсутствие объективных признаков вестибулярных нарушений. Однако при установлении данного диагноза необходимо исключить органическое происхождение головокружения, провести тщательное клиническое обследование системы поддержания равновесия, вестибулометрию и стабیلлографию. Длительно существующие недиагностированные вестибулярные расстройства могут приводить к развитию тревожного расстройства и/или депрессии [3, 4, 11, 14].

Лечение и реабилитация. Выбор тактики ведения пациентов с головокружением и когнитивной дисфункцией определяется тяжестью и этиологией данных расстройств. При выраженных когнитивных нарушениях, обусловленных сосудистой патологией головного мозга, препаратами первого выбора являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы и/или мемантин [18, 23]. При умеренных и легких когнитивных нарушениях эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина на сегодняшний день не доказана [18, 23]. Учитывая, что синдром умеренных когнитивных расстройств полиэтиологичен, своевременное выявление и назначение адекватной терапии факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертен-

зия, гиперлипидемия, нарушение свертываемости крови и т. д.) приводит к значительному уменьшению выраженности когнитивных нарушений и неустойчивости у пациентов. Эффективность антигипертензивных препаратов для снижения риска развития инсульта, двигательных и когнитивных расстройств была доказана в ряде исследований [26].

Препаратом выбора для лечения головокружения и когнитивной дисфункции, обусловленных сосудистым поражением головного мозга, может быть танакан, который представляет собой стандартизированный экстракт гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba*), содержащий различные вещества, в частности флавоноиды и терпеноиды, обладающие нейропротективным, вазоактивным и антиоксидантным эффектом. Эти компоненты воздействуют на сосуды меньшего диаметра, а также сосуды микроциркуляторного русла, подверженные повреждению при хронической ишемии головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатии). Такое полимодальное действие препарата на ЦНС лежит в основе ключевых показаний к его назначению — лечение церебральной дисфункции различной этиологии — и объясняет его эффективность при хронической ишемии головного мозга. Танакан способствует предотвращению дефицита памяти, а также уменьшению выраженности головокружения и неустойчивости как периферического, так и центрального генеза [27, 28]. Механизм действия препарата связывают с повышением выработки оксида азота в кровеносных сосудах, что приводит к улучшению как периферического, так и центрального кровотока в сосудах небольшого калибра. Препарат модулирует различные нейротрансмиттерные системы: он является мощным ингибитором моноаминоксидазы А, а также обратного захвата дофамина и норадреналина. Кроме того, танакан оказывает стабилизирующее и протективное действие на функции митохондрий [29, 30].

Результаты ряда исследований, проведенных за последние десятилетия, показали эффективность препарата в лечении легких и умеренных когнитивных нарушений [27–30]. Назначение танакана, обладающего нейропротективным эффектом, способствует предотвращению прогрессирования когнитивной дисфункции [27–30].

Целесообразно наряду с лекарственной терапией использовать когнитивные тренировки. Эффективность компенсации когнитивных нарушений с помощью систематической тренировки когнитивных функций достаточно высока, особенно если тренировки направлены на оптимизацию фундаментальных процессов, среди которых центральное место принадлежит процессам когнитивного контроля [31].

Большое значение в терапии головокружения и неустойчивости, обусловленных поражением центральных и периферических структур вестибулярной системы, имеет вестибулярная реабилитация. Для улучшения эффективности вестибулярной гимнастики в настоящее время широко используется медикаментозная стимуляция вестибулярной компенсации. Есть данные, свидетельствующие об ускорении вестибулярной компенсации под влиянием танакана [32, 33]. Препарат назначают в дозе 120 мг/сут внутрь в течение как минимум 2 мес.

В Клинике нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова вестибулярная реабилитация проводилась 365 пациентам (118 мужчинам и 247 женщинам) в возрасте от 25 до 79 лет (средний возраст — 53,1±14,3 года) с

различными причинами головокружения и неустойчивости [34, 35]. Вестибулярная реабилитация включала от 6 до 10 тренировок с врачом длительностью от 40 мин до 1 ч, а также самостоятельное выполнение пациентом комплекса вестибулярной гимнастики, подобранного врачом, 3 раза в день. Длительность курса составляла в среднем 2 мес; наблюдение за пациентами продолжалось от 1 года до 7 лет (в среднем — $2,8 \pm 2,2$ года).

Достоверное уменьшение выраженности головокружения по данным визуальной аналоговой шкалы головокружения после курса вестибулярной реабилитации было отмечено во всех группах пациентов ($p < 0,05$). Достоверное улучшение показателей устойчивости по данным стабильности достигнуто у пациентов с вестибулярным нейронитом, болезнью Меньера, постуральной фобической неустойчивостью ($p < 0,05$).

В качестве примера успешного лечения и реабилитации приводим клиническое наблюдение.

Пациент С., 36 лет, обратился с жалобами на снижение фона настроения, ухудшение внимания, памяти, ощущение неустойчивости, страх падения. Неустойчивость и тревога усиливались в метро, в многолюдных местах, на улице. Эти симптомы беспокоили пациента около полугода на фоне длительной стрессовой ситуации в семье. Пациент старался избегать поездок в метро, большую часть времени проводил дома, стал менее общительным.

При исследовании с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии выявлено повышение уровня тревоги до 16 баллов. Когнитивное тестирование указывало на легкие когнитивные нарушения нейродинамического характера. При нейровестибулярном исследовании с видеонистагмографией не обнаружено симптомов вестибулярной дисфункции. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга патологии не установлено.

Диагностированы тревожное расстройство; психогенное головокружение (постуральная фобическая неустойчивость).

Пациенту был назначен танакан в дозе 120 мг/сут в течение 2 мес. Был разработан комплекс упражнений для вестибулярной реабилитации, которые пациент выполнял 3 раза в день 2 мес. Также проведено 10 занятий на стабильностной платформе с биологической обратной связью.

Для коррекции тревоги была использована рациональная психотерапия, обучение пациента методикам релаксации. Через 2 мес занятий и приема танакана пациент отметил значительное улучшение, ощущение неустойчивости регрессировало. Уровень тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии снизился до 8 баллов. Исследование когнитивных функций нарушений не выявило. Пациент вернулся к более активному образу жизни.

Данный клинический пример демонстрирует положительное влияние танакана на когнитивные функции в виде улучшения внимания, памяти, нейродинамических показателей, а также на вестибулярную систему за счет улучшения кровообращения в центральных вестибулярных структурах и нормализации взаимодействия между нейронами.

Таким образом, результаты нашей работы, а также данные других исследований показали, что эффективность вестибулярной реабилитации зависит от сроков ее начала, возраста, эмоционального состояния пациента и особенностей заболевания. Тревога и депрессия увеличивают время адаптации к развившимся вестибулярным нарушениям [3, 4, 11, 14]. Большую роль в адаптивном восстановлении вестибулярной функции играет состояние когнитивной сферы: внимания, памяти, управляющих функций. Вестибулярную гимнастику необходимо использовать сразу после острого периода головокружения, и чем раньше она начата, тем быстрее будет процесс восстановления [3, 4, 34, 35]. Длительный постельный режим и ограничение активности пациентов замедляют и уменьшают максимальный уровень компенсации вестибулярного дефицита. После острого эпизода головокружения пациентам с вестибулярным нейронитом и болезнью Меньера следует начинать двигаться в светлое время суток как можно раньше. Благодаря этому в головной мозг от сетчатки глаза будут подаваться сигналы о сенсомоторном несоответствии, которые позволят ЦНС компенсировать имеющийся дефект. Это будет способствовать улучшению стабилизации изображения на сетчатке и, как следствие, устойчивости.

Применение танакана для лечения пациентов с головокружением и когнитивной дисфункцией стимулирует вестибулярную компенсацию, способствует улучшению памяти, внимания, уменьшает выраженность нейродинамических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

- McLellan DL. Introduction to rehabilitation. In: McLellan DL, Wilson B, editors. The Handbook of rehabilitation studies. Cambridge: Cambridge University Press; 1997. P. 1-21
- 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.
- Парфенов ВА, Замерград МВ, Мельников ОА. Головокружение: диагностика, лечение, распространенные диагностические ошибки. Учебное пособие. Москва: МИА; 2011. 190 с. [Parfenov VA, Zamergrad MV, Mel'nikov OA. *Golovokruzhenie diagnostika, lechenie, rasprostranennye diagnosticheskie oshibki. Uchebnoe posobie* [Vertigo diagnosis, treatment, common diagnostic errors. Tutorial]. Moscow: MIA; 2011. 190 p.]
- Парфенов ВА, Антоненко ЛМ. Лечение и реабилитация основных заболеваний, проявляющихся вестибулярным головокружением. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(2):56-60. [Parfenov VA, Antonenko LM. Major diseases manifesting by vestibular vertigo: Treatment and rehabilitation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(2):56-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-2-56-60
- Geser R, Straumann D. Referral and final diagnoses of patients assessed in an academic vertigo center. *Front Neurol*. 2012 Nov 28;3:169. doi: 10.3389/fneur.2012.00169. eCollection 2012.
- Pollak L. Awareness of benign paroxysmal positional vertigo in central Israel. *BMC Neurol*. 2009 Apr 22;9:17. doi: 10.1186/1471-2377-9-17.
- Dieterich M. Central vestibular disorders. *J Neurol*. 2007 May;254(5):559-68. Epub 2007 Apr 6.
- Kanashiro AM, Pereira CB, Melo AC, Scaff M. Diagnosis and treatment of the most frequent vestibular syndromes. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Mar;63(1):140-4. Epub 2005 Apr 13.
- Arbusow V, Schulz P, Strupp M, et al. Distribution of herpes simplex virus type I in human geniculate and vestibular ganglia: implications for vestibular neuritis. *Ann Neurol*. 1999 Sep;46(3):416-9.
- Bartual-Pastor J. Vestibular neuritis: etiopathogenesis. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2005;126(4):279-81.
- Brandt T, Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complains. London: Springer; 2004. 208 p.

12. Gates GA. Meniere's disease review 2005. *J Am Acad Audiol*. 2006 Jan;17(1):16-26.
13. Redon C, Lopez C, Bernard-Demanze L, et al. Betahistine treatment improves the recovery of static symptoms in patients with unilateral vestibular loss. *J Clin Pharmacol*. 2011 Apr; 51(4):538-48. doi: 10.1177/0091270010369241. Epub 2010 Oct 12.
14. Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. London: Springer; 2000. 504 p.
15. Замерград МВ, Мельников ОА. Болезнь Меньера. Неврологический журнал. 2011; (1):5-8. [Zamergrad MV, Mel'nikov OA. Meniere's Disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2011;(1):5-8. (In Russ.)].
16. Semaan MT, Alagramam KN, Megerian CA. The basic science of Meniere's disease and endolymphatic hydrops. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Oct;13(5):301-7.
17. Elble RS. Motor control and Movement Disorders. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and Movement disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. P. 30-5.
18. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. С. 1–106. [Parfenov VA, Zakharov VV. *Preobrazhenskaya IS. Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. P. 1–106.]
19. Антоненко ЛМ, Дамулин ИВ. Особенности нарушений равновесия и ходьбы при болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе и мультисистемной атрофии. Неврологический журнал. 2005;10(3):41-50. [Antonenko LM, Damulin IV. Features of disorders of balance and walking in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multisystem atrophy. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2005;10(3):41-50. (In Russ.)].
20. Брыжакшина ВГ, Дамулин ИВ, Яхно НН. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Неврологический журнал. 2004;9(2):11-6. [Bryzhakhina VG, Damulin IV, Yakhno NN. Disorders of walking and balance in discirculatory encephalopathy. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2004;9(2):11-6. (In Russ.)].
21. Дамулин ИВ. Когнитивные расстройства сосудистого генеза: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты. Нервные болезни. 2012;(4):14-20. [Damulin IV. Cognitive impairment of vascular origin: pathogenetic, clinical and therapeutic aspects. *Nervnye bolezni*. 2012;(4):14-20. (In Russ.)].
22. Bowler JV. Vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004 Feb;35(2):386-8.
23. Woelk H, Arnoldt KH, Kieser M, Hoerr R. Ginkgo biloba special extract EGb 761® in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2007 Sep;41(6):472-80. Epub 2006 Jun 30.
24. Airaksinen E. Cognitive Functions in Depression and Anxiety Disorders. Findings from a population-based study. The doctoral thesis. Stockholm; 2006.
25. Castaneda AE. Cognitive Functioning in Young Adults with Depression, Anxiety Disorders, or Burnout Symptoms. Findings from a Population-based Sample. Academic dissertation. Helsinki; 2010.
26. Парфенов ВА, Старчина ЮА, Яхно НН. Эпросартан (теветен) в профилактике повторного инсульта и когнитивных нарушений. Неврологический журнал. 2007;12(1):46-51. [Parfenov VA, Starchina YuA, Yakhno NN. Eprosartan (Teveten) in the prevention of recurrent stroke and cognitive impairment. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2007;12(1):46-51. (In Russ.)].
27. Müller WE, Chatterjee SS. Cognitive and other behavioral effects of EGb 761® in animal models. *Pharmacopsychiatry*. 2003 Jun;36 Suppl 1:S24-31.
28. Sakakibara H, Ishida K, Grundmann O, et al. Antidepressant Effect of Extracts from Ginkgo biloba Leaves in Behavioral Models. *Biol Pharm Bull*. 2006 Aug;29(8):1767-70.
29. Bachinskaya N, Hoerr R, Ihl R. Alleviating neuropsychiatric symptoms in dementia: the effects of Ginkgo biloba extract EGb 761®. Findings from a randomized controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:209-15. doi: 10.2147/NDT.S18741. Epub 2011 Apr 20.
30. Hoerr R. Behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): effects of EGb 761®. *Pharmacopsychiatry*. 2003 Jun;36 Suppl 1:S56-61.
31. Величковский ББ. Возможности когнитивной тренировки как метода коррекции возрастных нарушений когнитивного контроля. Экспериментальная психология. 2009;2(3):78–91. [Velichkovskii BB. The cognitive training as a method of correction of age disorders of cognitive control. *Ekspperimental'naya psikhologiya*. 2009;2(3):78–91. (In Russ.)].
32. 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.
33. Orendors-Fraczkowska K, Pospiech L, Gawron W. Results of combined treatment for vestibular receptor impairment with physical therapy and Ginkgo biloba extract (Egb 761). *Otolaryngol Pol*. 2002;56(1):83-8.
34. Антоненко ЛМ, Бестужева НВ, Парфенов ВА. Диагностика и лечение головокружения в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):55-60. [Antonenko LM, Bestuzheva NV, Parfenov VA. Diagnosis and treatment of dizziness in outpatient practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):55-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-55-60
35. Антоненко ЛМ, Парфенов ВА. Специализированный подход к диагностике и лечению головокружения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(1):56-60. [Antonenko LM, Parfenov VA. A specialized approach to diagnosing and treating vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):56-60. (In Russ.)].

Поступила 18.09.2017

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.

Коберская Н.Н.

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

Современные представления о факторах риска, диагностике и терапии болезни Альцгеймера (по материалам Международной конференции Ассоциации болезни Альцгеймера, Лондон, 2017)

В статье представлен обзор новых методов диагностики, лечения и профилактики болезни Альцгеймера (БА) по материалам проходившей 16–20 июля 2017 г. в Лондоне конференции Международной ассоциации болезни Альцгеймера (Alzheimer's Association International Conference, AAIC). БА является самой частой причиной деменции, особенно в пожилом возрасте. Рассматривались данные эпидемиологических, генетических исследований, факторы риска развития БА. Большое внимание было уделено взаимосвязи БА с цереброваскулярными расстройствами, дифференциальной диагностике БА с деменциями в рамках других нозологий (деменция с тельцами Леви, лобно-височная деменция, цереброваскулярная болезнь). Обсуждались новые подходы к ведению пациентов с БА. Были изложены современные представления о терапии БА, симптоматических и патогенетических методах ее лечения, комбинированной терапии.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; деменция альцгеймеровского типа; нейровизуализация; патогенетическая терапия; мемантин.

Контакты: Надежда Николаевна Коберская; koberskaya_n_n@mail.ru

Для ссылки: Коберская Н.Н. Современные представления о факторах риска, диагностике и терапии болезни Альцгеймера (по материалам Международной конференции Ассоциации болезни Альцгеймера, Лондон, 2017). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):81–87.

Current views of the risk factors, diagnosis, and therapy of Alzheimer's disease (according to the proceedings of the Alzheimer's Association International Conference, London, 2017)

Koberskaya N.N

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 presents an overview of new methods for the diagnosis, treatment, and prevention of Alzheimer's disease (AD) according to the proceeding of the Alzheimer's Association International Conference that was held in London on 16 to 20 July 2017. AD is the most common cause of dementia, especially in the elderly. The data of epidemiological and genetic studies and risk factors for AD were considered. Great attention was paid to the relationship of AD to cerebrovascular disorders, the differential diagnosis of AD with dementia in other nosological entities (dementia with Lewy bodies, frontotemporal dementia, cerebrovascular disease). New approaches to managing patients with AD were discussed. Current ideas about therapy for BA, symptomatic and pathogenetic methods for its treatment, combined therapy were outlined.

Keywords: Alzheimer's disease; Alzheimer-type dementia; neuroimaging; pathogenetic therapy; memantine.

Contact: Nadezhda Nikolaevna Koberskaya; koberskaya_n_n@mail.ru

For reference: Koberskaya NN. Current views of the risk factors, diagnosis, and therapy of Alzheimer's disease (according to the proceedings of the Alzheimer's Association International Conference, London, 2017). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(3):81–87.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-81-87>

С 16 по 20 июля 2017 г. в Лондоне (Великобритания) проходила международная конференция, посвященная болезни Альцгеймера (БА) (Alzheimer's Association International Conference, AAIC). На этой конференции ученые заявили, что на долю БА приходится приблизительно 75% всех случаев деменции в мире, а к 2050 г. БА будет диагностирована у 115,4 млн человек. По данным доклада, опубли-

кованного в журнале Lancet, в настоящее время число таких больных оценивается в 47 млн [1]. Согласно эпидемиологическим данным, представленным исследователями из Университета Хопкинса (США), выделяют три формы БА в зависимости от возраста дебюта: с поздним началом (у пациентов старше 85 лет), типичным дебютом (65–80 лет) и ранним дебютом (60 лет и менее) [2]. Рассматривают также

несколько клинических вариантов течения БА: амнестический, афазический (с нарушением речи), апрактический, с визуально-пространственными нарушениями и поведенческий. Для БА с поздним дебютом характерен амнестический вариант течения, в то время как другие клинические варианты чаще отмечаются в случаях более раннего начала заболевания [2].

БА и цереброваскулярная патология

В последнее десятилетие все большее значение придается связи между цереброваскулярной патологией и БА. Этой проблеме было посвящено большое количество докладов. Сосудистые факторы риска БА включают артериальную гипертензию, дислипидемию и сахарный диабет (СД) 2-го типа, церебральные микроангиопатии, в том числе церебральную амилоидную ангиопатию (ЦАА) и микрососудистую дегенерацию, они обнаруживаются в 60–90% случаев БА при аутопсии.

Появляется все больше доказательств роли цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в патогенезе БА. Клинические проявления БА, вероятно, связаны с комбинацией ЦВЗ и процессов нейродегенерации, которая варьируется у отдельных лиц. Так, наличие артериальной гипертензии в анамнезе соотносится с уменьшением объема головного мозга, более высоким риском развития деменции и БА в будущем. Группа ученых из Великобритании изучала связь между изменением когнитивных функций и уменьшением объема мозга (атрофия). Было обследовано 5100 пациентов с БА, 1166 пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) и 1098 человек контрольной группы. Анализировались показатели артериального давления (АД, систолическое – САД, диастолическое – ДАД и пульсовое – ПД), краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) и выраженность атрофии (общая и гиппокампов) коры головного мозга. Анализ проводился с учетом поправки на возраст, пол, генотип *ApoE*, размер головы (для атрофии) и использование антигипертензивной терапии. Было обнаружено, что при БА и УКН более высокая выраженность атрофии гиппокампа ассоциировалась с более высоким САД и ПД; в контрольной группе не выявлено никаких ассоциаций. У пациентов с БА более низкие показатели КШОПС зарегистрированы на фоне более низких САД, ДАД и ПД. Эти результаты свидетельствуют о том, что высокий уровень АД может быть связан с развитием БА, падение АД может оказывать влияние на когнитивную дисфункцию на поздних этапах БА; пациенты с УКН и низким АД были более склонны к ухудшению когнитивных показателей по КШОПС, а пациенты с БА и низким САД имели более низкие исходные показатели по этой шкале. Необходимы дальнейшие исследования для понимания и выработки стратегий терапии и профилактики БА с учетом полученных данных [3].

Ранее было отмечено, что среднее АД ниже у пациентов с БА. Понимание того, происходят ли изменения АД, когнитивных функций и объема головного мозга одновременно, важно для разработки терапевтических подходов, профилактики БА. ПД, которое определяется как разница между САД и ДАД, является маркером сосудистого старения, обусловленного развитием атрофии головного мозга, деменции, БА и цереброваскулярной патологии у пожилых людей. Повышение ПД может быть связано с ЦВЗ и снижает порог развития деменции для лиц с альцгеймеровской

патологией. Ранее было показано, что увеличение ПД может определяться патогенезом БА. В исследование, проведенное в США, было включено 696 пациентов без деменции (альцгеймеровская патология – у 39%, ЦВЗ – у 46%) и 1481 пациент с деменцией (БА – у 72%, ЦВЗ – у 39%), средний возраст – 79 лет, 54% – мужчины, 45% – носители *ApoE ε4*, 58% принимали антигипертензивные средства. Высокое ПД (>63 мм рт. ст.) отмечалось у 45% пациентов без деменции и у 34% с деменцией, 76% пациентов с высоким ПД имели высокий уровень САД (≥ 140 мм рт. ст.). Регулярная антигипертензивная терапия приводила к более низкому риску развития БА у пациентов без деменции и более высокому риску ЦВЗ у пациентов без деменции и пациентов с деменцией. Было установлено, что базовое ПД и годовые изменения ПД не связаны с БА или ЦВЗ; однако антигипертензивная терапия оказывала влияние как на БА, так и на ЦВЗ [4].

Интерпретация клинического значения умеренной и тяжелой общей атрофии головного мозга (ОАГМ) является сложной задачей для многих клиницистов, которые визуально оценивают результаты нейровизуализации в клинической практике. Часто ОАГМ обусловлена нормальным процессом старения. Одни исследователи объясняют ОАГМ наличием дегенеративных заболеваний, таких как БА, другие – ЦВЗ. Понимание связи между ОАГМ, старением, БА и ЦВЗ важно для точной диагностики и выбора соответствующей тактики ведения пациента и оптимизации клинической помощи.

Американские исследователи провели нейровизуализацию 248 пожилым людям среднего возраста ($77,37 \pm 8,75$ года), среди которых было 39% мужчин, время, затраченное на образование, составило $15,74 \pm 8,46$ года. Оказалось, что умеренная и тяжелая ОАГМ была связана в большей степени с ЦВЗ, чем с БА. Такие изменения головного мозга не могут быть следствием нормального старения. Это позволит в будущем проводить соответствующие диагностику и лечение пациентов с жалобами на нарушения памяти и более значительным снижением познавательных функций [5].

Американские ученые создали единый фенотип на основе нейровизуализации (магнитно-резонансная томография, МРТ), который учитывает проявления ЦВЗ. Было обследовано 1333 участника (средний возраст – $77,3 \pm 6,4$ года, 62% женщин), в двух независимых выборках ($n=768$ и $n=564$), анализ проводили по двум цереброваскулярным маркерам (гиперинтенсивность белого вещества, наличие инфаркта) и двум маркерам нейродегенерации (объем гиппокампа, объем коры головного мозга). Был получен единый фенотип, который отражает комбинацию связанных с БА ЦВЗ и нейродегенерации, оцененных по их влиянию на функцию памяти. Эти данные свидетельствуют о том, что ЦВЗ наряду с нейродегенерацией являются основными механизмами развития БА, а клинические проявления болезни могут определяться уникальной комбинацией этих двух механизмов [6]. Взаимосвязь цереброваскулярной патологии и процесса нейродегенерации была подтверждена исследователями из Нидерландов, которые изучали уровень бета-амилоида ($A\beta 1-38$, 40 и 42) в плазме как потенциальный маркер БА. Уровень бета-амилоида в плазме был проанализирован у 1202 пациентов, разделенных на две группы по возрасту: в одной группе средний возраст составлял 72,5 года, женщины – 51%, в другой – соответственно 58,7 года и 54%. Одновременно оценивались маркеры ЦВЗ (лакуны, объем

поражения белого вещества) при МРТ головного мозга (1,5 Т). Когнитивные функции изучали с помощью детального нейропсихологического обследования. Было выявлено, что более высокий уровень бета-амилоида 1-38, 40 и 42 в плазме связан с субклиническими маркерами сосудистых заболеваний, а показатели бета-амилоида 1-38 и 40 — со снижением памяти по результатам нейропсихологического тестирования. Таким образом, авторы предполагают, что уровень бета-амилоида в плазме ассоциирован с наличием сосудистой патологии головного мозга [7].

Инфарктные поражения малого диаметра (<3 мм) на МРТ головного мозга, которые клиницисты обычно игнорируют, связаны с риском развития инсульта и увеличением смертности, но их влияние на когнитивные функции неизвестно. Ученые из Великобритании оценивали наличие ишемических очагов в головном мозге диаметром <3 и ≥3 мм с помощью МРТ (1,5 Т) у 1835 пациентов (возраст — 51–73 года, средний возраст — 62,8 года, 60% женщин). Когнитивные функции исследовали 5 раз в течение 20 лет. Было установлено, что при наличии мелких очагов (<3 мм) и очагов ≥3 мм (смешанная группа) наблюдалось когнитивное снижение, тогда как более крупные инфаркты (>3 мм) не приводили к снижению когнитивных функций. Таким образом, мелкие инфаркт-подобные поражения в середине жизни, которые обычно не проявляются клинически, могут значительно повысить риск снижения когнитивных функций при наличии у пациента более крупных ишемических очагов. Исследователи предположили, что небольшие инфаркты в середине жизни являются своего рода прокси-серверами для исподволь прогрессирующей васкулопатии, которая с течением времени вызывает когнитивную дисфункцию [8].

Болезнь малых сосудов мозга (церебральная микроангиопатия) обычно сопровождает старение и проявляется на обычных МРТ в виде гиперинтенсивного сигнала от белого вещества (лейкареоз), подкорковых инфарктов, микроочагового поражения периваскулярных пространств и атрофии коры головного мозга. Хотя эти маркеры МРТ отражают различные патофизиологические аспекты ЦВЗ и не связаны с когнитивными функциями, они часто сочетаются. Международная группа специалистов из США и Нидерландов провела популяционное исследование, в котором оценивали проявления ЦВЗ при МРТ головного мозга у 4333 участников 66–96 лет без деменции. При нейропсихологическом исследовании тестировали вербальную память, скорость обработки информации и исполнительных функций исходно и в среднем через 5,2 года, в течение всего периода наблюдения отдельно фиксировали случаи развития деменции. Статистическая обработка полученных данных проводилась с учетом образования пациентов, основных факторов риска развития цереброваскулярных заболеваний и генотипа *ApoE* [4]. В течение 35 168 человеко-лет наблюдения у 842 участников развилась деменция, при этом у 397 из них диагностирована БА. Наличие ЦВЗ соотносилось с повышенным риском появления всех причин деменции и БА. Таким образом, общий показатель ЦВЗ связан со снижением когнитивных функций и повышенным риском развития деменции у пожилых людей [9].

Микроинфаркты головного мозга часто отмечаются при старении и сопровождаются когнитивными нарушениями. Зоны смежного кровоснабжения передними,

средними и задними мозговыми артериями считаются более уязвимыми к воздействию гипоксии и ишемии. Однако в настоящее время мало известно о частоте микроинфарктов в этих областях и о том, как они влияют на когнитивные функции при старении. Американские исследователи выяснили, что микроинфаркты в одной или нескольких из 11 областей головного мозга отмечались у 90 (42%) пациентов; в 32 (36%) наблюдениях они локализовались в водораздельных областях и в 73 (81%) — в других отделах головного мозга. Микроинфаркты в зонах смежного кровоснабжения были связаны с более низким уровнем когнитивных функций (снижение показателей во всех когнитивных доменах, включая зрительно-пространственные функции, семантическую память, скорость обработки информации и эпизодическую память) в отличие от микроинфарктов другой локализации. Для сравнения, микроинфаркты иной локализации не были ассоциированы ни с одним из когнитивных доменов. Эти данные свидетельствуют о том, что микроинфаркты в зонах смежного кровоснабжения головного мозга способствуют возрастной когнитивной дисфункции и ухудшению состояния когнитивных функций [10].

