

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. Минадзе (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 for 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, № **4**

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):1–107.

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

Кулеш А.А., Шестаков В.В.

Современные подходы к диагностике и лечению большого нейрокогнитивного расстройства	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

Житкова Ю.В., Хасанова Д.Р., Ослопов В.Н.

Мембранные характеристики и сосудистые когнитивные нарушения	10
--	----

Карлов В.А., Шкловский В.М., Коновалов Р.Н., Петрушевский А.Г., Золовкина В.С.

Характеристика просодии речевой системы у здоровых добровольцев, регистрируемая при помощи функциональной магнитно-резонансной томографии	17
---	----

Коренко А.Н., Скоромец А.А., Тимофеева А.А., Тишков А.В.

Течение цервикальной дистонии с тремором головы на фоне лечения препаратами ботулинического токсина типа А	26
--	----

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

Депрессия, тревога и нарушения сна у населения 45–69 лет в России (Сибирь): эпидемиологическое исследование	31
---	----

Филимонова П.А., Волкова Л.И., Алашеев А.М., Михайлов А.В., Гричук Е.А.

Внутрибольничный инсульт у пациентов после кардиохирургических операций и инвазивных вмешательств на сердце	38
---	----

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

Геронтоинформационный анализ свойств молекулы мексидола	46
---	----

Головачева В.А., Парфенов В.А., Головачева А.А.

Когнитивные жалобы и нарушения у пациентов с хронической ежедневной головной болью	55
--	----

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

Волель Б.А., Трошина Д.В.

Соматизированная депрессия с когнитивными нарушениями у пациентки с артериальной гипертензией	60
---	----

Ямин М.А., Черникова И.В., Арасланова Л.В., Шевкун П.А.

Митохондриальная энцефалопатия с инсультгоподобными эпизодами и лактат-ацидозом (синдром MELAS): критерии диагностики, особенности эпилептических приступов и подходы к лечению на примере клинического случая	65
--	----

О Б З О Р Ы

Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д.

Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины	70
---	----

Березанцев А.Ю.

Нейробиологические и психосоциальные аспекты гендерных различий в клинических проявлениях и течении шизофрении	77
--	----

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

Нейропсихологическая картина болезни Паркинсона	82
---	----

Нодель М.Р., Ковров Г.В.

Нарушения сна при болезни Паркинсона: подходы к лечению и профилактике	88
--	----

Никифоров И.И., Ракитин М.М., Меркин А.Г., Аронов П.В., Костюк Г.П., Савельев Д.В., Исаев Р.Н., Казанцев А.В., Приятель В.А., Никифоров И.А.

Неврологические осложнения алкоголизма	95
--	----

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

Стаховская Л.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Филимонова М.В.

Противоопухолевые эффекты сочетанного применения витаминов В ₁ , В ₆ и В ₁₂	101
--	-----

Ю Б И Л Е Й

.....	106
-------	-----

LECTURE

Kulesh A.A., Shestakov V.V.

Current approaches to diagnosing and treating major neurocognitive disorder	4
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Zhitkova Yu.V., Khasanova D.R., Oslopov V.N.

Membrane characteristics and vascular cognitive impairment	10
--	----

Karlov V.A., Shklovsky V.M., Kononov R.N., Petrushevsky A.G., Zolovkina V.S.

Speech prosodic characteristics recorded by functional magnetic resonance imaging in healthy volunteers	17
---	----

Korenko A.N., Skoromets A.A., Timofeeva A.A., Tishkov A.V.

The course of cervical dystonia with head tremor during botulinum toxin type A treatment	26
--	----

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

Depression, anxiety, and sleep disorders in 45–69-year-old population in Russia (Siberia): Epidemiological survey	31
---	----

Filimonova P.A., Volkova L.I., Alasheev A.M., Mikhaylov A.V., Grichuk E.A.

In-hospital stroke in patients after cardiac surgery or invasive interventions	38
--	----

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

Geriatric information analysis of the molecular properties of mexidole	46
--	----

Golovacheva V.A., Parfenov V.A., Golovacheva A.A.

Cognitive complaints and cognitive impairment in patients with chronic daily headache	55
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Volel B.A., Troshina D.V.

Somatic depression with cognitive impairment in a female patient with hypertension	60
--	----

Yamin M.A., Chernikova I.V., Araslanova L.V., Shevkun P.A.

Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome (MELAS): diagnostic criteria, features of epileptic seizures, and treatment approaches by the example of a clinical case	65
--	----

REVIEWS

Ostroumova T.M., Parfenov V.A., Ostroumova O.D.

Hypertension and cognitive impairment: the standpoint of evidence-based medicine	70
--	----

Berezantsev A.Yu.

Gender differences in the clinical manifestations and course of schizophrenia: neurobiological and psychosocial aspects	77
--	----

Tappakhov A.A., Popova T.E., Nikolaeva T.Ya.,

Schnaider N.A., Petrova M.M., Sapronova M.R.

Neuropsychological pattern of Parkinson's disease	82
---	----

Nodel M.R., Kovrov G.V.

Sleep disorders in Parkinson's disease: approaches to treatment and prevention	88
--	----

Nikiforov I.I., Rakitin M.M., Merkin A.G., Aronov P.V., Kostyuk G.P.,

Savelyev D.V., Isaev R.N., Kazantsev A.V., Priyatel V.A., Nikiforov I.A.

Neurological complications of alcoholism	95
--	----

EXPERIMENTAL STUDIES

Stakhovskaya L.V., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Filimonova M.V.

Antitumor effects of the combined use of vitamins B ₁ , B ₆ , and B ₁₂	101
---	-----

ANNIVERSARY	106
-------------------	-----

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. Петропавловская, 26

Современные подходы к диагностике и лечению большого нейροкогнитивного расстройства

В DSM-5 термин «деменция» был заменен на понятие «большое нейрокогнитивное расстройство» (БНКР), что позволило уменьшить стигматизацию пациентов и сфокусировать внимание специалистов не на дефицитарных симптомах, а на сохранных способностях больных. В ближайшие 35 лет в мире прогнозируется увеличение числа пациентов с БНКР почти в 3 раза. В статье рассматриваются понятие, эпидемиология и этиологическая структура синдрома. Подробно охарактеризована болезнь Альцгеймера (БА), которая служит причиной БНКР в 50–70% случаев. Представлены актуальные диагностические критерии и клиническая картина заболевания. Наличие раннего и значимого нарушения эпизодической памяти как изолированного, так и в сочетании с другими когнитивными и поведенческими изменениями отражает основной клинический фенотип БА. Все большее применение в научных исследованиях и рутинной практике находят магнитно-резонансная морфометрия, позитронно-эмиссионная томография с индикатором амилоида, а также оценка содержания бета-амилоида и тау-протеина в спинномозговой жидкости. Рассмотрено медикаментозное и немедикаментозное лечение БНКР. Проанализированы применение акатинола мемантина при данном расстройстве, а также вопросы комплексного ведения пациентов с выраженным нарушением когнитивных функций.

Ключевые слова: большое нейрокогнитивное расстройство; болезнь Альцгеймера; акатинол мемантин.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Шестаков ВВ. Современные подходы к диагностике и лечению большого нейрокогнитивного расстройства. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):4–9.

Current approaches to diagnosing and treating major neurocognitive disorder

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 fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) replaces the term «dementia» with «major neurocognitive disorder» (MNCD), which can reduce the stigmatization of patients and focus the attention of specialists on the preserved abilities of patients rather than deficit symptoms. In the next 35 years, the number of patients with MNCD in the world is predicted to almost triple. The article considers the concept, epidemiology, and etiological pattern of this syndrome. It characterizes in detail Alzheimer's disease (AD) that is a cause of MNCD in 50–70% of cases. The current diagnostic criteria and clinical presentations of the disease are given. The presence of early and significant episodic memory disorders as both alone or concurrent with other cognitive and behavioral changes reflects the main clinical phenotype of AD. Magnetic resonance morphometry, amyloid positron emission tomography, and estimation of cerebrospinal fluid β -amyloid and tau protein levels find increasing applications in research and routine practice. Drug and non-drug treatments for MNCD are considered. The use of akatinol memantine to treat this disorder and the issues related to the comprehensive management of patients with severe cognitive impairment are analyzed.

Keywords: major neurocognitive disorder; Alzheimer's disease; akatinol memantine.

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

For reference: Kulesh AA, Shestakov VV. Current approaches to diagnosing and treating major neurocognitive disorder. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(4):4–9.

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

Деменция охватывает ряд неврологических заболеваний, характеризующихся когнитивными нарушениями (КН), которые затрудняют социальное и/или профессиональное функционирование пациента, нарушают его ежедневную активность [1]. В 5-й редакции Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) термин «деменция» был заменен на понятие «большое нейрокогнитивное расстройство» (БНКР), что связано с необходимостью уменьшить стигматизацию пациентов и сфокусировать внимание специалистов не на дефицитарных симптомах, а

на сохранных способностях больных в целях их реабилитации и социализации [2].

В 2015 г. в мире насчитывалось 47 млн больных с БНКР, к 2030 г. прогнозируется увеличение числа таких случаев до 75 млн, а к 2050 г. — до 131 млн [3]. Стандартизированная по возрасту распространенность БНКР в мире у лиц старше 60 лет составляет 5–7% [1]. Увеличение числа пациентов с БНКР в будущем неизбежно вследствие возрастания продолжительности жизни, что делает БНКР глобальной приоритетной проблемой.

Таблица 1. Критерии DSM-5 для диагностики БНКР

А. Наличие значимого когнитивного снижения по сравнению с предыдущим уровнем в одной или более когнитивных сферах (внимание, регуляторные функции, обучение и память, речь, перцептуально-моторная или социальная когнития) на основании: 1) обеспокоенности пациента, другого осведомленного лица или врача и 2) существенного нарушения когнитивных функций, которое предпочтительно должно быть документировано при стандартизированном нейропсихологическом тестировании или, при его отсутствии, в процессе количественной клинической оценки
Б. Когнитивный дефицит нарушает независимость в повседневной активности (как минимум, требуется помощь в комплексной активности, например при оплате счетов или приеме лекарств)
В. Когнитивный дефицит не связан с делирием
Г. Когнитивный дефицит не может быть лучше объяснен другими психическими заболеваниями (например, большой депрессией или шизофренией)

В этиологии БНКР доминирует болезнь Альцгеймера (БА), которая служит причиной 50–70% случаев грубых КН. Помимо КН, нейропсихологический паттерн которых определяется подлежащим заболеванием, синдром характеризуется широким спектром психотических и поведенческих нарушений. Ряду нейродегенеративных заболеваний присущи также другие неврологические нарушения, в частности синдром паркинсонизма, нарушение ходьбы, дисфагия, глазодвигательные расстройства и др. [1].

Диагностика БНКР складывается из оценки следующих сфер: когнитивные функции, функциональный статус, настроение и поведение [4]. Основными критериями диагностики БНКР являются критерии DSM-5 (табл. 1) [2].

Как уже было отмечено, ведущую роль в этиологии БНКР играет БА (в среднем 60% случаев), вторую позицию (10%) занимает сочетание БА и сосудистой деменции (СоД), примерно по 5% приходится на чистую СоД, лобно-височную деменцию (ЛВД), деменцию с тельцами Леви (ДТЛ), на последнем месте стоят редкие причины – сочетанная деменция и др. [5]. Ключевые клинические маркеры данных вариантов БНКР представлены в табл. 2 [4].

Деменция подразделяется на корковую, подкорковую и смешанную (корково-подкорковую). Для корковой деменции характерны симптомы первичного поражения коры головного мозга (амнезия, афазия, апраксия и агнозия), и она объединяет такие причины, как БА, ЛВД и задняя корковая атрофия. Подкорковая деменция впервые описана

при прогрессирующем надъядерном параличе, а затем при других заболеваниях, поражающих базальные ганглии или белое вещество головного мозга. Смешанный тип деменции наблюдается преимущественно при ДТЛ и сочетании БА с цереброваскулярной патологией [5].

БА (БНКР вследствие БА)

По эпидемиологическим данным, в нозологической структуре деменции превалирует БА, однако, согласно результатам аутопсии, большинство пациентов имеют смешанную деменцию, обусловленную сочетанием нейродегенеративной и сосудистой патологии. Среди всех случаев БА вариант с дебютом до 65 лет составляет лишь 5%, как правило, является наследственным и связан с мутацией гена белка предшественника амилоида (APP) пресенилина-1 (PSEN1) или пресенилина-2 (PSEN2). Пациенты со sporadической БА обычно имеют неотягощенный семейный анамнез. Поздняя форма заболевания (после 65 лет) считается основной, на нее приходится 95% случаев БА. Продолжительность жизни таких пациентов после установления диагноза составляет от 3 до 9 лет [6], причем длительность ранней стадии – всего 1–2 года. Более чем у 50% больных стадия тяжелой деменции наблюдается уже в первые 3 года болезни [7].

Развитие БА обусловлено сочетанием генетических и средовых факторов. Несмотря на увеличение риска развития заболевания на протяжении жизни, у трети лиц старче-

Таблица 2. Ключевые клинические маркеры основных причин БНКР

Клинический признак	Наиболее вероятное заболевание	Другие возможные причины
Значимое снижение памяти	БА	Побочный эффект медикаментов, ДТЛ, СоД, депрессия, хроническая травматическая энцефалопатия
Паркинсонизм	ДТЛ	Болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация, СоД, ЛВД, нормотензивная гидроцефалия, хроническая травматическая энцефалопатия, болезнь Крейтцфельда–Якоба
Зрительные галлюцинации, в которых появляются люди и/или животные	ДТЛ	БА (мнестические искажения и неправильные представления)
Поведенческие и/или регуляторные нарушения	ЛВД, БА	СоД, ДТЛ, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация, нормотензивная гидроцефалия, хроническая травматическая энцефалопатия, первичное психическое заболевание
Нарушение речи	ЛВД (ППА), БА	Прогессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация, СоД

Примечание. ППА – первичная прогрессирующая афазия.

ского возраста выявляются характерные для БА невропатологические изменения, не приводящие к развитию БНКР [8]. Это может быть связано с наличием компенсаторных факторов, таких как высокий уровень образования, социальная занятость, сердечно-сосудистое здоровье, составляющих основу церебрального резерва [9]. К основным факторам риска БА относятся пожилой и старческий возраст, генетическая предрасположенность (семейный анамнез, аллель *APOE ε4*), сосудистые и метаболические нарушения, неправильный образ жизни (гиподинамия, курение, злоупотребление алкоголем), в том числе питание (насыщенные жирные кислоты, гипергомоцистеинемия, дефицит витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты), а также депрессия и некоторые инфекции. Протективную функцию в отношении развития заболевания выполняют психосоциальные особенности (высокое образование и социально-экономический статус, сложность работы, социальные связи), физическая активность, малое и умеренное потребление алкоголя, средиземноморская диета и контроль сердечно-сосудистых факторов риска [10, 11].

Существует несколько теорий патогенеза БА. Основной считается теория амилоидного каскада. В качестве ключевого звена патогенеза рассматривается формирование амилоидных бляшек за счет накопления бета-амилоида и нейрофибриллярных клубочков вследствие отложения тау-протеина с развитием холинергического дефицита и гибелью синапсов и нейронов [12]. Схема патогенеза БА и потенциально применимые терапевтические стратегии представлены на рисунке [1].

БА — медленно развивающееся заболевание с длительным доклиническим периодом, за которым следует продромальная фаза с умеренно выраженными симптомами. В настоящее время клинический диагноз устанавливается, как правило, на стадии БНКР. Основанием для диагностики БНКР вследствие БА является значительное снижение, по крайней мере, в двух когнитивных сферах, в том числе памяти [2].

К основным исследовательским диагностическим критериям заболевания относятся критерии National Institute of Neurological Disorders and Stroke—Alzheimer’s Disease and

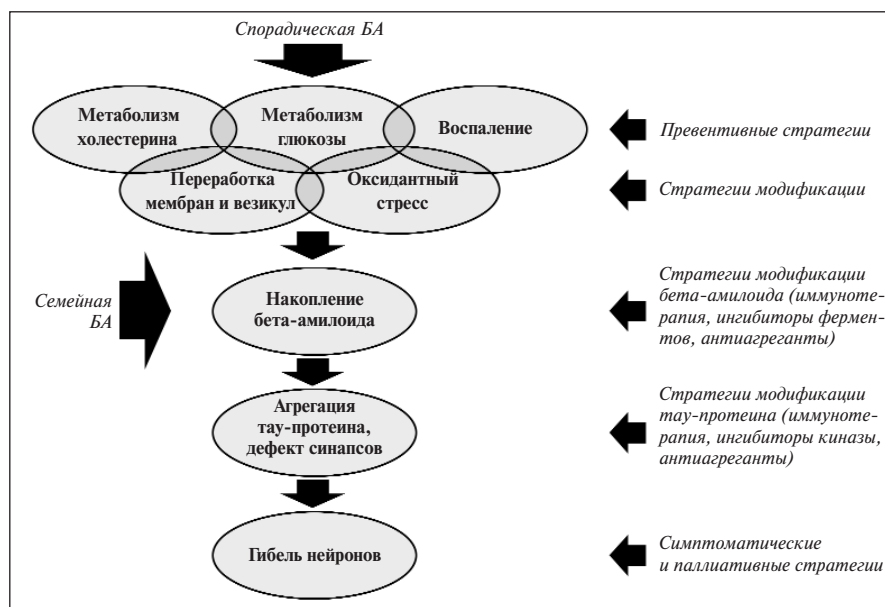


Схема патогенеза БА и потенциально применимые терапевтические стратегии

Related Disorders Association (NINCDS—ADRDA), критерии National Institute on Aging—Alzheimer’s Association (NIA—AA) и пересмотренные критерии International Working Group (IWG-2; табл. 3). Концептуальные изменения последних лет связаны с включением биомаркеров и критериев додементной стадии БА [13, 14].

Таким образом, наличие раннего и значимого нарушения эпизодической памяти как изолированного, так и в сочетании с другими когнитивными и поведенческими изменениями отражает ключевой клинический фенотип заболевания. Постепенно прогрессирующее снижение памяти должно наблюдаться не менее 6 мес и оцениваться при помощи отсроченного воспроизведения с предварительным кодированием. Критерии исключения типичной БА: острое начало, раннее развитие нарушений походки, судорог и поведенческих нарушений, очаговый неврологический дефицит, ранние экстрапирамидные симптомы и галлюцинации, флюктуации когнитивных функций, наличие большой депрессии, цереброваскулярного заболевания или иного значимого поражения головного мозга [4, 15].

Также в IWG-2-критериях БА, помимо типично амнестического, выделены три атипичных фенотипа заболевания: задний, логопенический и лобный. *Задний вариант* подразделяется на затылочно-височный (наличие ранних

Таблица 3. Исследовательские диагностические критерии БА (IWG-2)

Диагностика при отсутствии симптомов	<i>Бессимптомный риск</i> : нормальные когнитивные функции при наличии одного из патофизиологических маркеров БА (↓бета-амилоид 42 и ↑тау-протеин Т или Р в ЦСЖ или позитивная амилоид-ПЭТ) <i>Досимптомная БА</i> : нормальные когнитивные функции при наличии аутосомно-доминантной мутации, связанной с развитием БА
Диагностика КН вследствие БА (продромальная стадия)	<i>Продромальная БА</i> : амнестический синдром гиппокампального типа или особый фенотип, сочетающийся с атипичной БА, при наличии одного из патофизиологических маркеров БА
Диагностика деменции вследствие БА	<i>Деменция при БА</i> : нарушение эпизодической памяти или атипичный фенотип БА с нарушением повседневной активности и наличием патофизиологического маркера БА

Примечание. ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

доминирующих и прогрессирующих нарушений зрительно-перцептивных функций или зрительной идентификации предметов, символов, слов или лиц) и бипариетальный (зрительно-пространственные нарушения, синдром Герстманна, синдром Балинта, конечностная апраксия или неглект). Ключевыми особенностями *логопенического варианта* являются трудности в подборе слов и повторении предложений при сохраненных семантической, синтаксической и моторной составляющих речи. *Лобный вариант* БА отличается наличием поведенческих нарушений, включая связанные с первичной апатией или расторможенностью, а также доминирование регуляторных нарушений. При одновременном наличии клинических и патофизиологических маркеров БА в сочетании с анамнестическими, клиническими признаками цереброваскулярного заболевания и данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) можно установить диагноз смешанной БА [14].

С точки зрения нейропсихологической диагностики БА использование таких скрининговых шкал, как краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС – Mini Mental State Examination, MMSE), монреальская когнитивная шкала, когнитивная часть оценочной шкалы БА (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale, ADAS-Cog), обязательно должно быть дополнено анализом отдельных когнитивных сфер для понимания их вовлеченности в патологический процесс и ответа на терапию, а также установления клинического подтипа заболевания. Не менее важна оценка функциональной сферы с помощью индекса активности повседневной жизни (Instrumental Activities of Daily Living, IADLs).

Основными нейропсихическими симптомами БНКР служат ажитация, психоз и снижение настроения. Ажитация включает проявления агрессии, раздражительности, нетерпеливости, крики, которые существуют в контексте дистресса или тревоги. Наиболее частые психотические симптомы представлены зрительными и слуховыми галлюцинациями, а также манией преследования. Психотические симптомы, наблюдаемые при деменции, значительно менее сложные, чем при функциональных психозах. Аффективные нарушения включают депрессию, тревогу и апатию [17].

Биомаркерная диагностика БА основана на идентификации ее ключевых патогенетических феноменов – внеклеточной агрегации бета-амилоида в виде амилоидных бляшек и внутриклеточной агрегации гиперфосфорилированного тау-протеина в виде нейрофибриллярных клубочков, что в итоге приводит к нейродегенерации и атрофии мозга. Для выявления данных феноменов могут быть использованы различные методы. Атрофия отделов мозга, связанных с развитием заболевания (например, гиппокампа), может быть оценена с помощью МРТ-морфометрии [18]. С этой целью могут быть использованы и визуальные рейтинговые шкалы [16]. Для изучения функциональной активности мозга возможно применение ПЭТ, которая позволяет оценить метаболизм глюкозы в мозге (FDG-PET) и церебральный кровоток, коррелирующие с когнитивными функциями. Нормальный результат FDG-PET позволяет практически полностью исключить диагноз нейродегенеративного заболевания [19]. Положительным считается результат FDG-PET при снижении метаболизма в височно-теменных отделах и задней циркулярной области, что указывает на БА [20]. Молекулярная ПЭТ (PiB-PET) также позволяет зафиксировать отложение

амилоида в головном мозге [21]. Отрицательный результат амилоидной ПЭТ при наличии КН не характерен для БА, тогда как корковый амилоидоз может быть определен по данным исследования у 30% здоровых лиц старше 60 лет [22].

Исследование ЦСЖ позволяет выявить повышение концентрации общего тау-протеина (маркер аксональной дегенерации) и фосфорилированного тау-протеина (наличие нейрофибриллярных клубочков) при сниженном уровне бета-амилоида 42 (наличие амилоидных бляшек). При этом оценка метаболизма глюкозы с помощью ПЭТ, концентрация общего тау-протеина и атрофия по данным МРТ рассматриваются в качестве маркеров прогрессирования заболевания [1]. Наиболее информативна сочетанная оценка ликворных и нейровизуализационных биомаркеров [16]. Основная проблема заключается в отсутствии достаточной стандартизации использования биомаркеров.

Для лечения пациентов с БА одобрены две группы препаратов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин и ривастигмин) и антагонист N-methyl-D-aspartate (NMDA) рецепторов – мемантин (акатинол мемантин). Ингибиторы ацетилхолинэстеразы показаны на стадии легкой-тяжелой деменции, тогда как мемантин – на стадии умеренной-тяжелой деменции [1, 23].

Мемантин представляет собой неконкурентный модулятор NMDA-рецепторов, который нормализует глутаматергическую нейротрансмиссию и подавляет эксайтотоксичность [24]. Блокада NMDA-рецепторов может рассматриваться в качестве патогенетического направления в терапии деменции [5]. В метаанализе, выполненном R. McShane и соавт. [25], обобщены результаты трех крупных исследований, включавших пациентов с умеренной и тяжелой стадиями БА (MMSE 3–14 баллов), и трех исследований, проведенных у пациентов с легкой и умеренной стадиями БНКР, все исследования длились 6 мес. При умеренной и тяжелой стадиях БА было зафиксировано положительное влияние мемантина на когнитивные функции, ежедневную активность, нейропсихические проявления и глобальную оценку. Положительное действие на когнитивные функции, которое не затрагивало поведение и функциональный статус, было отмечено при легкой и умеренной стадиях БА.

В другом исследовании при лечении мемантином пациентов с легкой и умеренной сосудистой деменцией наблюдался положительный эффект в отношении когнитивных функций. Показано, что на стадии умеренной и выраженной БА целесообразно сочетание мемантина с антихолинэстеразными препаратами [26]. Мемантин может быть рекомендован при нарушениях поведения, агрессивности у пациентов с БНКР, что позволит не принимать нейролептики и другие психотропные средства, часто вызывающие ухудшение когнитивных функций [27].

По данным многочисленных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, мемантин хорошо переносится пациентами, различные побочные эффекты в большинстве исследований возникали не чаще, чем при приеме плацебо, и частота выхода пациентов из исследования при приеме мемантина не превышала таковую при использовании плацебо [28]. В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения мемантина при различных вариантах БНКР, что подтверждают результаты рандомизированных исследований. Терапевтическая доза мемантина составляет 10 мг 2 раза в сутки, при этом лечение начинают с 5 мг

1 раз в сутки и каждую неделю дозу постепенно увеличивают на 5 мг, чтобы достичь терапевтической дозы. Для длительного применения удобна таблетка акатинола мемантина 20 мг, которую принимают всего 1 раз в день [5].