Известно, что сосудистые факторы риска усугубляют возрастную когнитивную спад и увеличивают риск развития деменции независимо от наличия инсульта. Гораздо меньше известно о роли защитных сосудистых факторов. Считается, что циркулирующие клетки-предшественники костного мозга (полипотентные стволовые клетки) попадают в места повреждения, где могут способствовать процессам заживления посредством ангиогенеза и васкулогенеза. Эти циркулирующие ангиогенные клетки могут являться механизмом защиты от цереброваскулярного повреждения, изменяющим воздействие сосудистого старения на когнитивную дисфункцию.

В исследовании калифорнийских ученых протестирована «гипотеза о сосудистых резервах». В этой работе из крови пожилых людей (59 до 90 лет), которые не имели деменции и инсульта (n=23), культивировали циркулирующие ангиогенные клетки (клетки Хилла). У пациентов оценивали состояние памяти, проводили МРТ головного мозга для определения степени повреждения белого вещества. Показано, что более высокий уровень циркулирующих ангиогенных клеток соотносился с лучшей краткосрочной памятью. Исследователи предположили, что циркулирующие ангиогенные клетки могут оказывать протективное действие в отношении сосудистого старения при снижении запоминания. Полученные данные о механизме ангиогенного восстановления будут полезны для оценки риска развития деменции и открывают новые возможности для ее профилактики [11].

Дифференциальная диагностика БА

На конференции активно обсуждалась тема дифференциальной диагностики БА. Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) часто ошибочно диагностируется при БА, особенно на ранних стадиях. Идентификация клинических признаков, которые позволяют поставить более ранний и точный диагноз, остается сложной. Американские исследователи изучали распространенность нарушения цветового зрения (ЦЗ) у пациентов с ДТЛ, БА, а также с УКН, предположительно находящихся в продромальной фазе ДТЛ и БА. Все

пациенты прошли онлайн-тест на ЦЗ. Было выявлено, что нарушение ЦЗ более специфично для ДТЛ, чем для БА [12].

Французские исследователи разрабатывают клинические маркеры поражения островковой зоны, что может облегчить раннюю дифференциальную диагностику БА и ДТЛ. Создана специальная батарея тестов для оценки функции островковой зоны. Предварительные результаты указывают на наличие «изолированного профиля когнитивных нарушений» на ранних стадиях ДТЛ и представляют интерес для ранней дифференциальной диагностики ДТЛ и БА [13].

Международная группа словенских и американских исследователей, используя закономерности метаболизма глюкозы в головном мозге, с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ), обнаружила характерный метаболический «образ» БА, так называемый шаблон БА, который поможет отличать пациентов с деменцией от здоровых и пациентов с ДТЛ [14]. В то же время итальянские ученые получили низкие доказательства диагностической ценности ПЭТ с ФДГ для дифференциальной диагностики ДТЛ и лобно-височной деменции [15].

Голландские специалисты обнаружили, что изменения на электроэнцефалограммах (ЭЭГ) более выражены у пациентов с ДТЛ, независимо от сопутствующей БА. Это подтверждает предположение о том, что замедление на ЭЭГ в большей степени вызвано альфа-синуклеинопатией, чем амилоидной или тау-патологией. Как свидетельствуют полученные результаты, ЭЭГ можно использовать для дифференциальной диагностики БА и ДТЛ, особенно у пациентов с сопутствующей альцгеймеровской патологией [16].

Группа британских и бразильских ученых показала высокую эффективность спектроскопии на основе крови в дифференциальной диагностике БА и ДТЛ, ее чувствительность и специфичность были не хуже или даже выше, чем у современных клинических/молекулярных методов. Это быстрое безболезненное экономически эффективное и неинвазивное исследование могло бы легко стать идеальным инструментом клинической диагностики в будущем [17]. Японские исследователи при изучении ПЭТ с питсбургской субстанцией у пациентов с БА и ДТЛ пришли к заключению, что этот метод не позволяет дифференцировать данные нозологии [18].

Группа голландских специалистов исследовала новый биомаркер контактин-1 (Contactin-1, K-1) — молекулу постсинаптической клетки, которая играет важную роль в процессах синаптической пластичности и нейрогенеза. Независимые исследования показали, что уровень растворимой формы этого белка в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у пациентов с БА и ДТЛ был выше, чем у здоровых (контроль). Отмечено, что уровень K-1 в ЦСЖ был значительно выше у пациентов с ДТЛ (80 ± 19 нг/мл), чем у пациентов с вероятной БА (68 ± 15 нг/мл; $p=0,04$) и субъективным когнитивным снижением (63 ± 18 нг/мл; $p=0,02$), однако после корректировки по возрасту и полу разница показателей при ДТЛ и БА утратила значение. Тем не менее комбинация K-1 с бета-амилоидом 42, тау- и Р-тау-протеином повышает степень дифференциации БА, ДТЛ и субъективного когнитивного снижения по сравнению с определением только бета-амилоида и тау- и Р-тау-протеина в ЦСЖ [19].

Лечение БА

В настоящее время существуют следующие стратегии лечения БА: 1) компенсаторная (заместительная) терапия, направленная на преодоление нейротрансмиссивного дефицита; 2) патогенетическая терапия (методы вакцинации и введения сывороток, снижающие образование и агрегацию бета-амилоида и фосфорилирование тау-протеина); 3) комбинированная терапия; 4) методы генной инженерии; 5) нефармакологические методы.

Наиболее многочисленные и хорошо разработанные заместительные терапевтические подходы основаны на попытках компенсации холинергической недостаточности, которой отводят ведущую роль в патогенезе нарушений памяти и когнитивных функций при БА. В настоящее время общепризнано, что наиболее эффективный подход в лечении БА основан на использовании ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ). На конференции была представлена новая лекарственная форма донепезила — трансдермальная система 10 мг/сут. По данным американских исследователей, данная лекарственная форма обеспечивает возможность удобного, безопасного и эффективного однократного применения (1 раз в неделю) по сравнению с ежедневным пероральным приемом препарата, что повышает приверженность пациента терапии. Важное преимущество данного вида терапии — более низкая стоимость [20].

Всем критериям базисной терапии соответствует селективный блокатор NMDA-глутаматных рецепторов мемантин (акатинол мемантин), внедрение которого в клиническую практику значительно расширило возможности терапии когнитивных нарушений. Глутамат — основной возбуждающий нейромедиатор головного мозга, особенно в области неокортекса и гиппокампов. Показано, что повышение активности глутаматергической системы ведет к нарушению распознавания значимого импульса на фоне возрастания «уровня фонового шума», который вызван активацией постсинаптических рецепторов посторонней экзогенной стимуляцией. В результате развиваются нарушения внимания, повышенная отвлекаемость и ухудшение запоминания [21, 22]. Способность мемантина предупреждать гибель клеток была доказана на экспериментальных моделях БА. Было установлено, что мемантин способен защищать холинергические нейроны и их окончания от повреждения, связанного не только с эксайтотоксическим эффектом, но и с токсическим действием бета-амилоида. Кроме того, мемантин уменьшает аномальное гиперфосфорилирование тау-протеина и образование нейрофибриллярных клубочков, являющихся основным патоморфологическим маркером дегенеративного процесса при БА. У пациентов с БА на фоне лечения мемантином отмечалось снижение уровня фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ [21–23]. Показано, что на фоне приема мемантина замедляется развитие атрофии гиппокампа [24]. Японские ученые, проводившие эксперименты на мышах, обнаружили, что введение мемантина при церебральной амилоидной ангиопатии уменьшает отложение бета-амилоида в лептоменингеальных и кортикальных артериях, а также снижает количество кровоизлияний в коре головного мозга, тем самым уменьшая сосудистые отложения бета-амилоида и спонтанные кровоизлияния в мозг [25].

Эффективность мемантина продемонстрирована в 24-недельном многонациональном рандомизированном

двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией при БА, принимавших ингибитор холинэстеразы (плацебо — $n=335$, мемантин — $n=342$). Участники исследования, получавшие мемантин, значительно превосходили участников, получавших плацебо, по нескольким параметрам, в том числе по показателям шкалы оценки выраженных нарушений (нейропсихологическая методика оценки когнитивных функций у пациентов с тяжелой деменцией, у которых показатель по краткой шкале оценки психического статуса <10 баллов). Это исследование продемонстрировало, что 24-недельный прием комбинации мемантина с донепезилом приводит к значительно более выраженному улучшению когнитивных функций, чем монотерапия донепезилом; этот благоприятный ответ на лечение был особенно заметен у пациентов с высоким (90%) уровнем улучшения по шкале оценки выраженных нарушений [26].

Канадские ученые исследовали влияние добавок витамина D на метаболизм головного мозга у мышей с дефицитом данного витамина на фоне приема мемантина. Низкий уровень витамина D (<30 нг/мл) часто (70–90%) встречается у пациентов с БА. Трехмесячная монотерапия мемантином уменьшает соотношение глутатион/креатин (GSH) у мышей с дефицитом витамина D. GSH активно участвует в очистке активных форм кислорода, а снижение уровня GSH указывает на усиление процессов окислительного стресса. Уменьшения содержания GSH не наблюдалось после лечения комбинацией мемантина и витамина D, что свидетельствует о нейропротективном эффекте витамина D при окислительном стрессе [27]. Этими же исследователями показано, что пептиды бета-амилоида (отличительная черта БА) увеличивают концентрацию внеклеточного глутамата, активность и экспрессию кальциевого канала L-типа, что приводит к токсичности кальция в нейронах. Мемантин (неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов с умеренной аффинностью) и витамин D (снижает экспрессию кальциевого канала L-типа) могут оказывать дополнительное защитное действие в отношении токсичности кальция при БА. Это исследование было направлено на оценку влияния мемантина в сочетании с витамином D на когнитивные функции у мышей с моделированной БА [28].

Французские исследователи наблюдали повышение эффективности терапии БА в эксперименте на мышах при сочетании мемантина или ингибиторов АХЭ (донепезил) с комбинацией баклофена и акампросата (ацетилхолинэстеразы ингибитор, замедляет нейротрансмиссию благодаря структурному сходству с эндогенными нейромедиаторами гамма-аминомасляной кислоты — ГАМК). Предполагается, что ионы кальция в составе препарата подавляют активность L-глутамата по сравнению с применением отдельных лекарственных средств (мемантин или донепезил) [29].

Бразильская фармацевтическая компания AchO Laboratórios Farmacêuticos S.A. разработала комбинацию фиксированной дозы (FDC) донепезила и мемантина для лечения умеренной и тяжелой стадий БА. Комбинированный препарат FDC был создан с учетом физических и химических параметров, в том числе относительной фармакокинетической биодоступности (ФКБД), мемантина, связанного с донепезилом. Исследование проводили для сравнения биодоступности FDC таблетки мемантина 20 мг и донепезила (тестовая композиция Ache SA) с таблеткой с покры-

тием Ebix® 10 мг (Lundbeck Brasil Ltda., эталонная рецептура) и таблеткой, покрытой Eranz® 10 мг (Wyeth Pharmaceutical Industry Ltd., эталонная формулировка). Результаты исследования показали, что таблетки FDC отвечают всем необходимым стандартам контроля качества. Оцененные параметры биодоступности были в диапазоне 80–125%, предложенном FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) и ANVISA (Национальное агентство санитарного надзора Бразилии), а новый комбинированный препарат был биоэквивалентен одновременному введению 2 таблеток Ebix® 10 мг и 1 таблетки Eranz® 10 мг. Таким образом, было показано, что FDC имеет тот же профиль ФКБД, что и изолированные лекарственные средства.

Сочетанное применение донепезила и мемантина при умеренной и тяжелой БА закреплено в руководстве по клинической практике. Было отмечено, что это сочетание не влияет на эффективность и переносимость обоих препаратов. Согласно руководству, одновременное использование донепезила и мемантина более эффективно, чем назначение донепезила или мемантина в качестве монотерапии. FDC облегчает дозирование и способствует повышению приверженности лечению, поскольку новый препарат позволяет использовать одну суточную дозу. Таким образом, новое средство (FDC донепезила и мемантина) отвечает рекомендациям по лечению умеренных и тяжелых стадий заболевания [30].

Значительным шагом вперед в лечении нейродегенеративной патологии, в частности БА, явились работы в области геной инженерии. Суть данных исследований состоит в том, что в участки головного мозга, наиболее подверженные патологическому процессу (гиппокамп, префронтальная кора, подкорковые ганглии) вводят вирусные частицы с копиями здоровых генов. Проникая через гематоэнцефалический барьер, белковые оболочки вирусов внедряются в нейроны, что позволяет «выключить» определенные гены и остановить синтез токсического белка, который лежит в основе патологического альцгеймеровского процесса. В экспериментах показаны снижение уровня нерастворимого тау-протеина в коре головного мозга мышей с модулированной БА и значительное функциональное восстановление, о чем свидетельствуют данные биохимического, электрофизиологического и нейропсихологического исследований [31, 32].

Канадские ученые разработали интегративную многофакторную математическую модель, которая позволяет количественно оценить степень патофизиологического взаимодействия различных факторов, лежащих в основе развития БА, когнитивные нарушения и оптимизировать дальнейшую терапию таких пациентов. С помощью данной модели можно точно прогнозировать пространственно-временные изменения и влияние отложений бета-амилоида, метаболизма глюкозы, кровоснабжения и функциональной активности нейронов головного мозга, структурных изменений и когнитивных нарушений. Результаты показывают, что в развитии БА играет роль не один доминирующий биологический фактор (например, бета-амилоид или сосудистая дисрегуляция), а сложное взаимодействие нескольких механизмов, что оправдывает использование комбинированных методов лечения. Предлагаемая модель позволяет идентифицировать и прояснить сложные причинно-следственные механизмы, лежащие в основе развития БА [33–35].

Французские исследователи предложили РХТ864 — новую синергетическую комбинацию низких доз баклофена (агонист рецептора ГАМК) и акампросата (глутаматергический модулятор), назначаемую в виде таблетки 2 раза в день. Основным механизмом действия нового препарата является восстановление баланса между возбуждающей (глутаматная активность) и тормозящей (глицин и ГАМК) системами, нарушенного при БА вследствие токсического воздействия олигомерных пептидов (бета-амилоид). Превосходные безопасность и переносимость РХТ864 подтвердились у пациентов с легкой БА в конце 36-недельного исследования. Выявлено стабилизирующее влияние препарата на когнитивные функции, что требует дополнительной оценки в последующих исследованиях [36].

Сообщалось, что рифампицин, известный антибиотик, ингибирует олигомеризацию бета-амилоида и гиперфосфорилирование тау-протеина у животных. Полученные данные показывают, что рифампицин может стать многообещающим лекарством для профилактики БА. Чтобы проверить, обладает ли рифампицин такими превентивными эффектами у человека, японские исследователи ретроспективно рассмотрели результаты ПЭТ с ФДГ головного мозга у пожилых пациентов, страдавших микобактериальной инфекцией и получавших рифампицин. Отмечено снижение поглощения ФДГ в теменно-затылочных отделах коры головного мозга, что рассматривалось как типичная гипометаболическая модель БА. Полученные результаты свидетельствуют о том, что профилактический эффект рифампицина зависит от дозы и продолжительности лечения и для его достижения необходима доза препарата не менее 450 мг/сут в течение 1 года [37].

В ряде исследований изучали связь патофизиологических изменений при БА и СД. Было показано, что при БА снижается уровень эндогенного инсулина в головном мозге, в связи с этим предложено рассматривать БА как СД 3-го типа. Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) — пептидные гормоны из семейства инкретина, которые применяются при СД 2-го типа. Ранее было показано, что они эффективны и при БА. Дипептидилпептидаза 4 (ДПП4) — фермент, который экспрессируется во многих клетках, быстро инактивирует эндогенные ГПП1 и ГИП. Резистентные инкретиновые аналоги ДПП4 были разработаны как препара-

ты, увеличивающие уровень ГПП1 и ГИП у пациентов с СД 2-го типа. Индийские исследователи предложили двойной агонист (ДА) ГПП1 и ГИП в качестве нейропротективного средства для лечения БА и провели изучение его эффективности на животных. Было выявлено, что лечение ДА в течение 1 мес смягчало когнитивный дефицит у мышей. Кроме того, новый препарат также повышал уровень инкретина в головном мозге и снижал отложение бета-амилоида и процессы тау-фосфорилирования, что свидетельствует о его нейропротективных свойствах, которые связаны с повышением уровня инкретина в мозге [38].

Учитывая большое количество препаратов для лечения БА, которые в настоящее время проходят клинические испытания, разнообразие подходов для борьбы с этим заболеванием, важно выделить ряд моментов, на которых необходимо сконцентрироваться органам здравоохранения: 1) интенсивность обучения и увеличение количества врачей «первой линии», в том числе первичной медико-санитарной помощи, которые будут заниматься диагностикой и лечением БА; 2) повышение точности диагностики БА; 3) улучшение связей между пациентами и врачами; 4) ведение БА как смертельного заболевания, каковым оно и является, вместо обычного «клинического обслуживания» пациента; 5) учет и возмещение расходов при БА.

D. Morgan (США) изучил препараты для лечения поздних стадий БА, которые проходят II и III фазы клинических испытаний, и оценил, когда они могут появиться на рынке (рассматривался период ближайших 5 лет). Анализ был проведен на основе данных крупных исследований, публично доступной информации, отчетов компаний, презентаций на медицинских конференциях и сообщений в средствах массовой информации. Сделан вывод, что из 23 препаратов, проходящих клинические испытания III фазы, 19 могут появиться на рынке в ближайшие пять лет [39].

Заключение

Можно констатировать, что, несмотря на продолжающийся активный поиск новых лекарственных средств для терапии БА, наблюдается тенденция к формированию комплексного подхода к лечению. Ведущие специалисты особо подчеркивают важность профилактической работы, которая может стать самым результативным и экономически выгодным способом борьбы с БА.

ЛИТЕРАТУРА

- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017 Jul 19. pii: S0140-6736(17)31363-6. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. [Epub ahead of print].
- Onyike CU, Chaney GA. Alzheimer Disease at the Extremes of Age: Clinical Epidemiology, Diagnosis and Care. *Alzheimer's Association International Conference, AAIC*. London; 2017.
- Fiford CM, Nicholas JM, Biessels GJ, et al. Simultaneous Changes in Blood Pressure, Cognition and Brain Volume in Ageing, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Association International Conference, AAIC*. London; 2017.
- Besser LM, Nation DA, Hughes TM, et al. Pulse Pressure in Late-Life and Alzheimer's and Cerebrovascular Neuropathology. *Alzheimer's Association International Conference, AAIC*. London; 2017.
- Jicha GA, Al-Janabi O, Bahrani A, et al. Cerebrovascular Disease and Alzheimer's Disease, but Not Aging, Are Associated with Moderate to Severe Global Cerebral Atrophy Seen on Clinical Brain Imaging Studies. *Alzheimer's Association International Conference, AAIC*. London; 2017.
- Brickman AM, Tosto G, Gutierrez J, et al. The Impact of Cerebrovascular Disease and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Association International Conference, AAIC*. London; 2017.
- Hilal S, Akoudad S, van Duijn CM, et al. Plasma Amyloid Beta Levels, Cerebral Small Vessel Diseases and Cognition — the Rotterdam Study. *Alzheimer's Association International Conference, AAIC*. London; 2017.
- Windham BG, Wilkening SR, Tingle JV, et al. Relationships of Very Small, Infarct-like Lesions with 20-Year Cognitive Decline: The ARIC Study. *Alzheimer's Association International Conference, AAIC*. London; 2017.
- Ding J, Sigurdsson S, van Buchem M, et al. Total MRI Burden of Cerebral Small Vessel Disease Is Associated with Cognitive Decline and an Increased Risk of Dementia in Older People: The Ages-Reykjavik Study. *Alzheimer's Association International Conference, AAIC*. London; 2017.
- Kapasi A, Leurgans SE, Boyle PA, et al. Watershed Microinfarct Pathology and

- Cognition in Older Persons. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
11. Nation DA, Tan A, McIntosh EC, et al. Circulating Angiogenic Cell Levels Show Protective Associations with Memory Function: Introducing the Vascular Reserve Hypothesis. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 12. Flanigan PM, Khosravi MA, Leverenz JB, et al. Color Vision Impairment in Dementia with Lewy Bodies: A Novel and Highly Specific Distinguishing Feature from Alzheimer Dementia. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 13. Botzung A, Philippi N, Constans-Erbs M, et al. Insular Cognitive Impairment in Early Dementia with Lewy Bodies. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 14. Rus T, Jamsek J, Jensterle L, et al. Monitoring the Progression of Dementia Using FGD-PET Brain Imaging and Network Analysis: Role of the Alzheimer's Disease Related Pattern. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 15. Festari C, Altomare D, Walker Z, et al. Diagnostic Utility of FDG-PET in Differentiating Between Lewy Body Dementia and Fronto-Temporal Lobar Degeneration. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 16. van der Zande J, Gouw AA, Scheltens P, et al. Discrimination between Dementia with Lewy Bodies (DLB), Alzheimer's Disease (AD) and Mixed Pathology Using Electro-Encephalography (EEG). Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 17. Paraskevaidi M, Morais CL, Lima KM, et al. Vibrational Spectroscopy of Blood Plasma for the Diagnosis of Alzheimer's Disease and Differentiation from Dementia with Lewy Bodies. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 18. Mishina M, Ishii K, Ishibashi K, et al. Regional Difference of Brain β -Amyloid Accumulation Between in Subtype of Lewy Body Disease and in Alzheimer's Disease. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 19. Chatterjee M, Lemstra AW, van Steenoven I, et al. Contactin-1 in CSF Discriminates Dementia with Lewy Bodies (DLB) from AD and Non-Demented Controls. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 20. Singh P, Miller V. Steady-State Clinical Pharmacokinetics Demonstrating Once-Weekly Corplex™ Donepezil Transdermal System as a Therapeutic Alternative to Daily Oral Aricept. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 21. Chertkow H, Feldman HH, Jcova C, et al. Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia. *Alzheimers Res Ther.* 2013 Jul 8;5(Suppl 1):S2. doi: 10.1186/alzrt198. Epub 2013 Jul 8.
 22. Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21.
 23. Atri A, Molinuevo JL, Lemming O, et al. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy. *Alzheimers Res Ther.* 2013 Jan 21;5(1):6. doi: 10.1186/alzrt160. eCollection 2013.
 24. Tariot PT, Farlow MR, Grossberg GR, et al. Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2004 Jan 21;291(3):317-24.
 25. Inoue Y, Ueda M, Masuda T, et al. Memantine Attenuates Vascular Amyloid β Deposits and Spontaneous Hemorrhages in Mouse Models of Cerebral Amyloid Angiopathy. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 26. Atri A, Cummings JL, Hendrix S, et al. Maintenance of Cognitive Improvement Treatment Response with Memantine and Donepezil: Post Hoc Analyses from a Placebo-Controlled Study in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 27. Wong D, Bellyou M, Beauchet O, et al. Vitamin D Supplementation May Protect Against Oxidative Stress in a Vitamin D Deficient Double-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 28. Wong D, Bellyou M, Beauchet O, et al. Combined Memantine and Vitamin D Treatment Provides the Same Cognitive Benefit As Memantine Alone in a Chronically Vitamin D Deficient Double-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 29. Cholet N, Fouquier J, Murphy N, et al. A Combination of Acamprosate and Baclofen (PXT864) Synergizes with Standards of Care for the Treatment of Alzheimer's Disease. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 30. Zung SP, Cuperman-Pohl T, Costa Morais D, et al. Fixed-Dose Combination of Donepezil Hydrochloride and Memantine Hydrochloride for Treatment of Moderate to Severe Alzheimer's Disease. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 31. Espindola S, Damianich A, Sartor M, et al. Phenotypic Rescue in a Mouse Model of Tauopathy By Early Modulation of Tau Isoforms Relative Content. Avale et al., 2013, Lacovich et al., 2016. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 32. Lacovich V, Espindola SL, Alloatti M, et al. Tau isoforms imbalance impairs the axonal transport of the amyloid precursor protein in human neurons. *J Neurosci.* 2017 Jan 4;37(1):58-69. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2305-16.2016.
 33. Medina YI, Carbonell F, Sotero RC, et al. Identifying and Reversing Multifactorial Interactive Mechanisms in Alzheimer's Disease. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 34. Crossley NA, Mechelli A, Scott J, et al. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain.* 2014 Aug;137(Pt 8):2382-95. doi: 10.1093/brain/awu132. Epub 2014 Jun 19.
 35. Iturria-Medina Y, Evans AC. On the central role of brain connectivity in neurodegenerative disease progression. *Front Aging Neurosci.* 2015 May 21;7:90. doi: 10.3389/fnagi.2015.00090. eCollection 2015.
 36. Touchon J, Ousset PJ, Pasquier FE, et al. Treatment with Pxt-864 Showed Stabilisation of Cognitive Disability in Mild Alzheimer's Disease after 36 Weeks. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 37. Iizuka T, Kameyama M. Preventive Effect of Rifampicin on Alzheimer's Disease Needs at Least 450 Mg Daily for One Year: An FDG-PET Follow-up Study. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 38. Kosaraju J, Tam KY, Basavan D. Novel Dual GLP-1 and GIP Receptor Analog Attenuates High-Fat-Diet Induced Disease Progression in 3xTg-AD Mice. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 39. Morgan D. Innovative Alzheimer's Drugs Offer Hope for Alzheimer's Patients and Families: An Analysis of the Phase 2 and Phase 3 Alzheimer's Drug Pipeline. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.

Поступила 02.09.2017

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

Лила А.М.¹, Громова О.А.², Торшин И.Ю.³, Назаренко А.Г.⁴, Гоголев А.Ю.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия», Иваново, Россия;

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

⁴ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; ³119333, Москва, ул. Вавилова, 40;

⁴125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска

Хондроитина сульфаты (ХС) являются «строительным материалом» хряща, оказывают противовоспалительный и антиоксидантный эффект. Приведены результаты анализа фармакологического состава препарата хондрогард и его фармацевтической субстанции CS-BIOACTIVE©Биоиберики С.А.У (Испания). Обсуждаются молекулярно-физиологические механизмы действия ХС при экструзиях и протрузиях межпозвоночных дисков.

Ключевые слова: остеоартрит; грыжи межпозвоночного диска; хондроитина сульфаты; таргетные белки; молекулярные механизмы; паравертебральное внутримышечное введение; хондрогард.

Контакты: Александр Михайлович Лила; amlila@mail.ru

Для ссылки: Лила АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):88–97.

Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs

Lila A.M.¹, Gromova O.A.², Torshin I.Yu.³, Nazarenko A.G.⁴, Gogolev A.Yu.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

³Federal Research Center «Informatics and Control», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ⁴Acad. N.I. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Sheremetevsky Pr., Ivanovo 153000; ³40, Vavilov St., Moscow 119333;

⁴16, Fourth Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047

Chondroitin sulfates (CS) are a building material for the cartilage and have anti-inflammatory and antioxidant effects. The paper gives the results of analyzing the pharmaceutical composition of chondroguard and its pharmaceutical substance CS-BIOACTIVE (CS-BIOACTIVE©Bioiberika S.A.U., Spain). It discusses the molecular-physiological mechanisms of action of CS in intervertebral disc extrusions and protrusions.

Keywords: osteoarthritis; herniated discs; chondroitin sulfates; target proteins; molecular mechanisms; paravertebral intramuscular injection; chondroguard.

Contact: Aleksandr Mikhailovich Lila; amlila@mail.ru

For reference: Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(3):88–97.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97>

Основу гомеостаза межпозвоночного диска составляет баланс образующих его компонентов. Нарушения кровоснабжения, повышенная интенсивность системного воспаления, дефицит гиалуроновой кислоты, глюкозамина сульфата (ГС) и хондроитина сульфата (ХС) приводят к дегенеративным изменениям позвоночника [1]. Формирование грыжи межпозвоночного диска сопровождается резким болевым синдромом, стойкими неврологическим выпадениями двигательных и чувствительных функций. Операции по удалению грыжи не останавливают дегенеративный процесс и не исключают образования повторных грыж. В качестве консервативной терапии грыж межпозвоночного диска обсуждается поддержка метаболизма соединительной ткани хряща (хондропротекция) с использованием таких молекулярных компонентов соединительной ткани, как ХС. Последние вырабатываются хондроцитами и являются центральным компонентом «гелевой основы» хряща, связок,

мышц, кости, синовиальной жидкости. Молекулы ХС представляют собой полимеры, состоящие из длинных полисахаридов, содержащих повторяющиеся дисахаридные единицы (рис. 1, а). Каждая из таких единиц включает N-ацетилглюкозамин и D-глюкуроновую кислоту и может сульфатироваться (образовывать сложный эфир с анионом серной кислоты). ХС отличаются по длине, характеризуемой числом полимеризации (n, число повторов дисахаридных единиц: n=20–200) и степени сульфатирования, что обуславливает различия в молекулярной массе ХС. Поэтому более уместно говорить о *хондроитина сульфатах*. С фармакологической точки зрения, ХС являются хондропротекторами и способствуют активной регенерации хряща; ХС повышают эластичность и механическую прочность хряща, сухожилий, обеспечивают гидратацию и накопление гиалуроновой кислоты и противовоспалительных цитокинов в хряще и синовии [2–7].