На последних стадиях клинической разработки находится ряд препаратов, адресованных лицам с риском развития БА. К ним относятся Pioglitazone (ингибитор бета-секретазы, снижает продукцию амилоида) и три вида антиамилоидных моноклональных антител (пассивная иммунотерапия, усиление клиренса амилоида) — Solanezumab, Gantenerumab и Crenezumab. Завершение исследований данных препаратов планируется в 2019–2021 гг. Также проходят II, III и IV фазы клинических исследований препараты для лечения пациентов с симптомной, но додементной стадией БА: ингибиторы протеаз BACE 1 и 2 (снижают продукцию амилоида), ингибиторы глутаминил-циклазы (уменьшают агрегацию амилоида), антиамилоидные антитела и иммуноглобулин, агонисты GLP1-рецепторов (снижают продукцию и отложение тау-протеина), модуляторы синаптической передачи (норадренергические, холинергические, ГАМК¹, NMDA) и препараты иного действия (бензофтиамин, инсулин, цилостазол, симвастатин). Все указанные выше группы препаратов и ряд других средств исследуются также на стадии БНКР [1].

Нелекарственная терапия БНКР.

К данному разделу лечения и реабилитации относятся когнитивный тренинг и тренирующие мозг игры, цель которых — предоставление пациенту стратегий улучшения когнитивных функций. Наиболее часто применяются метод безошибочного обучения и обучение навыкам улучшения отдельных аспектов когнитивных функций, например мнемоническим стратегиям.

Хотя эффективность когнитивного тренинга доказана для интеллектуально здоровых лиц старше 65 лет в исследовании Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly (ACTIVE) [29], результаты у пациентов с БНКР остаются противоречивыми. Эффективность когнитивного тренинга при БА была оценена в 11 небольших рандомизированных клинических исследованиях, лишь в 3 из которых продемонстрировано улучшение по глобальным когнитивным шкалам [30]. Самое большое исследование, посвященное когнитивной реабилитации, включало 69 пациентов с БА, смешанной деменцией, СоД и наличием >18 баллов по КШОПС. Комплексный когнитивно-реабилитационный подход состоял из недельных индивидуальных занятий с ис-

пользованием обучающих стратегий и методов для изучения новой информации, поддержания внимания и концентрации, управления стрессом и использования соответствующих пособий. Внедрение данного подхода было связано со значительным улучшением рейтингов эффективности и удовлетворенности при достижении цели [31].

К новому направлению когнитивной реабилитации принадлежит когнитивная стимулирующая терапия, которая может применяться у пациентов с легким и умеренным БНКР и является групповым подходом, основанным на теоретических представлениях об ориентации на реальность и когнитивной стимуляции [32]. Работа с ухаживающими лицами выступает в качестве важнейшего аспекта лечения пациентов с БНКР. Родственник или другое ухаживающее лицо — полноправный член реабилитационной команды, так как может использовать когнитивные стимулирующие техники и корректировать поведенческие и психологические симптомы деменции [33]. К другим ключевым аспектам относится информирование пациентов и ухаживающих лиц (предоставление сведений о симптомах и причинах деменции, лекарственной терапии и других лечебных подходах, способах коррекции некоторых симптомов), что способствует уменьшению выраженности нейропсихических симптомов и улучшению качества жизни пациентов [34].

Таким образом, основными причинами БНКР служат БА, СоД и смешанная деменция, ЛВД и ДТЛ. Диагностика данных заболеваний остается преимущественно клинической (на основе неврологического и нейропсихологического обследования), тем не менее современные методы биомаркерной диагностики (исследование ЦСЖ, нейровизуализация) находят все большее применение и облегчают диагностику, особенно с учетом существования перекрестных клинических фенотипов. Специфическая медикаментозная профилактика заболеваний, относящихся к причинам БНКР, еще находится на стадии исследований, поэтому должны максимально интенсивно внедряться стратегии укрепления сердечно-сосудистого здоровья и когнитивного резерва. Медикаментозная коррекция когнитивных проявлений синдрома проводится при помощи антихолинэстеразных препаратов и мемантина. Мемантин эффективен и безопасен при различных вариантах БНКР, а также на разных стадиях его развития и может быть рекомендован при возникновении нейропсихических симптомов. Важное место в лечении пациентов с БНКР отводится когнитивному тренингу, поведенческим и психологическим методикам, а также работе с родственниками и ухаживающими лицами.

¹ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

ЛИТЕРАТУРА

- Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(5):455–532. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00062-4.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- Prince M, Wimo A, Guerchet M, et al. World Alzheimer Report 2015: The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, costs and trends. London: Alzheimer's Disease International; 2015.
- Andrew E, Budson MD, Solomon PR. Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia. 2nd ed. Elsevier Inc.; 2016. 248 p.
- Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2015. 187 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive impairments]. Moscow: Remedium; 2015. 187 p.]
- Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013 Nov;28(11):1109–24. doi: 10.1002/gps.3946. Epub 2013 Mar 22.
- Brodsky H, Seeher K, Gibson L. Dementia time to death: a systematic literature review on

survival time and years of life lost in people with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2012 Jul;24(7):1034-45. doi: 10.1017/S1041610211002924. Epub 2012 Feb 13.

8. Corrada MM, Berlau DJ, Kawas CH. A population-based clinicopathological study in the oldest-old: the 90+ study. *Curr Alzheimer Res*. 2012 Jul;9(6):709-17.

9. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012 Nov;11(11):1006-12. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6.

10. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011 Sep;10(9):819-28. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2. Epub 2011 Jul 19.

11. Qiu C, Xu W, Fratiglioni L. Vascular and psychosocial factors in Alzheimer's disease: epidemiological evidence toward intervention. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):689-97. doi: 10.3233/JAD-2010-091663.

12. Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin Geriatr Med*. 2014 Aug;30(3):421-42. doi: 10.1016/j.cger.2014.04.001. Epub 2014 Jun 12.

13. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. Epub 2011 Apr 21.

14. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):614-29. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0.

15. Парфенов ВА. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера. Медицинский совет. 2015;(5):28-33. [Parfenov VA. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Meditsinskii sovet*. 2015;(5):28-33. (In Russ.)].

16. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016 Jul 30;388(10043):505-17. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1. Epub 2016 Feb

17. Geda YE, Schneider LS, Gitlin LN, et al.

and the Neuropsychiatric Syndromes Professional Interest Area of ISTAART. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: past progress and anticipation of the future. *Alzheimers Dement*. 2013 Sep;9(5):602-8. doi: 10.1016/j.jalz.2012.12.001. Epub 2013 Apr 3.

18. Braskie MN, Thompson PM. A focus on structural brain imaging in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Biol Psychiatry*. 2014 Apr 1;75(7):527-33. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.11.020. Epub 2013 Nov 28.

19. Perani D, Della Rosa PA, Cerami C, et al. Validation of an optimized SPM procedure for FDG-PET in dementia diagnosis in a clinical setting. *Neuroimage Clin*. 2014 Oct 24;6:445-54. doi: 10.1016/j.nicl.2014.10.009. eCollection 2014.

20. Womack KB, Diaz-Arrastia R, Aizenstein HJ, et al. Temporoparietal hypometabolism in frontotemporal lobar degeneration and associated imaging diagnostic errors. *Arch Neurol*. 2011 Mar;68(3):329-37. doi: 10.1001/archneurol.2010.295. Epub 2010 Nov 8.

21. Nordberg A, Rinne JO, Kadir A, Langström B. The use of PET in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 Feb;6(2):78-87. doi: 10.1038/nrneurol.2009.217.

22. Marchant NL, Reed BR, DeCarli CS, et al. Cerebrovascular disease, beta-amyloid, and cognition in aging. *Neurobiol Aging*. 2012 May;33(5):1006.e25-36. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.001. Epub 2011 Nov 1.

23. Парфенов ВА, Наumenko AA, Преображенская ИС. Лекарственные и нелекарственные методы лечения болезни Альцгеймера. *Фарматека*. 2015;(7):72-9. [Parfenov VA, Naumenko AA, Preobrazhenskaya IS. Medicinal and non-medicinal methods of treatment of Alzheimer's disease. *Farmateka*. 2015;(7):72-9. (In Russ.)].

24. Butterfield DA, Pocernich CB. The glutamatergic system and Alzheimer's disease: therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2003;17(9):641-52.

25. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD003154.

26. 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.

27. Парфенов ВА. Лечение дегенеративной и сосудистой деменции: возможности применения мемантина. Эффективная фармакотерапия. 2013;(47):24-30. [Parfenov VA. Treatment of degenerative and vascular dementia: possible use of memantine. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;(47):24-30. (In Russ.)].

28. Thomas SJ, Grossberg GT. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Interv Aging*. 2009;4:367-77. Epub 2009 Oct 12.

29. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, et al; ACTIVE Study Group. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA*. 2006 Dec 20;296(23):2805-14.

30. Spector A, Orrell M, Hall L. Systematic review of neuropsychological outcomes in dementia from cognition-based psychological interventions. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34(3-4):244-55. doi: 10.1159/000343931. Epub 2012 Nov 23.

31. Clare L, Linden DE, Woods RT, et al. Goal-oriented cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer disease: a single-blind randomized controlled trial of clinical efficacy. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010 Oct;18(10):928-39. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181d5792a.

32. Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, Orrell M. Making a difference: An evidence-based group programme to offer Cognitive Stimulation therapy (CST) to people with dementia. London: Hawker Publications; 2006.

33. Brodaty H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry*. 2012 Sep;169(9):946-53. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11101529.

34. Corbett A, Stevens J, Aarsland D, et al. Systematic review of services providing information and/or advice to people with dementia and/or their caregivers. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012 Jun;27(6):628-36. doi: 10.1002/gps.2762. Epub 2011 Oct 28.

Поступила 30.10.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование проведено при поддержке ООО «Мерц Фарма». 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.

Житкова Ю.В.¹, Хасанова Д.Р.^{1,2}, Ослопов В.Н.³¹Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, Россия; ²кафедра неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС, ³кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия¹420101, Республика Татарстан, Казань, ул. Карбышева, 12а; ^{2,3}420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

Мембранные характеристики и сосудистые когнитивные нарушения

Цель — изучение клинической феноменологии сосудистых когнитивных нарушений (СКН) у лиц с различной скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта.

Пациенты и методы. У 372 пациентов с различными клиническими вариантами умеренных СКН оценивали когнитивные функции через 1 год, 5 и 10 лет наблюдения. Методом квантильного анализа пациенты были сгруппированы в квартили по диапазонам скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта, отражающего генетически детерминированные свойства клеточных мембран и определяемого методом исследования $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ противотранспорта ($\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ countertransport, NLC) в мембране эритроцита.

Результаты. Исходно монофункциональный неамнестический тип обнаружен у 11,0% пациентов, монофункциональный амнестический — у 16,1%, мультифункциональный неамнестический — у 34,9%, мультифункциональный амнестический — у 37,9%. При этом у пациентов с высокой скоростью NLC количество амнестических СКН статистически преобладало: 77,1% пациентов, отнесенных к IV квартилю. Через 1 год и 5 лет наблюдения отмечено нарастание количества пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями, достигающими степени деменции (33,2% всех обследованных через 1 год). У пациентов с высокой скоростью NLC достоверно преобладало не только общее количество деменций (86,7% пациентов в IV квартиле; $p < 0,001$), но и более неблагоприятный смешанный (дисрегуляторный + альцгеймеровский) вариант деменции (74,7% пациентов в IV квартиле; $p < 0,001$). У пациентов с низкой и умеренной скоростью NLC чаще выявлялся дисрегуляторный тип деменции. 70% всех деменций сформировалось из мультифункционального амнестического варианта умеренных когнитивных нарушений (УКН). Наблюдалась трансформация различных вариантов УКН в прогностически неблагоприятный мультифункциональный амнестический тип УКН. При исследовании через 10 лет отмечены те же тенденции.

Заключение. Показана ассоциация скорости NLC с профилем СКН, что делает данный показатель перспективным для прогнозирования характера течения СКН на ранней стадии заболевания и выбора лечебной тактики.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения; пассивный трансмембранный ионотранспорт.

Контакты: Юлия Владимировна Житкова; zhitkova@mail.ru

Для ссылки: Житкова ЮВ, Хасанова ДР, Ослопов ВН. Мембранные характеристики и сосудистые когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):10–16.

Membrane characteristics and vascular cognitive impairment

Zhirkova Yu.V.¹, Khasanova D.R.^{1,2}, Oslopov V.N.³¹Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia; ²Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty for Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ³Department of Internal Propedeutics, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia¹12a, Karbyshev St., Kazan 420101, Republic of Tatarstan; ^{2,3}49, Butlerov St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan

Objective: to study the clinical phenomenology of vascular cognitive impairment (VCI) in individuals with different rates of passive transmembrane ion transport.

Patients and methods. Cognitive functions were evaluated in 372 patients with different clinical variants of moderate VCI after 1, 5, and 10 years of follow-up. Quantile analysis was used to group patients into quartiles according to the ranges in the rate of passive transmembrane ion transport reflecting the genetically determined properties of cell membranes and identified by the study of $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ countertransport (NLC) in the erythrocyte membrane.

Results. There was initially a monofunctional non-amnestic type in 11.0% of the patients, a monofunctional amnestic type in 16.1%, a multifunctional non-amnestic type in 34.9%, and a multifunctional amnestic type in 37.9%. At the same time, in the patients with high-speed NLC, the number of amnestic VCI types statistically dominated: 77.1% of the patients belonging to IV quartile. After 1 year and 5 years of follow-up, there was an increase in the number of patients with severe cognitive impairment, reaching the degree of dementia (33.2% of all the examinees following 1 year). The patients with high-speed NLC showed a significant predominance of not only the total number of dementias (86.7% of the patients in IV quartile; $p < 0.001$), but also a more unfavorable mixed (disregulatory + Alzheimer's disease) type of dementia (74.7% of the patients in IV quartile; $p < 0.001$). The dysregulatory type of dementia was more common in patients with low- and moderate-speed NLC. 70% of all dementias formed from the multifunctional amnestic type of mild cognitive impairment (MCI). Different types of MCI were observed to be transformed to the prognostically unfavorable multifunctional amnestic type of MCI. The study conducted 10 years later noted the same trends.

Conclusion. The NLC speed has been shown to be associated with the VCI profile, which makes this indicator promising for predicting the course of VCI in the early stage of the disease and for choosing a treatment policy.

Keywords: *vascular cognitive disorders; passive transmembrane ion transport.*

Contact: *Yulia Vladimirovna Zhitkova; zhitkova@mail.ru*

For reference: *Zhitkova YuV, Khasanova DR, Oslopov VN. Membrane characteristics and vascular cognitive impairment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(4):10–16.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-10-16>

Когнитивные нарушения (КН) — наиболее прогностически неблагоприятный синдром, наблюдаемый при цереброваскулярном заболевании (ЦВЗ). На ранних стадиях появляются умеренные КН (УКН), которые, как правило, постепенно трансформируются в деменцию, инвалидизирующую пациентов. Долгие годы в отечественной медицине наблюдалась гипердиагностика сосудистых КН (СКН), при этом редко выявлялись дегенеративные заболевания, проявляющиеся КН [1, 2]. В последнее время получила признание теория смешанной деменции. Имеются четкие критерии, позволяющие дифференцировать СКН от болезни Альцгеймера (БА) в максимально ранние сроки [3], однако сделать это бывает непросто. Присоединение к ЦВЗ альцгеймеровской патологии в значительной мере отягощает прогноз и чаще встречается у пожилых пациентов [4]. Но даже у пожилых больных с ЦВЗ могут наблюдаться существенные различия в нейропсихологическом профиле когнитивного дефекта, темпах его прогрессирования, сочетании с другими неврологическими симптомами. По-видимому, возраст и наличие фоновой сосудистой церебральной патологии являются мощными, но не единственными факторами риска манифестации нейродегенеративного процесса. В то же время хорошо известно значение ранней диагностики природы КН для выбора правильной терапевтической стратегии и определения прогноза заболевания. Множество исследований последних лет посвящено поиску клинических, лабораторных и инструментальных маркеров, позволяющих провести нозологическую диагностику когнитивного дефекта как можно раньше [5–7]. Тем не менее продолжается поиск удобных для широкого практического применения (недорогих, малоинвазивных) предикторов формирования различных клинических вариантов СКН.

Самой успешной гипотезой патологического старения и развития БА является теория структурно-функциональной патологии митохондрий [8]. Согласно этой гипотезе возрастные изменения в сигнальных путях митохондрий приводят к деполяризации клеточных мембран и нарушению кальциевого сигналинга. Неэффективная динамика кальция дезорганизует высвобождение нейротрансмиттеров, что в свою очередь вызывает нейротрансмиттерный дисбаланс, энергетический дефицит клетки и окислительный стресс, активацию каскада образования бета-амилоида, синтаптическую потерю и апоптоз. Однако механизмы, определяющие инициацию нейродегенерации, остаются неизученными и, вероятно, носят мультимодальный характер. В связи с этим представляет интерес изучение генетически детерминированных ионотранспортных характеристик клеточных мембран.

Структурно-функциональное состояние клеточной мембраны затрагивает такие фундаментальные характеристики, как транспорт одновалентных ионов и связанный с этим процесс генерации и передачи возбуждения, обусловленного модификацией метаболизма кальция [9]. В многочисленных экспериментах установлено, что скорость пассивного транспорта ионов через клеточную мембрану является

постоянной величиной и касается всех типов (возбудимого и невозбудимого) клеток индивида [9]. В настоящее время накоплено множество данных о связи структурно-функциональной патологии мембран клеток возбудимого и невозбудимого типов с различными заболеваниями. В частности, установлена связь высоких скоростей пассивного трансмембранного ионотранспорта с развитием первичной артериальной гипертензии (АГ), нарушением липидного обмена и атеросклероза, выраженностью ишемического повреждения при инсульте, а также с реакцией на лечение гипотензивными препаратами [10–12]. Принимая во внимание указанную выше митохондриальную гипотезу, интересно изучить значение мембранных характеристик в развитии СКН.

Цель исследования — анализ клинической феноменологии СКН у лиц с различной скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта.

Пациенты и методы. В исследование включено 372 пациента (228 мужчин и 144 женщины; средний возраст — $73,0 \pm 6,2$ года) с ЦВЗ и синдромом УКН, диагностированным при нейропсихологическом обследовании и на основании критериев NIA-AA (National Institute on Aging and Alzheimer's Association criteria) [13]. Для изучения когнитивной сферы использовали краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС), тест на выявление лобной дисфункции (ЛД), тест на запоминание 16 слов (Free and Cued Selective Reminding Test Immediate Recall, FCSRT-IR), тест рисования часов (ТРЧ), таблицы Шульте. Функциональные возможности пациентов оценивали с помощью шкалы повседневной активности М. Lawton и Е. Brody (1969) с привлечением информанта (родственник или лицо, хорошо знающее пациента).

ЦВЗ диагностировали на основании наличия текущего сосудистого заболевания с убедительной клинической картиной (АГ, атеросклероз) давностью не менее 5 лет, а также на основании имеющегося множественного сосудистого повреждения вещества мозга, выявляемого при нейровизуализации. Для определения структурных изменений вещества мозга всем пациентам проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (1,5 Тл) с применением режимов T1, T2, FLAIR, DWI и ангиорежима. Изменения белого вещества оценивали с помощью визуальных шкал Fazekas и ARWMC (Age-Related White Matter Changes) [14, 15]. Атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга выявляли на основании данных экстракраниального и транскраниального дуплексного сканирования.

У всех пациентов была исследована скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта с помощью метода М. Canessa и соавт. [16], заключающегося в определении скорости пассивного натрий-литиевого противотранспорта ($\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ countertransport, NLC) в мембране эритроцита. В данном случае эритроцит является легко доступным для исследования объектом, при этом простота метода позволяет изучать функциональные свойства плазматической мембраны без помех, накладываемых внутриклеточными органеллами и сократительной активностью клеток. Для изуче-

Таблица 1. Распределение пациентов на квартили по скорости NCL в соответствии с типом УКН на этапе включения в исследование, n (%)

Тип УКН	NLC				Всего
	I квартиль	II квартиль	III квартиль	IV квартиль	
Монофункциональный:					
неамнестический	20 (27,0)	20 (18,2)	1 (1,0)	0 (0)	41 (11)
амнестический	15 (20,3)	21 (19,1)	18 (17,1)	6 (7,2)	60 (16,1)
Мультифункциональный:					
неамнестический	26 (35,1)	50 (45,5)	41 (39,0)	13 (15,7)	130 (34,9)
амнестический	13 (17,6)	19 (17,3)	45 (42,9)	64 (77,1)	141 (37,9)
Итого	74 (100)	110 (100)	105 (100)	83 (100)	372 (100)

ния обмена одновалентных катионов Na^+/Na^+ натрий в среде инкубации замещался на литий, а активный транспорт с участием Na^+ , K^+ -АТФ-азы ингибировался убаином. О скорости Na^+-Li^+ -обмена судили по кинетике выхода лития из клетки. По данным ранее проведенных исследований, оптимальным оказалось изучение различных заболеваний и признаков в ассоциации с диапазонами скорости NLC в квартилях с использованием метода квантильного анализа. В популяционных исследованиях определены диапазоны скорости NLC для мужчин и женщин (мужчины: I квартиль 0–206 клеток/ч; II квартиль 207–276 клеток/ч; III квартиль 277–347 клеток/ч; IV квартиль 348–660 клеток/ч; женщины: I квартиль 0–165 клеток/ч; II квартиль 166–208 клеток/ч; III квартиль 209–267 клеток/ч; IV квартиль 268–361 клеток/ч) [17].

Пациенты имели следующие факторы риска ЦВЗ: 46% – АГ (из них 25% – некорригированную и 75% – корригированную), 36% – АГ и атеросклероз брахиоцефальных артерий, 18% – атеросклероз брахиоцефальных артерий без АГ. У пациентов со стенозирующим атеросклерозом стеноз не достигал степени гемодинамической значимости.

Не включали в исследование пациентов моложе 65 и старше 80 лет, а также с сахарным диабетом и клинически значимой депрессией, имеющих ≥ 7 баллов по шкале Гамильтона.

Всех пациентов наблюдали в течение 10 лет. Когнитивный статус оценивали исходно, через 1 год, 5 и 10 лет. Деменцию диагностировали на основании общепринятых критериев, прежде всего по возникшей необходимости в посторонней помощи, негативному влиянию КН на повседневную и профессиональную активность, сложные виды деятельности.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ SPSS (v.18.0). Применяли критерий χ^2 и точный критерий Фишера (для таблиц 2×2). Отличия полагали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Оценка нейропсихологического профиля УКН, проведенная на этапе включения в исследование, выявила следующие их клинические варианты, представленные в табл. 1. В целом преобладали мультифункциональные варианты УКН, затрагивающие различные когнитивные домены. При этом количество пациентов, у которых исходно имелся гиппокампальный амнестический дефект, и пациентов, у которых когнитивный дефект был преимущественно дизрегуляторным неамнестическим, достоверно не

различалось ($p > 0,05$). Однако сравнительная оценка по клинической феноменологии после разделения пациентов на квартили в зависимости от скорости NLC оказалась различной. Значительное преобладание количества пациентов с мультифункциональным амнестическим типом УКН отмечено в IV квартиле (77,1% пациентов, отнесенных к этому квартилю; см. табл. 1). В III квартиле пациенты с мультифункциональным неамнестическим и мультифункциональным амнестическим типами УКН распределились равномерно – 39,0 и 42,9%. У пациентов с низкой скоростью NLC, отнесенных к I и II квартилям, преобладал мультифункциональный неамнестический вариант УКН – соответственно 35,1 и 45,5% (см. табл. 1).

Через 1 год наблюдения деменция развилась у 33,2% всех пациентов. По клинической феноменологии отмечено преобладание смешанного (дизрегуляторный + амнестический) клинического варианта деменций (24,9% всех обследованных) над только дизрегуляторным вариантом (8,4% всех обследованных; $p < 0,001$; табл. 2). При этом 70% деменций (86 больных) сформировалось из амнестических вариантов УКН (преимущественно мультифункциональный амнестический тип УКН) и 30% (37 пациентов) из неамнестического варианта УКН. В то же время за 1 год наблюдения у 54 пациентов с неамнестическим профилем УКН (22% пациентов с УКН) и у 32 пациентов с монофункциональным амнестическим клиническим профилем УКН (13% пациентов с УКН) произошла трансформация УКН в мультифункциональный амнестический вариант. Поэтому через 1 год общее количество пациентов с мультифункциональным амнестическим вариантом УКН существенно не уменьшилось (см. табл. 2).

Оценка клинической феноменологии КН при поквартильном разделении пациентов в зависимости от скорости NLC показала, что больше всего пациентов с деменцией зарегистрировано в IV квартиле – 86,7% ($p_{\text{IV-I}} < 0,001$, $p_{\text{IV-II}} < 0,001$, $p_{\text{IV-III}} < 0,001$), в III квартиле их было 35,2% ($p_{\text{III-I}} < 0,001$, $p_{\text{III-II}} < 0,001$). Среди пациентов, отнесенных к I квартилю, страдали деменцией 10,8%, среди отнесенных ко II квартилю – 5,6% ($p_{\text{I-II}} = 0,089$). При этом в IV и III квартилях количество пациентов со смешанным вариантом деменций составило 74,7% ($p_{\text{IV-I}} < 0,001$, $p_{\text{IV-II}} < 0,001$, $p_{\text{IV-III}} < 0,001$) и 20,0% ($p_{\text{III-I}} = 0,030$, $p_{\text{III-II}} < 0,001$) от количества всех пациентов внутри соответствующего квартиля против 8,1% и 2,8% в I и II квартилях соответственно ($p_{\text{I-II}} = 0,107$; см. табл. 2).