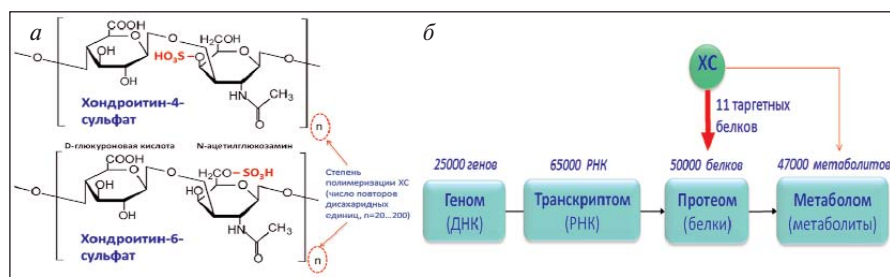


Рис. 1. Химическая структура (а) и биологические эффекты ХС в постгеномной перспективе (б)

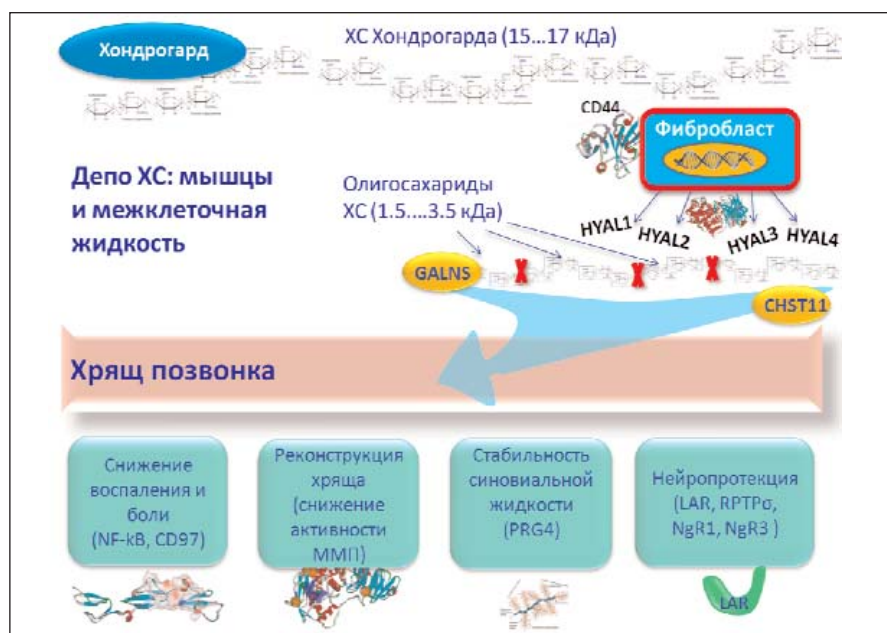


Рис. 2. Действие препарата хондрогард при грыжах и протрузиях межпозвоночного диска

Результаты метаанализов клинических исследований указали на высокую эффективность ХС в лечении заболеваний, при которых поражается хрящ [2].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа молекулярных механизмов действия ХС, в том числе биоинформационного анализа генома, фармакопротеомных исследований эффектов ХС, данные о противовоспалительном, противовоспалительном действии ХС, фармакокинетике и фармакологической безопасности ХС различного происхождения и состава. Приведены также результаты анализа фармакологического состава препарата хондрогард и механизмов его действия на мышечную и соединительную ткань, состав синовиальной и спинномозговой жидкости (СМЖ), а также маркеры воспаления.

Биоинформационный анализ генома и протеома человека и механизмы действия ХС

Для детального описания механизмов биологических и фармакологических эффектов ХС проанализированы их возможные взаимодействия с белками протеома человека. Оценить реальный масштаб действия ХС на организм человека позволяет изучение их эффектов в постгеномной перспективе (рис. 1, б), т. е. воздействия на

геном (совокупность всех генов организма), транскриптом (совокупность всех РНК), протеом (совокупность всех белков) и метаболом (совокупность всех метаболитов).

Поиск по базам данных NCBI PROTEIN, EMBL, UNIPROT, Human Proteome Map (HPM), BIOCYS-HUMAN и др. показал, что в протеоме человека существует по меньшей мере 120 белков, активность которых связана с ХС, из них методом функционального связывания [3] было выделено 11 таргетных белков для ХС (табл. 1).

Активация под влиянием ХС рецептора CD44 снижает избыточную активность матричных металлопротеиназ (ММР) за счет регулирования транскрипции генов [5], способствует повышению активности хондроитинсульфатных гликозилтрансфераз CHPF, CSGALNACT1, CSGALNACT2 (реконструкция соединительной ткани) [6], снижению активации NF-κB провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ) 1, 6, фактора некроза опухолей α (ФНОα) и СРБ [7–13].

В целом основной механизм фармакологического действия ХС можно представить следующим образом (рис. 2). Так как ХС — это молекулы с высокой молекулярной массой (>10 кДа), они оказывают эффект посредством взаимодействия с белками-рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 [14] на поверхности хондроцитов. Связываясь с рецептором

CD44, ХС снижают транскрипцию провоспалительного сигнального фактора NF-κB, блокируя провоспалительные сигнальные пути с участием белков ADAMTS, MMP, ИЛ1β и др. [15]. ХС также могут взаимодействовать с провоспалительными рецепторами: 4TLR4, цитозольным адаптерным белком MyD88, участвующим в передаче сигнала от толл-подобных рецепторов, а также рецептором ФНОα на поверхности лимфоцитов [16].

Согласно данным [17], ХС ингибируют синтез простагландина E и ММР при стимуляции клеток ИЛ1β. При воздействии ИЛ1β установлена повышенная экспрессия провоспалительных белков, вовлеченных в синтез простагландинов (COX2, mPGES1), MMP3, MMP13, RANKL (активация остеокластов). Показано, что ХС подавляет ИЛ1β-индуцированную экспрессию COX2 (-62%; p<0,001), mPGES1 (-63%; p<0,001), MMP3 (-39%; p=0,08), MMP13 (-60%; p<0,001) и RANKL (-84%; p<0,001) [17–18].

Для исследования всего комплекса действия ХС на клетки и ткани организма были проведены фармакопротеомные исследования [7, 8, 19–23], в которых изучалось влияние ХС на уровень экспрессии всех известных белков протеома человека. Фармакопротеомное исследование эффектов ХС у здоровых добровольцев позволило установить

Таблица 1. *Результаты биоинформационного анализа генома и протеома человека, при котором установлены наиболее вероятные таргетные белки фармакологического действия ХС*

Ген	Белок	Функция белка	Роль ХС в белке
GALNS	N-ацетилгалактозамин 6-сульфатаза (хондроитиназа)	Гидролиз 6-сульфатных групп ХС, кофактор ионов кальция	Субстрат хондроитиназы
CHST11	Карбогидрат-сульфотрансфераза 11	Сульфатирование 4-й позиции N-ацетилглюкозамина ХС	Субстрат сульфотрансферазы
CD44	Рецептор CD44	Рецептор ХС/гиалуроновой кислоты, деградация ХС и гиалуронана	Активация рецептора CD44
HYAL1, HYAL2	Гиалуронидаза 1, 2	Деградация ХС и гиалуронана	Субстрат гиалуронидазы
MMP1, MMP3	ММП 1, 3	Деградация соединительнотканной основы хряща и связок	Ингибитор MMP1, 3
MMP16	ММП 16	Деградация коллагена III, взаимодействие с ХС	Ингибитор MMP16
MMP24	ММП 24	Медиатор воспалительной гипералгезии	Ингибитор MMP24
CD97	Рецептор CD97	Активация лейкоцитов, изоформа 1 взаимодействует с ХС	Ингибитор CD97
PRG4	Протеогликан 4 (лубрицин)	Предотвращение отложения белков из синовию на хрящ	Компонент для синтеза лубрицина

оптимальную экспрессию 31 белка, в том числе повышение уровня белков энергетического метаболизма (31%) и биосинтеза (13%), а также многочисленных сигнальных белков (54%) [19].

В фармакопротеомном исследовании у здоровых добровольцев, принимавших ХС (1200 мг/сут) и ГС (1500 мг/сут), установлено *снижение активности цитокиновых сигнальных путей* [8]. Показано, что прием ХС предотвращает деградацию субъединицы I κ -B α , ингибирующей провоспалительный сигнальный белок NF-kB. Взаимодействуя с регулятором I κ -B α , NF-kB теряет способность перемещаться в клеточное ядро и активировать экспрессию генов, участвующих в воспалительной реакции. В этом исследовании были изучены сигнальные пути, которые активируются под влиянием ХС и воздействуют на процессы воспаления: 1) JAK/STAT (сигнальный путь для осуществления эффектов широкого диапазона цитокинов и факторов роста); 2) синтез IgA в кишечнике (повышение барьерного иммунитета); 3) регуляция трансэндотелиальной миграции лейкоцитов; 4) связывание рецепторов гематопоетина/интерферонов. Среди наиболее значимых белков, уровень которых существенно изменяется под действием ХС + ГС, были белки клеточной адгезии THBS4, ITGA и ITGB, поддерживающие структуру соединительной ткани [8].

В другом фармакопротеомном исследовании хондроцитов, полученных у пациентов с остеоартритом (ОА) [20], показано, что обработка хондроцитов ХС повышала секрецию компонентов внеклеточного матрикса соединительной ткани (коллаген, аннексин, тенасцин, агрекан), факторов роста соединительной ткани (PENK, CTGF) и снижала уровень протеаз, с которыми связана деградация соединительной ткани (SERPINA3, SERPIN1). Таким образом, ХС не только являются «строительным материалом» хряща, но и потенцируют синтез компонентов хрящевой ткани, снижают активность про-

цессов деградации этой вновь образованной ткани. Стимулирование клеток ИЛ1 β после обработки хондроцитов ХС уменьшало провоспалительный отклик хондроцитов на данный цитокин за счет снижения активации MMP1 и MMP3 [21].

При обработке клеток ХС было установлено также выраженное повышение уровня тромбоспондина 1 (TSP1), многофункционального гликопротеина суставного хряща [22] и ингибитора ангиогенеза [23]. Ангиогенез играет ключевую роль в патофизиологии ОА [24]. Повышенная экспрессия TSP1 уменьшает выраженность воспалительных реакций и образование новых сосудов при этом заболевании [25]. Повышение экспрессии белка TSP1 под действием ХС является важным молекулярным звеном антиартритического действия ХС.

Молекулярные механизмы действия ХС при ОА

ХС поддерживают регенерацию соединительной ткани. Механизмы противоартритического действия ХС в хондроцитах сустава и фибробластах синовию в концентрации 1–100 мкг/мл включают подавление экспрессии агреканызы 1/A (разрушает протеогликан агрекан – важный структурный компонент хряща), MMP13 (уровень которых повышается при воздействии ИЛ1 β) и усиливают выработку тканевого ингибитора ММП типа ТИМП3 [4, 5]. При ОА коленного сустава снижены как средняя концентрация ХС (12,04 мкг/мл, норма – 14,84 мкг/мл; $p=0,021$), так и молекулярная масса, отражающая среднюю длину цепей ХС (5,36 кДа, норма – 6,19 кДа; $p=0,026$). В очаге поражения установлен сниженный уровень экспрессии генов, кодирующих хондроитинсульфатные гликозилтрансферазы CHPF, CSGALNACT1, CSGALNACT2 (способствующие реконструкции соединительной ткани), и повышена активность оказывающих деструктивное воздействие на хрящ ММП [6].

Молекулярные механизмы противовоспалительного эффекта ХС

ХС снижают активацию NF-κB и биомаркеров воспаления ИЛ1, ИЛ6 и СРБ [7]. Прием ХС (1200 мг/сут) и ГС (1500 мг/сут), согласно данным исследования группы здоровых добровольцев с повышенным индексом массы тела (25–32 кг/м², n=18, 20–55 лет), в течение 28 дней приводил к снижению содержания СРБ на 23% по сравнению с плацебо (p=0,048) [8], а по данным другого исследования [9], — на 28–36% (n=220). В исследовании, включавшем 10 000 взрослых здоровых добровольцев, регулярное использование ХС + ГС было связано с уменьшением уровня СРБ (на 20%) [10]. В эксперименте показано, что ХС дозозависимо снижают избыточный синтез провоспалительного ИЛ1β (p=0,003) и ФНО (p=0,02) в модели воспаления, вызванной кристаллами уратов [12].

Основной молекулярный механизм противовоспалительного действия ХС — *ингибирование транслокации внутрь ядра транскрипционного фактора NF-κB, одного из центральных медиаторов воспаления*. В норме NF-κB практически не связывается с ДНК хондроцитов. В модели коллаген-индуцированного артрита связывание NF-κB с ДНК значительно увеличивалось [13]. Введение ХС приводило к значительному ингибированию связывания NF-κB с ДНК хондроцитов.

Молекулярные механизмы нейропротективного действия ХС

Хондроитинсульфатные протеогликаны — важные модуляторы в ЦНС: они *влияют на направление роста нейрональных конусов (за счет обеспечения механического каркаса в межнейрональном пространстве), способствуют созреванию синапсов, а также регулируют синаптическую пластичность*. После повреждения нейронов (черепно-мозговая травма, травма спинного мозга и др.) синтез ХС в глии резко повышается с последующим образованием глиального рубца вокруг места поражения. Эффекты ХС в ЦНС осуществляются, в частности, за счет взаимодействия с нейрональными рецепторами тирозинфосфатазы σ (RPTPσ, участвуют в синаптогенезе) и ретикулон-рецепторами NgR1 и NgR3 (регенерация аксона) [26]. ХС необходимы для регулирования дифференцировки нейрональных клеток-предшественников. Недостаточность ХС в нервной пластинке эмбриона приводит к снижению экспрессии SOX2 [27].

ХС проявляют антиоксидантные и нейропротективные свойства за счет активации сигнального пути PKC/PI3K/Akt, вследствие чего происходят повышение уровня антиоксидантного фермента гемоксигеназы 1 и подавление активации каспазы 3. Нейропротективными свойствами обладают и дисахариды N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты, образующиеся при метаболизме ХС [28, 29].

Нейропротективное действие ХС на нейроны в области проекции грыжи способствует *постепенному снижению уровня провоспалительных цитокинов в СМЖ* (постепенно, так как полное обновление СМЖ занимает до 7 сут). При остеохондрозе позвоночника и грыжах межпозвоночного диска может отмечаться повышение давления СМЖ на нервную ткань. Если соединительная ткань в регионе грыжевого поражения ослаблена, то происходит растяжение соединительнотканых оболочек спинного мозга, что увеличивает секрецию провоспалительных цитокинов и усугубляет болевой синдром. У пациента могут отмечаться не только

боль в спине, связанная с повышением давления в позвоночном канале, но и парестезии, гиперестезии в зоне компрессии спинномозговых нервов.

Спинномозговой нерв состоит из двух корешков: переднего (двигательного) и заднего (чувствительного). Корешки соединяются в межпозвоночном отверстии, т. е. в непосредственной близости от грыжи. Кроме того, при выходе из межпозвоночного отверстия грыжа сдавливает не только корешки, но и так называемую оболочечную ветвь, идущую к соединительнотканым оболочкам спинного мозга. При сдавливании грыжей корешков и оболочечной ветви болевая симптоматика нарастает не только сегментарно, в области грыжи, но и вдоль всего позвоночника. В результате ухудшаются аксональный транспорт, синаптогенез, отмечается провоспалительный сдвиг цитокинового профиля СМЖ в сторону воспаления.

Противовоспалительное действие ХС, оказываемое посредством ингибирования транслокации внутрь ядра транскрипционного фактора NF-κB, существенно снижает синтез провоспалительных цитокинов. Способность ХС оказывать нейропротективные эффекты через поддержку функции ретикулон-рецепторов NgR1 и NgR3 создает условия для регенерации аксонов спинномозговых корешков и оболочечной ветви [26]. Поступая внутрь оболочечной ветви, ХС купируют провоспалительные реакции. Кроме того, в СМЖ поступают дисахариды N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты, образующиеся при метаболизме ХС, которые также оказывают нейропротективное действие [29].

Препараты на основе ХС

Имеющиеся данные фундаментальных и клинических исследований указывают на *существенные различия в эффективности и безопасности различных препаратов ХС* [30–38]. Фармакологическое качество ХС очень важно, так как прием больших доз недостаточно очищенного ХС может способствовать развитию нежелательных явлений (повышение уровня трансаминаз, острое повреждение печени по механизму аутоиммунного гепатита [39], изменение уровня провоспалительных факторов [30] и др.).

Проведено сравнительное фармакопротеомное исследование трех различных препаратов ХС (ХС 1, ХС 2 и ХС 3) в одинаковой дозе (200 мкг/мл), которыми обрабатывали хондроциты, полученные у больных ОА [30]. Препарат ХС 1 (получен из хряща свиньи, степень очистки — 90,4%) увеличивал уровень митохондриальной супероксиддисмутазы, белков внеклеточного матрикса хряща, олигомерные матрицы белка, но в то же время и концентрацию некоторых провоспалительных факторов (стромелизин 1). Более безопасными оказались препараты ХС 2 (получен из трахеи быка, степень очистки — 96,2%) и ХС 3 (получен из трахеи быка, степень очистки — 99,9%, на основе этой субстанции изготавливается препарат Хондрогад®), которые также увеличивали количество структурных белков матрикса соединительной ткани и факторов роста, но *не повышали уровень провоспалительных белков* [30].

Различия в свойствах препаратов на основе ХС обусловлены и степенью очистки, и различиями в химическом составе экстрактов ХС. Комплексы ХС извлекаются из хрящей животных и рыб, поэтому, как и многие другие экстракты природного происхождения, имеют широкий диапазон

молекулярной массы, различные количество и форму сульфатирования цепей ХС. В разных образцах препаратов общее содержание ХС составляет 90–99%, хондроитин-4-сульфата – 62–78%, хондроитин-6-сульфата – 15–31%.

Для лечения пациентов с ОА следует использовать только фармацевтические субстанции ХС – высокая степень очистки и стандартизации по сульфатированию позволяет избежать провоспалительных реакций, обусловленных примесями в природном экстракте [31]. Наоборот, качество субстанции ХС для нутрицевтических нужд (для приема внутрь) может быть весьма низким [32, 33]. Например, анализ ряда биологически активных добавок, представленных на рынке ЕС, показал, что заявленное содержание ХС соблюдалось только в 4 из 10 образцов. В 4 БАД содержание ХС реально составило 0–1%, в то время как на этикетке было указано 47, 17, 12 и 6%. В одном образце найдено всего 30–45% заявленного содержания ХС, и только в трех образцах оно соответствовало указанному на этикетке [32]. Таким образом, *препараты на основе ХС должны проходить жесткий контроль на стандартизацию субстанции ХС.*

Определить происхождение ХС позволяет также исследование дисахаридов, входящих в состав препаратов ХС. Отличия между ХС различного происхождения наглядно проявляются на хроматограммах: они имеют разную плотность заряда (число сульфатных групп на 1 дисахаридный фрагмент) и соотношение 4-сульфатированного/6-сульфатированного ХС (соотношение между количествами сульфатированных групп, расположенных в положении 4 и 6 на ХС). Молекулярная масса ХС важна для фармакологической активности, поскольку чересчур фрагментированный ХС ($n=1, 2$) может не обладать желаемыми биологическими эффектами [31, 32].

Биодоступность ХС различного происхождения в большой степени зависит от их молекулярной массы, плотности заряда и сульфатирования. Фармакокинетическое исследование показало, что при пероральном приеме ХС отмечается уменьшение относительного количества несульфатированных дисахаридов ХС. В то же время уровень 4-сульфатированного дисахарида увеличивается до максимума ($52 \pm 25\%$) через 6 ч, а 6-сульфатированных и дисульфатированных дисахаридов – через 10 ч. Установлено, что 4-сульфатированный ХС начинает всасываться раньше, чем 6-сульфатированный ХС [34]. Сцинтиграфический анализ показал, что у ХС отмечается тропизм к хрящевым тканям, а в крови появляются олигосахариды, получаемые в результате ферментативного гидролиза ХС [35–38]. ХС высокой очистки *не оказывают побочного действия на желудочно-кишечный тракт, тромбообразование и функцию почек* [40].

Ключевые молекулярные механизмы действия препаратов на основе ХС: 1) ХС взаимодействуют с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности хондроцитов и затем ингибируют NF- κ B; 2) ХС влияют на цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT, синтез IgA в кишечнике, регулируют миграцию лейкоцитов и активность рецепторов гематопоетина/интерферонов, т. е. оказывают разностороннее противовоспалительное действие. Таким образом, ХС – не просто «строительный материал» хряща: ХС улучшают синтез компонентов соединительной ткани хряща,

снижая активность процессов деградации этой вновь образованной ткани. Высокоочищенные и стандартизированные по сульфатированию фармацевтические ХС не только эффективны, но и лишены побочных эффектов.

Фармакологический анализ состава Хондрогарда®

Хондрогард предназначен для внутримышечного (в/м) введения с целью лечения артритов и остеохондроза. В качестве активного действующего начала он содержит 100 мг высокоочищенной фармацевтической субстанции ХС из трахеи быка (степень очистки – 99,9%) в виде натриевой соли. Субстанция ХС стабилизирована с использованием стандартных компонентов – бензилового спирта (9 мг) и антиоксиданта метабисульфита натрия (1 мг). В процессе производства pH раствора препарата доводится до значений, близких к нейтральным (6,0–7,5), для чего используется раствор щелочи (гидроксид натрия).

Бензиловый спирт служит стабилизатором многочисленных инъекционных препаратов [41]. LD₅₀ бензилового спирта в тесте на острую токсичность у крыс составляет 1200 мг/кг, что соответствует III классу токсичности («умеренно опасные» вещества по ГОСТу «12.1.007-76 Вредные вещества»). Бензиловый спирт быстро метаболизируется в еще менее токсичную бензойную кислоту (LD₅₀ 1700–3700 мг/кг), затем конъюгируется с глицином в печени и выводится в виде гиппуровой кислоты [42]. Таким образом, раствор хондрогарда не содержит токсичных компонентов, а включает только вещества, обеспечивающие сохранность активного компонента – ХС. Важно отметить, что в качестве стабилизатора в хондрогарде не используется аминокислота L-пролин, парентеральное введение которой может вызывать нежелательные реакции со стороны ЦНС (нарушения памяти [43], когнитивный дефицит [44], изменения нейромедиаторного баланса [45, 46]).

Действующим началом хондрогарда является высокоочищенная субстанция ХС CS-BIOACTIVE® Биоберика С.А.У. (Испания)¹, полученная из трахеи быка, соответствующая требованиям европейской фармакопеи. Эффективность и безопасность препаратов на основе данной субстанции была подтверждена в 25 международных клинических исследованиях с участием более 5000 пациентов. Данная субстанция обладает рядом характерных особенностей, весьма важных для осуществления хондропротективных и других эффектов ХС.

Экстракт ХС из трахеи быка отличается узким диапазоном молекулярной массы (14–26 кДа) и в среднем содержит около 60% хондроитин-4-сульфата и 30% хондроитин-6-сульфата [31, 47]. Такие жесткие показатели состава природного экстракта ХС из трахеи быков позволяют существенно повысить качество стандартизации получаемой фармацевтической субстанции ХС, характеризующейся средней молекулярной массой в 15–17 кДа (что соответствует $n=29–35$; см. рис. 1) в составе хондрогарда.

Механизмы действия субстанции CS-BIOACTIVE® Биоберика С.А.У. (Испания)

При лечении межпозвоночных грыж имеется положительный опыт паравертебрального введения хондрогарда, т. е. непосредственно в зону проекции межпозвоночного диска,

¹Сертификат Ph. Eur.

пораженного грыжей [48]. При в/м введении максимальная концентрация ХС в плазме крови достигается через 1 ч, затем постепенно снижается в течение 48 ч. В эксперименте показано, что через 15 мин после в/м инъекции ХС обнаруживаются в синовиальной жидкости, после чего поступают в хрящ, где максимальная концентрация препарата отмечается через 48 ч [48].

Описанные особенности фармацевтической субстанции CS-BIOACTIVE©Биоиберики С.А.У. (Испания) способствуют формированию более стабильного депо ХС в зоне поражения позвонка. Как отмечено выше, в норме молекулярная масса ХС хряща составляет в среднем 6,19 кДа ($n \sim 12$) и уменьшается при его патологических изменениях (например, при ОА до 5,36 кДа, $n \sim 10$) [6]. В то же время при введении хондрогада в мышцу поступают более длинные цепи ХС (15–17 кДа, $n=29-35$), которые из-за большого размера не способны проникать через клеточную мембрану и образуют депо в межклеточной жидкости мышцы. Затем эти длинные цепи ХС под действием особых ферментов конвертируются в более короткие цепи (олигосахариды), которые могут проникать внутрь хондроцитов в области грыжи. Они служат «строительным материалом» для реконструкции хряща и связок, проявляя противовоспалительные свойства, поступая в синовиальную жидкость позвоночного сустава, СМЖ и др. Как известно, из-за отсутствия кровоснабжения питание межпозвоночных дисков происходит благодаря диффузии питательных веществ из межклеточной жидкости. Приведенные выше результаты биоинформационного анализа генома и протеома человека (см. табл. 1) позволяют детализировать эти механизмы фармакологического действия ХС на уровне специфических целевых белков.

Располагаясь во внеклеточной жидкости мышцы, длинные цепи ХС активируют рецептор CD44 на мембране хондроцитов, так как белок CD44 является рецептором для ХС и для короткоцепочечных олигосахаридов ХС [49]. При взаимодействии ХС с рецептором CD44 активируются процессы деградации олигосахаридных цепей в депо ХС и процессы реконструкции хряща [49, 50], а в результате ингибирования провоспалительного сигнального пути NF- κ B уменьшается хроническое воспаление.

Связывание ХС рецептором CD44 повышает активность прежде всего гиалуронидаз (HYAL1, HYAL2, HYAL3, HYAL4), которые и обеспечивают переработку цепей ХС в мышечном депо в более короткие олигосахариды [51]. Несмотря на свое название, ферменты гиалуронидазы осуществляют гидролиз не только гиалуроновой кислоты, но и ХС. Гидролиз длинных цепей ХС происходит в случайных позициях полимерной цепи (химические связи 1→4 между N-ацетилглюкозаминном и D-глюкуроновой кислотой, активность ЕС 3.2.1.35 по Международной классификации ферментов, с образованием более коротких олигосахаридов, оканчивающихся на остатке N-ацетилглюкозамина). Затем олигосахариды распадаются на еще более мелкие фрагменты, вплоть до отдельных молекул N-ацетилглюкозамина и D-глюкуроновой кислоты [51]. В целом гиалуронидазы снижают вязкость водного раствора ХС в депо и увеличивают количество олигосахаридных цепей ХС, поступающих внутрь хондроцитов [52].

Для гидролиза длинных цепей ХС гиалуронидазами очень важны особенности сульфатирования ХС. Во-первых, гиалуронидазы гидролизуют преимущественно хондроитин-4-сульфат [53], содержание которого в субстанции CS-BIOACTIVE©Биоиберики С.А.У. (Испания) составляет 60%. Во-вторых, хондроитин-6-сульфат (30% состава субстанции) способствует диверсификации олигосахаридных цепей, образующихся при воздействии гиалуронидаз на ХС. Например, гиалуронидазы превращают хондроитин-4-сульфат в смесь три- и пентасахаридов, а хондроитин-6-сульфат — в смесь пента- и гептасахаридов [54]. Кроме того, всасывание хондроитин-4-сульфата происходит быстрее, а хондроитин-6-сульфата — медленнее [34]. Поэтому использование такой пропорции хондроитин-4-сульфат/хондроитин-6-сульфат, как 60/30%, позволяет регулировать содержание ХС в крови, поддерживая нужную концентрацию длительное время (более 10 ч).

Другие целевые белки протеома человека также имеют важное значение для переработки мышечного депо ХС (табл. 2). Так, хондроитиназа GALNS (N-ацетилгалактозамин-6-сульфатаза) удаляет сульфатные группы хондроитин-6-сульфата, тем самым делая ХС более восприимчивым для последующей деградации гиалуронидазами [49].

Таблица 2. Параметры молекулярной массы ХС, по данным разных источников [34–36]

Параметр	Бычий ХС	Свиной ХС	Куриный ХС	ХС акулы	ХС из рыб
Молекулярная масса, кДа:					
Mn	10,0–15,0	9,0–13,0	7,8–12,8	20,5–26,0	27,0–34,0
Mw	20,0–26,0	13,7–18,7	15,6–20,6	64,2–70,2	50,0–60,0
дисперсия (Mn/Mw)	1,80–2,20	1,35–1,65	1,60–2,00	2,50–3,10	1,50–2,50
Дисахариды:					
Δ Di–0s	6,0	6,0	8,0	3,0	3,0
Δ Di–6s	33,0	14,0	20,0	50,0	39,0
Δ Di–4s	61,0	80,0	72,0	29,0	43,0
Δ Di–2,6 dis	Н. д.	Н. д.	Н. д.	15,0	13,0
Δ Di–4,6 dis	Н. д.	Н. д.	Н. д.	2,0	1,0
Δ Di–2,4 dis	Н. д.	Н. д.	Н. д.	1,0	1,0
R	0,90–0,96	0,92–0,96	0,90–0,94	1,10–1,20	1,08–1,16
4s : 6s	1,50–2,00	4,50–7,00	3,00–4,00	0,45–0,70	1,00–1,40

Примечание. Mn — средняя молекулярная масса в соответствии с числом дисахаридных единиц (n); Mw — средняя молекулярная масса; Δ Di–0s — процент несulfатированных дисахаридов; Δ Di–6s — процент 6-сульфатированных дисахаридов; Δ Di–4s — процент 4-сульфатированных дисахаридов и т. д.; R — плотность заряда (число сульфатных групп на дисахаридную единицу); 4s : 6s — соотношение между 6-сульфатированными и 4-сульфатированными дисахаридами; н. д. — нет данных.

Карбогидрат-сульфотрансфераза CHST11, наоборот, сульфатирует ХС с образованием хондроитин-4-сульфата.

Образующиеся под действием гиалуронидаз олигосахариды ХС диффундируют в межклеточной жидкости в зону грыжевого повреждения и ингибируют MMP1, MMP3 (избыточная активность которых деградирует соединительнотканную основу хряща), MMP16 (деградирует коллаген 3-го типа) и MMP24 (медиатор воспалительной гипералгезии) и др.

Активность ММП различных типов фрагментируют большинство компонентов внеклеточной матрицы [55, 56]. В геноме человека присутствуют не менее 25 генов ММП. Избыточная активность ММП ассоциирована с хроническим воспалением (артрит, атеросклероз, опухолевые заболевания и др.) [57]. Практически все ММП характеризуются весьма схожей полноатомной структурой индивидуальных молекул белка; каждая молекула фермента включает четыре обязательных иона кальция и два иона цинка. Заметим, что снижение активности MMP1, MMP3, которое наблюдалось в фармакопротеомных исследованиях ХС [21], соответствует противоопухолевому эффекту ХС, установленному в крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследованиях [58].

Кроме того, олигосахариды ХС взаимодействуют с рецептором CD97, что препятствует избыточной активации лейкоцитов в хряще, мышцах и синовиальной жидкости. Олигосахариды ХС также необходимы для синтеза PRG4, который предотвращает патологическое осаждение белков из синовиальной жидкости на поверхность хряща, т. е. стабилизирует состояние синовиальной жидкости.

Важной анатомической особенностью межпозвоночных грыж является их непосредственная близость к спинному мозгу. Как следствие — ущемление спинномозговых нервов грыжевым выпячиванием приводит к выраженному болевому синдрому. Образующиеся из ХС олигосахариды, диффундирующие в межклеточной жидкости, достигают болевых окончаний ущемленного грыжей позвоночного нерва. Всасываясь внутрь нейронов, олигосахариды ХС оказывают противовоспалительное и анальгетическое действие, а воздействуя на нейрональные рецепторы RPTP α (участвуют в синаптогенезе) и ретикулон-рецепторы NgR1 и NgR3 (регенерация аксона) [26], осуществляют нейропротекцию ущемленного спинномозгового нерва.

Подчеркнем еще раз важность оптимальной длины цепей ХС, входящих в состав субстанции CS-BIOACTIVE©Биоиберики С.А.У. (Испания). Если бы цепи ХС были слишком короткими (как в случае свиного ХС, см. табл. 2 [34–36]), то депо ХС в межклеточной жидкости расходовалось бы слишком быстро, и это приводило бы к рассеиванию олигосахаридов и отсутствию должного воздействия на хондроциты. При слишком длинных цепях ХС (как в случае куриного или рыбьего ХС) вводимый раствор ХС был бы слишком вязким, что не только замедляло бы переработку ХС на олигосахариды, но и стимулировало бы многочисленные нежелательные эффекты еще на этапе его в/м введения.

Фармакопротеомное исследование субстанции CS-BIOACTIVE©Биоиберики С.А.У. (Испания) показало, что ХС вызывает изменения секреции более 36 из 186 белков протеома внеклеточной матрицы хряща, включая повышение уровня белка TSP1, который поддерживает структуру суставного хряща [20]. Подтверждено, что ХС в составе субстанции ингибируют активность NF-kB при активации мак-

рофагов в культуре посредством липополисахаридов бактерий [59, 60], снижают синтез MMP3 и MMP1 [61]. Также ХС субстанции воздействуют на АМРА- и каинатные рецепторы нейронов гиппокампа, вызывая деполяризацию клеток, сигнальные внутриклеточные «волны» ионов кальция и обезболивающий эффект [62].

Результаты экспериментальных и клинических исследований субстанции CS-BIOACTIVE©Биоиберики С.А.У. (Испания)

Наиболее активно субстанция CS-BIOACTIVE©Биоиберики С.А.У. (Испания) исследовалась в моделях ОА у пациентов с ОА. В модели ОА коленного сустава у крыс добавление ХС (140 мг/кг ХС, 175 мг/кг ГС) снижало деградацию хряща и уменьшало уровень провоспалительных маркеров ИЛ1 β и ФНО α , сывороточных биомаркеров воспаления, MMP3, С-телопептида коллагена 2-го типа и NF-kB [63].

Был проведен ряд клинических исследований препаратов на основе субстанции CS-BIOACTIVE©Биоиберики С.А.У. (Испания) [64–66]. Показано, что при приеме внутрь (1200 мг/сут, внутрь, 24 мес) эффективность лечения пациентов с ОА коленных суставов была сравнимой с таковой при использовании нестероидного противовоспалительного препарата целекоксиба (200 мг/сут, n=62). Действие субстанции CS-BIOACTIVE©Биоиберики С.А.У. (Испания) сопровождалось снижением активности ММП1 и ММП3 [64], уровня биомаркера воспаления (растворимого коллагена 2-го типа, Coll2-1) в сыворотке крови [65]. Кроме того, показана перспективность применения субстанции CS-BIOACTIVE©Биоиберики С.А.У. (Испания) при различных воспалительных процессах, которые коморбидны заболеваниям, сопровождающимся поражением хрящевой ткани [67–71].

Отечественными исследователями проведен ряд работ, в которых отмечены эффективность и безопасность в/м применения препарата хондрогард. Исследование эффективности хондрогарда у пациентов с ОА коленных суставов (n=422, II–III стадия по Kallgren–Lawrence) при в/м введении в течение 2 лет продемонстрировало достоверную динамику по таким показателям эффективности, как шкала WOMAC и время ходьбы на расстояние 15 м [72]. Достоверно наблюдаемые клинические эффекты хондрогарда могут развиваться и за более короткий срок (1–2 мес) [73]. При в/м введении препаратов ХС результаты лечения имеют более долговременный характер, чем при пероральном приеме [74].

Применение Хондрогарда® при экструзиях и протрузиях межпозвоночных дисков

Перспективным направлением применения препаратов на основе субстанции CS-BIOACTIVE©Биоиберики С.А.У. (Испания) является терапия грыж и протрузий дисков позвоночника, включающая как паравертебральное введение [48], так и пероральный прием [75].

В исследовании О.Г. Гутянского и А.А. Честнова [48] показано, что при дорсалгии инъекции ХС в виде паравертебральных блокад уже на 3–4-й день приводят к уменьшению болезненности паравертебральных точек при пальпации, расширению двигательного режима, снижению выраженности симптомов натяжения. На 20–21-й день отмечаются достоверная нормализация мышечного тонуса, значительное увеличение объема движений в пояснично-крестцовом от-

деле и практически полный регресс симптомов натяжения [48]. При паравертебральном введении ХС зарегистрирован не только более выраженный регресс болевого синдрома, но и достоверные структурные изменения в межпозвоночном диске (по результатам магнитно-резонансной томографии): у 67% пациентов отмечено уменьшение размеров грыжи на 0,5–2 мм, протрузии межпозвоночного диска на 1–2 мм, у 71% пациентов достигнуто достоверное увеличение высоты диска [48].

Заключение

В результате анализа таргетных хондроактивных белков протеома человека сформулирована молекулярно-фармакологическая концепция действия препарата ХС хондрогарда при ОА, грыжах, а также и протрузиях межпозвоночного диска. Паравертебральное введение хондрогарда обеспечивает депо ХС в межклеточном пространстве мышцы в непосредственной близости от очага поражения соединительной ткани позвоночного сустава. Цепи ХС взаимодействуют с рецептором CD44 на поверхности фибробластов мышц, что, с одной стороны, тормозит воспаление за счет инактивации провоспалительного фактора NF- κ B, а с другой — способствует повышению активности ферментов гиалуронидаз, которые расщепляют цепи ХС на более короткие олигосахаридные фрагменты. Оптимальная длина цепей ХС в фармацевтической субстанции хондрогарда CS-BIOACTIVE©Биоиберики С.А.У. (Испания) обеспечивает медленное высвобождение коротких олигосахаридов, проявляющих хондропротективную активность.

Короткие олигосахаридные фрагменты распространяются по межклеточной жидкости мышцы и поступают в связки, очаг повреждения хряща и синовиальную жидкость. Олигосахариды достигают хондроцитов, на поверхности которых

также активируют рецептор CD44 с последующей инактивацией провоспалительного фактора NF- κ B уже в ткани хряща и запуском программы реконструкции соединительной ткани. При этом хондроциты начинают использовать олигосахариды ХС и как «строительный материал» для синтеза гелевой основы соединительной ткани хряща. Кроме того, олигосахариды ингибируют MMP1, MMP3 (их избыточная активность разрушает соединительнотканную основу хряща), MMP16 (вызывает деградацию коллагена 3-го типа) и MMP24 (медиатор воспалительной гипералгезии).

Также олигосахариды ХС взаимодействуют с рецептором CD97 (что препятствует избыточной активации лейкоцитов в хряще, мышцах и синовиальной жидкости). Олигосахариды ХС необходимы и для синтеза PRG4, который стабилизирует состояние синовиальной жидкости. Затем образующиеся из ХС олигосахариды, диффундирующие в межклеточной жидкости, достигают болевых окончаний ущемленного грыжей позвоночного нерва. Всасываясь из межклеточной жидкости внутрь нейронов позвоночных нервов, олигосахариды ХС оказывают противовоспалительное, анальгетическое действие и обеспечивают нейрорепротекцию (за счет влияния на нейрональные рецепторы LAR, RPT σ , NgR1 и NgR3).

Таким образом, олигосахариды, образующиеся в процессе биотрансформации ХС из хондрогарда, при парентеральном, в том числе паравертебральном, введении воздействуют на воспаление, регенерацию соединительной ткани, состав синовиальной жидкости, а также обеспечивают нейрорепротекцию позвоночных нервов. Эти эффекты хондрогарда способствуют не только уменьшению симптоматики ОА, но и морфологическому восстановлению очага повреждения при грыже.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юдина НВ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Дегенеративные заболевания межпозвоночных дисков как проявление дисплазии соединительной ткани: исследование микроэлементного состава грыж межпозвоночных дисков и терапевтических эффектов препарата Магнерот®. Фарматека. 2010;(1):112-8. [Yudina NV, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Degenerative diseases of the intervertebral disc as a manifestation of connective tissue dysplasia: study of microelement composition of herniated discs and therapeutic effects of the drug Magnerot®. *Farmateka*. 2010;(1):112-8. (In Russ.)].
2. Fardellone P, Zaim M, Saurel AS, Maheu E. Comparative efficacy and safety study of two chondroitin sulfate preparations from different origin (avian and bovine) in symptomatic osteoarthritis of the knee. *Open Rheumatol J*. 2013;7:1-12. doi:10.2174/1874312901307010001. Epub 2013 Feb 8.
3. Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New-York: Nova Biomedical Books; 2009.
4. Imada K, Oka H, Kawasaki D, et al. Anti-arthritis action mechanisms of natural chondroitin sulfate in human articular chondrocytes and synovial fibroblasts. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(3):410-4.
5. Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Purified human chondroitin-4-sulfate reduced MMP/TIMP imbalance induced by iron plus ascorbate in human fibroblast cultures. *Cell Biol Int*. 2006;30(1):21-30. Epub 2005 Nov.
6. Ishimaru D, Sugiura N, Akiyama H, et al. Alterations in the chondroitin sulfate chain in human osteoarthritic cartilage of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Feb;22(2):250-8. doi: 10.1016/j.joca.2013.11.010. Epub 2013 Nov 23.
7. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology*. 2011 Dec;19(6):299-306. doi: 10.1007/s10787-011-0098-0. Epub 2011 Nov 1.
8. Navarro SL, White E, Kantor ED, et al. Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117534.
9. Kantor ED, Lampe JW, Navarro SL, et al. Associations between glucosamine and chondroitin supplement use and biomarkers of systemic inflammation. *J Altern Complement Med*. 2014 Jun;20(6):479-85. doi: 10.1089/acm.2013.0323. Epub 2014 Apr 16.
10. Kantor ED, Lampe JW, Vaughan TL, et al. Association between use of specific dietary supplements and C-reactive protein concentrations. *Am J Epidemiol*. 2012 Dec 1;176(11):1002-13. doi: 10.1093/aje/kws186. Epub 2012 Nov 8.
11. Kim MM, Mendis E, Rajapakse N, Kim SK. Glucosamine sulfate promotes osteoblastic differentiation of MG-63 cells via anti-inflammatory effect. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007 Apr 1;17(7):1938-42. Epub 2007 Jan 19.
12. Orłowsky EW, Stabler TV, Montell E, et al. Monosodium urate crystal induced macrophage inflammation is attenuated by chondroitin sulphate: pre-clinical model for gout prophylaxis? *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Sep 27;15:318. doi: 10.1186/1471-2474-15-318.
13. Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Chondroitin-4-sulphate inhibits NF- κ B translocation and caspase activation in collagen-induced arthritis in mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Dec;16(12):1474-83. doi: 10.1016/j.joca.2008.04.002. Epub 2008 May 23.
14. Lo YL, Sung KH, Chiu CC, Wang LF. Chemically conjugating polyethylenimine with chondroitin sulfate to promote CD44-mediated endocytosis for gene delivery. *Mol Pharm*. 2013

- Feb 4;10(2):664–76. doi: 10.1021/mp300432s. Epub 2013 Jan 14.
15. Legendre F, Bauge C, Roche R, et al. Chondroitin sulfate modulation of matrix and inflammatory gene expression in IL-1 β -stimulated chondrocytes – study in hypoxic alginate bead cultures. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Jan;16(1):105–14. Epub 2007 Jul 12.
 16. Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Glycosaminoglycans reduced inflammatory response by modulating toll-like receptor-4 in LPS-stimulated chondrocytes. *Arch Biochem Biophys*. 2009 Nov;491(1–2):7–15. doi: 10.1016/j.abb.2009.09.017. Epub 2009 Oct 1.
 17. Pecchi E, Priam S, Mladenovic Z, et al. A potential role of chondroitin sulfate on bone in osteoarthritis: inhibition of prostaglandin E(2) and matrix metalloproteinases synthesis in interleukin-1 β -stimulated osteoblasts. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Feb;20(2):127–35. doi: 10.1016/j.joca.2011.12.002. Epub 2011 Dec 11.
 18. Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Jun;4(3):167–80. doi: 10.1177/1759720X12437753.
 19. Calamia V, Ruiz-Romero C, Rocha B, et al. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(4):R138. doi: 10.1186/ar3077. Epub 2010 Jul 13.
 20. Calamia V, Mateos J, Fernandez-Puente P, et al. A pharmacoproteomic study confirms the synergistic effect of chondroitin sulfate and glucosamine. *Sci Rep*. 2014 Jun 10;4:5069. doi: 10.1038/srep05069.
 21. Calamia V, Lourido L, Fernandez-Puente P, et al. Secretome analysis of chondroitin sulfate-treated chondrocytes reveals anti-angiogenic, anti-inflammatory and anti-catabolic properties. *Arthritis Res Ther*. 2012 Oct 2;14(5):R202. doi: 10.1186/ar4040.
 22. Miller RR, McDevitt CA. Thrombospondin is present in articular cartilage and is synthesized by articular chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988 Jun 16;153(2):708–14.
 23. Bornstein P. Thrombospondins function as regulators of angiogenesis. *J Cell Commun Signal*. 2009 Dec;3(3–4):189–200. doi: 10.1007/s12079-009-0060-8. Epub 2009 Oct 2.
 24. Haywood L, McWilliams DF, Pearson CI, et al. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2173–7.
 25. Hsieh JL, Shen PC, Shiau AL, et al. Intraarticular gene transfer of thrombospondin-1 suppresses the disease progression of experimental osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2010 Oct;28(10):1300–6. doi: 10.1002/jor.21134.
 26. Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Chondroitin sulfate proteoglycans: Key modulators in the developing and pathologic central nervous system. *Exp Neurol*. 2015 Jul;269:169–87. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.04.006. Epub 2015 Apr 18.
 27. Canning DR, Brelsford NR, Lovett NW. Chondroitin sulfate effects on neural stem cell differentiation. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2016 Jan;52(1):35–44. doi: 10.1007/s11626-015-9941-8. Epub 2015 Aug 19.
 28. Egea J, Garcia AG, Verges J, et al. Antioxidant, antiinflammatory and neuroprotective actions of chondroitin sulfate and proteoglycans. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun;18 Suppl 1:S24–7. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.016. Epub 2010 Apr 24.
 29. Canas N, Gorina R, Planas AM, et al. Chondroitin sulfate inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in rat astrocytes by preventing nuclear factor kappa B activation. *Neuroscience*. 2010 May 19;167(3):872–9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.02.069. Epub 2010 Mar 3.
 30. Calamia V, Fernandez-Puente P, Mateos J, et al. Pharmacoproteomic study of three different chondroitin sulfate compounds on intracellular and extracellular human chondrocyte proteomes. *Mol Cell Proteomics*. 2012 Jun;11(6):M111.013417. doi: 10.1074/mcp.M111.013417. Epub 2011 Dec 27.
 31. Martel-Pelletier J, Farran A, Montell E, et al. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules*. 2015 Mar 6;20(3):4277–89. doi: 10.3390/molecules20034277.
 32. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *J Pharm Pharmacol*. 2009 Oct; 61(10):1271–80. doi: 10.1211/jpp/61.10.0002.
 33. Rainsford KD. Importance of pharmaceutical composition and evidence from clinical trials and pharmacological studies in determining effectiveness of chondroitin sulphate and other glycosaminoglycans: a critique. *J Pharm Pharmacol*. 2009 Oct;61(10):1263–70. doi: 10.1211/jpp/61.10.0001.
 34. Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Jun;11(6):433–41.
 35. Sobal G, Dorotka R, Menzel J, Sinzinger H. Uptake studies with chondrotropic ^{99m}Tc-chondroitin sulfate in articular cartilage. Implications for imaging osteoarthritis in the knee. *Nucl Med Biol*. 2013 Nov;40(8):1013–7. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2013.07.007. Epub 2013 Sep 5.
 36. Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002 Oct;10(10):768–77.
 37. Persiani S, Roda E, Rovati LC, et al. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Dec;13(12):1041–9. Epub 2005 Sep 13.
 38. Craciunescu O, Moldovan L, Moisei M, Trif M. Liposomal formulation of chondroitin sulfate enhances its antioxidant and anti-inflammatory potential in L929 fibroblast cell line. *J Liposome Res*. 2013 Jun;23(2):145–53. doi: 10.3109/08982104.2013.770016. Epub 2013 Apr 16.
 39. von Felden J, Montani M, Kessebohm K, Stickel F. Drug-induced acute liver injury mimicking autoimmune hepatitis after intake of dietary supplements containing glucosamine and chondroitin sulfate. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013 Mar;51(3):219–23. doi: 10.5414/CP201835.
 40. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998 May;6 Suppl A:14–21.
 41. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals (11th ed.). Merck; 1989. 1138 p.
 42. Brü hne F. Wright laine. Benzyl Alcohol. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry (7th ed.). Wiley; 2007. P. 7–8.
 43. Cherkin A, Eckardt MJ, Gerbrandt LK. Memory: proline induces retrograde amnesia in chicks. *Science*. 1976 Jul 16;193(4249):242–4.
 44. Nadler JV, Wang A, Hakim A. Toxicity of L-proline toward rat hippocampal neurons. *Brain Res*. 1988 Jul 19;456(1):168–72.
 45. Volk DW, Gonzalez-Burgos G, Lewis DA. Proline, GABA Synthesis and Gamma Oscillations in Schizophrenia. *Trends Neurosci*. 2016 Dec;39(12):797–8.
 46. Zipp GG, Barbosa J, Green MA, et al. Novel inhibitors of the high-affinity L-proline transporter as potential therapeutic agents for the treatment of cognitive disorders. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014 Aug 15;24(16):3886–90.
 47. Burns DT, Walker MJ, Mussell C. Chondroitin Sulfate: A Critical Review of Generic and Specific Problems in Its Characterization and Determination—An Exemplar of a Material with an Unknown or Variable Composition (UVCB). *J AOAC Int*. 2017 Aug 29. doi: 10.5740/jaoacint.17-0115.
 48. Гутянский ОГ, Честнов АА. Опыт применения комплексного лечения дискогенных радикулопатий у спортсменов. Медицинский Совет. 2017;(11):28–34. [Gutyanskii OG, Chestnov AA. Experience of application of complex treatment of discogenic radiculopathy in athletes. *Meditsinskii Sovet*. 2017;(11):28–34. (In Russ.)].
 49. Fujimoto T, Kawashima H, Tanaka T, et al. CD44 binds a chondroitin sulfate proteoglycan, aggrecan. *Int Immunol*. 2001 Mar;13(3):359–66.
 50. Atarashi K, Kawashima H, Hirata T, Miyasaka M. Chondroitin sulfate proteoglycan, common ligand of L-selectin and CD44. *Tanpakushitsu Kakusan Koso*. 2002 Dec;47(16 Suppl):2214–20.
 51. Harada H, Takahashi M. CD44-dependent intracellular and extracellular catabolism of hyaluronic acid by hyaluronidase-1 and -2. *J Biol Chem*. 2007 Feb 23;282(8):5597–607.
 52. Meyer K, Hoffman P, Linker A. Hyaluronidases. In: Boyer PD, Lardy H, Myrback K, editors. *The Enzymes*. 2nd ed. Vol. 4. New York: Academic Press; 1960.
 53. Silva C, Novoa-Carballal R, Reis RL,

- Pashkuleva I. Following the enzymatic digestion of chondroitin sulfate by a simple GPC analysis. *Anal Chim Acta*. 2015 Jul 23;885:207-13. doi: 10.1016/j.aca.2015.05.034. PMID: 26231907
54. Knudson W, Gundlach MW, Schmid TM, Conrad HE. Selective hydrolysis of chondroitin sulfates by hyaluronidase. *Biochemistry*. 1984 Jan 17;23(2):368-75.
55. Cauwe B, Van den Steen PE, Opdenakker G. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2007 May-Jun;42(3):113-85.
56. Malemud CJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci*. 2006 May 1;11:1696-701.
57. Shingleton WD, Hodges DJ, Brick P, Cawston TE. Collagenase: a key enzyme in collagen turnover. *Biochem Cell Biol*. 1996;74(6):759-75.
58. Kantor ED, Lampe JW, Peters U, et al. Use of glucosamine and chondroitin supplements and risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control*. 2013 Jun; 24(6): 1137-46. doi: 10.1007/s10552-013-0192-2.
59. Tan GK, Tabata Y. Chondroitin-6-sulfate attenuates inflammatory responses in murine macrophages via suppression of NF- κ B nuclear translocation. *Acta Biomater*. 2014 Jun;10(6):2684-92. doi: 10.1016/j.actbio.2014.02.025.
60. Stabler TV, Huang Z, Montell E, et al. Chondroitin sulphate inhibits NF- κ B activity induced by interaction of pathogenic and damage associated molecules. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Jan;25(1):166-74. doi: 10.1016/j.joca.2016.08.012.
61. Monfort J, Nacher M, Montell E, et al. Chondroitin sulfate and hyaluronic acid (500-730 kDa) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Drugs Exp Clin Res*. 2005;31(2):71-6.
62. Maroto M, Fernandez-Morales JC, Padin JF, et al. Chondroitin sulfate, a major component of the perineuronal net, elicits inward currents, cell depolarization, and calcium transients by acting on AMPA and kainate receptors of hippocampal neurons. *J Neurochem*. 2013 Apr;125(2):205-13. doi:10.1111/jnc.12159.
63. Terencio MC, Ferrandiz ML, Carceller MC, et al. Chondroprotective effects of the combination chondroitin sulfate-glucosamine in a model of osteoarthritis induced by anterior cruciate ligament transection in ovariectomized rats. *Biomed Pharmacother*. 2016 Apr;79:120-8. doi: 10.1016/j.biopha.2016.02.005.
64. Pelletier JP, Raynaud JP, Beaulieu AD, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Nov 3;18(1):256.
65. Möller I, Gharbi M, Martinez Serrano H, et al. Effect of chondroitin sulfate on soluble biomarkers of osteoarthritis: a method to analyze and interpret the results from an open-label trial in unilateral knee osteoarthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Oct 6;17(1):416.
66. Monfort J, Pujol J, Contreras-Rodriguez O, et al. Effects of chondroitin sulfate on brain response to painful stimulation in knee osteoarthritis patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled functional magnetic resonance imaging study. *Med Clin (Barc)*. 2017 Jun 21;148(12):539-47. doi: 10.1016/j.medcli.2016.12.036.
67. Segarra S, Martinez-Subiela S, Cerda-Cuellar M, et al. Oral chondroitin sulfate and prebiotics for the treatment of canine Inflammatory Bowel Disease: a randomized, controlled clinical trial. *BMC Vet Res*. 2016 Mar 10;12:49. doi: 10.1186/s12917-016-0676-x.
68. Linares PM, Chaparro M, Algaba A, et al. Effect of Chondroitin Sulphate on Pro-Inflammatory Mediators and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2015;92(4):203-10. doi: 10.1159/000439522.
69. Melgar-Lesmes P, Garcia-Polite F, Del-Rey-Puech P, et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis*. 2016 Feb;245:82-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.016.
70. Albinana E, Gutierrez-Luengo J, Hernandez-Juarez N, et al. Chondroitin Sulfate Induces Depression of Synaptic Transmission and Modulation of Neuronal Plasticity in Rat Hippocampal Slices. *Neural Plast*. 2015;2015:463854. doi: 10.1155/2015/463854.
71. Verges J, Montell E, Herrero M, et al. Clinical and histopathological improvement of psoriasis with oral chondroitin sulfate: a serendipitous finding. *Dermatol Online J*. 2005 Mar 1;11(1):31.
72. Волошин ВП, Еремин АВ, Санкарараян СА и др. Исследование эффективности препарата Хондрогард (хондроитина сульфат) у пациентов с остеоартрозом. *Русский медицинский журнал*. 2015;(10):575-8. [Voloshin VP, Eremin AV, Sankaranarayanan SA, et al. Study of the efficacy of Chondroguard (chondroitin sulphate) in patients with osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;(10):575-8. (In Russ.)].
73. Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Таскина ЕА и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом коленных суставов и коморбидностью. *Фарматека*. 2017;(7):46-51. [Sharapova EP, Kashevarova NG, Taskina EA, et al. Study of the efficacy, tolerability and safety of Chondroguard in patients with osteoarthritis of the knee joints and comorbidity. *Farmateka*. 2017;(7):46-51. (In Russ.)].
74. Удовика МИ. Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов. *Русский медицинский журнал*. 2017;(7):446-50. [Udovika MI. Comparative effectiveness of injectable and oral symptomatic slow action drugs in the treatment of primary and posttraumatic osteoarthritis of the knee joints. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2017;(7):446-50. (In Russ.)].
75. Singh G, Alekseeva L, Alekseev V, et al. Combination treatment with glucosamine-chondroitin sulfate reduces pain, disability and NSAID consumption in patients with chronic low back pain: final results from a large, community based, pilot, open prospective interventional study. *Scientific Abstracts*. 12 June 2014. P. 300. THU0341

Поступила 10.09.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование проведено при поддержке ООО «Сотекс». 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.