Через 5 лет в исследовании осталось 262 пациента (110 выбыли по разным причинам). Общее количество деменций в группе к этому периоду наблюдения возросло до

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 2. Распределение пациентов на квартили по скорости NCL в соответствии с типом КН через 1 год наблюдения, n (%)

Тип КН	NLC				Всего
	I квартиль	II квартиль	III квартиль	IV квартиль	
Монофункциональные УКН:					
неамнестические	9 (12,2)	12 (11,1)	0 (0)	0 (0)	21 (5,7)
амнестические	7 (9,5)	11 (10,2)	4 (3,8)	0 (0)	22 (5,9)
Мультифункциональные УКН:					
неамнестические	20 (27,0)	42 (38,9)	41 (3,8)	0 (0)	66 (17,8)
амнестические	30 (40,5)	37 (34,3)	60 (57,1)	11 (13,3)	138 (37,3)
Деменция:					
дизрегуляторная	2 (2,7)	3 (2,8)	16 (15,2)	10 (12,0)	31 (8,4)
смешанная	6 (8,1)	3 (2,8)	21 (20,0)	62 (74,7)	92 (24,9)
Итого	74 (100)	108 (100)	105 (100)	83 (100)	370 (100)

Таблица 3. Распределение пациентов на квартили по тяжести КН через 5 лет наблюдения, n (%)

Тип КН	NLC				Всего
	I квартиль	II квартиль	III квартиль	IV квартиль	
УКН	25 (37,9)	65 (62,5)	6 (8,2)	0 (0)	96 (36,6)
Деменция	41 (62,1)	39 (37,5)	67 (91,8)	19 (100)	166 (63,4)
Итого	66 (100)	104 (100)	73 (100)	19 (100)	262 (100)

Таблица 4. Распределение пациентов на квартили по скорости NCL в соответствии с типом КН через 5 лет наблюдения, n (%)

Тип КН	NLC				Всего
	I квартиль	II квартиль	III квартиль	IV квартиль	
Монофункциональные УКН:					
неамнестические	3 (4,5)	3 (2,9)	0 (0)	0 (0)	6 (2,3)
амнестические	3 (4,5)	1 (1,0)	0 (0)	0 (0)	4 (1,5)
Мультифункциональные УКН:					
неамнестические	13 (19,7)	29 (27,9)	0 (0)	0 (0)	42 (16,0)
амнестические	6 (9,1)	32 (30,8)	6 (8,2)	0 (0)	44 (16,8)
Деменция:					
дизрегуляторная	10 (15,2)	18 (17,3)	3 (4,1)	0 (0)	31 (11,8)
смешанная	31 (47,0)	21 (20,2)	64 (87,7)	19 (100)	135 (51,5)
Итого	66 (100)	104 (100)	73 (100)	19 (100)	262 (100)

63,5% (табл. 3). Разделение деменций по клинической феноменологии по-прежнему выявило преобладание смешанных деменций над дизрегуляторными расстройствами (51,5 и 11,8% всех обследованных соответственно; $p < 0,001$). Распределение пациентов на квартили в зависимости от скорости NLC вновь показало связь тяжелых КН с высоким диапазоном скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта. Общее количество деменций (без учета нейропсихологического профиля) составило в IV квартиле 100% ($p_{IV-I}=0,002$, $p_{IV-II}<0,001$, $p_{IV-III}=0,200$), в III — 91,8% ($p_{III-I}<0,001$, $p_{III-II}<0,001$). При этом во II квартиле количество пациентов с деменцией достигало 37,5%, в I квартиле — 62,1% ($p_{I-II}=0,002$; см. табл. 3). Анализ клинических вариантов деменций показал, что в III и IV квартилях смешанный вариант деменций встречался достоверно чаще, чем I и II квартилях: 100% в IV квартиле ($p_{IV-I}<0,001$, $p_{IV-II}<0,001$,

$p_{IV-III}=0,111$) и 87,7% в III квартиле ($p_{III-I}<0,001$, $p_{III-II}<0,001$) по сравнению с 47,0% в I квартиле и 20,2% во II квартиле ($p_{I-II}<0,001$; табл. 4).

Через 10 лет наблюдения статистически достоверных различий между показателями в группах пациентов не выявлено ввиду малочисленности некоторых групп (к этому моменту из исследования выбыло уже 276 пациентов). Тем не менее, согласно полученным данным, сохранялись прослеживавшиеся ранее тенденции к преобладанию общего количества деменций в IV и III квартилях — соответственно 100% ($p_{IV-I}=0,182$, $p_{IV-II}=0,156$, $p_{IV-III}=0,504$) и 80% ($p_{III-I}=0,206$, $p_{III-II}=0,068$) пациентов при 57,1 и 48,2% пациентов в I и II квартилях ($p_{I-II}=0,444$; табл. 5). Как и при предыдущих обследованиях, количество смешанных деменций преобладало в IV и III квартилях — соответственно 100% ($p_{IV-I}=0,105$, $p_{IV-II}=0,018$, $p_{IV-III}=0,392$) и 70% ($p_{III-I}=0,104$, $p_{III-II}=0,004$) па-

Таблица 5. Распределение пациентов на квартили по тяжести КН через 10 лет наблюдения, n (%)

Тип КН	NLC				Всего
	I квартиль	II квартиль	III квартиль	IV квартиль	
УКН	12 (42,9)	29 (52,8)	2 (20,0)	0 (0)	43 (44,8)
Деменция	16 (57,1)	27 (48,2)	8 (80,0)	2 (100)	53 (55,2)
Итого	28 (100)	56 (100)	10 (100)	2 (100)	96 (100)

Таблица 6. Распределение пациентов на квартили по скорости NCL в соответствии с типом КН через 10 лет наблюдения, n (%)

Тип КН	NLC				Всего
	I квартиль	II квартиль	III квартиль	IV квартиль	
Монофункциональные УКН:					
неамнестические	2 (7,1)	3 (5,4)	0 (0)	0 (0)	5 (5,2)
амнестические	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,0)
Мультифункциональные УКН:					
неамнестические	6 (21,4)	13 (23,2)	0 (0)	0 (0)	19 (19,8)
амнестические	3 (10,7)	13 (23,2)	2 (20,0)	0 (0)	18 (18,8)
Деменция:					
дисрегуляторная	5 (17,9)	14 (25,0)	1 (10,0)	0 (0)	20 (20,8)
смешанная	11 (39,3)	13 (23,2)	7 (70,0)	2 (100)	33 (34,4)
Итого	28 (100)	56 (100)	10 (100)	2 (100)	96 (100)

циентов по сравнению с I и II квартилями — 39,3 и 23,2% ($p=0,127$) пациентов (табл. 6).

Обсуждение. Проведенное исследование продемонстрировало неоднородность и изменчивость во времени клинической феноменологии СКН. По данным литературы, наиболее неблагоприятным в плане быстрого перерождения в деменцию считается мультифункциональный амнестический тип УКН (10–15% в течение 1 года) [18, 19]. Однако не всегда УКН носят прогрессирующий характер. В последние годы много внимания уделяется поиску биомаркеров, обнаружение которых могло бы помочь прогнозированию риска когнитивного снижения у здоровых пожилых людей или ранней диагностики заболевания. Самыми перспективными в этом отношении считаются исследование уровня бета-амилоида и тау-белка в мозге и цереброспинальной жидкости, активности различных метаболитов, в частности глюкозы, в различных регионах мозга, а также локализации и степени атрофии вещества на МРТ и генотипирование. Тем не менее функциональное значение этих биомаркеров относительно. Например, отложение бета-амилоида в мозге может отмечаться и у здоровых пожилых пациентов (без нарушения когнитивных функций при проспективном наблюдении) [20, 21]. Дифференциально-диагностическое значение определения уровня бета-амилоида также ограничено, поскольку его агрегация в мозге часто обнаруживается и при других нейродегенерациях, например при деменции с тельцами Леви [21, 22]. Наибольшую диагностическую ценность представляет выявление нарушенного метаболизма тау-протеина, которое в большей степени коррелирует с изменениями в различных когнитивных сферах [21, 22]. Изучение генетических полиморфизмов при спорадической форме БА, на которую приходится 95% всех случаев этого заболевания, в ассоциации с прогрессиру-

нием КН показало, что определения отдельных связанных с БА генетических локусов бывает недостаточно. Информативной является только полигенная оценка риска совместных эффектов нескольких установленных ранее генетических вариантов с учетом расовой принадлежности [23–25]. Безусловно, исследование биомаркеров является очень затратным с экономической и методологической точки зрения, поэтому даже в странах с высоким уровнем дохода оно применяется только в исследовательских проектах.

Присоединение сосудистого фактора, как известно, способствует развитию нейродегенеративного процесса. Однако аномальные сигналы белого вещества, связанные с цереброваскулярной дисфункцией, часто являются случайной находкой при МРТ у здоровых пожилых людей. Недавнее исследование продемонстрировало, что большее влияние на когнитивные функции у пожилых оказывает глубина сосудистого повреждения конкретных регионов мозга, а не общий объем сосудистого поражения [26]. По-видимому, адекватная прогностическая оценка когнитивного снижения при ЦВЗ может строиться только на совокупном изучении различных факторов риска, учитывающем множественный патогенетический механизм СКН. Все это стимулирует поиск новых предикторов клинического течения СКН, улучшающих качество диагностики и эффективность лечения, доступных для использования в повседневной практике.

В нашем исследовании изучена клиническая феноменология СКН у пациентов с различной скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта. Долгосрочное наблюдение за состоянием когнитивных функций у пожилых пациентов с ЦВЗ продемонстрировало ассоциацию различных клинических вариантов СКН, а также темпов трансформации УКН в деменцию с генетически детерминированны-

ми мембранными характеристиками, определяемыми с помощью исследования скорости NLC в мембране эритроцита. При исходно сопоставимом количестве пациентов с амнестическим и неамнестическим типами УКН в группе потенциально «злокачественный» мультифункциональный амнестический тип УКН достоверно преобладал у пациентов с высокой скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта (см. табл. 1). В дальнейшем среди формирующихся при динамическом наблюдении за пациентами тяжелых КН преобладали смешанные формы, включающие нарушения исполнительных функций, а также выраженные операциональные нарушения с первичным страданием памяти, что, вероятно, свидетельствует о прогрессировании нейродегенеративного процесса. При этом у пациентов с высокой скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта, отнесенных к IV и III квартилям, процент деменций уже через 1 год наблюдения был значимо выше, чем у пациентов с низкой и умеренной скоростью NLC (см. табл. 2).

Динамическое наблюдение через 5 и 10 лет подтвердило отмеченные ранее тенденции (см. табл. 3–6). Получен-

ные данные характеризуют высокую скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта как наиболее дезадаптивную, ассоциирующуюся с большим процентом трансформации УКН в деменцию с преобладанием клинических вариантов, характерных для нейродегенеративного процесса. Наиболее благоприятное клиническое течение СКН чаще наблюдалось у пациентов с умеренной скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта, отнесенных по NLC ко II квартилю, что также согласуется с данными литературы [10–12]. С учетом полученных нами результатов можно предположить, что высокая скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта под влиянием ЦВЗ способствует изменению работы активного Na⁺-K-насоса, проницаемости клеточных мембран и нейронального транспорта в целом, создавая предпосылки для реализации клинических проявлений нейродегенеративного процесса у пожилых пациентов.

Таким образом, скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта может быть одним из факторов, позволяющих прогнозировать течение СКН и выбор лечебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):37–42. [Parfenov VA, Neverovskii DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015;7(1):37–42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-43-48
2. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия: дифференциальный диагноз и лечение. Клинический. 2008;1(1):38–44. [Parfenov VA. Dyscirculatory encephalopathy: differential diagnosis and treatment. *Klinitsist*. 2008;1(1):38–44. (In Russ.)].
3. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: РЕМЕДИУМ; 2014. 187 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive impairments]. Moscow: REMEDIUM; 2014. 187 p.]
4. Korczyn AD. Mixed dementia – the most common cause of dementia. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Nov;977:129–34.
5. Емелин АЮ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни (патогенез, клиника, дифференциальная диагностика). Автореф. дисс. докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 2016. 37 с. [Emelin AYU. Cognitive disorders in cerebrovascular disease (pathogenesis, clinic, differential diagnosis). Autoref. diss. doct. med. sci. Saint-Petersburg; 2016. 37 p.]
6. Лобзин ВЮ. Сосудисто-нейродегенеративные когнитивные нарушения (патогенез, клинические проявления, ранняя и дифференциальная диагностика). Автореф. дисс. докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 2012. 44 с. [Lobzin VYu. Vascular-neurodegenerative cognitive disorders (pathogenesis, clinical manifestations, early and differential diagnosis). Autoref. diss. doct. med. sci. Saint-Petersburg; 2012. 44 p.]
7. 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. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Пермь; 2017. 50 с. [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. Autoref. diss. doct. med. sci. Perm'; 2017. 50 p.]
8. Stefanova NA, Muraleva NA, Maksimova KY, et al. An antioxidant specifically targeting mitochondria delays progression of Alzheimer's disease-like pathology. *Aging (Albany NY)*. 2016 Oct 6;8(11):2713–2733. doi: 10.18632/aging.101054.
9. Постнов ЮВ, Орлов СН. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. Москва; 1987. 190 с. [Postnov YuV, Orlov SN. *Pervichnaya gipertenziya kak patologiya kletochnykh membrane* [Primary hypertension as a pathology of cell membranes]. Moscow; 1987. 190 p.]
10. Былах ХМ, Хасанов НР, Ослопов ВН и др. Ионотранспортная функция клеточных мембран и показатели липидного профиля у больных гипертонической болезнью и здоровых лиц. Практическая медицина. 2013;(1-4):113–6. [Billakh KhM, Khasanov NR, Oslopov VN, et al. Iontransport function of cell membranes and lipid profile in hypertensive patients and healthy individuals. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;(1-4):113–6. (In Russ.)].
11. Мухутдинова ЭМ. Особенности течения острого периода ишемического инсульта у пациентов с различным уровнем трансмембранного ионотранспорта. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Казань; 2011. 20 с. [Mukhutdinova EM. Features of acute ischemic stroke patients with different levels of transmembrane iontransport. Autoref. diss. cand. med. sci. Kazan'; 2011. 20 p.]
12. Хасанов НР. Генетические аспекты гипертонической болезни и подходов к антигипертензивной терапии. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Казань; 2012. 41 с. [Khasanov NR. Geneticheskie aspekty gipertonicheskoi bolezni i podkhodov k antigipertenzivnoi terapii. Autoref. diss. doct. med. sci. Kazan'; 2012. 41 p.]
13. 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-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270–9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21.
14. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Aug;149(2):351–6.
15. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001 Jun;32(6):1318–22.
16. Canessa M, Adragna N, Solomon HS, et al. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *N Engl J Med*. 1980 Apr 3;302(14):772–6.
17. Ослопов ВН. Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Казань; 1995. 78 с. [Oslopov VN *Znachenie membrannykh narushenii v razvitiit gipertonicheskoi*

- bolezni. Autoref. diss. doct. med. sci. Kazan'; 1995. 78 p.]
18. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter. Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 May 8;56(9): 1133-42.
19. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*. 2001 Jan 9;56(1):37-42.
20. Rayment D, Biju M, Zheng R, et al. Neuroimaging in dementia: an update for the general clinician. *Progress in Neurology and Psychiatry*. 2016 March/April 2016; (20)2: pp. 16-20. doi: 10.1002/pnp.420
21. Mattsson N, Lönnberg A, Boccardi M, et al. Clinical validity of cerebrospinal fluid Ab42, tau, and phospho-tau as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging*. 2017 Apr;52:196-213. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.034.
22. Brier MR, Gordon B, Friedrichsen K, et al. Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*. 2016 May 11;8(338):338ra66. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf2362.
23. Marden JR, Mayeda ER, Walter S, et al. Using an Alzheimer's Disease polygenic risk score to predict memory decline in black and white Americans over 14 years of follow-up. Running head: AD polygenic risk score predicting memory decline. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016;30(3):195-202. doi: 10.1097/WAD.000000000000137.
24. Salazar C, Valdivia G, Ardiles AO, et al. Genetic variants associated with neurodegenerative Alzheimer disease in natural models. *Biol Res*. 2016 Feb 26;49:14. doi: 10.1186/s40659-016-0072-9.
25. Cauwenberghe CV, Broeckhoven CV, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med*. 2016 May;18(5):421-30. doi: 10.1038/gim.2015.117. Epub 2015 Aug 27.
26. Lindemer ER, Greve DN, Fischl BR, et al. Regional staging of white matter signal abnormalities in aging and Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2017 Jan 23;14:156-165. doi: 10.1016/j.nicl.2017.01.022. eCollection 2017.

Поступила 10.10.2017

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.

Карлов В.А.¹, Шкловский В.М.², Коновалов Р.Н.³, Петрушевский А.Г.², Золовкина В.С.¹

¹Кафедра нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» — Московский научно-исследовательский институт психиатрии, филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

¹127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр.1; ²119991, Москва, Малый Кропоткинский пер., 23; ³125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Характеристика просодии речевой системы у здоровых добровольцев, регистрируемая при помощи функциональной магнитно-резонансной томографии

В настоящее время многие механизмы мозговой организации речевых процессов остаются недостаточно изученными.

Цель исследования — оценка структурно-функциональной организации речевой просодии с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии. Этот метод позволяет неинвазивно исследовать организацию речевой системы.

Пациенты и методы. С помощью предложенных нами трех парадигм оценивали речевую просодию у здоровых добровольцев. Первая парадигма была направлена на определение интонационной характеристики предложения, вторая — на изучение заданного акцентуированного и неакцентуированного ритмов, третья — на узнавание мелодии.

Результаты и обсуждение. При выполнении первой парадигмы наблюдалась двусторонняя активация речевой зоны Вернике (поле Бродмана 22), значительно превалявшая по объему и интенсивности в правом полушарии головного мозга. Также, преимущественно в правом полушарии, отмечена активация дополнительной моторной области, включенной в цитоархитектоническое поле Бродмана 6. При определении ритма в правом полушарии достоверно активировалось поле Бродмана 9, а во время узнавания мелодии — поле Бродмана 46. Отмечена активация мозжечка, лимбической системы, подкорковых структур и др., что позволяет рассматривать речевую функцию как целостный мозговой процесс.

Заключение. Исследование подтвердило участие в системной организации речи различных отделов обоих полушарий головного мозга, что позволяет говорить о содоминантности полушарий по данной функции. Представленные парадигмы полностью отвечают задачам исследования и могут использоваться для картирования просодических характеристик речи.

Ключевые слова: функциональная магнитно-резонансная томография; просодия речи; речевая парадигма; правое полушарие.

Контакты: Владимир Алексеевич Карлов; v_karlov@barnsly.ru

Для ссылки: Карлов ВА, Шкловский ВМ, Коновалов РН и др. Характеристика просодии речевой системы у здоровых добровольцев, регистрируемая при помощи функциональной магнитно-резонансной томографии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):17–25.

Speech prosodic characteristics recorded by functional magnetic resonance imaging in healthy volunteers

Karlov V.A.¹, Shklovsky V.M.², Kononov R.N.³, Petrushevsky A.G.², Zolovkina V.S.¹

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; ²Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow Research Institute of Psychiatry, Branch, V.P. Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Research Center of Neurology, Moscow, Russia

¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ²23, Malyy Kropotkinsky Lane, Moscow 119991; ³80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367

Many mechanisms for the brain organization of speech processes remain poorly understood now.

Objective: to assess the structural and functional organization of speech prosody, by applying functional magnetic resonance imaging (fMRI). This technique allows non-invasive studies of the organization of the speech system.

Patients and methods. Using their proposed three paradigms, the authors evaluated speech prosody in healthy volunteers. The first paradigm was aimed to determine the intonation characteristics of a sentence; the second paradigm is to study the given accentuated and non-accentuated rhythms, and the third to recognize melodies.

Results and discussion. In the first paradigm, there was bilateral activation of Wernicke's speech area (Brodmann's Area 22) that significantly prevailed in volume and intensity in the right hemisphere of the brain. Also, the right hemisphere predominantly showed activation of the supplementary motor region included in cytoarchitectonical Brodmann's Area 6. There was a significant activation Brodmann's Area 9 when a rhythm was determined in the right hemisphere and in Brodmann's Area 46 when melodies were recognized. The cerebellum, limbic system, subcortical structures, etc. were noted to be activated, which permits speech function to be regarded as a whole brain process.

Conclusion. The investigation has confirmed that different regions of both hemispheres of the brain are involved in the systemic organization of speech, which enables the authors to speak about the codominance of the hemispheres in respect of this function. The presented paradigms fully meet the objectives of the study and can be used to map the prosodic characteristics of speech.

Keywords: functional magnetic resonance imaging; speech prosody; verbal paradigm; right hemisphere.

Contact: Vladimir Alekseevich Karlov; v_karlov@barnsly.ru

For reference: Karlov VA, Shklovsky VM, Kononov RN, et al. Speech prosodic characteristics recorded by functional magnetic resonance imaging in healthy volunteers. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(4):17–25.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-17-25>

Одной из филогенетически новых функций больших полушарий головного мозга, присущей только человеку, является речь. Она создает свою анатомическую базу в виде особых цитоархитектонических полей.

Становление речевых функций в филогенезе, развитие знаний об организации речевой системы и доминантности полушарий по данной функции рассмотрены нами ранее [1].

Цель исследования — оценка структурно-функциональной организации речевой просодии.

Речь — не только особая форма общения, но и механизм интеллектуальной деятельности, средство организации и регуляции собственных психических процессов, она участвует во всех сложных формах психической деятельности. Речь является важным средством передачи эмоционального состояния. Правильная интонация в речи может не просто донести до собеседника смысл высказывания, она представляет собой инструмент сильнейшего эмоционального воздействия. Составляющими речи являются: ее темп и мелодия, тембр голоса, фразовое ударение, паузы. Все звуки, произносимые человеком, имеют свою природу и содержание. Акустические сигналы, передающие речевую (голосовую) эмоцию, сопровождаются различными физиологическими компонентами (частотой сердечных сокращений, распределением церебрального кровотока, мышечным напряжением), которые изменяются, как и эмоциональное состояние человека [2].

В речевом процессе эмоции передаются через два основных канала: семантический и просодический [3]. *Семантика* подразумевает применение слов для обозначения предметов, явлений, действий, выражения мыслей. *Просодия* представляет собой фонетическую систему, необходимую для различения речевых смыслов путем анализа интонационных характеристик речи.

Внедрение в медицинскую практику новейших методов нейровизуализации, в том числе функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), расширяет возможности изучения системы организации речи неинвазивным способом. В основе фМРТ лежит процесс повышения локального кровотока в ответ на увеличение регионарной мозговой активности и как следствие — снижение уровня дезоксигемоглобина и повышение уровня оксигемоглобина (BOLD-эффект — blood oxygen level-dependent) при выполнении испытуемым определенных заданий (парадигм), состоящих из чередования активных состояний с фазами покоя [4].

В последнее время появилось большое количество работ, в основном зарубежных, посвященных исследованию речевых функций с помощью фМРТ. В то же время обсуждение наших данных в свете этих публикаций в значительной степени ограничено из-за уникальности каждой из предлагаемых парадигм, разнообразия условий и задач исследования и сложности структурно-функциональной организации речевой системы.

В ряде отечественных работ использовался подобный метод исследования, но все они сконцентрированы на изучении речевой организации с акцентом на функционировании и поражении левого полушария [5, 6]. Изучалась номинативная функция речи у 40 здоровых добровольцев и 8 пациентов нейрохирургического стационара с поражением лобной доли ведущего по речи полушария [7]. Известны единичные отечественные исследования последних лет, посвященные изучению речевой организации правого полушария, однако одно из них выполнено на модели шизофрении [8], а во втором использован только нейропсихологический подход [9].

Пациенты и методы. В исследование включен 21 испытуемый (15 женщин и 6 мужчин) в возрасте от 27 до 65 лет (средний возраст — 43 года). При МРТ в стандартных режимах у них не выявлено патологических изменений вещества головного мозга, а также неврологических, психических, сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе повышения артериального давления >140/80 мм рт. ст., эндокринопатии. Все испытуемые не имели алкогольной зависимости, не курили и не принимали систематически лекарственные средства. Все они были правши, что подтверждено с помощью эдинбургского теста для определения рабочей руки.

Парадигмы. Все задания были заблаговременно показаны участникам и прорепетированы до начала исследования. Использовалась зрительная и слуховая презентация стимулов. Задания из пультовой выводили на экран монитора, установленный в ногах испытуемого, откуда через зеркальную систему изображения они были непосредственно доступны его восприятию. Слуховые стимулы подавали через наушники.

Были использованы три различные парадигмы с тремя сессиями сканирования соответственно. Каждая парадигма имела блоковую структуру: 8 блоков чередующихся периодов активации и покоя. Длительность парадигмы составила 4,05 мин (каждый блок — по 30 с). Каждая сессия сканирования начиналась с периода покоя, во время которого пациенты фиксировали взгляд на точке, выводимой на экран. Далее следовал период активации, во время которого испытуемым предъявляли ряд слайдов с различными для каждой парадигмы стимулами.