Власов П.Н.^{1,2}

¹Кафедра нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²акушерское физиологическое отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия
¹127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ²101000, Москва, ул. Покровка, 22а

Клинические результаты и перспективы применения противозепилептических препаратов с контролируемым высвобождением активного вещества: новая форма леветирацетама с однократным приемом в сутки

Многие противозепилептические препараты (ПЭП) имеют короткий период полувыведения ($T_{1/2}$) с широкой флюктуацией от пика до минимума их концентрации в крови. В соответствии с этим фармакокинетическим профилем возможно появление как нежелательных явлений (НЯ), обусловленных подъемом концентрации препарата в крови, так и эпилептических припадков в результате ее падения, что в итоге снижает приверженность пациентов терапии.

Фармакологические технологии, обеспечивающие замедленное высвобождение активного вещества, позволяют сделать концентрацию препарата более стабильной, а следовательно, уменьшить частоту и выраженность НЯ, повысить эффективность терапии, комплаентность и удержание пациента на ПЭП. Появление в практике невролога новой формы леветирацетама с замедленным высвобождением активного вещества существенно расширяет возможности терапии эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия; противозепилептические препараты; фармакокинетика; эффективность; переносимость; нежелательные явления; приверженность терапии; леветирацетам.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Власов П.Н. Клинические результаты и перспективы применения противозепилептических препаратов с контролируемым высвобождением активного вещества: новая форма леветирацетама с однократным приемом в сутки. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):98–104.

Clinical results of and prospects for the use of controlled-release antiepileptic drugs: a new once-daily levetiracetam formulation

Vlasov P.N.^{1,2}

¹Department of Nervous System Diseases, Faculty of General Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Department of Obstetric Physiology, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ²22a, Pokrovka St., Moscow 101000

Many antiepileptic drugs (AEDs) have a short half-life ($T_{1/2}$) with a wide fluctuation from peak to trough blood concentrations. According to this pharmacokinetic profile, there may be both adverse events (AEs) due to the increase in a blood drug concentrations and seizures as a result of its fall, which ultimately lowers patient adherence to therapy.

Pharmaceutical technologies ensuring a delayed release of the active ingredient can make the concentration of a drug more stable and therefore reduce the frequency and severity of AEs, enhance the efficiency of therapy, compliance, and retention of the patient on AEDs. The emergence of a new sustained-release levetiracetam formulation in neurologists' practice greatly enhances the possibilities of epilepsy therapy.

Keywords: epilepsy; antiepileptic drugs; pharmacokinetics; efficacy; tolerability; adverse events; therapy adherence; levetiracetam.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Vlasov PV. Clinical results of and prospects for the use of controlled-release antiepileptic drugs: a new once-daily levetiracetam formulation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(3):98–104.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-98-104>

Внедрение в клиническую практику современных противозепилептических препаратов (ПЭП) существенно расширяет возможности и повышает эффективность лекарственной терапии эпилепсии благодаря их особой, порой уникальной фармакокинетике и фармакодинамике. Большинство ПЭП последнего поколения синтезированы целенаправленно, часто обладают заранее прогнозируемыми свойствами. Вместе с тем дополнительные возможности

фармакотерапии эпилепсии появляются при применении новых форм препаратов, уже длительно существующих на фармацевтическом рынке. Рядом положительных свойств обладают формы ПЭП с контролируемым высвобождением активного вещества, которые получили широкое распространение в последние 20–25 лет, и врачи, и пациенты считают их более предпочтительными для длительной терапии [1, 2–6]. Наличие разнообразных лекарственных форм

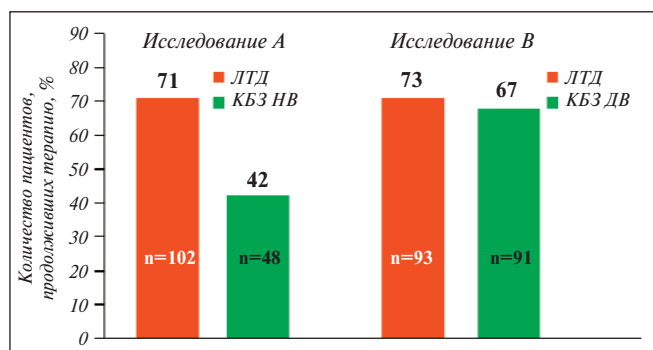


Рис. 1. Удержание на препарате в двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях со сходным дизайном у пациентов старше 65 лет с впервые выявленной эпилепсией. Длительность наблюдения в исследовании А [8] — 24 нед, в исследовании В [7] — 40 нед

ПЭП в арсенале врача: внутривенных; пероральных в виде сиропа; с немедленным высвобождением действующего вещества — HB (immediate-release products) и длительным (замедленным) высвобождением — ДВ (extended-release technologies) существенно расширяет возможности их использования с учетом индивидуальных особенностей пациента, в том числе в обособленных (дети, пожилые лица, женщины детородного возраста) группах.

На что должны ориентироваться практические врачи при подборе терапии? Кратко эту задачу можно сформулировать так: максимальный эффект при минимальных побочных проявлениях. Первичный выбор ПЭП эпилептологом (неврологом) основывается на доказанной эффективности препарата при конкретных типах припадков/эпилептических синдромов, знании нежелательных явлений (НЯ), сопутствующих соматических и неврологических заболеваний и собственном опыте использования препарата. При длительном применении ПЭП, кроме показателей эффективности/переносимости, возрастает роль комплаентности (приверженности) терапии, что зачастую напрямую зависит от кратности приема препарата [1].

Какими свойствами должен обладать «идеальный» ЛЭП? Он должен решать указанную выше основную задачу, т. е. обеспечивать максимальный контроль над припадками при минимуме (отсутствии) НЯ, а также обладать такими характеристиками, как широкий спектр активности в отношении различных типов приступов, антиэпилептогенное действие, однократный прием, отсутствие лекарственного взаимодействия и тератогенности, минимальная стоимость.

Реальный же ПЭП эффективен либо при фокальной, либо при генерализованной эпилепсии. Широкий спектр действия имеют вальпроаты (вальпроевая кислота — ВК), барбитураты (фенобарбитал — ФБ), топирамат (ТПМ) и левитирацетам (ЛЕВ). Ошибочное (не соответствующее форме эпилепсии и типу эпилептических припадков) назначение ПЭП может спровоцировать утяжеление течения заболевания, кроме того, существует так называемая фармакодинамическая аггравация — непредсказуемая ситуация, при которой правильно выбранный ПЭП вызывает усугубление учащение/удлинение изменения характера припадков. Обычно ПЭП имеет один либо множественный механизм действия, определенные фармакокинетические показатели и спектр НЯ, кратность приема, профиль тератогенности и

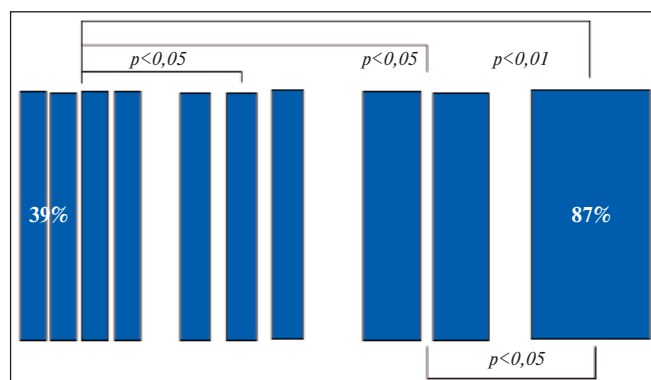


Рис. 2. Приверженность терапии у пациентов (n=26), страдающих эпилепсией при приеме ПЭП 1, 2, 3 и 4 раза в сутки. Столбики обозначают частоту применения ПЭП в сутки. Длительность исследования — 6 мес. Пояснения в тексте

стоимость. Причем стоимость, как правило, наиболее высокая у ПЭП последнего поколения. Наличие у ПЭП антиэпилептогенных свойств до настоящего времени не доказано [5].

Практика подтверждает, что при длительном лечении у пациентов с хроническими заболеваниями (бронхиальная астма, артериальная гипертензия, системная красная волчанка, эпилепсия и др.) комплаентность может оказаться решающим фактором эффективности терапии. Часто клиническая эффективность зависит именно от формы

Таблица 1. Рекомендуемая фирмами-производителями кратность приема ПЭП и время полувыведения (по данным официальных инструкций Минздрава России и фармакологического справочника Видаль, 2017 [10])

ПЭП	T _{1/2} , ч
Прием 3 раза в сутки	
ФТ	~ 22–28
ВК	~ 8
KBЗ	~ 16–24
КЗП	~ 18–50
ГБП	~ 5–7
Прием 2 раза в сутки	
ЭСМ	56–60
ЛТД	~ 30
ТПМ	~ 21
ЛЕВ	6–8
ПГБ	~ 6
ОКС	1–2,5 (МГД 9,3±1,8)
ЛКМ	~ 13
РУФ	6–12
БРВ	~ 9
Прием 3 раза в сутки	
ФБ	75–120
ПЕР	~ 105
ЗНС	~ 60
ЭСЛ	~ 20–24

Примечание. ФТ — фенитоин; КЗП — клоназепам; ЭСМ — этосуксимид; ОКС — окскарбазепин; ЛКМ — лакозамид; РУФ — руфинамид; БРВ — бриварацетам; ПЕР — перампанел; ЗНС — зонисамид; ЭСЛ — эсликарбазепин; МГД — моногидроксидериват.

Таблица 2. *Результаты исследований применения ПЭП ДВ и НВ по показателям комплаентности, качества жизни и предпочтения пациентов*

Автор, год	Дизайн исследования	ПЭП	Число пациентов	Результаты
Приверженность терапии				
Boggs J. и DeToledo J., 2007 [11]	Рандомизированное (НВ против ДВ) исследование	Дивальпроат ДВ, ВК НВ	20	Наилучшая приверженность отмечена при приеме дивальпроата ДВ
Doughty J. и соавт., 2003 [12]	Проспективное открытое исследование по переключению препаратов (ДВ – НВ) длительностью по 3 мес	ВК ДВ, ВК НВ	2031	Никогда не пропускали прием ВК ДВ – 71% пациентов; ВК НВ – 40% ($p < 0,001$)
Moore J.L. и соавт., 2005 [13]	Проспективное открытое исследование по переключению препаратов (ДВ – НВ) длительностью по 3 мес	КБЗ ДВ, КБЗ НВ	358	Пациенты соглашались с утверждением, что редко или никогда не пропускали прием КБЗ ДВ – 59%, КБЗ НВ – 39%
Stocks J. и соавт., 2012 [14]	Открытый дизайн, 4-недельное, переключение препаратов (НВ – ДВ)	ТПМ ДВ, ТПМ НВ	61	Приверженность терапии повышалась до 92% при переходе на ТПМ ДВ
Качество жизни				
Ficker D.M. и соавт., 2005 [15]	Проспективное открытое исследование по переключению препаратов (ДВ – НВ) длительностью по 3 мес	КБЗ ДВ, КБЗ НВ	453	Опросник QOLIE-31: КБЗ НВ – 62,8% пациентов, КБЗ ДВ – 68,3% ($p < 0,001$)
Steinhoff B.J. и Wendling A.S., 2009 [16]	Анкетирование пациентов после переключения препаратов (НВ – ДВ)	ОКС ДВ, ОКС НВ	27	Опросник QOLIE-10: достоверное улучшение качества жизни отметили 23 из 27 пациентов ($p < 0,001$)
Yu P.M. и соавт., 2011 [17]	Проспективное открытое мультицентровое исследование длительностью 6 мес	ВК ДВ	958	Опросник QOLIE-31: уменьшение страха перед приступами, улучшение социального функционирования, общего качества жизни (для всех показателей $p < 0,001$)
Предпочтения пациентов				
Doughty J. и соавт., 2003 [12]	Проспективное открытое исследование по переключению препаратов (ДВ – НВ) длительностью по 3 мес	ВК ДВ, ВК НВ	2031	Удовлетворены лечением: ВК ДВ – 91% пациентов, ВК НВ – 40%
Pierre-Louis S.J. и соавт., 2009 [18]	Проспективное открытое 6-месячное переключение препаратов (ДВ – НВ)	Дивальпроат ДВ, дивальпроат НВ	41	Дивальпроат ДВ предпочитали 71% пациентов, дивальпроат НВ – 14%, нет предпочтений – 14%
Stocks J. и соавт., 2012 [14]	4-недельное переключение препаратов (НВ – ДВ), открытый дизайн	ТПМ ДВ, ТПМ НВ	61	ТПМ ДВ предпочитали 93% пациентов
Tompson D.J. и соавт., 2008 [19]	Проспективное открытое исследование с двумя периодами перекрестного переключения (ДВ – НВ)	ЛТД ДВ, ЛТД НВ	44	ЛТД ДВ предпочитали 69% пациентов, нет предпочтений – 17%

Примечание. QOLIE (Quality of Life in Epilepsy) – опросник качества жизни при эпилепсии.

ПЭП: как показано на рис. 1, в двух исследованиях со сходным дизайном удержание на карбамазепине (КБЗ) ДВ практически не отличается от удержания на ламотриджине (ЛТД). При этом длительность наблюдения в исследовании В [7] почти в 2 раза превышала таковую в исследовании А [8].

Весьма наглядными оказались результаты небольшого проспективного 6-месячного исследования, включавшего

26 пациентов с эпилепсией, в котором применяли специальную мониторинговую систему [1]. Приверженность терапии была максимальной (87%) при однократном приеме ПЭП и минимальной (всего 39%) при приеме 4 раза в сутки (различия высоко достоверны, $p < 0,01$). Достоверными также оказались различия между приемами 4, 3 и 2 раза в день. В то же время не выявлено достоверных различий при сравнении приема ПЭП 1 и 2 раза в сутки (рис 2). Однако соглас-

Таблица 3. Обзор исследований переносимости и эффективности ПЭП ДВ и НВ

Автор, год	Дизайн исследования	ПЭП	Число пациентов	Побочные эффекты/НЯ/переносимость	Эффективность
Ficker D.M. и соавт., 2005 [15]	Проспективное открытое исследование по переключению препаратов (ДВ – НВ) длительностью по 3 мес	КБЗ ДВ, КБЗ НВ	453	Снижение НЯ со стороны нервной системы ($p<0,0001$); общее количество НЯ снизилось с 37,2 до 31,7 ($p<0,0001$); по Гагской шкале количество побочных эффектов у подростков снизилось с 26,7 до 22,6 ($p<0,01$)	Нет данных
Piette-Louis S.J. и соавт., 2009 [18]	Проспективное открытое 6-месячное переключение препаратов (ДВ – НВ)	Дивальпроат ДВ, дивальпроат НВ	41	Частота НЯ в ходе лечения была идентичной (масса тела, нистагм, желудочно-кишечные расстройства, утомляемость, алопеция). У пациентов с тремором при переключении на ПЭП ДВ дрожание уменьшилось, однако тест на рисование спирали Архимеда это не подтвердил	Медиана частоты приступов за 1 мес: дивальпроат ДВ – 0,7, дивальпроат НВ – 0,85 ($p=0,14$). Отсутствие припадков: дивальпроат ДВ – 42% пациентов, дивальпроат НВ – 32% ($p=0,06$)
Biton V. и соавт., 2013 [20]	Объединенный анализ трех клинических рандомизированных двойных слепых исследований	ЛТД ДВ, ЛТД НВ	662	НЯ при применении ЛТД ДВ и ЛТД НВ были схожими. В процессе лечения наиболее часто регистрировались головокружение (10%) и головная боль (6%)	Нет данных
Tompson D.J. и соавт., 2008 [19]	Проспективное открытое с двумя периодами перекрестного переключения препаратов (ДВ – НВ)	ЛТД ДВ, ЛТД НВ	44	В процессе лечения наиболее часто регистрировалась головная боль: ЛТД ДВ – 16% пациентов, ЛТД НВ – 7%	Количество парциальных приступов в неделю: ЛТД ДВ – 1,4, ЛТД НВ – 1,5
Chung S. и соавт., 2012 [21]	Рандомизированное двойное слепое исследование с историческим контролем, 10 нед	ЛЕВ ДВ, исторический контроль	228	Наиболее частые НЯ: сонливость (22%), головная боль (20%), сулороти (15%)	ЛЕВ ДВ показал более длительное удержание на терапии, чем исторический контроль
Richy F.F. и соавт., 2009 [22]	Метаанализ индивидуальных данных группы пациентов из трех рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, включая плацебо	ЛЕВ ДВ, ЛЕВ НВ	555	Частота НЯ при применении ЛЕВ ДВ была ниже: количество нарушений со стороны ЦНС уменьшилось на 18% ($p=0,03$), психиатрических расстройств – на 11% ($p=0,08$); нарушений метаболизма и питания – на 3% ($p=0,08$)	Нет данных
French J.A. и соавт., 2014 [23]	Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое в параллельных группах, 16 нед	ОКС ДВ, плацебо	366	Наиболее частые НЯ: головная боль, сонливость, головокружение, тошнота, рвота, диатопия	Средний процент снижения частоты приступов составил: ОКС ДВ 1200 мг – 38 ($p=0,08$ по сравнению с плацебо), ОКС ДВ 2400 мг – 43 ($p=0,03$ по сравнению с плацебо), плацебо – 29
Doughty J. и соавт., 2003 [12]	Проспективное открытое исследование по переключению препаратов (ДВ – НВ) длительностью по 3 мес	ВК ДВ, ВК НВ	2031	Количество НЯ: ВК ДВ – 28,5, ВК НВ – 32,8 ($p<0,001$). Наиболее часто регистрировались утомляемость, нервность, возбуждение, головная боль, нарушение концентрации внимания и памяти	Без приступов: ВК ДВ – 69% пациентов, ВК НВ – 46% ($p<0,001$)
Yu P.M. и соавт., 2011 [17]	Проспективное открытое мультицентровое 6-месячное исследование	ВК ДВ	958	Через 6 мес терапии 6,7% пациентов имели НЯ: повышение массы тела, тремор рук и сонливость	Частота приступов в месяц: исходная – 8,56, через 6 мес – 1,0

Таблица 4. Технологии контроля активного вещества [24]

ПЭП	Технология
КБЗ	Трехкомпонентный состав: 25% немедленное высвобождение + 35% энтеральное + 40% пролонгированное (микротрол); кристаллическая матрица; OROS
ОКС	Неизвестна
ВК	Технология гидрофильной матрицы; кишечнорастворимое покрытие
ЛТД	Модифицированно-разрушаемая (растворяемая, эрозирующая) матрица
ЛЕВ	Пленочное покрытие
ФТ	Различные

Примечание. OROS (oral osmotic) — пероральные осмотические системы.

но выводам метаанализа 11 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных при других соматических заболеваниях, однократный прием препарата с высокой степенью достоверности ($p < 0,003$) отличается от двукратного по показателю приверженности терапии [9].

Условно все ПЭП можно разделить на три группы в зависимости от времени полувыведения ($T_{1/2}$) и кратности применения (табл. 1). Сведения о кратности приема в сутки обычной формы ПЭП противоречивы: многое зависит от рекомендации фирмы-производителя, опыта врача, стереотипов назначения, скорости метаболизма (индивидуальной фармакокинетики — активности ферментных систем печени) [6]. К примеру, фирма-производитель рекомендует применять прегабалин (ПГБ) 2 раза в сутки, в то время как его $T_{1/2}$ составляет всего 6 ч. Учитывая фармакокинетику ЛТД и ТПМ, они могут применяться 1 раз в сутки, однако стереотипы и опыт врача диктуют необходимость их двукратного приема. На ферментные системы печени влияет применение не только самого ПЭП, но и сопутствующих препаратов. Так, $T_{1/2}$ КБЗ после однократного приема составляет 25–65 ч (в среднем 16–24 ч), а с индукторами микросомальных ферментов печени — всего 9–10 ч.

Для сравнения двух форм ПЭП, например НВ и ДВ, применяются такие фармакокинетические показатели, как максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}), минимальная концентрация в плазме крови (C_{min}), суммарная концентрация в плазме крови в течение всего периода наблюдения, или площадь под кривой «концентрация — время» (AUC), время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}), индекс флюктуации (Fi) = $(C_{max} - C_{min})/C_{avg}$, где C_{avg} — средняя концентрация в плазме крови. Дизайн исследования обычно характеризуется последовательным приемом НВ/ДВ-форм; оно может быть двойным слепым/открытым; рандомизированным с множественными дозами и титрацией дозы.

Основные клинические показатели при сравнении двух форм ПЭП включают эффективность (ремиссия, изменение частоты припадков, >50%, <50% и др.), переносимость (побочные эффекты, переносимые/непереносимые) и интегральные показатели, зависящие от эффективности/переносимости: длительность удержания на терапии, качество жизни, предпочтение пациента.

В табл. 2, 3 приведены результаты клинических исследований применения ПЭП ДВ и НВ по основным клиническим критериям. Как видно из представленных дан-

ных, практически все исследования подтверждают, что формы с ДВ лучше по таким показателям, как соотношение эффективности/переносимости, качество жизни и предпочтение пациента. При этом системы, при помощи которых достигается замедленное высвобождение ПЭП, различны. Некоторые современные технологии ПЭП ДВ представлены в табл. 4.

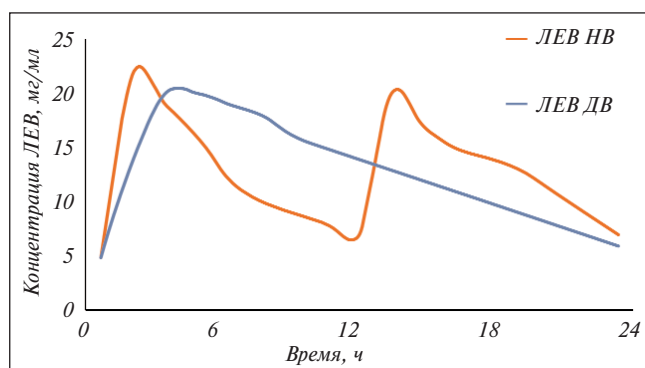


Рис. 3. Сравнение фармакокинетики ЛЕВ НВ и ЛЕВ с контролируемым ДВ [25]

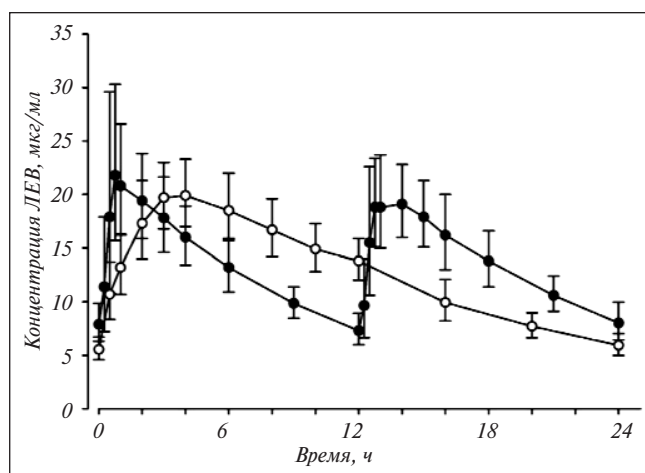


Рис. 4. Концентрация ЛЕВ ДВ при длительном приеме (steady state) однократной дозы 1000 мг/сут (светлые кружки) и ЛЕВ НВ по 500 мг каждые 12 ч (черные кружки) [25]. Рекомендованный минимальный уровень концентрации ЛЕВ в крови — 10 мкг/мл

В 2016 г. в нашей стране зарегистрирована новая пролонгированная форма такого широко применяемого ПЭП, как ЛЕВ (Эпитерра лонг®). ЛЕВ ДВ применяется по показаниям: дополнительная терапия парциальных припадков у взрослых и детей старше 12 лет при эпилепсии. Среди основных свойств препарата следует отметить высокую эффективность (в том числе при фармакорезистентной эпилепсии), хорошую переносимость, широкий спектр действия, благоприятный фармакокинетический профиль, а также позитивное влияние на когнитивные функции. Эпитерра лонг отличается от исходной формы ЛЕВ более поздним T_{max} , соответственно, эта форма должна обладать потенциально меньшей частотой и выраженностью НЯ (рис. 3, 4) [25]. Это свойство ЛЕВ ДВ будет способствовать более широкому его применению, особенно у детей, страдающих эпилепсией, женщин детородного возраста и пожилых пациентов.

Фармакокинетические свойства ЛЕВ ДВ близки к оптимальным: при пероральном приеме препарат практи-

чески полностью всасывается; связывается с белками менее чем на 10%, проходит через гематоэнцефалический барьер, не метаболизируется в печени, выделяется с мочой в неизменном виде (70%) или в виде неактивных метаболитов. T_{max} составляет в среднем 4 ч, что на 3 ч больше, чем при применении ЛЕВ НВ. При приеме ЛЕВ ДВ после завтрака с высоким содержанием жиров C_{max} достигается на 2 ч позже (T_{max}).

Таким образом, в настоящее время в терапии эпилепсии невозможно избежать колебания концентрации ПЭП в крови, за исключением внутривенного введения препарата при помощи программируемых дозаторов, используемых в экстренных ситуациях. Применение форм ДВ позволяет избежать резких изменений концентрации ПЭП в крови, что улучшает переносимость лечения, повышает показатель ремиссии, качество жизни пациентов и длительность удержания на терапии. Эпитерра лонг — новая форма ЛЕВ ДВ — существенно расширяет возможности терапии эпилепсии на современном этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, et al. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA*. 1989 Jun 9;261(22):3273-7.
2. Авакян ГН. Отечественная эпилептология: проблемы и возможные пути развития. Эпилептология в системе нейронаук. Сборник материалов. Санкт-Петербург; 2015. С. 4-5. [Avakyan GN. *Otechestvennaya epileptologiya: problemy i vozmozhnye puti razvitiya*. *Epileptologiya v sisteme neyronauk*. *Sbornik materialov* [Domestic epileptology: problems and possible ways of development. Epileptology in the system of neurosciences. The collection of materials]. Saint-Petersburg; 2015. P. 4-5.]
3. Карлов ВА, Гехт АБ, Гузева ВИ и др. Алгоритмы моно- и политерапии в клинической эпилептологии. Часть 2. Особенности лечения отдельных групп пациентов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;(7):120-9. [Karlov VA, Gekht AB, Guzeva VI, et al. Algorithms for mono- and polytherapy in clinical epileptology. Part 2. Features of treatment of individual groups of patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;(7):120-9. (In Russ.)].
4. Карлов ВА, Гехт АБ, Гузева ВИ и др. Алгоритмы моно- и политерапии в клинической эпилептологии. Часть 1. Общие принципы выбора фармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;(6):109-14. [Karlov VA, Gekht AB, Guzeva VI, et al. Algorithms for mono- and polytherapy in clinical epileptology. Part 1. General principles for selection of pharmacotherapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;(6):109-14. (In Russ.)].
5. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p.]
6. Власов ПН, Орехова НВ, Антонюк МВ и др. Эффективность и безопасность препаратов вальпроовой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017; 9(1S): 11-20. [Vlasov PN, Orekhova NV, Antonyuk MV, et al. The efficacy and safety of valproic acid medications with controlled active ingredient release in adults in real clinical practice from the position of pharmacokinetic and pharmacogenetic approaches. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; 9(1S): 11-20. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-11-20
7. Saetre E, Perucca E, Isojarvi J, Gjerstad L; LAM 40089 Study Group. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia*. 2007 Jul; 48(7):1292-302. Epub 2007 Jun 11.
8. Brodie MJ, Overstall PW, Giogri L. Multicentre, double-blind, randomized comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res*. 1999 Oct;37(1):81-7.
9. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Epilepsy Res*. 1999 Oct;37(1):81-7.
10. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». 2017. 23-е издание. [Spravochnik Vidal' «Lekarstvennyye preparaty v Rossii» [Vidal Reference «Drugs in Russia»]. 2017. 23rd ed.]
11. Boggs J, DeToledo J. Compliance with once-daily divalproex extended-release tablets (Depakote-ER) versus multiple-daily dose valproic acid capsules (Depakene) in epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(Suppl 6):340-1.
12. Doughty J, Baker GA, Jacoby A, Lavaud V. Compliance and satisfaction with switching from an immediate-release to sustained-release formulation of valproate in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003 Dec;4(6):710-6.
13. Moore JL. Transitioning from immediate-release to extended-release carbamazepine capsules: medication preference and increased compliance. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 8):214.
14. Stocks J, Johnson J, Baroldi P. Patient preference for once-daily treatment with extended-release topiramate (SPN-538). *Epilepsy Curr*. 2012;12(Suppl 1):225.
15. Ficker DM, Privitera M, Krauss G, et al. Improved tolerability and efficacy in epilepsy patients with extended-release carbamazepine. *Neurology*. 2005 Aug 23;65(4):593-5.
16. Steinhoff BJ, Wendling AS. Short-term impact of the switch from immediate-release to extended-release oxcarbazepine in epilepsy patients on high dosages. *Epilepsy Res*. 2009 Dec;87(2-3):256-9. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2009.09.013. Epub 2009 Oct 22.
17. Yu PM, Zhu GX, Wu XY, et al. A 6-month prospective study on efficacy safety and QOL profiles of extended-release formulation of valproate in patients with epilepsy. *Seizure*. 2011 Jan;20(1):23-6. doi: 10.1016/j.seizure.2010.09.014. Epub 2010 Oct 14.
18. Pierre-Louis SJ, Brannegan RT, Evans AT. Seizure control and side-effect profile after switching adult epileptic patients from standard to extended-release divalproex sodium. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Jun;111(5):437-41. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.12.009. Epub 2009 Feb 1.
19. Thompson DJ, Ali I, Oliver-Willwong R, et al. Steady-state pharmacokinetics of lamotrigine when converting from a twice-daily immediate-release to a once-daily extended-release formulation in subjects with epilepsy (The COMPASS Study). *Epilepsia*. 2008

- Mar;49(3):410-7. Epub 2007 Sep 6.
20. Biton V, Shneker BF, Naritoku D, et al. Long-term tolerability and safety of lamotrigine extended-release: pooled analysis of three clinical trials. *Clin Drug Investig.* 2013 May;33(5):359-64. doi: 10.1007/s40261-013-0070-4.
21. Chung S, Ceja H, Gawlowicz J, et al. Levetiracetam extended release conversion to monotherapy for the treatment of patients with partial-onset seizures: a double-blind, randomised, multicentre, historical control study. *Epilepsy Res.* 2012 Aug;101(1-2):92-102. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.03.007. Epub 2012 Apr 18.
22. Richey FF, Banerjee S, Brabant Y, Helmers S. Levetiracetam extended release and levetiracetam immediate release as adjunctive treatment for partial-onset seizures: an indirect comparison of treatment-emergent adverse events using metaanalytic techniques. *Epilepsy Behav.* 2009 Oct;16(2):240-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.07.013. Epub 2009 Aug 20.
23. French JA, Baroldi P, Brittain ST, Johnson JK. Efficacy and safety of extended-release oxcarbazepine (Oxtellar XR) as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Acta Neurol Scand.* 2014 Mar;129(3):143-53. doi: 10.1111/ane.12207. Epub 2013 Dec 21.
24. Leppik IE, Hovinga CA. Extended-release antiepileptic drugs: A comparison of pharmacokinetic parameters relative to original immediate-release formulations. *Epilepsia.* 2013 Jan;54(1):28-35. doi: 10.1111/epi.12043. Epub 2012 Nov 28.
25. Rouits E, Burton I, Guenole E, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam XR 500mg tablets. *Epilepsy Res.* 2009 Apr;84(2-3):224-31. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.02.001. Epub 2009 Mar 4.