Для *первой парадигмы* был выбран стимул определения интонационной характеристики предложения (вопросительная, восклицательная и повествовательная формы). В качестве вариантов были предложены русские пословицы и поговорки со скрытым смыслом, например: «Пустить козла в огород», «Тише едешь — дальше будешь». Все слуховые стимулы были записаны с помощью профессионального диктора (женского пола) в студии звукозаписи. В качестве визуального стимула предлагали три варианта интонации, обозначенные символами: «.», «?», «!». Задача испытуемого заключалась в соотнесении звукового и зрительного стимулов при помощи нажатия кнопки на пульте, соответствующей номеру варианта.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Зоны активации для каждой из трех парадигм

Локализация зоны активации	Поле	Координаты (MNI)		
	Бродмана	x	y	z
Первая парадигма (определение интонационной характеристики предложения)				
Right Cerebrum, superior temporal gyrus, Wernicke's area	22	62	-18	0
Right Cerebrum, Parietal Lobe, Sub-Gyral, Gray Matter	22	28 46	-58 -36	38 54
Left Cerebellum, Cerebellum Anterior Lobe, Culmen , Cerebellum _6	22	-30 -20	-58 -56	-28 -24
Вторая парадигма (определение заданного ритма)				
Left Cerebrum, Occipital Lobe	18	-28	-98	-2
Right Cerebrum, Frontal Lobe, Middel Frontal Gyrus	9	42	14	34
Right Cerebrum, Frontal Lobe, Middel Frontal Gyrus	6	42	4	58
Right Cerebrum, Frontal Lobe, Inferior Frontal Gyrus	6	44	26	-2
Left Cerebellum, Cerebellum Posterior Lobe, Cerebellum _6	6	-28	-62	-28
Right Cerebrum, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus, Supp motor area	6	4	16	48
Right Cerebrum, Frontal Lobe, Superior Frontal Gyrus, Supp motor area	6	6	24	58
Left Cerebrum, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus, Supp motor area	6	-4	10	50
Left Cerebrum, Sub-Lobar, Thalamus, Ventral Posterior Lateral Nucleus	6	-16	-18	6
Left Cerebrum, Sub-Lobar, Extra-Nuclear	6	-18	2	14
Третья парадигма (узнавание мелодии)				
Left Cerebrum, Occipital Lobe	18	38	-94	-6
Мозжечок LB/ Uvula/ Vermis 8	18	0	-66	-36
Right Cerebrum, Occipital Lobe, Fusiform Gyrus	18	42	-70	-20
Left Cerebrum, Frontal Lobe, Middle Frontal Gyrus	46	-48	20	28
Left Cerebrum, Sub-Lobar, Insula	46	-34	20	2
Left Cerebrum, Parietal Lobe, Superior Parietal Lobe	7	-22	-66	44
Right Cerebrum, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus, Supp_Motor_Area	7	8	20	48
Left Cerebrum, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus, Supp_Motor_Area	7	-6	10	52
Right Cerebrum, Frontal Lobe, Superior Frontal Gyrus, Supp_Motor_Area	7	6	12	60
Right Cerebrum, Midbrain	7	8	-22	-16
Right Cerebrum, Pons	7	6	-34	-28
Right Cerebrum, Parietal Lobe, Sub-Gyral	7	26	-58	38
Right Cerebrum, Parietal Lobe, Superior Parietal Lobule	7	28	-60	56
Right Cerebrum, Parietal Lobe, Inferior Parietal Lobule	40	40	-48	40
Примечание. p<0,001.				

Во второй парадигме использовали тесты, целью которых было определение заданного акцентуированного и неакцентуированного ритмов. Ритмы также были записаны на профессиональном звуковом оборудовании. Задача испыту-

емого, как и в первом задании, состояла в соотношении звукового и зрительного стимулов.

В третьей парадигме нужно было узнать мелодию. На экране монитора демонстрировались названия трех разных

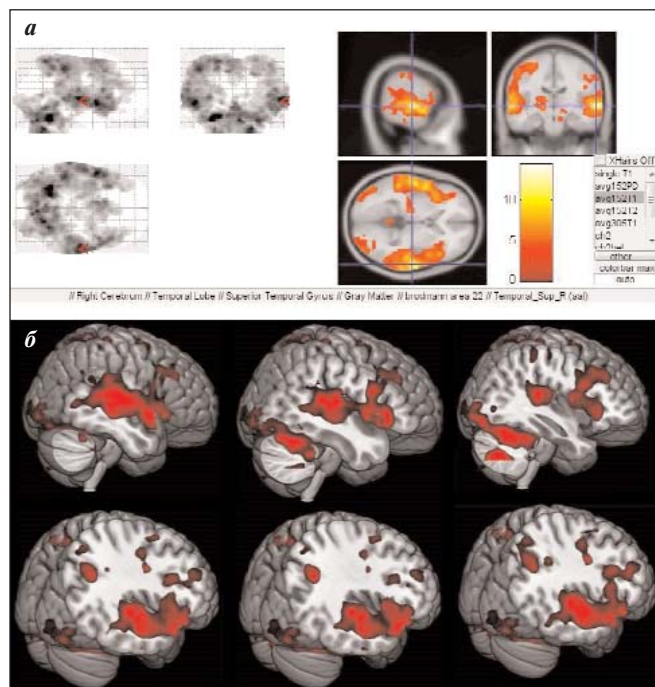


Рис. 1. Активация гомолога зоны Вернике в правом полушарии головного мозга при выполнении первой парадигмы, направленной на определение интонационной характеристики предложения (а) и 3D-изображения латеральной поверхности головного мозга (б)

песен, а музыка одной из них звучала в наушниках в качестве звукового стимула. Все мелодии были выбраны из советских кинофильмов, учитывая особенности целевой аудитории (мужчины и женщины от 27 до 65 лет). Для усложнения решения каждого задания с помощью профессиональных музыкантов были подобраны связки из трех звуковых дорожек, схожих по звучанию и ритму.

MPT-данные были получены на МР-томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Т (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Германия). С целью исключения патологических изменений вещества головного мозга исследование начинали со стандартного T2-режима турбо спин-эхо в аксиальной проекции. Для получения анатомических данных применяли 3D-T1-режим градиентное эхо (T1-mpr), который позволяет получить ряд из 176 сагиттальных срезов, охватывающих весь объем вещества мозга: время повторения (TR) – 1940 мс, время эхо (TE) – 3,1 мс, угол наклона – 15°, матрица – 256×256 мм, толщина среза – 1,0 мм, размер вокселя – 1×1×1 мм. Затем для каждой из парадигм было получено по четыре набора функциональных данных в T2*-режиме градиентное эхо в аксиальной проекции: время повторения (TR) – 3750 мс, время эхо (TE) – 47 мс, угол наклона – 90°, матрица – 64×64 мм, толщина среза – 3,0 мм, размер вокселя – 3×3×3 мм. Каждый T2*-режим включал 64 измерения всего объема вещества мозга.

Для оценки полученных данных использовали пакет программ для статистической обработки SPM5 (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK). Все объемы функциональных данных выравнивали относительно первого для коррекции движения испытуемого. Далее средний

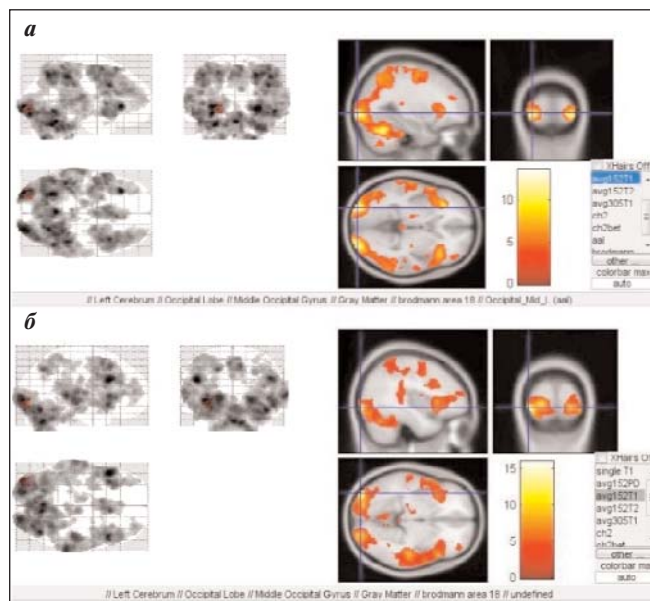


Рис. 2. Преимущественно левосторонняя активация поля Бродмана 18 при выполнении второй (а) и третьей (б) парадигм

функциональный файл линейно корегистрировали с соответствующим анатомическим файлом с последующей пространственной нормализацией первого (3×3×3 мм) и второго (1×1×1 мм) файлов относительно стандартного пространства координат Монреальского неврологического института (Montreal Neurological Institute, MNI).

Пред статистическим анализом «размывали» преобразованные функциональные данные путем применения гауссовой функции с размером ядра 10×10×10 мм для увеличения соотношения сигнал – шум (за счет ослабления высокочастотного шума) и компенсации вариативности строения извилин между субъектами. Статистические параметрические карты генерировали на основании повоксельного сравнения с помощью общей линейной модели [10]. Для минимизации артефактов от движения каждого испытуемого при статистической обработке первого уровня в качестве регрессоров при выравнивании вводили параметры ригидной трансформации. При групповом анализе использовали модель со случайными уровнями факторов с установленным порогом статистической значимости $p < 0,005$ (без коррекции) для выявления значимых зон активации.

Результаты. Установлены зоны активации для каждой из трех парадигм (см. таблицу). При выполнении первой парадигмы, направленной на идентификацию интонационных характеристик речи, наблюдалась двусторонняя активация речевой зоны Вернике (поле Бродмана 22), значительно преобладающая по объему и интенсивности в правом полушарии головного мозга (рис. 1, а, б)¹.

При выполнении второй и третьей парадигм (определение ритма и узнавание мелодии) выявлены двусторонние зоны активации зрительной коры, более выраженные по латерализации справа (латеральная затылочно-височная область); слева – поле Бродмана 18 (что и должно быть в норме у правшей) – ядерная зона зрительного анализатора, центр восприятия письменной речи, вторичная зона (пер-

¹Цветные рисунки к данной статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

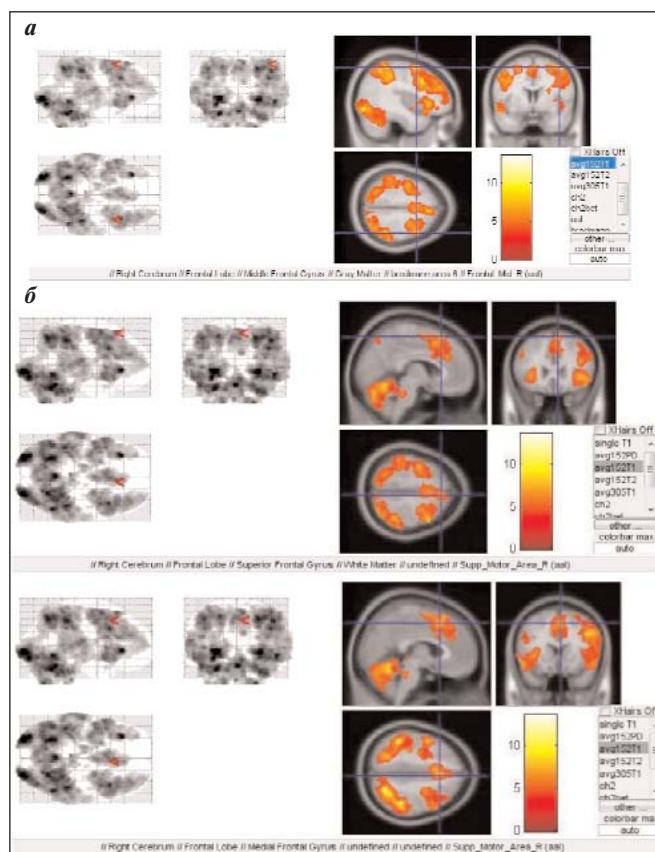


Рис. 3. Активация поля Бродмана 6 в правом полушарии головного мозга (а) и дополнительной моторной области (б) при выполнении второй парадигмы

вичная ядерная зона — поле 17). Примечательно, что во время выполнения заданий второй парадигмы, в которой ритм был представлен символическими обозначениями, и третьей — узнавание мелодии — значительно интенсивнее активировалась затылочная кора левого полушария (рис. 2, а, б). В первой парадигме были равномерно задействованы обе составляющие — как визуально-пространственная, так и символическая. Также, преимущественно в правом полушарии, отмечена активация дополнительной моторной области, включенной в цитоархитектоническое поле Бродмана 6 (рис. 3, а, б).

При определении ритма в правом полушарии достоверно активировалось поле Бродмана 9 (рис. 4).

Отмечена преимущественно левосторонняя активация поля 7 Бродмана — вероятнее всего, проекция рецепторов верхней конечности для узнавания предметов на ощупь. Это легко объясняется тем, что испытуемые удерживали клавиатуру для выбора ответа, не фиксируя ее взглядом. Еще один центр первой сигнальной системы, активируемый во время проведения третьей парадигмы (узнавание мелодии), — это двигательный анализатор сочетанного поворота головы и глаз (поле Бродмана 46), принимающий импульсы от поля 17, имеющего представительство в коре сетчатки глаза (рис. 5).

Все три парадигмы были направлены на исследование речевой просодии, т. е. нелингвистических компонентов речи: интонации, темпа, высоты и громкости тона, эмоциональной окраски. Полученные нами результаты достоверно

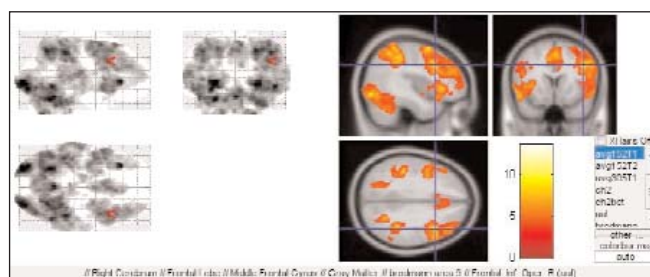


Рис. 4. Правосторонняя активация третичной области дорсолоатеральной префронтальной коры (поле Бродмана 9) при выполнении второй парадигмы

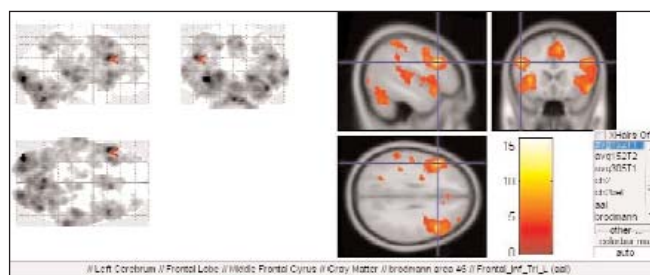


Рис. 5. Активация поля Бродмана 46 во время узнавания мелодии

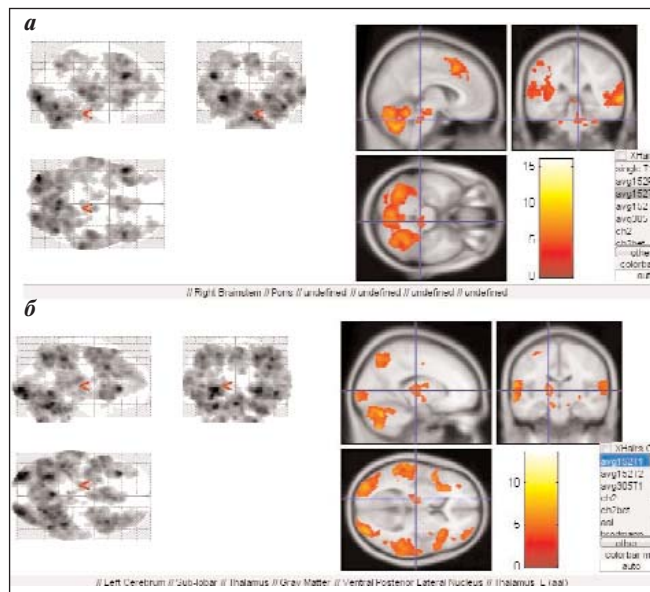


Рис. 6. Активация стволовых структур (а) и таламуса (б)

указывают на ее связь во всех исследованиях на разных уровнях с лимбической системой, непосредственно привносящей эмоциональную составляющую речи. Отдельную роль при этом играют и глубинные структуры головного мозга, в частности таламус, с наибольшей достоверностью активируемый в двух из трех парадигм — на ритм и на интонацию (рис. 6, а, б). Отмечена достоверная активация островковой доли в левом полушарии головного мозга во время выполнения третьей парадигмы.

Примечательно, что во всех трех парадигмах активировался мозжечок, что может быть предметом отдельного исследования.

Обсуждение. Понимание и осмысление функции того или иного участка головного мозга должно начинаться с анализа его филогенеза [11, 12]. В нашем случае следует упомянуть, что формирование и развитие речевой функции оказывает значимое влияние на преобразование корковой организации головного мозга, что наиболее ярко характеризуется ростом территорий периферических (вторичных) полей и образованием третичных полей ядерных зон. Вследствие обозначения специальных речевых отделов в периферических полях ядерных зон существенно изменяется нейронная организация центральных полей [13].

В процессе идентификации ритма и узнавания мелодии ярче всего активируются лобные отделы коркового представительства. Лобная доля головного мозга включает первичную область — проекционная моторная кора (поле Бродмана 4), вторичную — премоторная кора (поля Бродмана 6, 8) и третичную — префронтальная кора (поля Бродмана 9, 10, 11, 44, 45, 46, 47).

Дифференцировка на отдельные поля в лобных отделах происходит у низших обезьян, значительно более развита у приматов и достигает пика с появлением ряда новых полей у человека. Это можно связать с тем, что эволюционно общение между людьми изначально зародилось с помощью движений тела (комплексная кинетическая речь), ритмичных жестов (ручная кинетическая речь), танца, сопровождавшихся нечленораздельными интонационными звуками. Впоследствии первичная коммуникативная система стала базой для формирования звуковой членораздельной речи. Косвенное подтверждение этих процессов можно найти в онтогенезе развития детской речи [14, 15]. Данные психолингвистики показывают, что в онтогенезе «сначала был осмысленный жест и эмоциональная фонация», а уже потом — «осмысленный звук» [16]. Возможно, активация системы, обеспечивающей максимальную обзорность (поле Бродмана 46) именно на мелодию, связана еще с доречевым периодом общения.

Во время выполнения второй парадигмы нами зарегистрирована достоверная активация ($p < 0,001$), преимущественно в правом полушарии, дополнительной моторной области, что позволяет сделать вывод о прямом участии данной области в ритме речи. Эволюционно дополнительная моторная область возникает у обезьян и является частью лобных долей головного мозга [11].

Также зарегистрирована активация поля Бродмана 9. В функции данной области входит: участие в кратковременной памяти [17], определение автоматических ответов [18], беглость речи [19], слуховое словесное внимание [20], определение пространственных образов [21], подсчет серии слуховых стимулов [22] и, непосредственно в правом полушарии, построение пространственной [23, 24] и рабочей памяти [25–27], счет [28, 29], определение эмоций других людей [30]. Известно, что данное поле участвует в семантической и процептивной обработке запахов [31]. Напомним, что эта третичная область дорсолатеральной префронтальной коры сформирована на поздних этапах филогенеза и имеет наиболее тонкое строение и связи.

При составлении первой парадигмы, направленной на определение интонационной характеристики речевого высказывания, мы также опирались на данные известных исследований с расщепленным мозгом, в которых показано, что правое полушарие способно интерпретировать посло-

вицы [32], чувство юмора [33] и даже «ложь во спасение» или сарказм [34], восприятие метафор [35, 36]. Эти данные подтверждаются и современными исследованиями [37, 38]. Таким образом, повреждение правого полушария, не влияя на основной процесс речи, в первую очередь проявляется в нарушении прагматики, которая характеризуется связью между речью и социальными обстоятельствами, содержащими смысловые коммуникативные связи [39, 40].

Отдельные исследования посвящены изучению вопроса о нарушении дискурсивного мышления у больных с правополушарным поражением [41–43], а также анализу нарушения прагматических характеристик и дискурса, возможным вариантам терапии [44].

Восприятие музыки людьми без музыкального образования — это эмоциональное восприятие сигналов мелодии. Музыканты же слышат мелодию как «речь», состоящую из значимых элементов с собственным смыслом. Эти и другие особенности восприятия речи людьми с музыкальным образованием, такие как взаимосвязь с лингвистической грамотностью, памятью, способностью к восприятию тонких слуховых сигналов с лучшим кодированием пространственной информации и более полным представлением о временных аспектах слуховой информации, отражены в работе А. Shook и соавт. [45]. Эти авторы изучали также способность к изучению азбуки Морзе у музыкантов и людей без музыкального образования.

Хорошо описаны мозговая организация и ее асимметрия у испытуемых в зависимости от возраста, в котором они начали заниматься музыкой [46, 47], количества лет обучения [48] и часов практики [49–51], а также различных комбинаций этих параметров [52–56], кроме того, проводились исследования у музыкантов с абсолютным слухом [57], у детей, обучающихся игре на музыкальном инструменте [58–60]. Подробный анализ этих данных представлен в работе R.J. Ellis и соавт. [61].

Эмоциональную компоненту музыкального переживания обеспечивают структуры головного мозга, объединенные в круг Папеца (часть лимбической системы). Здесь следует упомянуть и о лобных долях коры больших полушарий, их связях с неспецифическими стволовыми структурами, оказывающими на кору, в том числе на речевые области, активирующее и дезактивирующее влияние (см. рис. 6, а). Учет этого обстоятельства, а также обратные связи с исполнительным аппаратом речи привели в свое время к фактическому расширению и углублению понимания организации речи с выделением ее других афферентных и эфферентных форм [13].

Пение представляет собой второй после речи режим акустической коммуникации человека. Этот вопрос тщательно изучен с методологической точки зрения. В литературе, посвященной активации человеческого мозга во время пения, основной акцент сделан на анатомической локализации данной активации с использованием соответствующих методов исследования — фМРТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Во время пения активируется ряд корковых, подкорковых, мозжечковых и стволовых областей, а билатеральное участие коры лобной, теменной и височных долей подтверждает его роль в человеческом общении. Наиболее важной является корковая активность пересильвиевой области головного мозга. Данный факт подтверждается тем, что паци-

енты с афазией при поражении соответствующей анатомической зоны речевой функции левого полушария могут пропеть, но не могут сказать одни и те же слова. Греческие исследователи I.N. Mavridis и E.S. Pyrgelis [62] предложили термин «clef de sol activation», отражающий активацию корковых зон вокруг силвиевой борозды с топографическим распределением по типу скрипичного ключа.

В нашем исследовании во время узнавания мелодии была отмечена достоверная активация островковой доли в левом полушарии головного мозга. Нельзя не упомянуть и об анатомической связи островковой доли с соседними лобной, теменной и височной долями. При исследовании 25 больных фармакорезистентной эпилепсией с имплантированными в островковую долю электродами путем прямой стимуляции А. Afif и соавт. [63] в 8 случаях зарегистрировали речевые нарушения — неспособность говорить или снижение интенсивности голоса.

Вероятно, в данном случае, помимо контроля эмоций и поведенческих реакций, активацию островковой доли можно рассматривать как часть нейрональной системы, связывающую супрамаргинальную извилину и зону Брока и таким образом принимающую участие наряду с премоторной корой в фонетическом планировании речи [64–66].

Иная ситуация наблюдается при прослушивании музыки, в этом случае нейронный механизм остается недостаточно исследованным. Китайские ученые изучали картирование нейрональных изменений у здоровых добровольцев при прослушивании наиболее популярной музыки с помощью методов фМРТ и ПЭТ с 11C-N-methylspiperone (11C-NMSP). Испытуемым предлагали два музыкальных варианта: один в стиле «Gangnam Style», а другой более лиричный и легкий — «A Comme Amour». Было выявлено значительное увеличение BOLD-сигнала билатерально от верхней височной коры, мозжечка слева, скорлупы слева и таламуса справа. При прослушивании «Gangnam Style» по сравнению с лирической мелодией было обнаружено значительное увеличение рецепторов моноаминов в левой верхней височной извилине и левой скорлупе и их уменьшение в верхней затылочной коре с двух сторон. Прослеженная корреляция положительного настроения испытуемых как результат адаптации к песне «Gangnam Style» и левосторонней активации *putamen* может говорить о чувстве удовольствия и эмоционального отклика на данный стиль

музыки [67]. Надо учесть, что китайский язык представлен иероглифами, которые, с одной стороны, являются рисунками, а с другой — символами речи.

Хотя все виды мелодий являются невербальной информацией, исследования Н. Gordon [68] показали, что при восприятии дихотомически предъявленных мелодий, отличающихся только ритмом, у здоровых испытуемых доминирует левое полушарие. Кроме того, левое полушарие отвечает за более точную идентификацию лиц, имеющих особые черты, например очень длинный нос, в то время как правое полушарие участвует в распознавании мелких, не бросающихся в глаза особенностей, которые в конечном счете помогают выносить нетривиальное суждение о сущности [69]. Выдвинутая в 1978 г. Н. Gordon концепция о различиях временной организации обработки информации правым и левым полушарием в дальнейшем нашла подтверждение в работе В. Ротенберга [70].

В целом в зависимости от характера задачи, решаемой субъектом в данный момент, и необходимого для этого функционального уровня переработки информации определяется роль каждого из полушарий головного мозга в анализе и синтезе поступающего материала. Исходя из того, что мозг — единая структура, проблему межполушарной асимметрии не совсем корректно рассматривать с точки зрения доминирования того или иного полушария. В настоящее время становится понятным, что наиболее плодотворно изучение психических функций одного из полушарий только в связи с функцией другого полушария.

Заключение. Представленные данные подтверждают распространенность речевых представлений в обоих полушариях головного мозга, что позволяет говорить о содоминантности полушарий по данной функции. В то же время при анализе просодических компонентов речи нами выявлена преимущественная активация речевых зон в правом полушарии головного мозга. Помимо классических речевых зон, отмечалась активация мозжечка, лимбической системы, подкорковых структур и др., что позволяет рассматривать речевую функцию как целостный мозговой процесс.

Мы полагаем, что полученные данные могут быть использованы для картирования просодических характеристик речи у людей, в том числе и при выборе определенных профессий. Изучение данного вопроса является актуальным для нейропсихологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов ВА, Шкловский ВМ, Золвкина ВС. Развитие представлений об организации речевой системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;(5):4-8. [Karlov VA, Shklovskii VM, Zolovkina VS. The development of ideas about the organization of the speech system. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;(5):4-8. (In Russ.)].
2. Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet*. 2006 Dec 16;368(9553):2167-78.
3. Vingerhoets G, Berckmoes C, Stroobant N. Cerebral Hemodynamics During Discrimination of Prosodic and Semantic Emotion in Speech Studied by Transcranial Doppler Ultrasonography. *Neuropsychology*. 2003 Jan;17(1):93-9.
4. Filippi M. fMRI techniques and protocols. Humana press; 2009. 25 p.
5. Майорова ЛА, Мартынова ОВ, Федина ОН, Петрушевский АГ. ФМРТ-исследование нарушения постинсультной сенсорной афазией. Журнал высшей нервной деятельности. 2013;(3):328-37. [Maierova LA, Martynova OV, Fedina ON, Petrushevskii AG. An fMRI study of violations of post-stroke sensory aphasia. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti*. 2013;(3):328-37. (In Russ.)].
6. Кремнева ЕИ, Коновалов РН, Кротенкова МВ и др. Функциональная асимметрия речевых структур у здоровых людей, выявляемая при помощи функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Сборник материалов конференции «Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга». Москва; 2010. С. 173-7. [Kremneva EI, Kononov RN, Krotenkova MV, et al. Funktsional'naya asimmetriya rechevykh struktur u zdorovykh lyudei, vyavlyayemaya pri pomoshchi funktsional'noi magnitno-rezonansnoi tomografii (fMRT). *Sbornik materialov konferentsii «Sovremennye napravleniya issledovaniy funktsional'noi mezhpolusharnoi asimmetrii i plastichnosti mozga»* [Functional asymmetry of speech structures in healthy individuals, detected with functional magnetic reso-

- nance imaging (fMRI). The collection of materials of conference «Modern directions of research of the functional interhemispheric asymmetry and plasticity of the brain»]. Moscow; 2010. P. 173-7.]
7. Власова РМ. Мозговые механизмы номинативной функции речи: нейропсихологический и нейровизуализационный подход. Дисс. канд. психол. наук. Москва; 2013. 144 с. [Vlasova RM. Brain mechanisms of nominative function of speech: neuropsychological and neuroimaging approach. Diss. cand. psychol. sci. Moscow; 2013. 144 p.]
8. Стрельников КН. Функциональная асимметрия мозга при восприятии интонационных характеристик речи в норме и при шизофрении. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2003. 23 с. [Strelnikov KN. Functional brain asymmetry in the perception of intonational characteristics of speech in norm and at schizophrenia. Autoref. diss. cand. med. sci. Saint-Petersburg; 2003. 23 p.]
9. Шабетник ОИ. Особенности нарушения высших психических функций и их восстановление при поражениях правого полушария мозга. Дисс. канд. пед. наук. Москва; 2011. 153 с. [Shabetnik OI. Features of disorders of higher mental functions and their recovery in patients with lesions of the right hemisphere of the brain. Diss. cand. ped. sci. Moscow; 2011. 153 p.]
10. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, et al. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*. 1995;2(4):189-210. doi: 10.1002/hbm.460020402
11. Сепп ЕК. История развития нервной системы позвоночных. 1949. 424 с. [Sepp EK. *Istoriya razvitiya nervnoi sistemy pozvonochnykh* [The history of the development of the nervous system of vertebrates]. 1949. 424 p.]
12. Карлов ВА. Детская неврология как инструмент познания развивающегося мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002;(4):5-6. [Karlov VA. Pediatric neurology as a tool for understanding the developing brain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2002;(4):5-6. (In Russ.)]
13. Лурия АР. Высшие корковые функции и их нарушение при локальных поражениях мозга. Москва: Просвещение; 1989. 244 с. [Luriya AR. *Vysshie korkovye funktsii i ikh narushenie pri lokal'nykh porazheniyakh mozga* [Higher cortical functions and their impairment in local lesions of the brain]. Moscow: Prosveshchenie; 1989. 244 p.]
14. Лурия АР, Юдович ФЯ. Речь и развитие психических процессов у ребенка. Москва; 1956. [Luriya AR, Yudovich FYa. *Rech' i razvitiye psikhicheskikh protsessov u rebenka* [Speech and development of mental processes in the child]. Moscow; 1956.]
15. Бадалян ЛО. Детская неврология. Москва; 2001. [Badalyan LO. *Detskaya neurologiya* [Pediatric neurology]. Moscow; 2001.]
16. Исенина ЕИ. Психолингвистические закономерности речевого онтогенеза (дословный период). Иваново; 1983. [Isenina EI. *Psikholingvisticheskie zakonomernosti rechevogo ontogeneza (doslovesnyy period)* [Psycholinguistic regularities of speech ontogenesis (prespeech period)]. Ivanovo; 1983.]
17. Babiloni C, Ferretti A, Del Gratta C, et al. Human cortical responses during one-bit delayed-response tasks: an fMRI study. *Brain Res Bull*. 2005 May 15;65(5):383-90.
18. Kübler A, Dixon V, Garavan H. Automaticity and reestablishment of executive control: an fMRI study. *J Cogn Neurosci*. 2006 Aug;18(8):1331-42. doi: 10.1162/jocn.2006.18.8.1331.
19. Abrahams S, Goldstein LH, Simmons A, et al. Functional magnetic resonance imaging of verbal fluency and confrontation naming using compressed image acquisition to permit overt responses. *Hum Brain Mapp*. 2003 Sep;20(1):29-40. doi: 10.1002/hbm.10126
20. Nakai T, Kato C, Matsuo K. An FMRI study to investigate auditory attention: a model of the cocktail party phenomenon. *Magn Reson Med Sci*. 2005;4(2):75-82. doi: 10.2463/mrms.4.7
21. Knauff M, Mulack T, Kassubek J, et al. Spatial imagery in deductive reasoning: a functional MRI study. *Brain Research. Brain Res Cogn Brain Res*. 2002 Apr;13(2):203-12. doi: 10.1016/S0926-6410(01)00116-1
22. Shallice T, Stuss DT, Alexander MP, et al. The multiple dimensions of sustained attention. *Cortex*. 2008 Jul-Aug;44(7):794-805. doi: 10.1016/j.cortex.2007.04.002. Epub 2007 Dec 23.
23. Slotnick SD, Moo LR. Prefrontal cortex hemispheric specialization for categorical and coordinate visual spatial memory. *Neuropsychologia*. 2006;44(9):1560-8. Epub 2006 Mar 3. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.018
24. Leung HC, Gore JC, Goldman-Rakic PS. Sustained mnemonic response in the human middle frontal gyrus during on-line storage of spatial memoranda. *J Cogn Neurosci*. 2002 May 15;14(4):659-71. doi: 10.1162/08989290260045882
25. Zhang JX, Leung HC, Johnson MK. Brain activations associated with accessing and evaluating information in working memory: an fMRI study. *Neuroimage*. 2003 Nov;20(3):1531-9. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.07.016
26. Pochon JB, Levy R, Fossati P, et al. The neural system that bridges reward and cognition in humans: an fMRI study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Apr 16;99(8):5669-74. doi: 10.1073/pnas.082111099
27. Raye CL, Johnson MK, Mitchell KJ, et al. Neuroimaging a single thought: dorsolateral PFC activity associated with refreshing just-activated information. *Neuroimage*. 2002 Feb;15(2):447-53. doi: 10.1006/nimg.2001.0983
28. Xie S, Xiao J, Jiang X. The fMRI study of the calculation tasks in normal aged volunteers. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2003 Jun 18;35(3):311-3.
29. Rickard TC, Romero SG, Basso G, et al. The calculating brain: an fMRI study. *Neuropsychologia*. 2000;38(3):325-35. doi: 10.1016/S0028-3932(99)00068-8
30. Bermpohl F, Pascual-Leone A, Amedi A, et al. Attentional modulation of emotional stimulus processing: an fMRI study using emotional expectancy. *Human Hum Brain Mapp*. 2006 Aug;27(8):662-77. doi: 10.1002/hbm.20209
31. Royet JP, Koenig O, Gregoire MC, et al. Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors. *J Cogn Neurosci*. 1999 Jan;11(1):94-109. doi: 10.1162/089892999563166
32. Benton AL. Differential behavioral effects of frontal lobe disease. *Neuropsychologia*. 1968;6(1):53-60.
33. Wapner W, Hamby S, Gardner H. The role of the right hemisphere in the apprehension of complex linguistic materials. *Brain Lang*. 1981 Sep;14(1):15-33.
34. Stemmer B, Giroux F, Joannette Y. Production and evaluation of requests by right hemisphere brain-damaged individuals. *Brain Lang*. 1994 Jul;47(1):1-31.
35. Winner E, Gardner H. The comprehension of metaphor in brain-damaged patients. *Brain*. 1977 Dec;100(4):717-29.
36. Черниговская ТВ, Деглин ВЛ. Метафорическое и силогическое мышление как проявление функциональной асимметрии мозга. Ученые записки Тартуского Университета. Труды по знаковым системам. 1986;(19):68-84. [Chernigovskaya TV, Deglin VL. Syllogisme and metaphorical thinking as a manifestation of functional asymmetry of the brain. *Uchenye zapiski Tartuskoj Universiteta, Trudy po znakovym sistemam*. 1986;(19):68-84.]
37. Lundgren K, Brownell H, Roy S, Cayer-Meade C. A metaphor comprehension intervention for patients with right hemisphere brain damage: A pilot study. *Brain Lang*. 2006;99(1-2):69-70.
38. Vanhale C, Lemieux S, Joubert S, et al. Processing of speech acts by right hemisphere brain-damaged patients: an ecological approach. *Aphasiology*. 2000;14(11):1127-41.
39. Myers PS. Toward a definition of RHD syndrome. *Aphasiology*. 2001;15:913-8.
40. La Pointe L, Murdoch B, Stierwalt JA. Brain-based communication disorders. San Diego: Plural Publishing; 2010.
41. Chantraine Y, Joannette Y, Ska B. Conversational abilities in patients with right hemisphere damage. *Journal of Neurolinguistics*. 1998;(11):21-32.
42. Glosser G. Discourse patterns in neurologically impaired and aged populations. In: Brownell HH, Joannette Y, editors. Narrative discourse in neurologically impaired and normal aging adults. San Diego: Singular; 1993. P. 191-212.
43. Tompkins CA, Fassbinder W, Lehman Blake M, et al. Inference generation during text comprehension by adults with right hemisphere brain damage: Activation failure versus multiple activation. *J Speech Lang Hear Res*. 2004 Dec;47(6):1380-95.
44. Blake ML. Perspectives on treatment for

- communication deficits associated with right hemisphere brain damage. *Am J Speech Lang Pathol*. 2007 Nov;16(4):331-42.
45. Shook A, Marian V, Bartolotti J, Schroeder SR. Musical experience influences statistical learning of a novel language. *Am J Psychol*. 2013 Spring;126(1):95-104.
46. Amunts K, Schlaug G, Jäncke L, et al. Motor cortex and hand motor skills: structural compliance in the human brain. *Hum Brain Mapp*. 1997;5(3):206-15. doi: 10.1002/(SICI)1097-0193(1997)5:3<206::AID-HBM5>3.0.CO;2-7.
47. Pantev C, Oostenveld R., Engelien A, et al. Increased auditory cortical representation in musicians. *Nature*. 1998 Apr 23;392(6678):811-4.
48. Musacchia G, Sams M, Skoe E, Kraus N. Musicians have enhanced subcortical auditory and audiovisual processing of speech and music. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Oct 2;104(40):15894-8. Epub 2007 Sep 26.
49. Bengtsson S, Nagy Z, Skare S, et al. Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat Neurosci*. 2005 Sep;8(9):1148-50. Epub 2005 Aug 7.
50. Kleber B, Veit R, Birbaumer N, et al. The brain of opera singers: experience-dependent changes in functional activation. *Cereb Cortex*. 2010 May;20(5):1144-52. doi: 10.1093/cercor/bhp177. Epub 2009 Aug 19.
51. Ellis RJ, Norton AC, Overy K, et al. Differentiating maturational and training influences on fMRI activation during music processing. *Neuroimage*. 2012 Apr 15;60(3):1902-12. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.138. Epub 2012 Feb 9.
52. Ohnishi T, Matsuda H, Asada T, et al. Functional anatomy of musical perception in musicians. *Cereb Cortex*. 2001 Aug;11(8):754-60.
53. Sluming V, Barrick T, Howard M, et al. Voxel-based morphometry reveals increased gray matter density in Broca's area in male symphony orchestra musicians. *Neuroimage*. 2002 Nov;17(3):1613-22.
54. Hutchinson S, Lee LH, Gaab N, Schlaug G. Cerebellar volume of musicians. *Cereb Cortex*. 2003 Sep;13(9):943-9.
55. Foster NE, Zatorre RJ. Cortical structure predicts success in performing musical transformation judgments. *Neuroimage*. 2010 Oct 15;53(1):26-36. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.042. Epub 2010 Jun 23.
56. Elmer S, Meyer M, Jäncke L. Neurofunctional and behavioral correlates of phonetic and temporal categorization in musically trained. *Cereb Cortex*. 2012 Mar;22(3):650-8. doi: 10.1093/cercor/bhr142. Epub 2011 Jun 16.
57. Keenan JP, Thangaraj V, Halpern AR, Schlaug G. Absolute pitch and planum temporale. *Neuroimage*. 2001 Dec;14(6):1402-8.
58. Norton A, Winner E, Cronin K, et al. Are there pre-existing neural, cognitive, or motoric markers for musical ability? *Brain Cogn*. 2005 Nov;59(2):124-34. Epub 2005 Jul 28.
59. Schlaug G, Norton A, Overy K, Winner E. Effects of music training on the child's brain and cognitive development. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Dec;1060:219-30.
60. Schlaug G, Forgeard M, Zhu L, et al. Training-induced neuroplasticity in young children. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Jul;1169:205-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04842.x.
61. Ellis RJ, Norton AC, Overy K, et al. Differentiating maturational and training influences on fMRI activation during music processing. *Neuroimage*. 2012 Apr 15;60(3):1902-12. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.138. Epub 2012 Feb 9.
62. Mavridis IN, Pyrgelis ES. Brain Activation During Singing: «Clef de Sol Activation» Is the «Concert» of the Human Brain. *Med Probl Perform Art*. 2016;31(1):45-50.
63. Afif A, Minotti L, Kahane P, Hoffmann D. Anatomofunctional organization of the insular cortex: A study using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients. *Epilepsia*. 2010;51(11):2305-2315. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02755.x.
64. Augustine J. The insular lobe in primates including humans. *Neurol Res*. 1985 Mar;7(1):2-10.
65. Shelley B, Trimble M. The Insular Lobe of Reil—its Anatomico-Functional, Behavioural and Neuropsychiatric Attributes in Humans. *World J Biol Psychiatry*. 2004;5(4):176-200. doi: 10.1080/15622970410029933.
66. Sörös P, Hachinski V. Cardiovascular and neurological causes of sudden death after ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2012 Feb;11(2):179-88. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70291-5.
67. Chen Q, Zhang Y, Hou H, et al. Neural correlates of the popular music phenomenon: evidence from functional MRI and PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jun;44(6):1033-1041. doi: 10.1007/s00259-017-3614-7. Epub 2017 Jan 12.
68. Gordon HW. Left hemisphere dominance for rhythmic elements in dichotomically presented melodies. *Cortex*. 1978 Mar;14(1):58-70.
69. Parkin AJ, Williamson P. Cerebral Lateralisation at different stages of facial processing. *Cortex*. 1987 Mar;23(1):99-110.
70. Ротенберг В. Мозг. Стратегия полушарий. Метафора в свете гештальт-подхода. Екатеринбург: ЛИТУР; 2001. 320 с. [Rotenberg V. *Mozg. Strategiya polusharii. Metafora v svete geshtalt'-podkhoda* [Brain. Strategy hemispheres. Metaphor in the light of the gestalt approach]. Ekaterinburg: LITUR; 2001. 320 p.]

Поступила 30.05.2017

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.

Коренко А.Н., Скоромец А.А., Тимофеева А.А., Тишков А.В.

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

Течение цервикальной дистонии с тремором головы на фоне лечения препаратами ботулинического токсина типа А

Цель работы — оценка эффективности и безопасности инъекций ботулинического токсина типа А (БТА) в мышцы шеи для уменьшения дистонической позы, тремора головы и болевого синдрома у пациентов с цервикальной дистонией (ЦД) на протяжении первых 8 курсов лечения.

Пациенты и методы. В исследование включено 76 пациентов (26/34% мужчин и 50/66% женщин) с ЦД и дистоническим тремором (ДТ) головы, которые впервые получали инъекции БТА в мышцы шеи. Всем 76 пациентам проведен как минимум 1 курс терапии БТА. При этом 18 из этих пациентов получили 4 курса инъекций, а 36 — 8 курсов. Инъекции выполняли, когда симптомы ЦД возобновлялись или усиливались и пациенту требовалось повторное лечение. Интервал между курсами инъекций был произвольным, но не менее 12 нед.

На 1 курс лечения дозы препаратов БТА составили: диспорта — от 400 до 1000 ЕД, ксеомина — от 50 до 300 ЕД, ботокса — от 200 до 300 ЕД. Оценка симптомов ЦД проводилась по шкалам TWSTRS и Tsui перед первым введением БТА, а также перед 4-м и 8-м курсами, фиксировали наличие или отсутствие тремора головы.

Результаты. Выраженность симптомов ЦД по шкале TWSTRS уменьшилась с 38 [36; 41] до 30 [27; 33] баллов к 4-му курсу ($p < 0,001$) и до 26 [23; 27] баллов к 8-му курсу ($p < 0,01$). Тяжесть ЦД, оцененная по шкале Tsui, уменьшилась с 9,3 [9; 10] до 7,2 [7; 8] балла к 4-му курсу ($p < 0,001$) и до 6,7 [6; 7] балла к 8-му курсу лечения. Оценка тремора по шкале Tsui снизилась с 1,9 [1,6; 2,1] до 1,4 [1,1; 1,6] балла к 4-му курсу и до 1,1 [0,9; 1,4] балла к 8-му ($p < 0,01$) курсу. У 6 (11%) пациентов отмечалось полное исчезновение тремора к 4-му курсу инъекций и у 6 (18%) — к 8-му курсу. Интенсивность боли по 3-му разделу шкалы TWSTRS уменьшилась с 9,9 [8,9; 11,0] до 5,0 [3,3; 6,6] баллов к 4-му курсу инъекций ($p < 0,001$) и до 2,1 [0,7; 3,6] балла к 8-му курсу ($p < 0,01$), при этом боль полностью регрессировала у 12 (41%) пациентов к 4-му курсу и у 9 (64%) к 8-му.

Заключение. Введение препаратов БТА в мышцы шеи является эффективным методом лечения симптомов ЦД, таких как дистонические тремор, поза и боль. При последовательных курсах инъекций БТА отмечается накопительный эффект, более выраженный к 8-му курсу введения. Пациентам с ЦД и тремором головы целесообразно назначать более длительные курсы лечения. На фоне введения препаратов БТА дистонический тремор головы может полностью регрессировать в отличие от дистонической позы.

Ключевые слова: цервикальная дистония; ботулинический токсин типа А; дистонический тремор головы.

Контакты: Алексей Николаевич Коренко; korenkoan@mail.ru

Для ссылки: Коренко АН, Скоромец АА, Тимофеева АА, Тишков АВ. Течение цервикальной дистонии с тремором головы на фоне лечения препаратами ботулинического токсина типа А. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):26–30.

The course of cervical dystonia with head tremor during botulinum toxin type A treatment

Korenko A.N., Skoromets A.A., Timofeeva A.A., Tishkov A.V.

Department of Neurology, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,

Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022

Objective: to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A (BTA) injections into the neck muscles to reduce dystonic postures, head tremor, and pain syndrome in patients with cervical dystonia (CD) within the first 8 cycles of treatment.

Patients and methods. The investigation included 76 patients (26 (34%) men and 50 (66%) women) with CD and dystonic head tremor, who were given BTA injections into the neck muscles for the first time. All the 76 patients received at least one cycle of BTA therapy. At the same type, 18 of these patients received 4 cycles of injections and 36 patients had 8 cycles. Injections were given when the symptoms of CD recurred or increased and the patient needed to be retreated. The interval between the injection cycles was arbitrary, but not less than 12 weeks.

The doses of BTA agents per treatment cycle were as follows: Dysport was 400 to 1000 U, xeomin was 50 to 300 U, and Botox 200 to 300 U. The symptoms of CD were assessed using the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) and the Tsui scale before the first injection of BTA and injection cycles 4 and 8; the presence or absence of head tremor was recorded.

Results. The TWSTRS severity of CD symptoms decreased from 38 [36; 41] to 30 [27; 33] scores by injection cycle 4 ($p < 0.001$) and to

26 [23; 27] scores by cycle 8 ($p < 0.01$). The Tsui severity of CD reduced from 9.3 [9; 10] to 7.2 [7; 8] scores by injection cycle 4 ($p < 0.001$) and to 6.7 [6; 7] scores by cycle 8. The Tsui tremor scores decreased from 1.9 [1.6; 2.1] to 1.4 [1.1; 1.6] scores by injection cycle 4 and to 1.1 [0.9; 1.4] scores by cycle 8 ($p < 0.01$). Tremor completely disappeared in 6 (11%) of patients by injection cycle 4 and in 6 (18%) patients by cycle 8. According to Section 3 of the TWSTRS, pain intensity was reduced from 9.9 [8.9; 11.0] to 5.0 [3.3; 6.6] scores by injection cycle 4 ($p < 0.001$) and to 2.1 [0.7; 3.6] scores by cycle 8 ($p < 0.01$); pain regressed completely in 12 (41%) and 9 (64%) patients by cycles 4 and 8, respectively.

Conclusion. BTA injections into the neck muscles are an effective treatment for CD symptoms, such as dystonic tremor, posture, and pain. Successive injection cycles have a cumulative effect that is more marked by injection cycle 8. It is appropriate to prescribe longer treatment cycles to patients with CD and head tremor. Dystonic head tremor, unlike dystonic postures, may regress fully after BTA injections.

Keywords: cervical dystonia; botulinum toxin type A; dystonic head tremor.

Contact: Aleksey Nikolaevich Korenko; korenkoan@mail.ru

For reference: Korenko AN, Skoromets AA, Timofeeva AA, Tishkov AV. The course of cervical dystonia with head tremor during botulinum toxin type A treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(4):26–30.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-26-30>

Дистония — заболевание ЦНС, характеризующееся неритмичными вращательными насильственными движениями в различных частях тела, которые сопровождаются изменением мышечного тонуса и могут приводить к формированию патологических поз. Дистония занимает 3-е место по встречаемости среди экстрапирамидных заболеваний после эссенциального тремора и болезни Паркинсона [1].

Цервикальная дистония (ЦД) может быть самостоятельным заболеванием (являясь самой частой формой фокальной дистонии [2]) или же частью симптомокомплекса сегментарной, мультифокальной или генерализованной дистонии [3].

Наиболее распространенный вид ЦД — тортиколлис, которым обозначают дистоническую позу с поворотом головы и шеи в сторону. Наряду с этим встречаются другие виды ЦД: латероколлис — наклон к плечу, антероколлис — наклон вперед, ретроколлис — наклон назад. Помимо этого, нередким является сагиттальный или латеральный сдвиг основания шеи от средней линии (так называемый шифт) [4].

В настоящее время общепризнанным является мнение, что в основе ЦД лежит нарушение сенсомоторных нейрональных связей, которое приводит к непроизвольным сокращениям мышц шеи и формированию патологических поз головы и шеи [5].

Тремор — характерный признак дистонии, частота его варьирует от 11 до 87% случаев. По данным клинических исследований, дистонический тремор (ДТ) может быть предиктором развития дистонии или же возникать вскоре после появления дистонической позы и в ряде случаев на протяжении длительного времени оставаться основной и единственной жалобой пациентов, особенно на ранних стадиях заболевания [6]. При ЦД тремор головы, по данным разных авторов [7–11], встречается в 38,2–68,4 % случаев, что подтверждается и нашими наблюдениями [12]. ДТ наряду с другими симптомами ЦД может приводить к инвалидизации пациентов [5, 13].

ДТ носит постурально-кинетический характер с различной амплитудой и частотой обычно ниже 7 Гц [14]. У ряда пациентов с дистонией тремор может присутствовать и в покое. ДТ усиливается при активных движениях, направленных в противоположную от дистонии сторону. Так, при ЦД он может усиливаться при попытке поворота головы в левую сторону при правостороннем тортиколлисе. ДТ ста-

новится меньше или пропадает при движениях, направленных в сторону дистонии, или при использовании пациентом корригирующих жестов [6].

В соответствии с рекомендациями Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) и Американской ассоциации неврологов (AAN) ботулинический токсин типа А (БТА) рассматривается в качестве препарата первой линии для лечения ЦД (класс доказательности А) [15, 16]. Сегодня в Российской Федерации в клинической практике применяется пять препаратов (БТА): ботокс, диспорт, ксеомин, лантокс, релатокс. Эти препараты вызывают временную хемоденервацию и как следствие — расслабление и снижение тонуса мышц [17]. Однако, по мнению международной исследовательской группы, в которую вошли специалисты по ботулинотерапии из разных стран мира, в том числе из России, эффективность ботулинотерапии в отношении ДТ головы ниже, чем при лечении дистонической позы. Использование препаратов БТА с целью коррекции тремора при ЦД не всегда позволяет достигнуть желаемого результата. Тремор вносит значимый вклад в ухудшение качества жизни и инвалидизацию пациента [5, 13], поэтому коррекция этого синдрома является важной составляющей лечения пациентов с ЦД.

В литературе встречается ограниченное число публикаций, посвященных течению ДТ головы на фоне инъекций препаратов БТА [7, 18]. В одном из этих исследований приводятся результаты наблюдения и лечения пациентов с ЦД с тремором головы и без такового (на протяжении в среднем 50 мес), однако без указания дозы БТА на этапах лечения и анализа динамики ДТ и других симптомов ЦД на протяжении нескольких повторных курсов инъекций [7].

В другой работе [18] представлен анализ результатов лечения препаратами БТА пациентов с ЦД в течение в среднем 5,5 года. У 28 из 78 пациентов выявлен тремор головы, однако анализ изменения симптомов ЦД и ДТ головы на фоне инъекций препаратов БТА у этих пациентов также не проводился.