Поступила 15.09.2017

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.

Камчатнов П.Р.¹, Евзельман М.А.², Морозова Ю.А.³

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ²медицинский факультет ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», Орел, Россия; ³ГБУЗ «Городская поликлиника № 56 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия
¹117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²302026, Орел, ул. Комсомольская 95; ³119121, Москва, ул. Плющиха, 42, стр. 1

Хронические расстройства мозгового кровообращения: возможности повышения эффективности терапии

Хронические расстройства мозгового кровообращения (ХРМК) — гетерогенная по механизмам развития группа синдромов, проявляющихся когнитивными, эмоциональными нарушениями и реже двигательными и сенсорными неврологическими симптомами. Профилактика ХРМК включает контроль артериального давления и гликемии, применение антитромбоцитарных и других препаратов. Однако в случае уже сформировавшегося дефекта эффективность таких мероприятий невысока.

Подчеркнута необходимость тщательной оценки состояния пациента перед началом лечебных мероприятий. Более значимого клинического эффекта можно ожидать при комбинированном лечении, включающем вторичную профилактику цереброваскулярных заболеваний, препараты, улучшающие кровообращение и метаболизм головного мозга, и методики немедикаментозного воздействия. Рассматриваются возможности медикаментозной терапии, в том числе использования винпотропила, у пациентов с ХРМК.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; дисциркуляторная энцефалопатия; когнитивные нарушения; когнитивный резерв; пирацетам; винпоцетин; винпотропил.

Контакты: Павел Рудольфович Камчатнов; pavkam7@gmail.com

Для ссылки: Камчатнов ПР, Евзельман МА, Морозова ЮА. Хронические расстройства мозгового кровообращения: возможности повышения эффективности терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):105–110.

Chronic cerebral circulatory disorders: possibilities of enhancing the efficiency of therapy

Kamchatnov P.R.¹, Evzelman M.A.², Morozova Yu.A.³

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Faculty of Medicine, I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia; ³City Polyclinic Fifty-Six, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ²95, Komsomolskaya St., Orel 302026; ³42, Plyushchikha St., Build. 1, Moscow 119121

Chronic cerebral circulatory disorders (CCCDs) are a group of syndromes manifested by cognitive, emotional disturbances and less commonly motor and sensory neurological symptoms, which is heterogeneous in the mechanisms of development. The prevention of CCCDs involves the control of blood pressure and glycemia and the use of antiplatelet and other drugs; however, the efficiency of these measures for an already formed defect is low.

The paper emphasizes the need for careful consideration of a patient's status at the beginning of treatment measures. Combined treatment, including secondary prevention of cerebrovascular disease, drugs that improve cerebral blood circulation and metabolism, and non-drug techniques, can be expected to have a more significant clinical effect. The possibilities of drug therapy, including the use of vinpocetine, in patients with CCCD, are considered.

Keywords: chronic brain ischemia; dyscirculatory encephalopathy; cognitive impairment; cognitive reserve; piracetam; vinpocetine; vinpocetropile.

Contact: Pavel Rudolfovich Kamchatnov; pavkam7@gmail.com

For reference: Kamchatnov PR, Evzelman MA, Morozova YuA. Chronic cerebral circulatory disorders: possibilities of enhancing the efficiency of therapy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(3):105–110.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-105-110>

Расстройства мозгового кровообращения — одна из основных причин летальности и стойкой инвалидизации. Выделяют острые нарушения мозгового кровообращения (инсульт, транзиторная ишемическая атака) и хронические расстройства мозгового кровообращения (ХРМК). Последние рассматриваются в литературе как дисциркуляторная энцефалопатия, ангиоэнцефалопатия, цереброваскулярная недостаточность и др. В настоящее время в соответствии с МКБ-10 для унификации описания этой группы состояний используется термин «хроническая ишемия головного мозга», что обеспечивает более точный сбор эпидемиологиче-

ских данных о ХРМК. Однако указанная классификация предусматривает возможность формулирования и кодирования диагноза как в соответствии с особенностями поражения сосудистого русла (I65 — закупорка и стеноз прецеребральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга; I66 — закупорка и стеноз церебральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга; I67.2 — церебральный атеросклероз), так и на основании выделения ведущего клинического синдрома (I67.3 — прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия — болезнь Бинсвангера; F01.0 — сосудистая деменция с острым началом; F01.1 — мультиинфарктная деменция;

F01.2 — подкорковая сосудистая деменция). Вероятно, с учетом новых сведений классификация ХРМК и связанных с ними синдромов будет изложена в уточненной редакции в МКБ 11-го пересмотра.

Далеко не всегда можно провести четкую грань между острыми и хроническими ишемическими поражениями головного мозга на основании анализа только клинических данных. Так, бессимптомные («немые») инфаркты головного мозга, не проявляясь клинически синдромом его очагового поражения, с течением времени приводят к нарастающему неврологическому дефициту и формированию когнитивных нарушений [1].

Наиболее эффективным способом решения проблемы цереброваскулярных заболеваний является их предупреждение путем воздействия на модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска [2, 3]. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали высокую эффективность такого подхода, включающего широкое применение, при наличии показаний, антигипертензивных и антитромбоцитарных препаратов, контроль гликемии [4]. Вместе с тем, если заболевание уже дебютировало, имеются ишемическое поражение мозгового вещества и соответствующий неврологический и когнитивный дефицит, профилактические мероприятия замедлят прогрессирование патологического процесса в головном мозге, но не обеспечат восстановление уже нарушенных функций. Необходимо поиск новых путей для замедления прогрессирования ХРМК и связанных с ними неврологических нарушений. Вызывают интерес препараты, увеличивающие церебральную перфузию, оказывающие нейропротективное и нейротрофическое действие, восполняющие дефицит нейротрансмиттеров, стимулирующие процессы синаптогенеза. Их применение ни в коей мере не подменяет контроль уровня артериального давления, гликемии, назначение антиагрегантов или статинов. Эти препараты не сдерживают прогрессирования поражения сосудистого русла головного мозга и сосудов других органов, поэтому применяются в комплексной терапии.

Несмотря на имеющиеся данные об эффективности профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с ХРМК и необходимости их реализации, существует ряд препятствий на пути их внедрения в клиническую практику. Серьезной проблемой остается низкая приверженность пациентов адекватной терапии и выполнению врачебных рекомендаций. Причины неготовности значительной части больных следовать советам врача разнообразны и включают недостаточную осведомленность о цели приема препаратов, опасения (как обоснованные, так и ложные) развития побочных эффектов и формирования лекарственной зависимости, высокую стоимость терапии и пр. Показаны низкая информированность населения о факторах риска развития цереброваскулярных заболеваний, в частности инсульта, и непонимание целей лекарственного лечения [5]. Фактором, снижающим приверженность терапии, является необходимость одновременного приема нескольких препаратов (нередко и нескольких лекарственных форм — таблетки, капсулы), что может вызвать у пациента страх перед развитием передозировки и осложнений терапии. Применение комбинированной терапии способно повысить приверженность пациента лечению. Есть данные, что применение комбинированных лекарственных форм обладает высокой эффек-

тивностью, в частности при лечении пациентов с заболеваниями органов кровообращения [6].

Комбинированным препаратом для лечения ХРМК является винпоцетил. Его действие изучается на протяжении нескольких десятилетий, и если ранее считалось, что основной эффект препарата — вазодилатация, обусловленная ингибированием фосфодиэстеразы 1 (ФДЭ1), то сегодня установлено, что он оказывает многообразное влияние на метаболизм нервной ткани [7]. Увеличение объема мозгового кровотока в ответ на введение терапевтических доз винпоцетина хорошо известно и подтверждено методами ультразвуковой доплерографии и эмиссионной позитронной томографии [8]. Вместе с тем в эксперименте показано его положительное действие на концентрацию ростовых факторов в нервной ткани, способность угнетения воспалительной реакции, замедление процессов нейродегенерации, предупреждение процессов ремоделирования сосудистого русла, а также способность улучшать переносимость ишемии нейронами [9, 10]. Интересны результаты исследования, в котором наблюдали уменьшение под влиянием винпоцетина выраженности когнитивных нарушений у мышей, индуцированных применением скополамина [11].

Не все эффекты винпоцетина, проявившиеся в условиях эксперимента, оказалось возможным воспроизвести в клинической практике. Это может быть связано с различными дозами препарата, применяемыми у животных и человека, особенностями видовой чувствительности к ишемии и гипоксии и вводимому препарату и др. Клинические исследования позволили установить ряд положительных эффектов винпоцетина. Вероятно, дальнейшее изучение расширит представления о механизмах действия винпоцетина и определит более точные показания для его применения.

Другой компонент винпоцетила — пирацетам. На протяжении нескольких десятилетий он широко применяется для лечения заболеваний ЦНС. Основные эффекты пирацетама — нормализация баланса тормозных и активирующих нейромедиаторов в веществе головного мозга и восстановление энергетического метаболизма нейронов. В настоящее время установлено, что пирацетам уменьшает выраженность митохондриальной дисфункции и связанных с ней избыточного образования свободных радикалов и нарушения функции нейронов [12]. Считается, что именно нарастающая с возрастом митохондриальная дисфункция и накопление бета-амилоида лежат в основе нарушения пластичности нервной системы и развития когнитивного дефицита, в частности при болезни Альцгеймера [13].

В серии клинических исследований на большом материале показана определенная эффективность пирацетама у пациентов с когнитивными нарушениями. Следует отметить, что эти исследования имели различный дизайн (неоднородные возраст пациентов, сроки лечения и суточные дозы препарата, исходная тяжесть состояния и пр.). В целом продемонстрировано положительное влияние препарата на состояние когнитивных функций у пациентов с додементными расстройствами [14, 15]. Имеющиеся данные не дают веских оснований рассматривать пирацетам в качестве средства монотерапии при когнитивных нарушениях, но позволяют рекомендовать его применение в составе комплексной терапии у таких пациентов, а также у больных, перенесших ишемическое поражение мозгового вещества, в частности операции с использованием искусственного кровообращения [16].

Кроме того, как свидетельствуют данные метаанализа результатов серии исследований, применение пирарцетама оказывает определенный эффект в виде более быстрого восстановления речевых функций, в первую очередь письменной речи, у пациентов, перенесших инсульт [17]. Ранее было установлено, что более эффективно лечение, включающее медикаментозную терапию (пирарцетам) и логопедические занятия. Одновременное применение беталистина и пирарцетама у пациентов с эпизодическим системным головокружением дает лучшие результаты, чем монотерапия беталистином [18]. Эти данные, полученные в достаточно крупном исследовании OSVaLD (включено 2272 пациента), расширяют возможности применения пирарцетама, в частности при ХРМК с преимущественной ишемией задних отделов головного мозга.

Адекватные дозы компонентов винпотропила хорошо дополняют друг друга. Препарат можно применять в широком диапазоне доз, при этом крайне редко развиваются нежелательные явления. Накоплен достаточный клинический опыт использования винпотропила у пациентов с различными формами ХРМК.

Благодаря комбинированному составу винпотропил оказывает комплексное патогенетическое влияние на факторы развития сосудистых когнитивных нарушений. Его комплексное действие проявляется в уменьшении вязкости крови, улучшении кровоснабжения ишемизированных участков головного мозга, снижении резистентности сосудов головного мозга, улучшении энергетического обмена клеток мозга посредством стимуляции активности митохондрий, препарат обладает антиоксидантными, метаболическими и нейропротективными свойствами, что способствует улучшению памяти и других когнитивных функций [19]. Анализ особенностей метаболизма винпотропина и пирарцетама в составе винпотропила не выявил возможных отрицательных взаимодействий на уровне ферментов лекарственного метаболизма. Винпотропил следует принимать после еды, это обеспечивает наилучшие условия для биодоступности его компонентов. При этом комбинация винпотропина и пирарцетама в одном препарате исключает неправильное использование препаратов в монотерапии, которые пациенты нередко принимают в разное время [19].

В исследовании, посвященном оценке эффективности винпотропила, 60 пациентов 47–80 лет с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии получали препарат по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 8 нед [20]. Наряду с винпотропилом, в соответствии с имеющимися показаниями, пациенты получали препараты ацетилсалициловой кислоты, антигипертензивные и антиангинальные средства. Клинически пациенты характеризовались наличием сочетания легких/умеренных когнитивных нарушений, астенических расстройств и рассеянной мелкоочаговой симптоматики. Причиной ХРМК у них явились артериальная гипертензия, обусловившая развитие микроангиопатии, и атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы и интракраниальных артерий. При нейропсихологическом тестировании после курса лечения отмечено достоверное увеличение объема оперативной памяти, беглости речи, объема слухоречевой памяти, скорости реакции и способности к концентрации внимания. Улучшились показатели тестов на литеральные и семанти-

ческие ассоциации (на 12–18%), повторение цифр в прямом и обратном порядке (на 14%), уменьшилось количество ошибок при выполнении пробы Шульте (на 14%). Нежелательные эффекты винпотропила в виде головной боли, несистемного головокружения, тошноты, эмоционального возбуждения или сонливости были выражены незначительно и не требовали прекращения лечения или изменения режима приема препарата. Нарушения витальных функций на фоне терапии не отмечено.

В другом открытом несравнительном исследовании пациенты с начальными формами сосудистого поражения головного мозга на протяжении 14 дней получали винпотропил по 1 капсуле 3 раза в день [21]. Несмотря на столь короткий курс терапии, зарегистрирована значимая положительная тенденция к нормализации когнитивных функций, повышенного тонуса церебральных артерий, устранению рассеянной неврологической симптоматики. Целью столь краткого исследования было установление способности препарата оказывать положительный эффект, а не попытка за короткий срок устранить имеющиеся когнитивные нарушения. По сути, назначение винпотропила носило «зондовый» характер, и регистрация положительного эффекта являлась поводом для обсуждения возможности проведения последующей терапии этим препаратом.

Еще одно исследование было посвящено изучению возможности применения винпотропила в комплексном восстановительном лечении больных после ишемического инсульта [22]. Авторы наблюдали 90 больных в возрасте от 42 до 70 лет в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (от 4 нед до 6 мес от момента развития заболевания). Пациенты основной группы ($n=30$) получали винпотропил по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 3 нед. Были сформированы три группы сравнения, сопоставимые по демографическим показателям и выраженности неврологического дефицита. Пациенты 1-й группы получали только винпотропил в дозе 30 мг/сут, 2-й группы — только пирарцетам по 1600 мг/сут перорально и 3-й группы — винпотропил по 1 табл 3 раза в сутки. Одновременно всем больным проводили полный комплекс восстановительных мероприятий. Лечение винпотропилом сопровождалось значительным регрессом субъективных жалоб: выраженности головной боли, головокружения, снижения памяти и повышенной утомляемости, тогда как в группах сравнения положительная динамика была существенно менее выражена. На фоне лечения винпотропином уменьшилось нарушение внимания. Так, при выполнении теста на запоминание 10 слов у получавших винпотропил отмечено достоверное улучшение немедленного и отсроченного (через 60 мин) воспроизведения по сравнению с исходным уровнем. Положительный эффект носил более выраженный характер, чем в группе сравнения. На фоне терапии значительно улучшилось эмоциональное состояние пациентов: наибольшее снижение уровня тревоги по тесту Спилбергера выявлено в группе больных, получавших винпотропил, а показателей соматизации тревоги (ипохондрии) по тесту Шихана — в группах больных, получавших винпотропил и винпотропин. Вероятно, уменьшение выраженности аффективных нарушений было обусловлено регрессом когнитивных расстройств, что, несомненно, значимо для пациента.

Вполне ожидаемым оказалось, что при исследовании показателей церебрального кровотока наиболее выраженная динамика имела у больных, получавших винпотропил: отмечались статистически значимое нарастание пульсационного индекса в средней мозговой артерии и нормализация коэффициента реактивности кровотока в средней мозговой артерии в ответ на гиперкапнию. Умеренный вазодилатирующий эффект препарата и восстановление способности к ауторегуляции мозгового кровообращения, вероятно, в первую очередь вызваны воздействием на фосфодиэстеразу 1 (ФДЭ1) и устранением спазма мускулатуры сосудистой стенки. С этим связывают эффективность винпоцетина у больных с различными формами ХРМК [23].

Учитывая высокую частоту развития микроангиопатии у пациентов с сахарным диабетом и обусловленный этим риск возникновения истинного изолированного сосудистого поражения головного мозга и нейродегенеративного процесса, интересными представляются исследования, посвященные возможности применения винпотропила при нарушениях углеводного обмена. Важность таких исследований диктуется и высокой частотой сочетания нейродегенеративного и ишемического поражения головного мозга у пациентов с когнитивными нарушениями. Так, при назначении пациентам с сахарным диабетом и когнитивными нарушениями винпотропила (по 2 капсулы 3 раза в сутки на протяжении 8 нед) наблюдался отчетливый положительный эффект в виде улучшения когнитивных функций, нормализации психометрических параметров [24]. Поскольку у пациентов имелось поражение периферической нервной системы (диабетическая полиневропатия), им выполняли электронейромиографию: после лечения констатирована положительная динамика в виде увеличения скорости проведения импульса и увеличения амплитуды М-ответа. По мнению авторов исследования, систематический курсовой прием винпотропила может использоваться не только для лечения уже сформировавшихся осложнений сахарного диабета, но и для их предупреждения при своевременном начале терапии.

У пациентов с ХРМК к окончанию курса лечения винпотропилом отмечалось достоверное улучшение показателей по стандартной краткой шкале оценки психического статуса (в среднем на 1,9 балла), которые приближались норме [25]. Достоверно лучшие результаты наблюдались и при выполнении тестов на оценку памяти, внимания, работоспособности (тесты Исаака, Заззо). На фоне терапии также улучшалось настроение, о чем свидетельствовала достоверная положительная динамика по стандартному опроснику САН (самочувствие, активность, настроение).

Важными свойствами винпотропила являются его хорошая переносимость и удобство дозирования. Однократный прием комбинированного препарата способствует повышению приверженности лечению. Винпотропил выпускается в капсулах, содержащих 5 мг винпоцетина и 400 мг пирацетама, а также в таблетках, в составе которых 10 мг винпоцетина и 400 мг пирацетама. Рекомендуются курс — 3–6 мес. Возможны повторные курсы терапии винпотропилом, которые целесообразны при положительном эффекте первого курса. Винпотропил хорошо переносится, лекарственная несовместимость и лекарственное взаимодействие наблюдаются редко, благодаря чему его можно назначать в комбинации с другими препаратами. Таким образом, имею-

щиеся данные позволяют рекомендовать применение винпотропила в комплексном лечении больных с расстройствами мозгового кровообращения.

Большое значение при ведении пациентов с ХРМК имеет немедикаментозное воздействие. Хорошо известно значение дозированных физических нагрузок, коррекции диеты, отказа от курения и избыточного потребления алкоголя для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем нелекарственные методы могут использоваться и для воздействия на когнитивную сферу с целью стимуляции процессов нейропластичности и восстановления нарушенных функций или поддержания их в относительно стабильном состоянии. Стимуляция процессов нейропластичности является мощным инструментом восстановления нарушенных функций нервной ткани. Реорганизация мозговой ткани осуществляется в основном за счет формирования новых отростков нейронов, активации процесса образования новых синапсов (синаптогенез), потенцирования действия уже существующих синапсов. В многочисленных экспериментах было убедительно показано, что у животных, перенесших повреждение головного мозга (травматическое, ишемическое и пр.) и пребывающих в так называемой обогащенной среде, обеспечивающей постоянный приток информации различной модальности, имеющих достаточный уровень двигательной активности, нарушенные неврологические функции восстанавливаются быстрее и полнее, чем у животных, находящихся в условиях изоляции [26].

Результаты экспериментальных исследований были в последующем подтверждены клиническими наблюдениями. Так, пребывание пациента с острым органическим поражением головного мозга в среде, богатой сенсорными воздействиями, способно оказаться одним из компонентов стратегии, обеспечивающей более полное восстановление нарушенных функций. В последующем аналогичные данные были получены и для пациентов с очаговым поражением головного мозга. Пациенты, их близкие и ухаживающие за больными лица должны быть информированы о необходимости постоянной немедикаментозной стимуляции пациента. Чем выше у пациента уровень повседневной активности, тем больше вероятность более полного восстановления после инсульта [27].

Активация механизмов нейропластичности исключительно важна для предупреждения когнитивных нарушений и у пациентов с ХРМК. Наиболее естественными способами активации нейропластичности являются систематические интеллектуальная и физическая нагрузки и использование возможностей когнитивного резерва индивида [28]. Специальные тренировки способны поддерживать лучшее состояние когнитивных функций у пожилых пациентов, клинически это выражается в большей сохранности мозговых структур, связанных с памятью, в частности гиппокампа.

Убедительно показано, что лица, длительно сохраняющие достаточный уровень умственных нагрузок (продолжающие трудовую деятельность, регулярно использующие два языка и более, участвующие в специальных тренингах), отличаются лучшим состоянием когнитивных функций. Их поддержанию способствуют также систематические физические нагрузки. Так, в 16-недельном исследовании показано, что ежедневная ходьба оказывает положительное влияние на состояние когнитивных функций и приводит к улуч-

шению выполнения ряда нейропсихологических тестов [29]. Более выраженный эффект оказывают сочетание умственных и физических нагрузок, обеспечение положительного эмоционального фона, наличие хобби, общение с животными и другие виды немедикаментозной стимуляции. Важно, однако, отметить, что максимально эффективными немедикаментозными мероприятиями будут у пациентов без сформировавшегося когнитивного дефицита или с минимальными (мягкими, легкими) когнитивными нарушениями. Результаты исследований, посвященных изучению воз-

можности активации процессов нейропластичности у больных с деменцией, оказались менее обнадеживающими [30]. В связи с этим необходимо подчеркнуть необходимость тщательной оценки состояния пациента перед началом лечебных мероприятий. Более значимого клинического эффекта можно ожидать при комбинированном лечении, включающем вторичную профилактику цереброваскулярных заболеваний, препараты, улучшающие кровообращение и метаболизм головного мозга и методики немедикаментозного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жетишев РР, Михайлова НА, Камчатнов ПР, Иващенко РА. Асимптомные инфаркты головного мозга: факторы риска и когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;3(2):3-7. [Zhetishev RR, Mikhailova NA, Kamchatnov PR, Ivashchenko RA. Asymptomatic brain infarcts: risk factors and cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;3(2):3-7. (In Russ.)].
2. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001.].
3. Парфенов ВА, Вербицкая СВ, Старчина ЮА. Вторичная профилактика инсульта на основе антигипертензивной терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(1):96-101. [Parfenov VA, Verbitskaya SV, Starchina YuA. Antihypertensive therapy-based secondary prevention of ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1):96-101. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-370
4. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.].
5. Фрис ЯЕ, Камчатнов ПР, Шелякина ЛА. Информированность населения о факторах риска сосудистых заболеваний головного мозга и клинических проявлений инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;9(2):3-12. [Fris YaE, Kamchatnov PR, Shelyakina LA. Awareness about the risk factors of vascular diseases of the brain and the clinical manifestations of stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;9(2):3-12. (In Russ.)].
6. Luo F, Guo Y, Peng R, et al. Polypill-Based Therapy: A Promising Therapeutic Strategy. *Heart Lung Circ*. 2017 Mar 6. pii: S1443-9506(17)30088-4. doi: 10.1016/j.hlc.2017.02.004.
7. Gupta S, Singh P, Sharma B, Sharma B. Neuroprotective Effects of Agomelatine and Vinpocetine Against Chronic Cerebral Hypoperfusion Induced Vascular Dementia. *Curr Neurovasc Res*. 2015;12(3):240-52.
8. Bonoczk P, Gulyas B, Adam-Vizi V, et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. *Brain Res Bull*. 2000 Oct;53(3):245-54.
9. Cai Y, Knight W, Guo S, et al. Vinpocetine suppresses pathological vascular remodeling by inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012; 343(2): 479-88. doi: 10.1124/jpet.112.195446.
10. Wang H, Zhang K, Zhao L, et al. Anti-inflammatory effects of vinpocetine on the functional expression of nuclear factor-kappa B and tumor necrosis factor-alpha in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury. *Neurosci Lett*. 2014 Apr 30;566:247-51. doi: 10.1016/j.neulet.2014.02.045. Epub 2014 Mar 2.
11. Shang Y, Wang L, Li Y, Gu P. Vinpocetine Improves Scopolamine Induced Learning and Memory Dysfunction in C57 BL/6J Mice. *Biol Pharm Bull*. 2016 Sep 1;39(9):1412-8. doi: 10.1248/bpb.b15-00881.
12. Stockburger C, Miano D, Pallas T, et al. Enhanced Neuroplasticity by the Metabolic Enhancer Piracetam Associated with Improved Mitochondrial Dynamics and Altered Permeability Transition Pore Function. *Neural Plast*. 2016;2016:8075903.
13. Reddy PH, Manczak M, Mao P, et al. Amyloid-beta and mitochondria in aging and Alzheimer's disease: implications for synaptic damage and cognitive decline. *J Alzheimers Dis*. 2010;20 Suppl 2:S499-512. doi: 10.3233/JAD-2010-100504.
14. Waegemans T, Wilsher C, Danniau S, et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13(4):217-24.
15. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev*. 2005 Summer;11(2):169-82.
16. Fang Y, Qiu Z, Hu W, et al. Effect of piracetam on the cognitive performance of patients undergoing coronary bypass surgery: a meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2014 Feb;7(2):429-434. Epub 2013 Nov 26.
17. Zhang J, Wei R, Chen Z, Luo B. Piracetam for Aphasia in Post-stroke Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *CNS Drugs*. 2016 Jul;30(7):575-87. doi: 10.1007/s40263-016-0348-1.
18. Melnikov OA, Lilenko SV, Nauta J, Ouwens MJ. Betahistine plus piracetam dual therapy versus betahistine monotherapy for peripheral vestibular vertigo: a confounder-corrected subanalysis of the OSVaLD study. *Curr Med Res Opin*. 2015 Nov;31(11):1951-62. doi: 10.1185/03007995.2015.1067193. Epub 2015 Sep 16.
19. Старчина ЮА, Захаров ВВ. Недементные когнитивные нарушения: роль нейрометаболической терапии. Эффективная фармакотерапия. 2017;(3):8-18. [Starchina YuA, Zakharov VV. Non-dement cognitive impairment: the role of neurometabolic therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017;(3):8-18. (In Russ.)].
20. Захаров ВВ. Винпотропил в лечении дисциркуляторной энцефалопатии с додементными когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(11):13-6. [Vinpotropil in the treatment of dyscirculatory encephalopathy with pre-dement cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(11):13-6. (In Russ.)].
21. Филимонов ВА, Ключева ВН, Кондрашова ИН. Винпотропил в лечении сосудистых заболеваний головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;(2):52-6. [Filimonov VA, Klyueva VN, Kondrashova IN. Vinpotropil in the treatment of vascular diseases of the brain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;(2):52-6. (In Russ.)].
22. Кузнецов АН, Даминов ВД. Применение Винпотропила в восстановительном лечении больных, перенесших церебральный инсульт. Лечение нервных болезней. 2008;(1):36-40. [Kuznetsov AN, Daminov VD. Application Vinpotropile in rehabilitation of patients after cerebral stroke. *Lechenie nervnykh boleznei*. 2008;(1):36-40. (In Russ.)].
23. Deshmukh R, Sharma V, Mehan S, et al. Amelioration of intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive dysfunction and oxidative stress by vinpocetine — a PDE1 inhibitor. *Eur J Pharmacol*. 2009; 620(1-3): 49-56. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.08.027.
24. Баранцевич ЕР, Посохина ОВ. Подходы к терапии неврологических проявлений са-

- харного диабета. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(4):63-6. [Barantsevich ER, Posokhina OV. Approaches to the treatment of neurological manifestations of diabetes. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(4):63-6. (In Russ.)].
25. Воробьева ОВ, Тамарова ЕС. Эффективность винпотропила в терапии ранних проявлений цереброваскулярной патологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(9):39-44. [Vorob'eva OV, Tamarova ES. Efficacy of vinpotropil in the treatment of early manifestations of cerebrovascular disease *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(9):39-44. (In Russ.)].
26. Sweatt D. Neural plasticity and behavior – sixty years of conceptual advances. *J Neurochem*. 2016 Oct;139 Suppl 2:179-199. doi: 10.1111/jnc.13580. Epub 2016 Mar 10.
27. Albert S, Kesselring J. Neurorehabilitation of stroke. *J Neurol*. 2012 May;259(5):817-32. doi: 10.1007/s00415-011-6247-y. Epub 2011 Oct 1.
28. Fotuhi M, Lubinski B, Hausterman N, et al. A personalized 12-week «brain fitness program» for improving cognitive function and increasing the volume of hippocampus in elderly with mild cognitive impairment. *J Prev Alz Dis*. 2016; 3(3):133-7. <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2016.92>
29. Teixeira C, Gobbi S, Pereira J, et al. Effects of square-stepping exercise on cognitive functions of older people. *Psychogeriatrics*. 2013 Sep;13(3):148-56. doi: 10.1111/psyg.12017.
30. Dimitriou T, Tsolaki M. Evaluation of the efficacy of randomized controlled trials of sensory stimulation interventions for sleeping disturbances in patients with dementia: a systematic review. *Clin Interv Aging*. 2017 Mar 17; 12:543-548. doi: 10.2147/CIA.S115397. eCollection 2017.