Цель настоящей работы — оценка эффективности и безопасности инъекций БТА в мышцы шеи для уменьшения тремора головы, мышечного тонуса, дистонической позы и болевого синдрома у пациентов с ЦД на протяжении первых 8 курсов введения. Изучали также так называемый остаточный эффект после введения БТА, определяемый непосредственно перед следующей инъекцией, поскольку эффект от

введения сохраняется в среднем 3–4 мес (12–16 нед), после которых, как правило, требуются повторные инъекции [17].

Пациенты и методы. В исследование включено 76 больных (26/34% мужчин и 50/66% женщин) с фокальной формой первичной ЦД с тремором головы, которым инъекции БТА были выполнены впервые. У всех пациентов в анамнезе отсутствовали операции на вовлеченных мышцах или головном мозге, а также введение спирта или фенола в мышцы шеи. Все 76 пациентов получили как минимум 1 курс инъекций БТА. При этом 18 из этих пациентов проведено 4 курса инъекций, а 36 — 8 курсов. Интервал между курсами инъекций был произвольным, но не менее 12 нед и определялся самочувствием пациента и выраженностью симптомов дистонии на момент осмотра. Инъекции выполняли, когда симптомы ЦД возобновлялись или усиливались и пациенту требовалось повторное лечение.

Оценка симптомов ЦД проводилась перед первым введением БТА в мышцы шеи, а также перед 4-м и 8-м курсами лечения по шкалам TWSTRS и Tsui [1], отдельно фиксировали наличие или отсутствие тремора головы.

В ходе исследования за 1 курс пациенты получали инъекции диспорта в дозе от 400 до 1000 ЕД, ксеомина в дозе от 50 до 300 ЕД, ботокса в дозе от 200 до 300 ЕД. Мышцы-мишени, количество препарата и точки введения определялись исследователем с учетом выраженности ведущего и дополнительных компонентов ЦД, а также ДТ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием Microsoft Excel и статистического программного обеспечения IBM SPSS Statistics 20. Для измеряемых числовых данных, в зависимости от нормальности выборки, выбирали соответствующие критерии для поиска различий. Проверка нормальности проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Различия между двумя выборками определялись при помощи параметрического t-критерия Стьюдента для нормальных выборок и рангового критерия Манна–Уитни для остальных. Для сравнения связанных выборок использовали парный критерий t-Стьюдента (параметрическая статистика) и парный критерий Вилкоксона (непараметрическая статистика). Статистическая обработка нечисловых данных заключалась в подсчете количества объектов с соответствующими нечисловыми характеристиками. Описательная статистика для измеряемых и шкалируемых данных содержала среднее арифметическое и 95% доверительный интервал (ДИ), а для номинальных (подсчитываемых) данных — доли (проценты) представительства каждой характеристики в выборке. Для поиска различий в случае счетных данных применялся критерий χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Перед первым введением БТА у 63 (83%) пациентов присутствовал тремор легкой степени выраженности, у 13 (17%) — тяжелой. В 40 (53%) случаях был выявлен постоянный тремор, в 36 (47%) — непостоянный. Чаще встречался тремор головы по типу «нет-нет» — у 57 (75%) пациентов, по типу «да-да» — у 9 (12%), смешанный тремор наблюдался у 10 (13%).

Наиболее часто встречающимся движением головы был тортиколлис — у 56 (74%) больных, как правило, с левосторонней ротацией — у 34 (61%). У 19 (25%) пациентов был выявлен латероколлис, чаще с наклоном вправо — у 11 (58%). У 1 пациента преобладающим компонентом был ретроколлис.

Для уменьшения дистонической позы и тремора головы все пациенты использовали корректирующие жесты — касание рукой лица, затылка и шеи.

Тяжесть ЦД по шкале TWSTRS до лечения составила 38 [36; 41] баллов, по шкале Tsui 9,3 [9; 10] балла, без статистически значимых отличий при разных доминирующих движениях головы.

Оценка тяжести симптомов ЦД по шкале TWSTRS у мужчин составила 37 [33; 41] баллов, у женщин — 39 [36; 42] баллов. Боль сопровождала ЦД в 42 (55%) случаях.

В течение 1-го курса лечения 53 (70%) пациента получили препарат диспорт в средней дозе 653 ЕД [598; 709], 21 (28%) больной — ксеомин в средней дозе 215 ЕД [178; 253] и 2 пациента — ботокс в дозе 200 и 300 ЕД. В ходе 4-го курса лечения 42 (78%) пациентам назначали диспорт в средней дозе 652 ЕД [596; 707], 12 (22%) — ксеомин в средней дозе 171 ЕД [119; 222]. Во время 8-го курса лечения 26 (72%) пациентов получили диспорт в средней дозе 677 ЕД [585; 768], а 10 (28%) — ксеомин в средней дозе 175 ЕД [124; 226].

Повторные курсы БТА привели к статистически значимому уменьшению дистонических спазмов, уменьшению патологической позы головы и боли по шкалам TWSTRS и Tsui к 4-му и 8-му курсу лечения (см. таблицу).

Полученные результаты совпадают с данными ранее проведенного исследования [7], в котором на фоне лечения препаратами БТА отмечалось достоверное уменьшение симптомов ЦД по шкале Tsui. Однако анализ влияния инъекций БТА на динамику ДТ головы в этой работе не проводился. Для оценки тяжести ЦД авторы использовали шкалу Tsui, которая в отличие от шкалы TWSTRS не отражает степень инвалидизации пациентов и выраженность болевого синдрома.

В другом исследовании представлен анализ лечения пациентов с ЦД, в том числе с ДТ головы, инъекциями БТА на протяжении нескольких лет [18]. Оценка по шкале TWSTRS проводилась во время последнего курса лечения и составила в среднем 33 балла (от 9 до 50 баллов), при этом отдельный анализ группы пациентов с ДТ головы не входил в цель работы.

Наше исследование показало, что инъекции БТА были статистически значимо эффективны в отношении дрожания головы — выраженность тремора по шкале Tsui также снизилась (см. таблицу).

Положительная динамика в виде уменьшения тяжести, постоянства тремора или же полного его регресса наблюдалась у 16 (30%) пациентов к 4-му курсу введения БТА и у 17 (47%) пациентов к 8-му курсу. К 4-му курсу лечения у 10 (33%) больных тремор стал непостоянным, у 9 (90%) пациентов с тяжелым тремором отмечалось его уменьшение до легкой степени. В подгруппе пациентов, получивших 8 курсов лечения, у 9 (50%) тремор стал непостоянным, у всех пациентов с тяжелым тремором он уменьшился до легкой степени. Полное исчезновение тремора зарегистрировано в 6 (11%) случаях к 4-му курсу инъекций и еще в 6 (18%) случаях с 4-го по 8-й курс.

Инъекции БТА продемонстрировали достоверно значимую эффективность в отношении болевого синдрома (по 3-му разделу шкалы TWSTRS), при этом боль полностью регрессировала у 12 (41%) пациентов к 4-му курсу терапии и у 9 (64%) к 8-му (см. таблицу).

Поскольку периоды между курсами ботулинотерапии определялись самочувствием пациентов и выраженностью

Динамика состояния пациентов под влиянием лечения препаратами БТА

Показатель	1 курс (n=76)	4 курса (n=54)	8 курсов (n=36)
TWSTRS, баллы* р	38 [36; 41]	30 [27; 33] <0,001**	26 [23; 27] <0,01***
Боль (3-й раздел шкалы TWSTRS), баллы* р	9,9 [8,9; 11,0]	5,0 [3,3; 6,6] <0,001**	2,1 [0,7; 3,6] <0,001***
Tsui, баллы* р	9,3 [9; 10]	7,2 [7; 8] <0,001**	6,7 [67]
Тремор (по шкале Tsui), баллы* р	1,9 [1,6; 2,1]	1,4 [1,1; 1,6] <0,01**	1,1 [0,9; 1,4] <0,01***
Число пациентов, у которых тремор полностью регрессировал, n (%)	—	6 (11)	6 (18)
Диспорт: число пациентов, n (%) доза, ЕД*	53 (70) 653 [598; 709]	42 (78) 652 [596; 707]	26 (72) 677 [585; 768]
Ксеомин: число пациентов, n (%) доза, ЕД*	21 (28) 215 [178; 253]	12 (22) 171 [119; 222]	10 (28) 175 [124; 226]
Ботокс: число пациентов, n (%) доза, ЕД*	2 (2) 250	0 0	0 0

Примечание. * — указано среднее арифметическое и 95% ДИ; ** — при сравнении показателей на 1-м и 4-м курсах лечения; *** — при сравнении показателей на 4-м и 8-м курсах терапии.

симптомов дистонии в соответствии с рутинной практикой, то длительность их варьировала от 12 до 24 нед и более. Интервал между 1-м по 4-м курсами лечения у 21 (39%) пациента составил от 12 до 16 нед, у 18 (33%) — от 17 до 20 нед, у 3 (6%) — от 21 до 24 нед и у 12 (22%) — более 24 нед. Интервал между 4-м и 8-м курсами у 11 (31%) пациентов составил от 12 до 16 нед, у 13 (36%) — от 17 до 20 нед, у 4 (11%) — от 21 до 24 нед и у 8 (22%) — более 24 нед.

В течение всего срока наблюдения у пациентов отсутствовали побочные эффекты средней и тяжелой степени выраженности.

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали, что введение препаратов БТА в мышцы шеи является эффективным методом лечения симптомов

ЦД, таких как дистонические тремор, поза и боль. У пациентов, которые получали последовательные курсы инъекций БТА, отмечался накопительный эффект, более выраженный к 8-му курсу лечения, в виде снижения симптомов дистонии, таких как дистонические поза, тремор и боль, по сравнению с исходным уровнем. Выраженность ДТ у пациентов к 8-му курсу лечения препаратами БТА была меньше, чем перед 4-м курсом инъекций, что свидетельствует о целесообразности длительных курсов лечения у пациентов с ЦД, сопровождающейся тремором головы. На фоне лечения препаратами БТА ДТ головы может полностью регрессировать в отличие от дистонической позы, которая возобновляется к концу действия инъекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимербаева СЛ, редактор. Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание. Москва: Практическая медицина; 2014. 416 с. [Timerbaeva SL, editor. *Azбуka botulinoterapii: nauchno-prakticheskoe izdanie* [The ABC of botulinum toxin therapy: scientific and practical publication]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014. 416 p.]
2. Тимербаева СЛ, Хасанова ДР, Коренко ЛА и др. Результаты лечения российской группы пациентов в рамках международного наблюдательного исследования «Факторы, определяющие ответ пациентов с идиопатической цервикальной дистонией на терапию ботулиническим токсином типа А». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(5):52-6. [Timerbaeva SL, Khasanova DR, Korenko LA, et al. An analysis of treatment of the Russian group of patients in the international observational study «Factors influencing response to botulinum toxin type A in patients with idiopathic cervical dystonia». *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(5): 52-6. (In Russ.).]
3. Шперлинг ЛП. Эффективность Диспорта в лечении цервикальной дистонии: освещение результатов исследования ANCHOR-CD. Лечение заболеваний нервной системы. 2013;(2):36-8. [Shperling LP. Effectiveness of Dysport in the treatment of cervical dystonia: coverage of the results of the ANCHOR-CD study. *Lechenie zabolevanii nervnoi sistemy*. 2013;(2):36-8. (In Russ.).]
4. Орлова ОР, Тимербаева СЛ, Хаткова СЕ и др. Применение препарата Диспорт (ботулинического токсина типа А) для лечения фокальных дистоний (медицинская технология). ФС №2011/446 от 27 декабря 2011. [Orlova OR, Timerbaeva SL, Khatkova SE, et al. The use of the Dysport drug (botulinum toxin type A) for the treatment of focal dystonia (medical technology). FS No. 2011/446 dated December 27, 2011.]
5. Albanese A, Abbruzesse G, Dressler D, et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. *J Neurol*. 2015 Oct;262(10):2201-13. doi: 10.1007/s00415-015-7703-x. Epub 2015 Apr 1.
6. Albanese A, Del Sorbo F. Dystonia and Tremor: The Clinical Syndromes with Isolated

- Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2016 Apr 5;6:319. doi: 10.7916/D8X34XBM. eCollection 2016.
7. Godeiro-Junior C, Felicio AC, Aguiar PC, et al. Head Tremor in patients with Cervical Dystonia : different outcome? *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Dec;66(4):805-8.
8. Erro R, Rubio-Agusti I, Saifee TA, et al. Rest and other types of tremor in adult-onset primary dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Sep;85(9):965-8. doi: 10.1136/jnnp-2013-305876. Epub 2013 Nov 18.
9. Орлова ОР, Яхно НН. Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей. Москва: Каталог; 2001. 201 с. [Orlova OR, Yakhno NN. *Primenenie Botoksa (toksina botulizma tipa A) v klinicheskoi praktike: rukovodstvo dlya vrachei* [The use of Botox (botulinum toxin type A) in clinical practice: a guide for physicians]. Moscow: Katalog; 2001. 201 p.]
10. Jankovic J, Leder S, Warner D, et al. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology*. 1991 Jul;41(7):1088-91.
11. Pal PK, Samii A, Schulzer M, et al. Head tremor in cervical dystonia. *Can J Neurol Sci*. 2000 May;27(2):137-42.
12. Скоромец АА, Коренко ЛА, Скоромец ТА, Коренко АН. Локальные инъекции ботулинического токсина типа А в комплексной терапии цервикальной дистонии. Бolestи движений: медицинские и социальные аспекты. Москва; 2010. С. 239-43. [Skoromets AA, Korenko LA, Skoromets TA, Korenko AN. *Lokal'nye in'ektsii botulinicheskogo toksina tipa A v kompleksnoi terapii tservikal'noi distonii. Bolezni dvizhenii: meditsinskie i sotsial'nye aspekty* [The local injections of botulinum toxin type A in the complex therapy of cervical dystonia. Diseases of the movement: medical and social aspects]. Moscow; 2010. P. 239-43].
13. Rubio-Agusti I, Parees I, Kojovic M, et al. Tremulous cervical dystonia is likely to be familial: Clinical characteristics of a large cohort. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Jun;19(6):634-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.02.017. Epub 2013 Mar 21.
14. Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M. The Pathophysiology Of Tremor. *Muscle Nerve*. 2001 Jun;24(6):716-35.
15. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol*. 2011 Jan;18(1):5-18. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x.
16. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008 May 6;70(19):1699-706. doi: 10.1212/01.wnl.0000311389.26145.95.
17. Тимербаева СЛ. Инъекции ботулотоксина — революционный метод терапии двигательных нарушений. Русский медицинский журнал. 2015;(24):1441-5. [Timerbaeva SL. Injection of botulinum toxin is a revolutionary method of therapy of movement disorders. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;(24):1441-5. (In Russ.)].
18. Skogseid IM, Kerty E. The course of cervical dystonia and patient satisfaction with long-term botulinum toxin A treatment. *Eur J Neurol*. 2005 Mar;12(3):163-70. DOI:10.1111/j.1468-1331.2004.01053.x

Поступила 12.06.2017

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.

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

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра «НИИ цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия; ²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, Россия
^{1,2}630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Депрессия, тревога и нарушения сна у населения 45–69 лет в России (Сибирь): эпидемиологическое исследование

Цель исследования — изучение распространенности депрессии и тревоги, структуры нарушений сна у населения с разным уровнем депрессии и тревоги в возрасте 45–69 лет в России (Сибирь).

Пациенты и методы. Обследован 4171 житель Новосибирска: мужчин — 42,4%, женщин — 57,6%. Тестирование депрессии и тревоги проводилось с помощью модифицированных шкал (Welsh Depression, WD и Bendig Anxiety, BA) миннесотского многоаспектного личностного опросника, нарушений сна — с помощью опросника C.D. Jenkins (JSQ).

Результаты. В российской (сибирской) популяции 45–69 лет значительно распространены депрессия, тревожность и нарушения сна. Частота высокого уровня депрессии и тревожности составила 20,4% (средний и высокий уровень депрессии имели 51,3% респондентов) и тревожности — 15,6% (средний и высокий уровень тревожности установлен у 61,8% опрошенных). У женщин отмечался более высокий уровень депрессии (21,4%) и тревожности (17,8%), чем у мужчин (соответственно 19 и 12,5%). Не обнаружено четкой связи между высоким уровнем депрессии и возрастом. Вероятно, после 45 лет значение возраста снижается, и уровень депрессии остается примерно одинаковым в возрастных группах 45–69 лет.

При изучении связи высокого уровня тревожности и возраста установлено, что в старших возрастных группах (45–69 лет) у мужчин она отсутствует, а у женщин обнаруживается U-распределение, характеризующееся максимальной долей лиц с высоким и низким уровнем тревожности в группе 65–69 лет.

Нарушения качества и продолжительности сна чаще встречались у женщин (24 и 62%), чем у мужчин (18 и 59%). Отмечена связь между высоким уровнем депрессии и продолжительностью и качеством сна: более 40% опрошенных с высоким уровнем депрессии имели нарушения качества сна и 65% — нарушения его продолжительности.

Заключение. Высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний в Сибири связана с широким распространением таких психосоциальных факторов риска, как высокий уровень тревожности, депрессии и нарушения сна. Продемонстрирована высокая потребность в профилактике этих состояний среди населения.

Ключевые слова: эпидемиология; популяционное исследование; депрессия; тревога; нарушения сна.

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

Для ссылки: Гафаров ВВ, Гагулин ИВ, Громова ЕА и др. Депрессия, тревога и нарушения сна среди населения 45–69 лет в России (Сибирь): эпидемиологическое исследование. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):31–37.

Depression, anxiety, and sleep disorders in 45–69-year-old population in Russia (Siberia): Epidemiological survey

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

¹Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch, Federal Research Center «Research Institute of Cytology and Genetics», Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; ²Interdepartmental Laboratory for Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Novosibirsk, Russia

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

Objective: to study the prevalence of depression and anxiety and the pattern of sleep disorders in 45–69-year-old population with different levels of depression and anxiety in Russia (Siberia).

Patients and methods. A total of 4171 Novosibirsk dwellers were surveyed. Men and women were 42.4 and 57.6%, respectively. Depression and anxiety were assessed using the modified scales, such as Welsh's Depression (WD) and Bending's Anxiety (BA) Scales, the Minnesota Multiphasic Personality Inventory, and the Jenkins Sleep Questionnaire (JSQ).

Results. Depression, anxiety, and sleep disorders are significantly common in the Russian/Siberian population aged 45–69 years. The frequency of high depression and anxiety levels were 20.4% (51.3% of the respondents had medium and high depression) and that of anxiety was 15.6% (61.8% of the respondents were found to have medium and high anxiety). The women were noted to have higher levels of depression (21.4%) and anxiety (17.8%) than the men (19 and 12.5%, respectively). No clear relationship was found between high depression levels and age. Apparently, the value of age after 45 years is reduced and the level of depression remains approximately the same in 45–69-year-olds. The study of the relationship between the level of anxiety and age established that it was absent in the older men aged 45–69 years and the women showed a U-distribution characterized by the maximum proportion of individuals with high and low anxiety levels in the 65–69-year age group. Impaired sleep quality and sleep duration were more common in women (24 and 62%) than in men (18 and 59%). There was a relationship

between the high level of depression and the duration and quality of sleep: more than 40% of the respondents with high levels of depression had impaired sleep quality and 65% had impaired sleep duration.

Conclusion. The high incidence of cardiovascular diseases in Siberia (Russia) is associated with the widespread of psychosocial risk factors, such as high anxiety and depression levels and sleep disorders. The survey has demonstrated that the population shows a high demand for preventing these conditions.

Keywords: epidemiology; population-based survey; depression; anxiety; sleep disorders.

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

For reference: Gafarov VV, Gagulin IV, Gromova EA, et al. Depression, anxiety, and sleep disorders in 45–69-year old population in Russia (Siberia): Epidemiological survey. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(4):31–37.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-31-37>

В настоящее время депрессия и тревога рассматриваются, с одной стороны, как независимые факторы сердечно-сосудистых заболеваний, с другой — как реакция на заболевание, включающая механизмы адаптации. Исследование депрессии и тревоги важно с точки зрения предсказания развития острых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда и инсульт) и их первичной и вторичной профилактики. Так, в ряде исследований, в которых использовали сокращенные модифицированные версии шкал для определения депрессии (Welsh Depression, WD) и тревоги (Bendig Anxiety, BA) подшкалы теста миннесотского многоаспектного личностного опросника (Minnesota Multiphasic Personality Inventory, MMPI), указывалось на связь этих психологических характеристик с возможным увеличением риска инфаркта миокарда. У пациентов моложе 50 лет с коронарными симптомами почти в 5 раз чаще отмечался высокий уровень тревоги по сравнению с обследованными контрольной группы [1]. В другом ретроспективном многолетнем исследовании моделей стресса у пациентов 40–60 лет, перенесших инфаркт миокарда, оценивали образ жизни, привычки, нарушения сна, наличие депрессии и тревоги. Уровень депрессии и тревоги, нарушений сна был достоверно выше у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, чем в контрольной группе [2]. Высокий уровень тревоги связан с повышенным риском смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца, особенно при сопутствующей депрессии (госпитальная шкала тревоги и депрессии — Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), даже после учета известных факторов риска, таких как возраст, сердечная недостаточность, склероз сосудов, почечные заболевания [3].

Расстройства сна чрезвычайно распространены среди населения и часто проявляются нарушением длительности, качества или ритма сна, необходимых для нормальной дневной деятельности. Миллионы взрослых жителей США страдают хроническими расстройствами сна [4]. В многолетних исследованиях показано увеличение распространенности инсомнии у населения Британии и Финляндии [5, 6]. В 12-месячном исследовании новых случаев инсомнии установлено, что у 15% населения без инсомнии в течение года развиваются нарушения сна, связанные, как правило, с тревогой, депрессией или болью [7]. При оценке ассоциации депрессии и апноэ во время сна у пациентов, недавно перенесших острый инфаркт миокарда, обнаружено, что такая связь сопряжена с неблагоприятными клиническими исходами после острого инфаркта миокарда, смертью или повторным инфарктом миокарда [8].

Цель исследования — оценка распространенности депрессии, тревоги, а также структуры нарушений сна в открытой популяции России (Сибирь, Новосибирск) в возрасте 45–69 лет с различным уровнем депрессии и тревоги.

Пациенты и методы. В рамках проспективного когортного исследования Health, Alcohol and Psychosocial Factors In Eastern Europe (HAPIEE) [9] в 2003–2005 гг. обследована случайная репрезентативная выборка женского населения 45–69 лет двух районов Новосибирска (n=2401). В рамках следующего скринирующего исследования обследована случайная репрезентативная выборка мужского населения 45–69 лет двух районов Новосибирска (n=1700). Вся выборка включала 4171 жителя (мужчин — 42,4%, женщин — 57,6%). Респондентов приглашали на скрининг письмом, отклик составил 61%. По возрастным группам обследованные распределились следующим образом: 45–54 года — 42,7% (n=756) мужчин и 44,8% (n=1076) женщин; 55–64 года — 39,3% (n=696) мужчин и 37,7% (n=906) женщин; 65–69 лет — 18,1% (n=318) мужчин и 17,5% (n=419) женщин. Средний возраст мужчин составил 56,5±7,01 года, женщин — 56,3±7,07 года.

Тестирование депрессии и тревоги проводилось по сокращенным модифицированным шкалам WD и BA. Вопросник для выявления депрессии кодировали в соответствии с вариантами утверждений: ответ «согласен» — 1, «не согласен» — 0, всего можно было набрать 15 баллов. Так же составлялись баллы по вопроснику для определения тревоги, максимално можно было набрать 10 баллов. В ответах респонденты оценивали свое самочувствие в последний год перед обследованием [1, 2].

Нарушения сна изучали с помощью опросника сна C.D. Jenkins и соавт. (4-item Jenkins Sleep Questionnaire, JSQ) — нарушение качества и продолжительности сна [10]. Респондентам предлагалось самостоятельно ответить на вопросы теста. В тестах на нарушения качества сна и продолжительности сна нужно было охарактеризовать эти расстройства в течение последнего месяца перед обследованием. Качество сна оценивалось в баллах.

Вопросники валидизированы для российской популяции в ходе крупномасштабного эпидемиологического исследования, выполненного в рамках программы BO3 MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) и подпрограммы MONICA—Psychosocial Optional Study (MOPSY) [11, 12].

Статистический анализ проведен с помощью пакета компьютерных программ SPSS 11,5 [13] и Epi Info 7 [14].

Таблица 1. Распространенность депрессии у респондентов 45–69 лет, n (%)

Уровень депрессии	Мужчины	Женщины	Оба пола
Низкий	925 (52,26)	1109 (46,19)	2034 (48,77)
Средний	508 (28,70)	777 (32,36)	1285 (30,81)
Высокий	337 (19,04)	515 (21,45)	852 (20,43)
Всего	1770 (100,00)	2401 (100,00)	4171 (100,00)
Тест χ^2 Краскела–Уоллиса = 13,25, число степеней свободы = 1; $p < 0,0002$			

Таблица 2. Распространенность тревожности у респондентов 45–69 лет, n (%)

Тревожность (уровни)	Мужчины	Женщины	Оба пола
Низкий	708 (40,00)	883 (36,78)	1591 (38,14)
Средний	840 (47,46)	1090 (45,40)	1930 (46,27)
Высокий	222 (12,54)	428 (17,83)	650 (15,58)
Всего	1770 (100,00)	2401 (100,00)	4171 (100,00)
Тест χ^2 Краскела–Уоллиса = 13,025, число степеней свободы = 1; $p < 0,0003$			

Таблица 3. Распространенность депрессии у респондентов в разных возрастных группах, n (%)

Уровень депрессии	Возрастная группа		
	45–54 года	55–64 года	65–69 лет
Оба пола			
Низкий	885 (48,31)	794 (49,56)	355 (48,17)
Средний	584 (31,88)	487 (30,40)	214 (29,04)
Высокий	363 (19,81)	321 (20,04)	168 (22,80)
Всего	1832 (100,00)	1602 (100,00)	737 (100,00)
Тест χ^2 Краскела–Уоллиса = 4,34, число степеней свободы = 4; $p > 0,36$			
Мужчины			
Низкий	399 (52,78)	362 (52,01)	164 (51,57)
Средний	222 (29,37)	199 (28,59)	87 (27,36)
Высокий	135 (17,86)	135 (19,40)	67 (21,07)
Всего	756 (100,00)	696 (100,00)	318 (100,00)
Тест χ^2 Краскела–Уоллиса = 1,68, число степеней свободы = 4; $p > 0,79$			
Женщины			
Низкий	486 (45,17)	432 (47,68)	191 (45,58)
Средний	362 (33,64)	288 (31,79)	127 (30,31)
Высокий	228 (21,19)	186 (20,53)	101 (24,11)
Всего	1076 (100,00)	906 (100,00)	419 (100,00)
Тест χ^2 Краскела–Уоллиса = 3,67, число степеней свободы = 4; $p > 0,45$			

Для проверки статистической значимости различий между группами использовали односторонний анализ дисперсии Краскела–Уоллиса, тест χ^2 . Статистически значимыми считали значения $p \leq 0,05$.