Поступила 15.09.2017

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.

Пронин А.В.¹, Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.², Стельмашук Е.В.³, Александрова О.П.³, Генрихс Е.Е.³, Хаспекров Л.Г.³

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия», Иваново, Россия; ²ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

¹153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; ²119333, Москва, ул. Вавилова, 40; ³125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

О нейропротективных свойствах солей лития в условиях глутаматного стресса

Органические соли лития — перспективное направление поиска эффективных и безопасных нейропротекторов. На моделях хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий ранее нами установлено, что глюконат лития и цитрат лития являются эффективными средствами профилактики неврологического дефицита при ишемических или нейродегенеративных повреждениях головного мозга. Применение органических солей лития при ишемическом повреждении мозга приводит к таргетному накоплению его в лобных долях головного мозга и спинномозговой жидкости, нормализует элементный гомеостаз мозга.

Цель исследования — сравнение нейропротекторных эффектов хлорида, карбоната, аскорбата и цитрата лития.

Материал и методы. Проведено нейроцитологическое исследование на модели глутаматного стресса в культурах зернистых нейронов (КЗН). Состояние КЗН контролировали ежедневно и на каждом этапе эксперимента путем просмотра в инвертированном микроскопе при фазовом контрасте. Конечные концентрации исследуемых веществ в среде культивирования составили 0,1; 0,2; 0,5; 1 мМ. Количественную оценку выживаемости КЗН проводили с помощью прямого подсчета нейронов с неизменной морфологией в 5 полях зрения. Для каждого вещества было выполнено 5 экспериментов. Количество нейронов с неизменной морфологией в контрольных культурах принимали за 100% выживаемости.

Результаты. В исследованном диапазоне концентраций хлорид лития и карбонат лития не проявляли достоверных нейропротективных свойств. Аскорбат лития и цитрат лития, напротив, достоверно повышали выживаемость нейронов в условиях слабого, умеренного и сильного глутаматного стресса. В концентрации 0,2 мМ цитрат лития увеличивал выживаемость КЗН в среднем на 30% ($p < 0,003$). Показано, что действующими нейропротективными началами цитрата лития являются ион лития, и цитрат-анион. Эти положительные качества исследованных органических солей лития объясняются прежде всего тем, что аскорбат- и цитрат-анионы способствуют усилению транспорта ионов лития внутрь клеток посредством соответствующих ионных каналов для транспорта органических кислот (SLC13A5 и др.).

Заключение. Подтверждено непосредственное нейропротективное действие аскорбата лития и цитрата лития, оказываемое на КЗН мозжечка. При обработке КЗН цитратом лития выживаемость клеток в условиях глутаматного стресса повышалась на 30%.

Ключевые слова: нейропротекция; нейроцитология; соли лития.

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

Для ссылки: Пронин АВ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. О нейропротективных свойствах солей лития в условиях глутаматного стресса. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):111–119.

Neuroprotective properties of lithium salts during glutamate-induced stress

Pronin A.V.¹, Gromova O.A.¹, Torshin I.Yu.², Stelmashuk E.V.³, Aleksandrova O.P.³, Genrikhs E.E.³, Khaspekrov L.G.³

¹Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia; ²Federal Research Center «Informatics and Control», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ³Research Center of Neurology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

¹8, Sheremetevsky Pr., Ivanovo 153000; ²40, Vavilov St., Moscow 119333; ³80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367

Organic lithium salts are a promising area for searching for effective and safe neuroprotective drugs. By using chronic bilateral common carotid artery occlusion models, the authors have previously found that lithium gluconate and lithium citrate are effective agents to prevent a neurological deficit in brain ischemic or neurodegenerative damages. The use of organic lithium salts in brain ischemia leads to their targeted accumulation in the frontal lobes of the brain and in the cerebrospinal fluid, normalizing trace elemental homeostasis in the brain

Objective: to compare the neuroprotective effects of different lithium salts (chloride, carbonate, ascorbate, and citrate).

Material and methods. A neurocytological study was performed using a glutamate-induced stress model in cultured granular neurons (CGNs). The state of CGNs was monitored daily and at each experimental stage, by viewing in an inverted phase contrast microscope. The final concentrations of the test substances in the culture medium were 0.1, 0.2, and 0.5, and 1 mM. The survival of CGNs was quantified by directly counting the neurons with intact morphology in 5 fields of vision. Five experiments were carried out for each substance. The number of neurons with intact morphology in the control cultures was taken as 100% survival.

Results. Lithium chloride and lithium carbonate in the studied range of concentrations did not show significant neuroprotective properties. Lithium ascorbate and lithium citrate, on the contrary, significantly increased the survival of neurons in mild, moderate and severe glutamate-induced stress. Lithium citrate at a concentration of 0.2 mM increased the survival rate of CGNs by an average of 30% ($p < 0.003$). The active neuroprotective principles of lithium citrate were shown to be both lithium ion and citrate anion. These positive qualities of the test organic lithium salts are explained primarily by the fact that ascorbate and citrate anions contribute to the enhanced transport of lithium ions into the cells

through appropriate ion channels for the transport of organic acids (SLC13A5, etc.).

Conclusion. Lithium ascorbate and lithium citrate were confirmed to have an immediate neuroprotective effect on cerebellar CGNs. Treatment of CGNs with lithium citrate showed a 30% increase in cell survival during glutamate-induced stress.

Keywords: neuroprotection; neurocytology; lithium salts.

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

For reference: Pronin AV, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Neuroprotective properties of lithium salts during glutamate-induced stress. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(3):111–119.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-111-119>

Новым актуальным направлением в создании нейропротективных препаратов является использование низкотоксичных солей лития с органическими анионами. Потенциал применения препаратов на основе органических солей лития в неврологии обусловлен прежде всего нейропротективными и нейротрофическими эффектами иона лития и преимущественной компартиментализацией лития в головном мозге (в лобной доле и др.) [1].

Эффекты ионов лития проявляются путем активации нейропротективных и нейротрофических клеточных каскадов, в частности ингибирования киназы гликоген синтетазы 3 β (GSK3 β) и инозитол монофосфатазы (IMPA1). GSK3 β — негативный регулятор каскада Wnt, который необходим для роста аксонов. Ингибирование GSK3 β литием способствует активации нейротрофического каскада Wnt и ускоряет дифференциацию нейрональных клеток-предшественников [2], стимулирует дифференциацию астроцитов и синтез миелина [3], поддерживает выживание нейронов, экспрессию нейротрофических факторов и др. [4–7].

Фермент GSK3 β (ген GSK3 β) непосредственно ингибируется ионами лития [8], что является одним из основных механизмов осуществления фармакологических эффектов препаратов лития. GSK3 β фосфорилирует более 40 белков, среди которых бета-катенин, аксины (модулируют взаимодействия бета-катенина [6]), сигнальные белки MAP1B, MAP2, CREB, фактор ответа на гипоксию HIF1, тау-белок, субстрат рецептора инсулина (IRS1), основной белок миелина, фактор роста нервов (NGF), рецептор провоспалительного фактора транскрипции NF- κ B (p65 и p105), сигнальный белок Notch [7].

Попадая внутрь нейронов, ионы лития ингибируют GSK3 β посредством конкурентного вытеснения ионов магния [9], причем данный эффект характерен исключительно для ионов лития и не наблюдается для ионов других щелочных металлов (натрий, калий, цезий, рубидий). Систематический анализ координационной химии ионов лития и магния в активных центрах целевых белков иона лития показал, что уникальные конфигурации активных центров ферментов GSK3 β и IMPA1 гарантируют ионом лития ингибирование именно этих, а не других (зависимых от ионов магния) ферментов [10].

Для осуществления фармакологических эффектов иона лития последний должен попадать в клетку в концентрациях, достаточных для ингибирования целевых белков

GSK3 β и IMPA1. Очевидно, что внутриклеточные концентрации лития зависят не только от его внеклеточного уровня, но и от эффективности транспорта ионов лития внутрь клетки. Эффективность транспорта ионов металлов определяется, в частности, анионом соли [11].

Подавляющее большинство экспериментальных и клинических исследований нейропротективных эффектов лития проведено с использованием неорганических солей лития. Так, экспериментальные исследования выполняют, как правило, с использованием хлорида лития в концентрациях 1 мМ и выше. Клинические исследования проводятся с использованием карбоната лития, причем терапевтические концентрации ионов лития в плазме крови также составляют около 1 мМ [5].

В то же время при ишемическом повреждении мозга нейропротективный эффект определенных органических солей лития (цитрата лития, глюконата лития и др.) проявляется при весьма умеренных дозах (30–100 мкг/кг), что соответствует гораздо более низким концентрациям ионов лития в плазме крови (0,01–0,1 мМ). На моделях хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий нами было установлено, что глюконат лития и цитрат лития являются эффективными средствами профилактики неврологического дефицита при ишемических или нейродегенеративных повреждениях головного мозга [5, 12]. Применение органических солей лития при ишемическом повреждении мозга приводит к таргетному накоплению его в лобных долях головного мозга и спинномозговой жидкости, нормализует элементный гомеостаз мозга [12]. Эти результаты позволяют предположить, что эффективность органических солей лития в более низких концентрациях связана именно с анионами используемых солей.

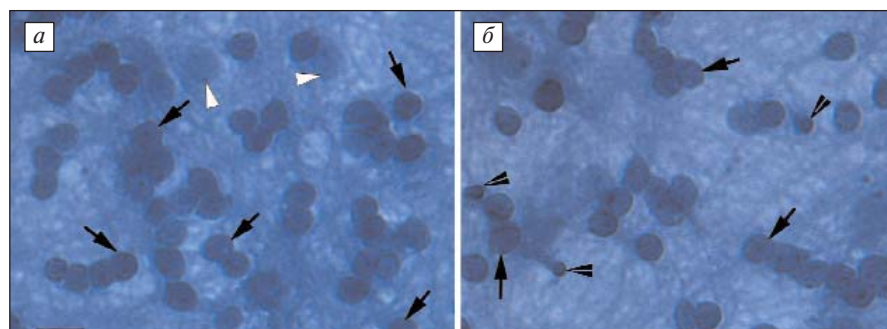


Рис. 1. Первичная диссоциированная фиксированная культура клеток мозжечка, окрашенная трипановым синим: контроль (а) и обработка в течение 24 ч глутаматом (б). Черные стрелки — зернистые нейроны с нормальной морфологией, белые стрелки — ядра глиальных клеток, черные короткие стрелки — пикнотические ядра погибших нейронов. Масштаб — 15 мкм

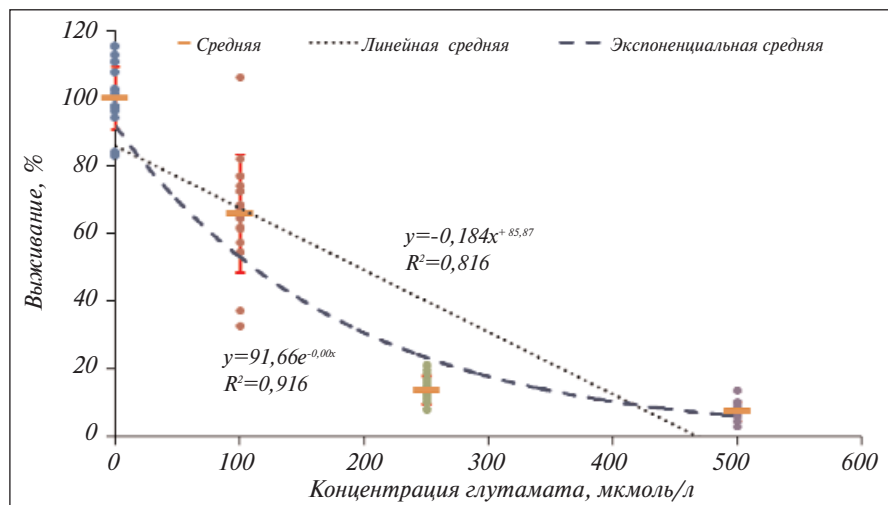


Рис. 2. Выбор концентраций глутамата. Точки — результаты экспериментов, жирные горизонтальные линии — количество клеток (в % от контроля, средние значения), выживших при данной концентрации глутамата. Прерывистые линии — результаты линейной и экспоненциальной аппроксимации экспериментальных данных. R^2 — квадрат коэффициента корреляции

Цель настоящей работы — сравнительное исследование воздействия солей лития с различными анионами на нейропротекцию. В настоящей работе продемонстрированы результаты экспериментальной валидации прямого нейропротективного влияния различных солей лития на культивированные зернистые нейроны (КЗН) мозжечка. Исследованы эффекты четырех солей: двух неорганических (карбонат лития, хлорид лития) и двух органических (аскорбат лития, цитрат лития).

Материал и методы. В работе использовали 7–8-суточные культуры, полученные методом ферментно-механической диссоциации клеток мозжечка 7-дневных крыс по ранее описанной методике [13]. Культивирование проводили в 96-луночных пластиковых планшетах в течение 7 дней в CO_2 -инкубаторе, запол-

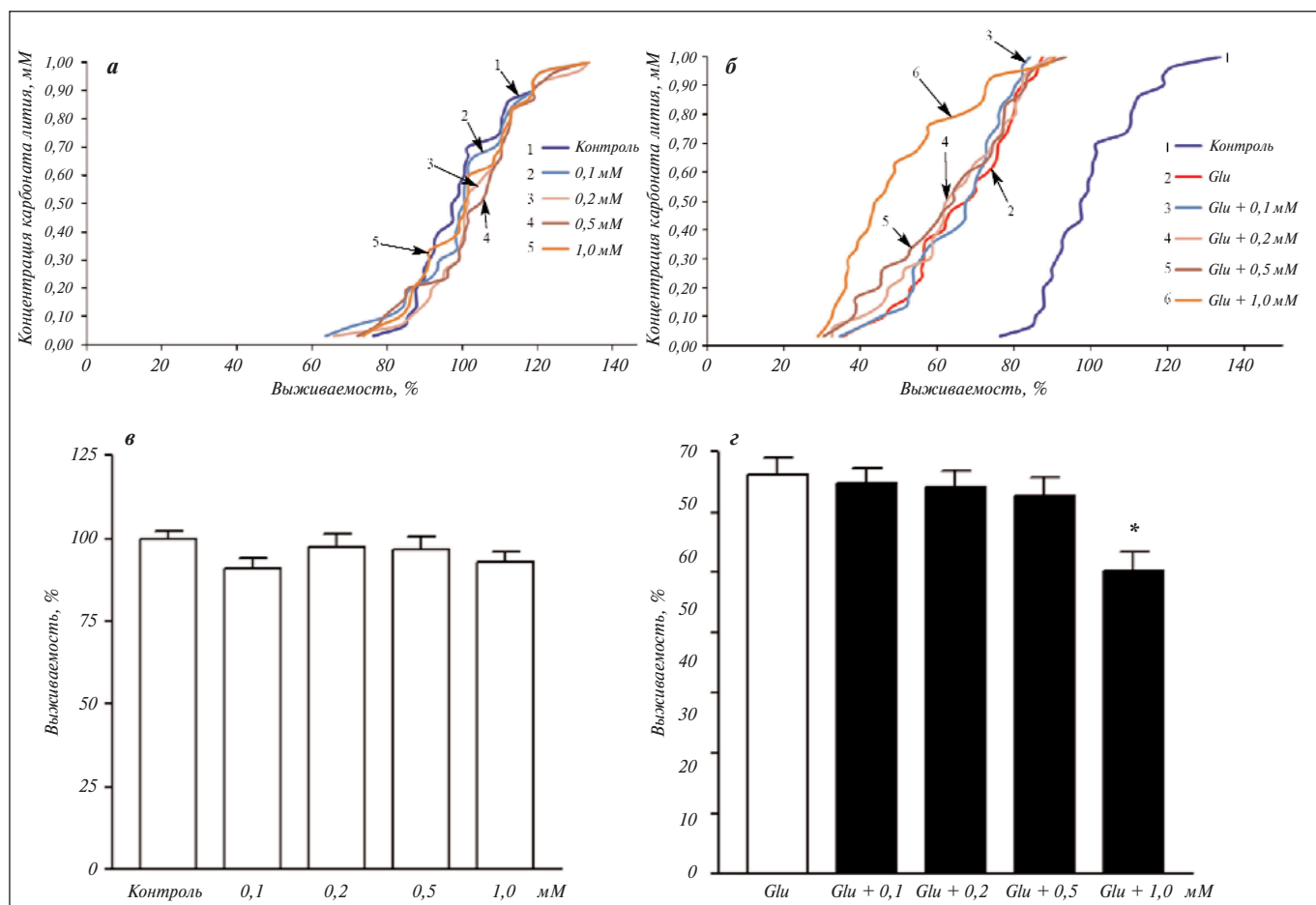


Рис. 3. Выживаемость КЗН при различных концентрациях карбоната лития. ЭФР значений выживаемости: без добавления глутамата — Glu (холостой эксперимент; а) и в условиях глутаматного стресса (100 мкМ глутамата; б). Анализ выживаемости КЗН с использованием теста Данна (в, г): белые столбики — в отсутствие глутамата, черные — при добавлении глутамата (здесь и на рис. 5). Количество просчитанных полей зрения — 15–30; * — $p < 0,01$ при добавлении 100 мкМ глутамата по сравнению с действием глутамата без добавок

ненном газовой смеси (95% воздуха + 5% CO₂), при температуре 35,5 °С и относительной влажности 98%. К этому сроку КЗН достигают морфологической и нейрoхимической зрелости.

Растворы солей лития готовили из сухих безводных солей. Использовали неорганические соли лития: Lithium carbonate (Li₂CO₃), 1.05671.1000, сертификаты Ph Eur, BP, USP; Lithium chloride (LiCl), 1.05679.0100, сертификаты Reag. Ph Eur (Merck, Германия) и органические соли лития: аскорбат лития (LiC₆H₇O₆; ООО «Нормофарм», Россия) и цитрат лития (LiC₆H₇O₇). Высокоочищенные формы цитрата лития и цитрата натрия с рекордно низким содержанием примесей были синтезированы в ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

Сухие соли растворяли в деионизованной воде в концентрации 10 мМ, затем стерилизовали ультрафильтрацией и добавляли в среду культивирования на 2-е сутки *in vitro* на весь срок культивирования (до 7 сут).

Состояние культур контролировали ежедневно и на каждом этапе эксперимента путем просмотра в инвертированном микроскопе при фазовом контрасте. Конечные концентрации исследуемых веществ в среде культивирования составили 0,1; 0,2; 0,5; 1 мМ. Использовали стандартную, описанную ранее схему экспериментов [14]. Глутамат натрия (L-Glutamic acid monosodium salt 99–100%, Sigma, USA, N.G-1626) добавляли к культурам в трех различных концентрациях (50, 100 и 150 мкМ) для определения среднего токсического эффекта. Выживаемость КЗН при нейротоксическом действии глутамата должна составлять 30–70% контрольной, принимаемой за 100%, чтобы была возможность оценить нейропротективные свойства исследуемых веществ.

Количественную оценку выживаемости клеток проводили с помощью прямого подсчета нейронов с неизменной морфологией в 5 полях зрения [15]. Такой подсчет дает адекватное представление о выживаемости нейронов по всему диаметру 96-луночного планшета. Были выбраны следующие концентрации солей лития: 0,1; 0,2; 0,5; 1 мМ. Клетки-зерна легко идентифицировать прижизненно как небольшие, 7–10 мкм в диаметре, округлые или овальные нейроны. При окраске фиксированных культур трипановым синим хорошо видны ядра КЗН, занимающие большую часть тел нейронов и окруженные тонким ободком цитоплазмы (рис. 1).

Для каждого вещества было выполнено 5 экспериментов, при этом на каждую точку брали не менее 3 культур, в каждой из которых фотографировали и просчитывали по 5 последовательных полей. Количество нейронов с неизменной морфологией в контрольных культурах принимали за 100% выживаемости.

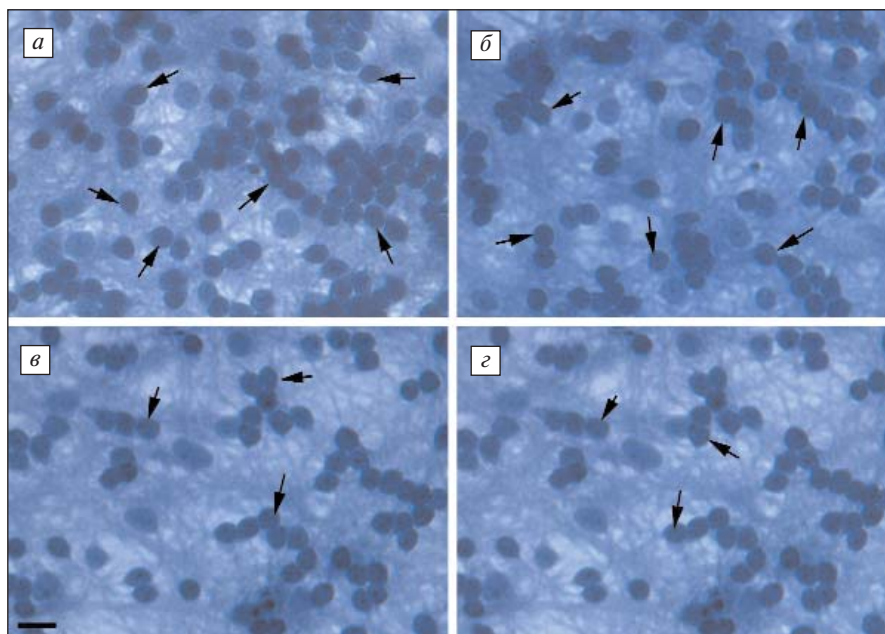


Рис. 4. КЗН мозжечка крыс в контроле (а) и после культивирования с карбонатом лития в течение 5 сут: 0,20 мМ (б); 0,5 мМ (в); 1 мМ (з). Фиксированные культуры, окрашенные трипановым синим. Стрелками указаны интактные КЗН. Масштаб – 15 мкм

Для статистического анализа использовали тест ANOVA с поправкой Бонферрони и тест Данна. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты выражали как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Дополнительно анализировали эмпирические функции распределения (ЭФР) значений выживаемости нейронов с использованием статистического критерия Колмогорова–Смирнова.

Результаты и обсуждение. По данным экспериментальных исследований, нейропротективные свойства солей лития проявляются при достаточно длительном применении (несколько суток, неделя). Поэтому в использованной схеме эксперимента исследуемые вещества вносили в среду культивирования на 2-е сутки *in vitro* и оставляли до 7-х суток, когда проявлялось токсическое действие глутамата [14].

Выживаемость КЗН при нейротоксическом действии глутамата должна составлять 30–70% от контроля, чтобы была возможность оценить нейропротективные свойства исследуемых веществ. Исследование зависимости выживаемости культур нейронов от концентрации глутамата показало, что оптимальные концентрации глутамата лежат в диапазоне от 100 до 150 мкМ (рис. 2). По данным экспоненциальной аппроксимации, увеличение концентрации глутамата на каждые 100 мкМ приводит к падению выживаемости нейронов на 30% (см. рис. 2). Для сравнительного анализа эффектов различных солей лития была использована концентрация глутамата 100 мкМ.

Исследование эффектов каждой соли проводили в два этапа: 1) холостой эксперимент, в котором изучали воздействие различных концентраций соли лития на выживаемость нейронов без добавления глутамата и 2) основной эксперимент, в котором нейроны культивировали при раз-

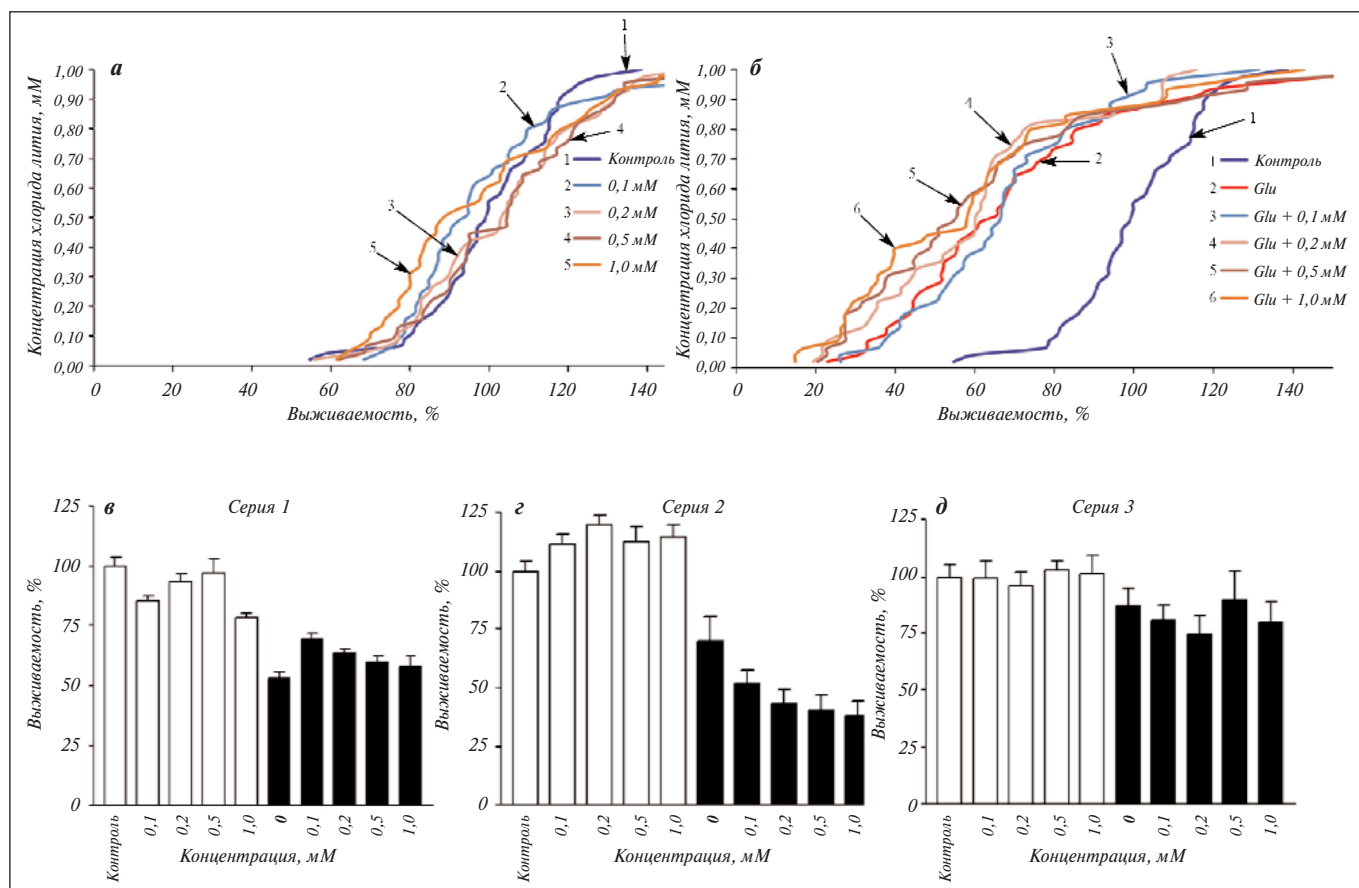


Рис. 5. Выживаемость культур нейронов (в % от контроля) при различных концентрациях хлорида лития. ЭФР значений выживаемости нейронов при различных концентрациях хлорида лития: без добавления глутамата (холостой эксперимент, **а**); в условиях глутаматного стресса (100 мкМ глутамата, **б**). Анализ выживаемости КЗН с использованием теста Данна (**в–д**): результаты совместного действия глутамата и хлорида лития на выживаемость КЗН в трех независимых сериях экспериментов. 0 – воздействие глутамата без добавления хлорида лития

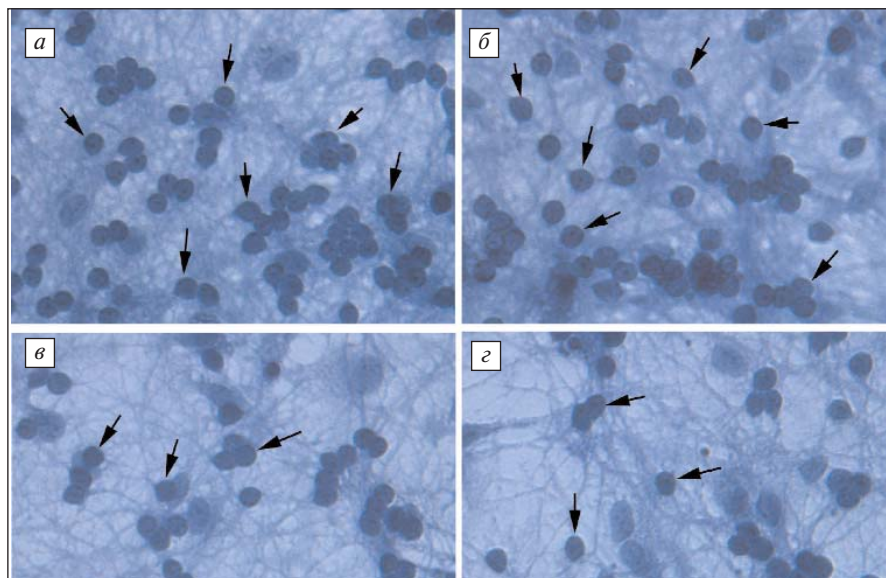


Рис. 6. КЗН мозжечка крыс в контроле (**а**) и после культивирования с хлоридом лития в течение 5 сут: 0,20 мМ (**б**); 0,5 мМ (**в**); 1 мМ (**г**). Фиксированные культуры, окрашенные трипановым синим. Стрелками указаны интактные КЗН. Масштаб – 15 мкм

личных концентрациях солей лития в течение 1 сут, затем регистрировали выживаемость нейронов в условиях глутаматного стресса.

Результаты исследований для каждой соли представлены в виде соответствующих ЭФР значений выживаемости нейронов при различных условиях, затем более подробно рассматриваются отдельные серии экспериментов. Вычисление ЭФР позволяет обобщать результаты независимых серий экспериментов и применять один из наиболее чувствительных критериев статистической значимости – критерий Колмогорова–Смирнова.

Влияние карбоната лития на выживаемость КЗН

В соответствии с анализом ЭФР методом Колмогорова–Смирнова добавление карбоната лития только в концентрации 0,5 мМ достоверно повыша-

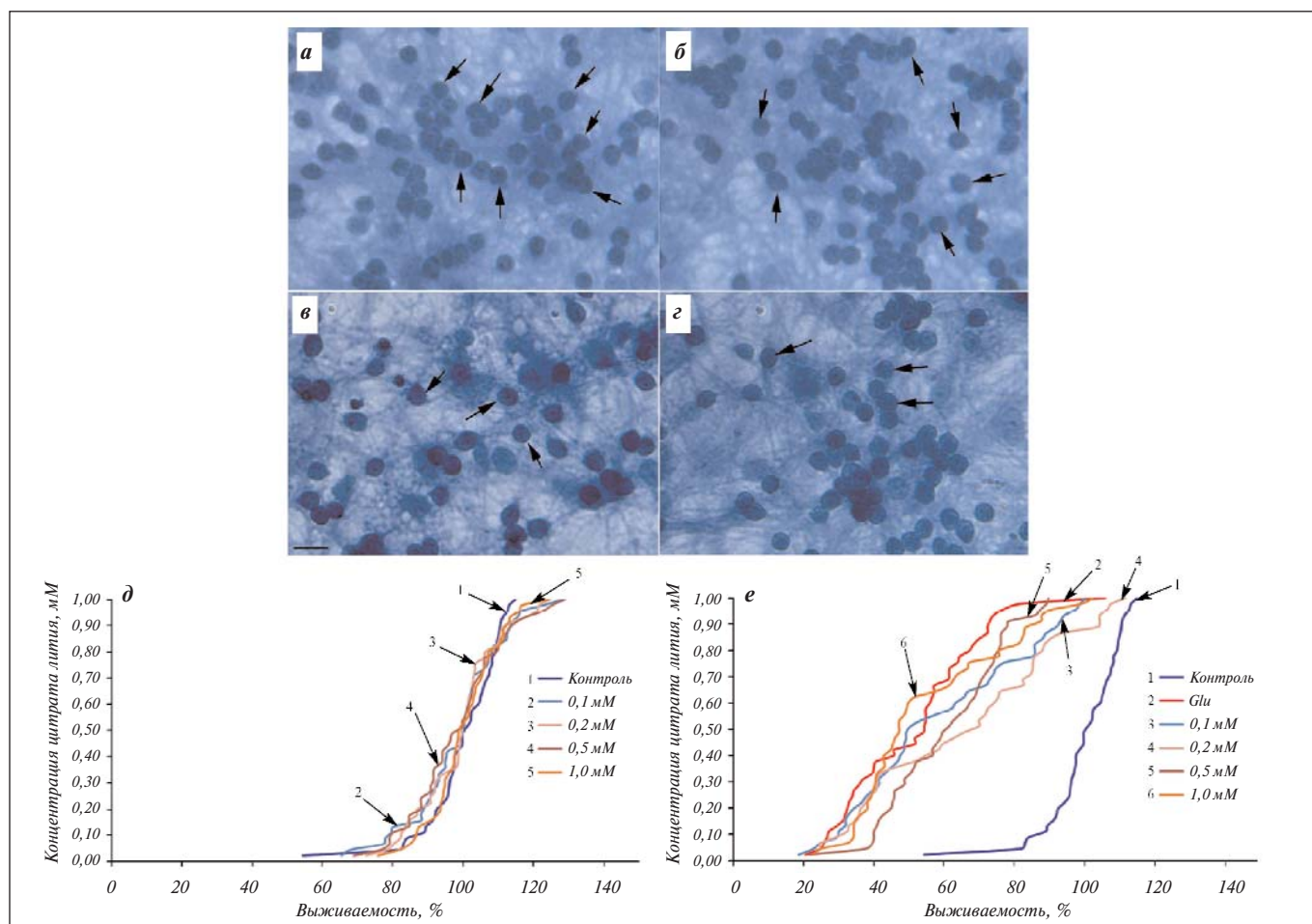


Рис. 7. КЗН мозжечка крыс в контроле (а) и после культивирования с цитратом лития в течение 5 сут: 0,20 мМ (б); 0,5 мМ (в); 1 мМ (г). Фиксированные культуры, окрашенные трипановым синим. Стрелками указаны intactные КЗН.

Масштаб — 15 мкм. Обобщение результатов экспериментов: эмпирические функции распределения значений выживаемости нейронов при различных концентрациях цитрата лития — без добавления глутамата (холостой эксперимент, д); в условиях глутаматного стресса (100 мкМ глутамата, е)

ло выживаемость нейронов в холостом эксперименте (максимальное отклонение (D) — 0,21; $p < 0,01$; рис. 3, а); использование других концентраций не приводило к достоверным различиям в выживаемости. В условиях глутаматного стресса карбонат лития в концентрациях 0,1–0,5 мМ не проявлял достоверного влияния на выживаемость, а в концентрации 1 мМ, наоборот, приводил к достоверному снижению выживаемости нейронов (в среднем на 25%; $D = 0,52$; $p < 0,0001$; рис. 3, б).

Анализ выживаемости КЗН с использованием теста Данна показал, что в холостом эксперименте (рис. 3, в) выживаемость КЗН достоверно не изменяется. Более того, в условиях глутаматной токсичности карбонат лития в концентрации 1 мМ достоверно уменьшал выживаемость КЗН (рис. 3, г). Таким образом, при непосредственном воздействии раствора карбоната лития на КЗН отмечается скорее нейротоксический, чем нейропротективный эффект этой соли.

На микрофотографиях фиксированных культур нейронов при различных концентрациях карбоната лития видно, что число выживших нейронов в культуре резко снижается под воздействием концентраций карбоната лития 0,5 и 1 мМ (рис. 4, в, г).

Влияние хлорида лития на выживаемость КЗН

В соответствии с тестом Колмогорова–Смирнова добавление хлорида лития в концентрации 1 мМ в холостом эксперименте достоверно уменьшало выживаемость нейронов ($D = 0,32$; $p < 0,001$; рис. 5, а). В условиях глутаматного стресса хлорид лития в концентрации 1 мМ также приводил к достоверному снижению выживаемости нейронов (в среднем на 9%; $D = 0,24$; $p < 0,005$; рис. 5, б), что иллюстрирует рис. 6. При анализе отдельных серий экспериментов с использованием критерия Данна установлено, что защитное действие хлорида лития (16%; $p < 0,05$) проявилось только в первой серии экспериментов (в концентрации 0,1 мМ; рис. 5, в). В других сериях хлорид лития не продемонстрировал достоверного нейропротективного эффекта и не изменял выживаемость КЗН.

Повышение аскорбатом лития выживаемости КЗН

Результаты нейробиологических исследований аскорбата лития опубликованы ранее [16]. В соответствии с анализом ЭФР методом Колмогорова–Смирнова добавле-

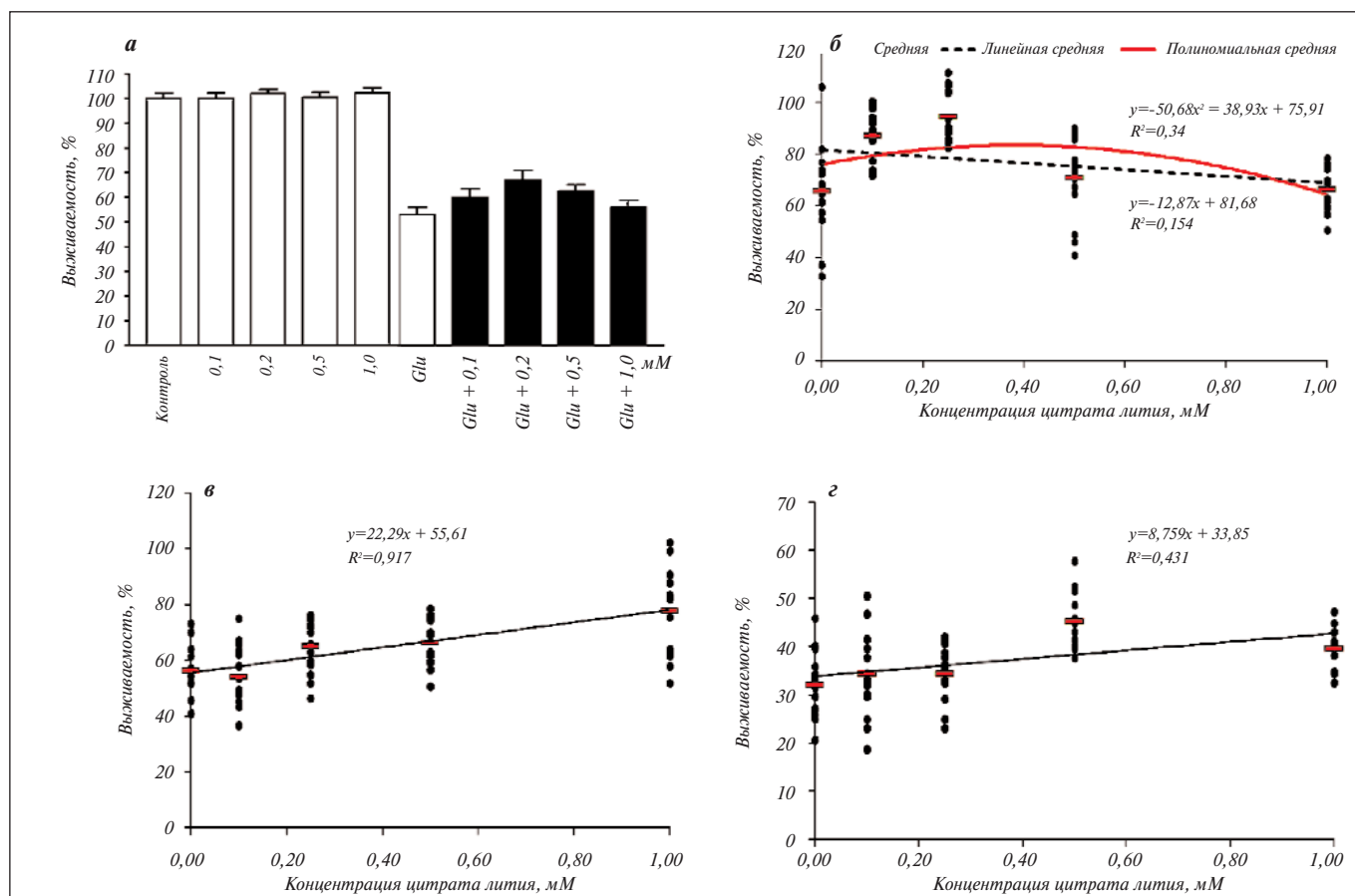


Рис. 8. Регрессионный анализ дозозависимого влияния цитрата лития на выживаемость нейронов (в % от контроля). Горизонтальные непрерывные линии указывают расположение средних значений выживаемости нейронов при заданной концентрации цитрата лития. Приведены уравнения регрессии и значения R^2 . Слабый глутаматный стресс, анализ с использованием критерия Данна (а); слабый глутаматный стресс, регрессионный анализ (б); умеренный глутаматный стресс (в); сильный глутаматный стресс (г)

ние аскорбата лития в концентрациях 0,5 и 1 мМ несколько снижало выживаемость нейронов в холостом эксперименте (например, для концентрации 1 мМ $D=0,25$; $p<0,03$). В условиях глутаматного стресса аскорбат лития в концентрации 0,2–1,0 мМ достоверно и дозозависимо повышал выживаемость КЗН. Наиболее выраженный нейропротективный эффект наблюдался при концентрации аскорбата 1 мМ: выживаемость нейронов повышалась в среднем на 11% ($D=0,45$; $p<0,001$).

Повышение цитратом лития выживаемости КЗН

В фиксированных культурах нейронов при всех исследованных концентрациях цитрата лития наблюдается высокое число выживших нейронов (рис. 7, а–г). По данным анализа ЭФР методом Колмогорова–Смирнова, добавление цитрата лития во всем исследованном диапазоне концентраций не изменяло выживаемость нейронов в холостом эксперименте ($D=0,10$; $p>0,05$; рис. 7, д). В условиях глутаматного стресса цитрат лития в концентрации 0,1–1 мМ достоверно увеличивал выживаемость КЗН, причем наибольший эффект наблюдался при концентрации 0,2 мМ: выживаемость повышалась в среднем на 30% ($D=0,35$; $p<0,003$; рис. 7, е).

Анализ отдельных серий экспериментов показал, что нейропротективный эффект цитрата лития проявляется в

условиях слабого, умеренного и тяжелого глутаматного стресса. Хотя во всех экспериментах использовалась одна концентрация глутамата (100 мкМ), культуры клеток в индивидуальных сериях экспериментов несколько различались по чувствительности к воздействию этой концентрации глутамата. В результате одна серия экспериментов с цитратом лития соответствовала условиям слабого глутаматного стресса (выживало в среднем 70% нейронов по сравнению с интактным контролем), другая серия – условиям умеренного глутаматного стресса (выживало 50% нейронов), а третья серия – условиям тяжелого глутаматного стресса (выживало в среднем только 30% нейронов).

Регрессионный анализ дозозависимого влияния цитрата лития на выживание нейронов показал, что при слабом глутаматном стрессе цитрат лития существенно повышал выживание нейронов (на 21% при концентрации 0,2 мМ), причем зависимость имела куполообразный характер с максимумом в диапазоне концентраций 0,2–0,5 мМ (рис. 8, а, б).

При умеренном глутаматном стрессе наблюдалось дозозависимое нарастание нейропротективного эффекта цитрата лития. Наибольший эффект выявлен при концентрации 1 мМ: выживаемость КЗН повышалась в среднем на 24% ($p<0,04$). Регрессионный анализ показал, что возрастание концентрации цитрата лития на каждые 0,1 мМ

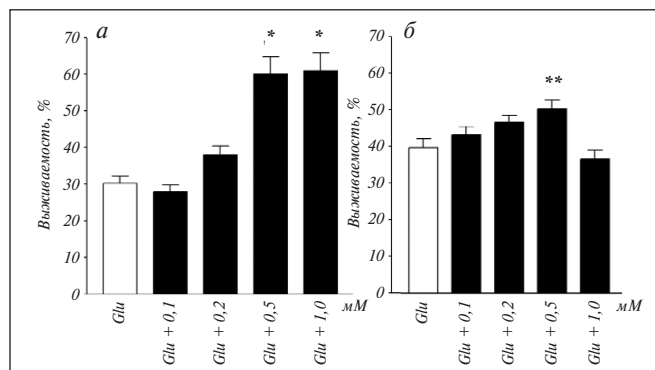


Рис. 9. Результаты дополнительных серий экспериментов с цитратом лития (а) и цитратом натрия (б). Добавление цитрата лития за 24 ч до внесения глутамата. * — $p < 0,01$ по сравнению с действием глутамата без добавок (15 просчитанных полей зрения; а). Влияние цитрата натрия на выживаемость нейронов при культивировании КЗН с раствором соли в течение 5 сут. ** — $p < 0,01$ по сравнению с действием глутамата без добавок (30 просчитанных полей зрения; б)

приводило к увеличению выживаемости нейронов на 2,23% (рис. 8, в).

В условиях сильного глутаматного стресса (при 100 мкМ глутамата выживало в среднем 30% нейронов) также наблюдалось дозозависимое возрастание нейропротективного эффекта цитрата лития. Наибольший эффект отмечен при концентрации 0,5 мМ (повышение выживаемости нейронов на 16%; $p < 0,05$). Регрессионный анализ показал, что повышение концентрации цитрата лития на каждые 0,1 мМ приводило к увеличению выживаемости нейронов на 0,88% (рис. 8, г).

Таким образом, добавление цитрата лития в течение 5 сут сопровождалось достоверным нейропротективным эффектом. Дополнительно была проведена серия опытов, в которых цитрат лития был добавлен на 6-е сутки культивирования КЗН, т. е. за 24 ч до токсического воздействия глутамата. В этом случае также выявлен достоверный нейропротективный эффект цитрата лития в концентрациях 0,5 и 1 мМ ($p < 0,01$; рис. 9, а).

Важно отметить, что в условиях глутаматного стресса действующими нейропротективными началами цитрата лития являются и ион лития, и цитрат-анион. Это подтверждают результаты нейробиологического исследования эффектов цитрата натрия (рис. 9, б). Ион натрия не способствует повышению выживания нейронов в условиях глутаматного стресса. В серии экспериментов с цитратом натрия при умеренном глутаматном стрессе выживало в среднем 43% нейронов. Добавление цитрата натрия в концентрациях 0,1, 0,2, 0,5, 1 мМ повышало выживаемость до 45, 48, 52 и 38% соответственно. Таким образом, цитрат натрия в концентрации 0,5 мМ незначительно (на 9%), но способствовал повышению выживаемости КЗН (см. рис. 9, б).

В то же время, как показано выше, в более жестких условиях глутаматного стресса (при концентрации глутамата 100 мкМ выживало в среднем 30% нейронов) цитрат лития в концентрации 0,5 мМ повышал выживаемость нейронов на 16% ($p < 0,05$). Следовательно, и ион лития, и цитрат-анион в составе соли проявляют синергизм в нейропротекции при глутаматном стрессе.

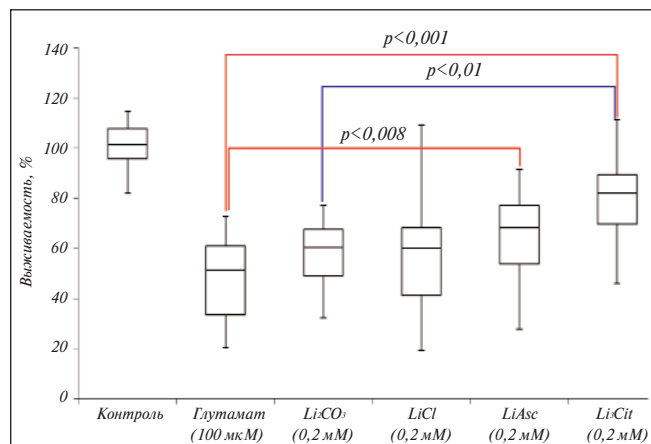


Рис. 10. Сравнение нейропротективной эффективности различных солей лития (в концентрации 0,2 мМ) в условиях умеренного глутаматного стресса (выживало в среднем 50% нейронов при добавлении 100 мкМ глутамата). LiCO₃ — карбонат лития; LiCl — хлорид лития; LiAsc — аскорбат лития; LiCit — цитрат лития

Итак, результаты настоящего исследования показали, что в исследованном диапазоне концентраций (0,1–1 мМ) неорганические соли лития (хлорид лития и карбонат лития) не обладают нейропротективным эффектом. При этом существенный разброс значений выживаемости нейронов при использовании хлорида лития (см. рис. 5, в–д, рис. 10) не позволяет наблюдать статистически значимые корреляции. Иначе говоря, достаточно большой разброс значений может маскировать возможные нейропротективные эффекты хлорида лития в нейробиологических экспериментах. В то же время аскорбат лития и цитрат лития способствуют достоверному повышению выживаемости нейронов в субмиллимолярных концентрациях (например, 0,2 мМ; см. рис. 10).

Положительные качества исследованных органических солей лития объясняются прежде всего тем, что такие анионы эндогенных органических кислот, как аскорбат, цитрат лития и др., способствуют усилению транспорта ионов лития внутрь клеток посредством соответствующих ионных каналов для транспорта органических кислот (SLC6A5, SLC36A2, SLC5A8, SLC16A1, SLC13A5 и др.). Ион лития, переносимый внутрь нейронов посредством цитрат-аниона, специфически взаимодействует с целевыми белками, влияющими на молекулярные каскады выживания нейронов (в первую очередь каскады PKB/GSK3 β и катенин/Wnt) [17–19].

Эти механизмы действия цитрата лития были продемонстрированы экспериментально. Например, длительный (4 нед) курсовой прием низких доз цитрата лития (100 мкг/кг/сут элементарного лития, т. е. 0,016 мМ) достоверно снижал активность двух основных целевых белков лития — GSK3 β и IMPA1 — в гидролизатах головного мозга крыс по сравнению с группой плацебо [1].

Заключение. Ион лития оказывает нейропротективное действие прежде всего посредством ингибирования внутриклеточного сигнального белка GSK3 β . Транспорт ионов лития внутрь нейронов зависит от аниона соли лития. Результаты настоящего исследования подтвердили непосред-

венное нейропротективное действие цитрата лития и аскорбата лития, оказываемое на КЗН мозжечка. При обработке нейронов в культуре цитратом лития повышалась выживаемость клеток в условиях глутаматного стресса, причем данный эффект практически не наблюдался для неорганических солей лития (карбонат, хлорид) в том же диапазоне

концентраций (0,1–1,0 мМ). Максимальный нейропротективный эффект отмечен для цитрата лития в концентрации 0,2 мМ: выживаемость КЗН повышалась в среднем на 30% ($p < 0,003$). Результаты исследования позволяют предположить, что аскорбат- и цитрат-анионы способствуют более эффективному транспорту ионов лития внутрь нейронов.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. [Torshin IYu, Gromova OA, Maiorova LA, Volkov AYU. Targeted proteins involved in the neuroprotective effects of lithium citrate. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):78–83. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-78-83
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Пронин АВ, Гоголева ИВ, Торшин ИЮ, Громова ОА. Нейротрофические эффекты лития при ишемических и нейродегенеративных поражениях мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;(2):99–108. [Pronin AV, Gogoleva IV, Torshin IYu, Gromova OA. Neurotrophic effects of lithium in ischemic and neurodegenerative brain lesions. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;(2):99–108. (In Russ.)].
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, Hoeflich KP, Woodgett JR. Glycogen synthase kinase-3: properties, functions, and regulation. *Chem Rev*. 2001 Aug;101(8):2527–40.
9. Ryves WJ, Harwood AJ. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 by competition for magnesium. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Jan 26;280(3):720–5.
10. 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.
11. Ребров ВГ, Громова ОА. Витамины, макро- и микроэлементы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 968 с. [Rebrov VG, Gromova OA. *Vitaminy, makro- i mikroelementy* [Vitamins, macro- and micronutrients]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 968 p.]
12. Гоголева ИВ. Влияние органических солей лития, магния, селена на элементный гомеостаз головного мозга на фоне экспериментальной хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2009. 23 с. [Gogoleva IV. The effect of organic salts of lithium, magnesium, selenium on elemental homeostasis of the brain on the background of experimental chronic bilateral occlusion of common carotid arteries. *Autoref. diss. kand. med. nauk*. Moscow; 2009. 23 p.]
13. Андреева НА, Стельмашук ЕВ, Исаев НК и др. Нейропротекторные эффекты ноотропного дипептида ГВС-111 при кислородно-глюкозной депривации, глутаматной токсичности и оксидативном стрессе in vitro. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000;130(10):418–21. [Andreeva NA, Stelmashuk EV, Isaev NK, et al. Neuroprotective properties of nootropic dipeptide GVS-111 in vitro oxygen-glucose deprivation, glutamate toxicity and oxidative stress. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2000;130(10):418–21. (In Russ.)].
14. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гоголева ИВ и др. Фармакокинетический и фармакодинамический синергизм между нейропептидами и литием в реализации нейротрофического и нейропротективного действия церебролизина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(3):65–72. [Gromova OA, Torshin IYu, Gogoleva IV, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic synergy between neuropeptides and lithium in the implementation of the neurotrophic and neuroprotective action of cerebrolysin. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(3):65–72. (In Russ.)].
15. Стельмашук ЕВ, Новикова СВ, Исаев НК. Влияние глутамина на гибель культивируемых зернистых нейронов, индуцированную глюкозной депривацией и химической гипоксией. *Биохимия*. 2010;75(8):1150–6. [Stelmashuk EV, Novikova SV, Isaev NK. Influence of glutamine on the death of cultured granular neurons induced by glucose deprivation and chemical hypoxia. *Biokhimiya*. 2010;75(8):1150–6. (In Russ.)].
16. Пронин АВ, Громова ОА, Сардарян ИС и др. Адаптогенные и нейропротективные свойства аскорбата лития. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;(12):86–91. [Pronin AV, Gromova OA, Sardaryan IS, et al. Adaptogenic and neuroprotective properties of lithium ascorbate. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;(12):86–91. (In Russ.)].
17. Zheng J, Liu Z, Li W, et al. Lithium posttreatment confers neuroprotection through glycogen synthase kinase-3beta inhibition in intracerebral hemorrhage rats. *J Neurosurg*. 2017 Oct;127(4):716–724. doi: 10.3171/2016.7.JNS152995. Epub 2016 Oct 14.
18. 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.
19. 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.

Поступила 7.07.2017

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.