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

Результаты. Высокий и средний уровень депрессии имелся у 51,2% обследованных (табл. 1); высокий и средний уровень тревожности — у 61,8% (табл. 2). Причем у женщин уровень депрессии и тревожности был выше (соответственно 21,4 и 17,8%; $p < 0,0002$), чем у мужчин (19 и 12,5%; $p < 0,0003$).

Если рассматривать уровень депрессии и тревожности в популяции 45–69 лет по возрастным группам, то видно, что показатель депрессии в возрастных группах (табл. 3) как у мужчин, так и у женщин остается примерно одинаковым и с возрастом не увеличивается ($p > 0,36$, $p > 0,77$, $p > 0,45$).

Распределение уровня тревожности по возрастным группам (табл. 4) было аналогичным ($p > 0,41$, $p > 0,89$), за исключением такового у женщин, у которых уровень тревожности был связан с возрастом.

В возрастной группе 65–69 лет отмечены максимальные показатели депрессии (19,8%) и самый низкий уровень тревожности (41,05%), а в группе женщин 45–54 лет выявлен максимальный средний уровень тревожности (47,7%). Таким образом, наблюдается U-образное распределение уровня тревожности в зависимости от возраста ($p < 0,04$).

В табл. 5 представлен анализ нарушений качества и продолжительности сна в зависимости от уровня депрессии у обследованных в целом.

Экстремальные и выраженные нарушения качества сна выявлены у 41,08% опрошенных с высоким уровнем депрессии по сравнению с 11,56% лиц с низким уровнем депрессии ($p < 0,0000$). У респондентов с высоким уровнем депрессии чаще наблюдались экстремальные и выраженные нарушения продолжительности сна (64,79%) по сравнению с лицами, имеющими низкий уровень депрессии — 60,62% ($p < 0,0003$).

Как показал анализ нарушений качества сна у мужчин и женщин Новосибирска с различным уровнем депрессии (табл. 6), экстремальные и выраженные нарушения имелись у 39,3% мужчин ($p < 0,0000$) и 43,5% женщин с высоким уровнем депрессии ($p < 0,0000$).

В результате анализа продолжительности сна у мужчин и женщин с различными уровнями депрессии (табл. 7) установлено, что экстремальные и выраженные нарушения качества сна имели 63,5% мужчин ($p < 0,017$) и 65,6% женщин с высоким уровнем депрессии ($p < 0,02$).

При высоком уровне депрессии чаще наблюдались нарушения продолжительности сна, чем качества сна. Хотя оба нарушения достаточно часто выявлялись в этой группе населения.

В табл. 8 представлена распространенность нарушений качества и продолжительности сна в зависимости от уровня тревожности у респондентов в целом.

Экстремальные и выраженные нарушения качества сна определены у 37,3% респондентов с высоким уровнем тревожности по сравнению с 11,2% лиц с низким уровнем тревожности ($p < 0,0000$). Экстремальные и выраженные нарушения продолжительности сна были у 63% опрошенных с высоким уровнем тревожности и у 57 и 64,6% со средним и низким ее уровнем ($p < 0,013$). Экстремальные и выраженные нарушения качества сна выявлены у 34,6% мужчин ($p < 0,0000$) и 38,7% женщин с высоким уровнем тревожности ($p < 0,0000$; табл. 9).

Исследования нарушений продолжительности сна при различном уровне тревожности в зависимости от пола (табл. 10) показали, что экстремальные и выраженные нарушения имелись у 62,1% мужчин с высоким уровнем тревожности и у 61% мужчин с ее низким уровнем ($p > 0,68$). Эти различия не носили достоверного характера, следовательно, можно предположить, что нарушения продолжительности сна были примерно одинаковыми у мужчин с высоким и низким уровнем тревожности и не связаны с уровнем тревоги. Экстремальные и выраженные нарушения продолжительности сна выявлены у 63,5% женщин с высоким уровнем тревожности, что ниже, чем у женщин с низким уровнем тревожности (67,6%; $p < 0,004$).

Обсуждение. Результаты исследования показали, что в российской (сибирской) популяции 45–69 лет значительно распространены депрессия, тревожность и нарушения сна. Частота депрессии и тревожности, оцененная с помощью тестов WD и ВА, составила: депрессии высокого уровня – 20,4% (средний и высокий уровень депрессии имели 51,3% респондентов) и тревожности высокого уровня – 15,6% (средний и высокий уровень тревожности установлен у 61,8% опрошенных). У женщин отмечался более высокий уровень депрессии (21,4%) и тревожности (17,8%), чем у мужчин (соответственно 19 и 12,5%).

Выявленная нами распространенность депрессии была близка к показателям, полученным в 2002 г. в исследовании, проведенном в условиях общемедицинской сети Компас (35 городов России) с помощью шкалы депрессий Центра эпидемиологи-

Таблица 4. Распространенность тревожности у респондентов в разных возрастных группах, n (%)

Уровень тревожности	Возрастная группа		
	45–54 года	55–64 года	65–69 лет
Оба пола			
Низкий	684 (37,34)	612 (38,20)	295 (40,03)
Средний	864 (47,16)	748 (46,69)	318 (43,15)
Высокий	284 (15,50)	242 (15,11)	124 (16,82)
Всего	1832 (100,00)	1602 (100,00)	737 (100,00)
Тест χ^2 Краскела–Уоллиса = 3,90, число степеней свободы = 4; $p > 0,41$			
Мужчины			
Низкий	313 (41,40)	272 (39,08)	123 (38,68)
Средний	350 (46,30)	336 (48,28)	154 (48,43)
Высокий	93 (12,30)	88 (12,64)	41 (12,89)
Всего	756 (100,00)	696 (100,00)	318 (100,00)
Тест χ^2 Краскела–Уоллиса = 1,11, число степеней свободы = 4; $p > 0,89$			
Женщины			
Низкий	371 (34,48)	340 (37,53)	172 (41,05)
Средний	514 (47,77)	412 (45,47)	164 (39,14)
Высокий	191 (17,7)	154 (17,00)	83 (19,81)
Всего	1076 (100,00)	906 (100,00)	419 (100,00)
Тест χ^2 Краскела–Уоллиса = 9,99, число степеней свободы = 4; $p > 0,04$			

Таблица 5. Нарушения качества и продолжительности сна в зависимости от уровня депрессии у респондентов 45–69 лет, n (%)

Показатель	Уровень депрессии		
	низкий	средний	высокий
Нарушения качества сна, баллы:			
незначительные (< 4)	1144 (56,24)	421 (32,76)	198 (23,24)
умеренные (> 4 и ≤ 9)	655 (32,20)	550 (42,80)	304 (35,68)
выраженные (> 9 и ≤ 14)	197 (9,69)	230 (17,90)	243 (28,52)
экстремальные (> 14)	38 (1,87)	84 (6,54)	107 (12,56)
Всего	2034 (100,00)	1285 (100,00)	852 (100,00)
Тест χ^2 Краскела–Уоллиса = 446,479, число степеней свободы = 2; $p < 0,00000$			
Нарушения продолжительности сна, ч:			
незначительные (≥ 10)	32 (1,57)	20 (1,56)	18 (2,11)
умеренные (8–9)	769 (37,81)	490 (38,13)	282 (33,10)
выраженные (6–7)	1173 (57,67)	700 (54,47)	464 (54,46)
экстремальные (≤ 5)	60 (2,95)	75 (5,84)	88 (10,33)
Всего	2034 (100,00)	1285 (100,00)	852 (100,00)
Тест χ^2 Краскела–Уоллиса = 15,941, число степеней свободы = 2; $p < 0,000346$			

Таблица 6. Нарушения качества сна в зависимости от уровня депрессии у мужчин и женщин 45–69 лет, n (%)

Нарушения качества сна, баллы	Уровень депрессии		
	низкий	средний	высокий
Мужчины			
Незначительные (< 4)	525 (56,76)	185 (36,42)	82 (24,33)
Умеренные (> 4 и ≤ 9)	306 (33,08)	223 (43,90)	129 (38,28)
Выраженные (> 9 и ≤ 14)	80 (8,65)	74 (14,57)	88 (26,11)
Экстремальные (> 14)	14 (1,51)	26 (5,12)	38 (11,28)
Всего	925 (100,00)	508 (100,00)	337 (100,00)
Тест χ^2 Краскела–Уоллиса = 168,849, число степеней свободы = 2; $p < 0,00000$			
Женщины			
Незначительные (< 4)	619 (55,82)	236 (30,37)	116 (22,52)
Умеренные (> 4 и ≤ 9)	349 (31,47)	327 (42,08)	175 (33,98)
Выраженные (> 9 и ≤ 14)	117 (10,55)	156 (20,08)	155 (30,10)
Экстремальные (> 14)	24 (2,16)	58 (7,46)	69 (13,40)
Всего	1109 (100,00)	777 (100,00)	515 (100,00)
Тест χ^2 Краскела–Уоллиса = 446,479, число степеней свободы = 2; $p < 0,00000$			

Таблица 7. *Нарушения продолжительности сна в зависимости от уровня депрессии у мужчин и женщин 45–69 лет, n (%)*

Нарушения продолжительности сна, ч	Уровень депрессии		
	низкий	средний	высокий
Мужчины			
Незначительные (≥ 10)	16 (1,73)	5 (0,98)	9 (2,67)
Умеренные (8–9)	368 (39,78)	204 (40,16)	114 (33,83)
Выраженные (6–7)	516 (55,78)	273 (53,74)	177 (52,52)
Экстремальные (≤ 5)	25 (2,70)	26 (5,12)	37 (910,98)
Всего	925 (100,00)	508 (100,00)	337 (100,00)
Тест χ^2 Краскела–Уоллиса = 8,116, число степеней свободы = 2; $p < 0,017286$			
Женщины			
Незначительные (≥ 10)	16 (1,44)	15 (1,93)	9 (1,75)
Умеренные (8–9)	401 (36,16)	286 (36,81)	168 (32,62)
Выраженные (6–7)	657 (59,24)	427 (54,95)	287 (55,73)
Экстремальные (≤ 5)	35 (3,16)	49 (6,31)	51 (9,90)
Всего	1109 (100,00)	777 (100,00)	515 (100,00)
Тест χ^2 Краскела–Уоллиса = 7,419, число степеней свободы = 2; $p < 0,024486$			

Таблица 8. *Нарушения качества и продолжительности сна в зависимости от уровня тревожности у респондентов 45–69 лет, n (%)*

Показатель	Уровень тревожности		
	низкий	средний	высокий
Нарушения качества сна, баллы:			
незначительные (< 4)	915 (57,51)	683 (35,39)	165 (25,38)
умеренные (> 4 и ≤ 9)	496 (31,18)	771 (39,95)	242 (37,23)
выраженные (> 9 и ≤ 14)	147 (9,24)	335 (17,36)	188 (28,92)
экстремальные (> 14)	33 (2,07)	141 (7,31)	55 (8,46)
Всего	1591 (100,00)	1930 (100,00)	650 (100,00)
Тест χ^2 Краскела–Уоллиса = 446,479, число степеней свободы = 2; $p < 0,00000$			
Нарушения продолжительности сна, ч:			
незначительные (≥ 10)	30 (1,89)	27 (1,40)	13 (2,00)
умеренные (8–9)	532 (33,44)	782 (40,52)	227 (34,92)
выраженные (6–7)	961 (60,40)	1003 (51,97)	373 (57,38)
экстремальные (≤ 5)	68 (4,27)	118 (6,11)	37 (5,69)
Всего	1591 (100,00)	1930 (100,00)	650 (100,00)
Тест χ^2 Краскела–Уоллиса = 8,665, число степеней свободы = 2; $p < 0,013134$			

Таблица 9. *Нарушения качества сна в зависимости от уровня тревожности у мужчин и женщин 45–69 лет, n (%)*

Нарушения качества сна, баллы	Уровень тревожности		
	низкий	средний	высокий
Мужчины			
Незначительные (< 4)	411 (58,05)	326 (38,81)	55 (24,77)
Умеренные (> 4 и ≤ 9)	224 (31,64)	344 (40,95)	90 (40,54)
Выраженные (> 9 и ≤ 14)	59 (8,33)	122 (14,52)	61 (27,48)
Экстремальные (> 14)	14 (1,98)	48 (5,71)	16 (7,21)
Всего	708 (100,00)	840 (100,00)	222 (100,00)
Тест χ^2 Краскела–Уоллиса = 119,026, число степеней свободы = 2; $p < 0,00000$			
Женщины			
Незначительные (< 4)	504 (57,08)	357 (32,75)	110 (25,70)
Умеренные (> 4 и ≤ 9)	272 (30,80)	427 (39,17)	152 (35,51)
Выраженные (> 9 и ≤ 14)	88 (9,97)	213 (19,54)	127 (29,67)
Экстремальные (> 14)	19 (2,15)	93 (8,53)	39 (9,11)
Всего	883 (100,00)	1090 (100,00)	428 (100,00)
Тест χ^2 Краскела–Уоллиса = 202,964, число степеней свободы = 2; $p < 0,00000$			

ческих исследований США (Center for Epidemiologic Studies – Depression, CES-D). Расстройства депрессивного спектра выявлены у 45,9% обследованных, выраженное де-

прессивное состояние — у 23,8%. В этом исследовании высокий уровень депрессии был связан с возрастом и чаще встречался у женщин, чем у мужчин [15].

Использование анкеты CES-D в пилотажном исследовании НАРПЕЕ в России, Польше и Чехии также показало, что распространенность депрессивных симптомов у мужчин составляет до 23%, а у женщин — до 44% [16]. Однако в нашем исследовании не обнаружено четкой связи между высоким уровнем депрессии и возрастом. Вероятно, после 45 лет значение возраста снижается, и уровень депрессии остается примерно одинаковым в возрастных группах 45–69 лет. В то же время в наших предыдущих исследованиях наблюдалась ассоциация высокого уровня депрессии и дальнейшего развития сердечно-сосудистых заболеваний [17].

Также нами отмечена связь между высоким уровнем депрессии и продолжительностью и качеством сна: более 40% опрошенных с высоким уровнем депрессии имели нарушения качества сна и 65% — нарушения продолжительности сна.

Распространенность тревожности в настоящем исследовании (тест WD и BA) была несколько ниже, чем полученная ранее в тесте личностной тревожности Спилбергера [18] в исследованиях MONICA–MOPSY (1984, 1988 и 1994). В этих исследованиях высокий уровень тревожности имели более 50% мужчин 25–64 лет [19–21].

При изучении связи высокого уровня тревожности и возраста установлено, что в старших возрастных группах (45–69 лет) у мужчин она отсутствует, а у женщин обнаруживается U-распределение, характеризующееся максимальной долей лиц с высоким и низким уровнем тревожности в группе 65–69 лет. Можно предположить, что дополнительным признаком, приводящим к такому распределению, может быть нарушение продолжительности сна у женщин. Женщины с высоким уровнем тревожности чаще имели сон более 10 ч или менее 5 ч по сравнению с женщинами с низким уровнем тревожности. У респондентов с высоким уровнем тревожности в 3 раза чаще встречались нарушения качества

сна. Нарушения продолжительности сна, его недостаток менее 5 ч в сутки или избыточный сон более 10 ч в сутки чаще отмечались при высоком уровне тревожности. У жен-

щин с высоким уровнем тревожности чаще, чем у мужчин, встречались нарушения как качества, так и продолжительности сна. В связи с этим важно отметить, что сочетание тревожности и нарушений сна в последнее время чаще рассматривают, как более важный предиктор стенокардии, чем конвекционные факторы риска ишемической болезни сердца или даже депрессия [22]. То же касается и прогностического значения нарушений сна для возникновения инфаркта миокарда, отмеченного нами ранее [23].

В нашем исследовании нарушения качества и продолжительности сна чаще имелись у женщин (24 и 62%), чем у мужчин (18 и 59%) [24]. Нарушения сна встречаются в России чаще, чем, например, в США, где были представлены результаты анализа нарушений сна у жителей 12 штатов: установлено, что среди взрослых респондентов 35,3% спали в среднем менее 7 ч в сутки. Продолжительность и качество сна у мужского населения в разных возрастных группах практически одинаковы. Это согласуется с результатами других авторов, оценивавших продолжительность сна [25].

В проведенных нами ранее исследованиях, в которых изучали стресс на рабочем месте и стресс в семье, показано, что у женщин чаще возникают стрессовые ситуации дома и на работе, меньше возможности отдохнуть и расслабиться дома после работы. Наличие этих факторов может приводить к более выраженным нарушениям качества и продол-

Таблица 10. *Нарушения продолжительности сна в зависимости от уровня тревожности у мужчин и женщин 45–69 лет, n (%)*

Нарушения продолжительности сна, ч	Уровень тревожности		
	низкий	средний	высокий
Мужчины			
Незначительные (≥ 10)	15 (2,12)	10 (1,19)	5 (2,25)
Умеренные (8–9)	261 (36,86)	346 (41,19)	79 (35,59)
Выраженные (6–7)	404 (57,06)	434 (51,67)	128 (57,66)
Экстремальные (≤ 5)	28 (3,95)	50 (5,95)	10 (4,50)
Всего	708 (100,00)	840 (100,00)	222 (100,00)
Тест χ^2 Краскала–Уоллиса = 0,748 число степеней свободы = 2; $p > 0,68$			
Женщины			
Незначительные (≥ 10)	15 (1,70)	17 (1,56)	8 (1,87)
Умеренные (8–9)	271 (30,69)	436 (40,00)	148 (34,58)
Выраженные (6–7)	557 (63,08)	569 (52,20)	245 (57,24)
Экстремальные (≤ 5)	40 (4,53)	68 (6,24)	27 (6,31)
Всего	883 (100,00)	1090 (100,00)	428 (100,00)
Тест χ^2 Краскала–Уоллиса = 10,618 число степеней свободы = 2; $p < 0,004$			

жительности сна у женщин по сравнению с мужчинами. Социальный стресс оказывает более сильное влияние на женщин, чем на мужчин. Стресс в семье и на работе способствует развитию инсульта [26].

Заключение. Таким образом, высокую частоту сердечно-сосудистых заболеваний в Сибири можно объяснить широким распространением психосоциальных факторов риска, среди которых важную роль играют высокий уровень тревожности, депрессии и нарушения сна. Информирование медицинской общественности и населения о важности этих психосоциальных факторов становится как никогда актуальным и будет способствовать улучшению здоровья населения.

ЛИТЕРАТУРА

- Rodda BE, Miller MC, Bruhn JG. The prediction of anxiety and depression among coronary patients using a Markov Process Analysis. *Behav Sci.* 1971 Sep;16(5):482–9.
- Thiel HG, Parker D, Bruce TA. Stress factors and the risk of myocardial infarction. *J Psychosom Res.* 1973 Jan;17(1):43–57.
- Watkins LL, Koch GG, Sherwood A, et al. Association of anxiety and depression with all-cause mortality in individuals with coronary heart disease. *J Am Heart Assoc.* 2013 Mar 19; 2(2):e000068. doi: 10.1161/JAHA.112.000068.
- Institute of Medicine. Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.
- Calem M, Bisla J, Begum A, et al. Increased prevalence of insomnia and changes in hypnotics use in England over 15 years: analysis of the 1993, 2000, and 2007 national psychiatric morbidity surveys. *Sleep.* 2012 Mar 1;35(3): 377–84. doi: 10.5665/sleep.1700.
- Kronholm E, Partonen T, Laatikainen T, et al. Trends in self-reported sleep duration and insomnia-related symptoms in Finland from 1972 to 2005: A Comparative Review And Re-Analysis Of Finnish Population Samples. *J Sleep Res.* 2008 Mar;17(1):54–62. doi: 10.1111/j.1365-2869.2008.00627.x.
- Morphy H, Dann KM, Lewis M, et al. Epidemiology of Insomnia: a Longitudinal Study in a UK Population. *Sleep.* 2007 Mar; 30(3):274–80.
- Hayano J, Carney RM, Watanabe E, et al. Interactive Associations of Depression and Sleep Apnea With Adverse Clinical Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Psychosom Med.* 2012 Oct;74(8):832–9. doi: 10.1097/PSY.0b013e31826d2c81. Epub 2012 Sep 28.
- UCL department of epidemiology and public health Central and Eastern Europe research group HAPIEE study. <http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee-cohort.htm>.
- Jenkins CD, Stanton BA, Niemeryk SJ, Rose RM. A scale for the estimation of sleep problems in clinical research. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(4):313–21.
- WHO MONICA psychosocial optional study. Suggested measurement instruments. Copenhagen: World Health Organization; 1988. 167 p.
- WHO MONICA Project prepared by Kuulasmaa K, et al. Baseline population survey data book. MONICA Memo 178 A. Helsinki; 1990. 97 p.
- Bühl A, Zöfel P. SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. 2005. 608 p.
- Epi Info 7 is public domain statistical software for epidemiology developed by Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in Atlanta, Georgia (USA). <http://www.cdc.gov/epiinfo/>
- Оганов РГ, Ольбинская ЛИ, Смуглевич АБ и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология. 2004;44(1):48–54. [Oganov RG, Ol'binskaya LI, Smulevich AB, et al. Depressions and Disorders of Depressive Spectrum in General Medical Practice. Results of the COMPAS program. *Kardiologiya.* 2004; 44(1):48–54. (In Russ.)].
- Bobak M, Pikhart H, Pajak A, et al. Depressive symptoms in urban population samples in Russia, Poland and the Czech Republic. *Br J Psychiatry.* 2006 Apr;188:359–65.
- Gromova HA, Gafarov VV, Gagulin IV. Depression and risk of cardiovascular diseases among males aged 25–64 (WHO MONICA – psychosocial). *Alaska Med.* 2007;49(2 Suppl): 255–8.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, et al. Manual for the State-Trait Anxiety

Inventory. Palo Alto: Consulting Psychologists Press; 1983.

19. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Гагулин ИВ, Кабанов ЮН. Личность и ее взаимодействие с социальной средой: непроторенная дорога. Акимов ЕВ, редактор. Новосибирск: Издательство СО РАН; 2008. 275 с.

[Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Kabanov YuN. *Lichnost' i ee vzaimodeistvie s sotsial'noi sredoi: neprotorennaya doroga* [Personality and its interaction with the social environment: the unbeaten road]. Akimov EV, editor. Novosibirsk: Izdatel'stvo SO RAN; 2008. 275 p.]

20. Гафаров ВВ, Пак ВА, Гагулин ИВ, Гафарова АВ. Психология здоровья населения в России. Новосибирск: Издательство СО РАН; 2002. 360 с. [Gafarov VV, Pak VA, Gagulin IV, Gafarova AV. *Psikhologiya zdorov'ya naseleniya v Rossii* [Psychology of health of the population in Russia]. Novosibirsk Izdatel'stvo SO RAN; 2002. 360 p.]

21. Гафаров ВВ, Пак ВА, Гагулин ИВ, Гафарова АВ. Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний

в течение двух десятилетий в период социально-экономического кризиса в России.

Новосибирск: Издательство СО РАН; 2000.

284 с. [Gafarov VV, Pak VA, Gagulin IV, Gafarova AV. *Epidemiologiya i profilaktika khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevanii v techenie dvukh desyatiletii v period sotsial'no-ekonomicheskogo krizisa v Rossii* [Epidemiology and prevention of chronic non-infectious diseases within two decades in the period of socio-economic crisis in Russia]. Novosibirsk: Izdatel'stvo SO RAN; 2000. 284 p.]

22. Nicholson A, Fuhrer R, Marmot M. Psychological distress as a predictor of CHD events in men: the effect of persistence and components of risk. *Psychosom Med*. 2005 Jul-Aug;67(4):522-30.

23. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Гагулин ИВ, Гафарова АВ. Нарушение сна и риск возникновения инфаркта миокарда. Клиническая медицина. 2006;84(4):28-30.

[Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV. Sleep disturbance and risk of myocardial infarction. *Klinicheskaya meditsina*.

2006;84(4):28-30. (In Russ.)].

24. Gafarov VV, Gagulin IV, Gromova EA, Gafarova AV. Sleep disorders in 45–69-year-old population in Russia/Siberia (Epidemiology study) *International Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2013;3(6):470-5.

25. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report. Unhealthy Sleep-Related Behaviors — 12 States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 Mar 4;60(8):233-8.

26. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Гафарова АВ, Гагулин ИВ. Роль стресса в возникновении инсульта: 14-летнее эпидемиологическое исследование по программе MONICA-психосоциальная. Мир науки, культуры, образования. 2013;(1):261-3. [Gafarov VV, Gromova EA, Gafarova AV, Gagulin IV. The role of stress in the occurrence of stroke: 14-year epidemiological study on the program MONICA-psycho-social. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya*. 2013;(1):261-3. (In Russ.)].

Поступила 20.04.2017

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.

Филимонова П.А.^{1,2}, Волкова Л.И.^{1,2}, Алашеев А.М.², Михайлов А.В.², Гричук Е.А.²

¹Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; ²ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия

¹620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ²620192, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185

Внутрибольничный инсульт у пациентов после кардиохирургических операций и инвазивных вмешательств на сердце

Большинство внутрибольничных инсультов возникает после кардиохирургических или сосудистых операций, при инвазивных лечебных и диагностических манипуляциях на сердце и сосудах. Частота инсультов после шунтирующих операций на сердце составляет около 2%, после операций на клапанах сердца — от 1 до 10%, после перкутанных операций на сердце — от 0,03 до 0,4%.

Цель исследования — анализ факторов риска, патогенетических и клинко-лабораторных особенностей острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) после кардиохирургических операций и инвазивных вмешательств на сердце.

Пациенты и методы. В исследование включены пациенты с внутрибольничным ОНМК, которые перенесли инвазивное вмешательство или открытую операцию на сердце с 2011 по 2015 г. на базе Свердловской областной клинической больницы № 1. В группу сравнения вошли 196 пациентов с внебольничным ОНМК.

Результаты. У 88 пациентов развилось ОНМК после хирургического или инвазивного вмешательства на сердце, это 44,9% всех зарегистрированных за указанный период внутрибольничных ОНМК. Частота ОНМК у пациентов после открытых операций на сердце составила 0,97% (63 наблюдения) и зависела от типа вмешательства. ОНМК после открытых операций на сердце у 1,4% пациентов зарегистрированы после сочетанных коррекций, у 1,98% — после двухклапанных, у 1% — после аорто- и маммарокоронарного шунтирования (в случае использования аппарата искусственного кровообращения) и у 0,25% — после шунтирующих операций на работающем сердце. Тяжесть инсульта и степень инвалидизации пациентов не отличались при инвазивных вмешательствах и открытых операциях на сердце.

Заключение. Пациенты, перенесшие кардиохирургические вмешательства и имеющие высокий риск внутрибольничных ОНМК, должны находиться под наблюдением, в том числе получать профилактическое лечение ОНМК в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: внутрибольничный инсульт; кардиохирургические вмешательства; инвазивные вмешательства на сердце; факторы риска инсульта.

Контакты: Полина Анатольевна Филимонова; polinafilimonova@list.ru

Для ссылки: Филимонова ПА, Волкова ЛИ, Алашеев АМ и др. Внутрибольничный инсульт у пациентов после кардиохирургических операций и инвазивных вмешательств на сердце. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):38–45.

In-hospital stroke in patients after cardiac surgery or invasive interventions

Filimonova P.A.^{1,2}, Volkova L.I.^{1,2}, Alashev A.M.², Mikhaylov A.V.², Grichuk E.A.²

¹Department of Nervous System Diseases, Neurosurgery, and Medical Genetics, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia;

²Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg, Russia

¹3, Repin St., Yekaterinburg 620028; ²185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620192

Most in-hospital strokes occur after cardiac or vascular surgeries, during invasive therapeutic and diagnostic procedures on the heart and blood vessels. The incidence of stroke after coronary artery bypass grafting is about 2%; that after valve surgery and percutaneous cardiac intervention is 1 to 10% and 0.03 to 0.4%, respectively.

Objective: to analyze the risk factors, pathogenetic, clinical, and laboratory characteristics of stroke after cardiac surgery and invasive interventions.

Patients and methods. The investigation enrolled in-hospital stroke patients who had undergone invasive cardiac or open-heart surgery in Sverdlovsk Regional Hospital One in 2011 to 2015. A comparison group consisted of 196 patients with community-acquired stroke.

Results. Stroke after cardiac surgical or endovascular interventions developed in 88 patients (44.9% of all the in-hospital stroke cases registered in the above period). The incidence of stroke after open-heart surgery was 0.97% (63 cases), depending on the type of surgery. Stroke following open-heart surgery was recorded after combined correction (1.4%), two-valve replacement surgery (1.98%), aortic and mammary coronary artery bypass grafting under extracorporeal circulation (1%), and beating heart bypass surgery (0.25%). The severity of stroke and the degree of disability did not differ in patients after invasive cardiac and open-heart surgeries.

Conclusion. Patients who have undergone cardiac surgery and are at high risk for in-hospital stroke should be followed up and should receive preventive treatment for stroke in the early postoperative period.

Keywords: in-hospital stroke; cardiac surgery; invasive cardiac surgery, risk factors for stroke.

Contact: Polina Anatolyena Filimonova; polinafilimonova@list.ru

For reference: Filimonova PA, Volkova LI, Alashev AM. et al. In-hospital stroke in patients after cardiac surgery or invasive interventions. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(4):38–45.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-38-45>

Большинство внутрибольничных инсультов возникает после кардиохирургических или сосудистых операций, инвазивных лечебных и диагностических манипуляций на сердце и сосудах [1]. Частота инсульта после шунтирующих операций на сердце составляет около 2%, при использовании искусственного кровообращения она достигает 2,5% [2–5], почти у четверти пациентов инсульт приводит к летальному исходу [6]. Распространенность острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) варьирует от 0,03 до 0,4% при перкутанных операциях на сердце [6–9]. После операций на клапанах сердца внутрибольничный инсульт развивается в 1–10% случаев [7–11], по данным отечественных авторов, этот показатель составляет 3,0–8,1% [2–5].

Цель исследования — анализ факторов риска, патогенетических и клинико-лабораторных особенностей ОНМК после кардиохирургических операций и инвазивных вмешательств на сердце.

Пациенты и методы. В основу изучения внутрибольничных ОНМК положено 5-летнее наблюдение (с 1 января 2011 г. по 1 января 2016 г.) на клинической базе кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики Уральского государственного медицинского университета — в отделениях Свердловской областной клинической больницы № 1. Исследование проведено путем одномоментного кросс-секционного ретроспективного анализа медицинской документации (истории болезни, выписки, журнал госпитализации и консультаций пациентов), а также данных объективных клинических и лабораторно-инструментальных диагностических исследований.

В основную группу было отобрано 88 пациентов с внутрибольничными ОНМК, перенесших инвазивное вмешательство или открытые операции на сердце. Большинство (67/76,1%) пациентов проходили лечение, осложнившееся ОНМК, в кардиохирургических отделениях, 9 (10,2%) — в отделении хирургического лечения нарушений ритма сердца и электростимуляции, 8 (9,1%) — в кардиологических отделениях, где им было выполнено инвазивное вмешательство на сердце, и 4 (4,5%) — в отделении сосудистой хирургии.

В группу сравнения включено 196 пациентов с внебольничными ОНМК, проходивших лечение в неврологическом отделении для лечения больных с ОНМК за аналогичный период и отобранных путем случайной выборки.

Оценивали демографические, клинико-лабораторные данные (бассейн инсульта, неврологический статус, потребность в проведении искусственной вентиляции легких, уровень лейкоцитов, наличие гипертермии и послеоперационной анемии), летальность, тип хирургического вмешательства, время развития ОНМК после операции, а также проведение тромболитической терапии.

В группах пациентов были изучены факторы риска, которые могли привести к развитию ОНМК. Оценены факторы риска атеротромботического и лакунарного инсульта; кардиоэмболические, другие возможные факторы риска ишемического инсульта (ИИ) и транзиторной ишемической атаки (ТИА) гемодинамического характера. Использовали патогенетическую классификацию ИИ TOAST. Тяжесть состояния пациентов в острый период заболевания оценивали с помощью шкалы тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Для определения степени инвалидизации, функциональной независимости больных применяли модифицированную шкалу Рэнкина и индекс мобильности Ривермид.

Дополнительно изучали интраоперационные факторы риска развития ОНМК у пациентов, у которых ОНМК возникли в первые 2 сут после открытой операции на сердце, а также особенности данных вмешательств: применение аппарата искусственного кровообращения (АИК), продолжительность операции, интраоперационную нестабильную гемодинамику. Также анализировали структуру, тип, тяжесть инсульта и уровень летальности в группах пациентов с открытыми и инвазивными вмешательствами на сердце.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Gretl 1.9.92 (свободно распространяемое программное обеспечение от независимого сообщества программистов), MS Excel 2007 (Microsoft, США).

Для оценки нормальности распределения количественных признаков применяли визуальную оценку частотного распределения (по гистограмме и графику нормальности) с последующим использованием критериев Шапиро—Уилка и Д’Агостино. Нормального распределения признаков не наблюдалось, поэтому использовали методы непараметрической статистики. Количественные признаки приведены в виде медианы и границ межквартильного интервала. Бинарные качественные данные представлены в виде доли в процентах и границ 95% доверительного интервала для доли. Количественные признаки сравнивали с помощью критерия Манна—Уитни, качественные признаки — с помощью точного критерия Фишера. Для всех сравнений использованы двусторонние варианты тестов. Ошибку первого рода устанавливали равной 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода.

Результаты и обсуждение. У 88 пациентов развились ОНМК после операции или инвазивного вмешательства на сердце, что составило 44,9% всех внутрибольничных ОНМК.

Частота ОНМК у пациентов после открытых операций на сердце равнялась 0,97% (63 случая из 6497 операций), после инвазивного вмешательства (коронароангио-

графия, в большинстве случаев в сочетании с ангиопластикой и стентированием коронарных артерий) — 0,12% (16 случаев из 13 301 инвазивных вмешательств), что сопоставимо с общемировыми данными [8–11].

В основной группе и группе сравнения преобладали пациенты мужского пола — 56 (63,6%) и 113 (64,2%) соответственно. Возраст пациентов основной группы составил 61 (57; 67) год, группы сравнения — 62 (56; 72) года.

В обеих группах в структуре ОНМК превалировал ИИ, в основной группе он возник у 81 (92 %) пациента, в группе сравнения ИИ наблюдался реже — у 160 (81,6 %) пациентов ($p=0,031$), что связано с более высокой частотой геморрагического инсульта в структуре внебольничных инсультов.

Распространенность ТИА была сравнимой в двух группах: у 6 (6,8%) пациентов основной группы и у 16 (8,2%) группы сравнения ($p=0,813$). В основной группе ТИА у 3 (12%) больных развилась после инвазивных вмешательств, еще у 3 (4,8%) — после открытых операций на сердце.

Геморрагический инсульт в основной группе зарегистрирован у 1 пациента на фоне тромболитической терапии стрептокиназой после коронароангиографии.

Выявлено преобладание гемодинамических факторов риска ИИ и ТИА (82,8%), на втором месте были факторы риска атеротромботического и лакунарного инсульта (81,6%), преимущественно за счет артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии, на третьем — кардиоэмболические факторы риска (56,3%; табл. 1).

У большинства пациентов обеих групп наблюдалась АГ (81,6 и 88,1%), в основном III стадии (56,5 и 59,6%). Более чем у трети пациентов основной группы, что достоверно чаще, чем в группе сравнения ($p<0,001$), выявлялся инфаркт миокарда в анамнезе или возник острый инфаркт миокарда (36,7%).

Важно отметить, что на фоне традиционно распространенных факторов риска атеротромботического инсульта пациенты с внутрибольничным инсультом, связанным с кардиохирургическими вмешательствами, имели высокую частоту хронической сердечной недостаточности (82,8%), которая достоверно чаще наблюдалась в основной группе ($p<0,001$), при этом преобладал II и III ФК по NYHA (70,1%). Снижение фракции выброса на момент инсульта выявлено более чем у четверти пациентов (28,7%), также достоверно чаще в основной группе ($p<0,001$).

Кардиохирургических пациентов отличала высокая распространенность кардиоэмболических факторов риска: почти половина больных имели нарушения ритма сердца (46,0%), 42,5% — клапанные пороки сердца. Указанные фа-

Таблица 1. Факторы риска развития внутрибольничных ИИ и ТИА у пациентов основной группы и группы сравнения

Фактор риска	Основная группа (n=87) n (%)	Группа сравнения (n=176) n (%)	p
Факторы риска атеротромботического и лакунарного инсульта	71 (81,6)	172 (97,7)	<0,001
— АГ (стадия по ВОЗ):	71 (81,6)	155 (88,1)	0,187
I	6 (6,9)	11 (6,25)	0,797
II	16 (18,4)	40 (22,7)	0,522
III	49 (56,3)	105 (59,6)	0,690
— дислипидемия	58 (66,7)	131 (74,4)	0,193
— коронарная болезнь сердца	44 (50,6)	30 (17)	<0,001
— инфаркт миокарда в анамнезе	27 (31,0)	13 (7,4)	<0,001
— острый инфаркт миокарда	5 (5,7)	1 (0,6)	0,016
Кардиоэмболические факторы риска	49 (56,3)	81 (46,0)	0,303
— фибрилляция предсердий	34 (39,1)	47 (26,7)	0,047
— другие нарушения ритма сердца, в том числе:	6 (6,9)	4 (2,3)	0,086
трепетание предсердий	1 (1,1)	2 (1,1)	1,0
синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта	1 (1,1)	1 (0,6)	0,553
синдром слабости синусового узла	2 (2,3)	1 (0,6)	0,255
синдром Фредерика	2 (2,3)	0 —	0,109
всего нарушений ритма сердца	40 (46,0)	51 (29,0)	0,009
— пороки клапанов сердца	37 (42,5)	37 (21,0)	<0,001
— аневризма левого желудочка (тромбированная)	3 (3,4)	1 (0,6)	0,107
— инфекционный эндокардит	2 (2,3)	1 (0,6)	0,255
Гемодинамические факторы риска инсульта	72 (82,8)	84 (47,7)	<0,001
— хроническая сердечная недостаточность, в том числе ФК (по NYHA):	72 (82,8)	79 (44,9)	<0,001
I	7 (8,0)	4 (2,3)	0,045
II	31 (35,6)	71 (40,3)	0,502
III	30 (34,5)	4 (2,3)	<0,001
IV	4 (4,6)	0 —	0,011
— снижение фракции выброса (по данным Эхо-КГ)	25 (28,7)	15 (8,5)	<0,001

Примечание. Эхо-КГ — эхокардиография; ФК — функциональный класс; NYHA — классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association).

кторы определили ведущий кардиоэмболический генез инсульта в структуре патогенетических подтипов по TOAST у 56 (69,1 %) пациентов основной группы (табл. 2). Достоверно чаще в этой группе встречались фибрилляция предсердий ($p=0,047$) и пороки клапанов сердца ($p<0,001$).

В патогенетической структуре ИИ в основной группе достоверно чаще ($p<0,01$) наблюдался кардиоэмболический инсульт, несколько реже — атеротромботический инсульт (14,8%; см. табл. 2), что обусловлено комбинацией кардиохирургической патологии и распространенного атеросклеротического процесса. Лакунарный инсульт достоверно чаще встречался у пациентов с внебольничным инсультом ($p<0,01$), что обусловлено большим распространением факторов риска лакунарного инсульта у пациентов данной группы, а также лучшим контролем за гемодинамикой и гликемией в стационаре. Криптогенный инсульт достоверно чаще регистрировался у пациентов основной группы ($p=0,003$). Другие известные причины инсульта наблюдались в 9 (11,1%) случаях в основной группе, в 8 из которых имелись конкурирующие причины инсульта, а в 1 (1,2%) — гемодинамический инсульт. Отмечен высокий процент пациентов (9,9%; $p<0,001$), у которых выявлено несколько конкурирующих причин развития ИИ: кардиальные источники эмболии, нарушение гемоди-

Таблица 2. Патогенетические подтипы ИИ (по TOAST*) у пациентов основной группы и группы сравнения

Тип инсульта	Основная группа (n=81) n (%)	Группа сравнения (n=160) n (%)	p
Кардиоэмболический	56 (69,1)	59 (36,9)	<0,001
Атеротромботический	12 (14,8)	41 (25,6)	0,070
Лакунарный	3 (3,7)	38 (23,7)	<0,001
Другие известные причины	9 (11,1)	3 (1,9)	0,003
Криптогенный	1 (1,2)	19 (11,9)	0,003

*Без учета факта хирургического вмешательства.

Таблица 3. Бассейн развития ИИ у пациентов основной группы и группы сравнения

Бассейн инсульта	Основная группа (n=81) n (%)	Группа сравнения (n=160) n (%)	p
Каротидный бассейн, в том числе:	50 (61,7)	120 (75)	0,037
бассейн левой ВСА	27 (33,3)	57 (35,6)	0,776
бассейн правой ВСА	23 (28,4)	63 (39,4)	0,117
Вертебробазилярный бассейн	13 (16,0)	30 (18,8)	0,722
Несколько бассейнов	18 (22,2)	10 (6,3)	<0,001

Примечание. ВСА – внутренняя сонная артерия.

Таблица 4. Инвазивные вмешательства на сердце, осложнившиеся ОНМК

Вмешательство	Количество пациентов, n (%)
Радиочастотная абляция аритмогенных зон	3 (12)
Коронароангиография	9 (36)
Баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий	4 (16)
Имплантация ЭКС	6 (24)
Коронароангиография. Аортоартериография брахиоцефальных сосудов	3 (12)
Всего	25 (100)

Примечание. ЭКС – электрокардиостимулятор.

намики (в том числе интраоперационно), гемодинамически значимые стенозы крупных церебральных артерий. В группе сравнения пациентов с конкурирующими причинами развития ИИ не зафиксировано.

При анализе патогенетической структуры ИИ по TOAST в подгруппах пациентов после открытых операций на сердце и инвазивных вмешательств достоверных различий по патогенетическим подтипам не получено ($p>0,05$).

При оценке бассейна, в котором произошли ОНМК, выявлено, что у большинства пациентов ОНМК возникли в бассейне левой или правой внутренней сонной артерии

(61,7%; табл. 3), без достоверной разницы в группах. Почти у четверти (22,2%) пациентов ИИ развился в нескольких бассейнах, что косвенно свидетельствует о кардиоэмболическом либо гемодинамическом варианте инсульта, а также демонстрирует исходно высокую степень тяжести инсульта в основной группе. Достоверной разницы в группах инвазивного вмешательства на сердце и открытых операций не выявлено ($p>0,05$).

На момент диагностики инсульта в основной группе у 60 (74,1%) пациентов зафиксировано ясное сознание, у 19 (23,5%) – оглушение, у 3 (3,7%) – нарушение сознания вплоть до сопора. В 2 раза чаще нарушение сознания развивалось у пациентов с ИИ после открытых операций на сердце (у 19/31,7%) по сравнению с инвазивными вмешательствами (у 3/14,3%), однако достоверных различий в группах не получено ($p=0,160$). Таким образом, нарушение уровня сознания значительно чаще встречалось в основной группе (26,9%), чем в группе сравнения (3,8%; $p<0,001$), что находит подтверждение в других исследованиях [12]. При анализе клинических проявлений ОНМК преобладали пирамидная недостаточность (79,0%) и речевые нарушения (суммарно 75,3%), связанные с повреждением как высших корковых центров речи и развитием афазии (в 35,8%), так и черепных нервов, иннервирующих артикуляционный аппарат, или структур мозжечка с дизартрией (39,9%). Чувствительные расстройства центрального характера наблюдались у 39,5% пациентов, почти у четверти больных (22,2%) имелись глазовигательные нарушения.

Тяжесть инсульта, степень инвалидизации по шкалам NIHSS, Ривермид и Рэнкина в группе пациентов с открытыми операциями на сердце и малоинвазивными вмешательствами

была сравнима и не зависела от типа вмешательства ($p>0,05$). Более четверти пациентов (23/28,4%) основной группы в острый период ИИ потребовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) для коррекции жизненно важных функций, что свидетельствует о высокой степени тяжести внутрибольничного инсульта, ассоциированного с кардиохирургическими вмешательствами, и значительно превышает показатели в группе пациентов с внебольничным инсультом (15/9,4%; $p=0,0001$).

Летальность была сравнима в группах пациентов после открытых операций на сердце и инвазивных вмешательств ($p>0,05$). Летальный исход наблюдался у 7 (11,1%)

пациентов в группе с открытыми операциями на сердце и у 2 (8%) в группе с инвазивными вмешательствами. Летальные исходы в группе пациентов с открытыми операциями на сердце отмечены в случаях наиболее технически сложных и сочетанных вмешательств: протезирование аортального клапана + протезирование аорты, протезирование митрального клапана + коронарное шунтирование, а также протезирование митрального клапана + аннулопластика трикуспидального клапана. В группе пациентов с внебольничным инсультом летальность составила 3,1% (6 случаев), что достоверно ниже, чем в основной группе ($p=0,020$).

Анализ хирургических вмешательств показал, что наиболее часто среди всех инвазивных вмешательств на сердце, осложнившихся ОНМК, проводилась коронарная ангиография (36%), на втором месте была имплантация электрокардиостимулятора (24%; табл. 4).

Наиболее часто ОНМК развивались после сочетанных (1,4%) и двухклапанных (1,98%) открытых операций на сердце (табл. 5). Двухклапанные операции были представлены преимущественно протезированием митрального клапана с аннулопластикой трикуспидального клапана (13/92,9%); в 1 (7,1%) случае ОНМК в этой группе наблюдалось после одномоментной коррекции патологии аортального и митрального клапанов.

После одноклапанной коррекции ОНМК зарегистрированы в 1,2% случаев. Эта операция проводилась преимущественно на митральном клапане (9/69,2%), в 4 случаях ОНМК наблюдались после протезирования митрального клапана. Аорто- и маммарокоронарное шунтирование предшествовало развитию ОНМК при использовании АИК в 1% случаев, после шунтирующих операций на работающем сердце ОНМК встречались в 4 раза реже (0,25%), что указывает на безопасность операций на работающем сердце с точки зрения церебральных осложнений.

У 9 (14,3%) пациентов, которым выполнены открытые операции, в послеоперационном периоде зафиксированы ранее не выявленные нарушения ритма сердца, которые могли служить причиной развития ОНМК. В 9 (14,3%) случаях также зарегистрирована нестабильная гемодинамика в виде АГ в послеоперационном периоде перед развитием ОНМК, что явилось фактором риска возникновения инсульта и позволяет сделать вывод о необходимости тщательного гемодинамического мониторинга в послеоперационном периоде.

Максимальное количество случаев ОНМК приходилось на первые

Таблица 5. Частота ОНМК после различных типов открытых операций на сердце

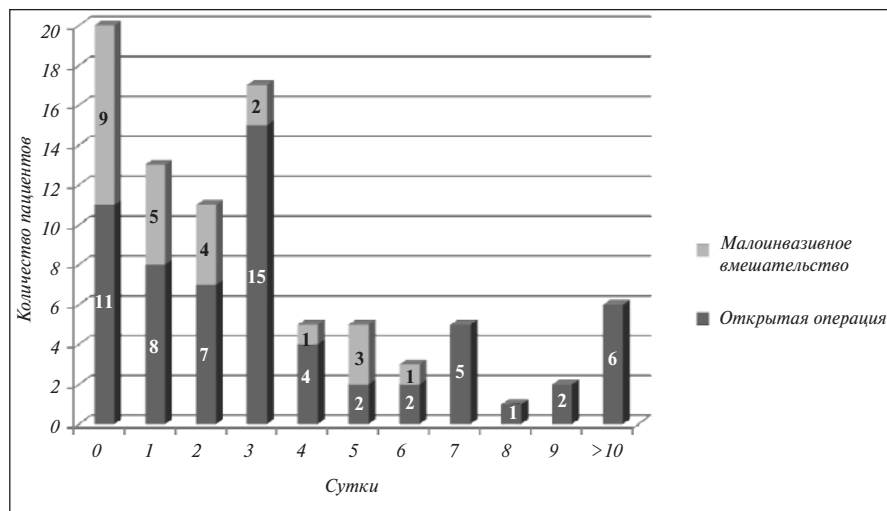
Операция	Количество пациентов, n (%)	Частота ОНМК, %
Изолированная клапанная, в том числе:	27 (42,8)	1,4
одноклапанная	13 (20,6)	1,2
двухклапанная	14 (22,2)	1,98
Сочетанная (клапанная коррекция + АКШ)	4 (6,3)	1,4
Шунтирующая, в том числе:	28 (44,4)	0,66
с использованием ИК	23 (36,5)	1,0
на работающем сердце	5 (7,9)	0,25
Протезирование аортального клапана, восходящего отдела аорты и дуги	3 (4,8)	—
Каротидная эндартерэктомия + АМКШ	1 (1,6)	—
Всего	63 (100)	

Примечание. АКШ — аортокоронарное шунтирование; АМКШ — аорто- и маммарокоронарное шунтирование; ИК — искусственное кровообращение.

3 сут после операции. Так, в 1-е сутки после операции ОНМК возникли у 20 (22,7%) пациентов, а в первые 3 сут — уже у 65 (73,9%; см. рисунок).

Послеоперационная анемия отмечена у 38 (60,3%) пациентов, перенесших открытые операции на сердце, что могло создавать дополнительные условия для развития инсульта в послеоперационном периоде. При этом у 27 (71,1%) пациентов наблюдалась анемия I степени, у 10 (26,3%) — II степени, у 1 (2,6%) — тяжелая анемия.

Проводился анализ наличия у пациентов гипертермии и лейкоцитоза на момент диагностики ИИ и ТИА. Так, гипертермия зафиксирована более чем у четверти пациентов (18/28,6%) в группе открытых операций и у 2 (8%) в группе инвазивных вмешательств. При этом у 9 (50%) пациентов, которым выполнены открытые операции, в 1-е сутки инсульта температура достигала фебрильных цифр. В ранние сроки после операции у 4 (6,9%) пациентов возникли инфекционные осложнения. Лейкоцитоз выявлен почти в по-



Время развития ОНМК после операции

Таблица 6. *Типы открытых операций на сердце, после которых в первые 2 сут развились ОНМК*

Операция	Количество пациентов, n (%)	Доля от общего количества пациентов, n (%)
Изолированная клапанная, в том числе:	8 (30,7)	29,6
одноклапанная	5 (19,2)	38,5
двуклапанная	3 (11,5)	21,4
Сочетанная (клапанная коррекция + АКШ)	1 (3,8)	25
Шунтирующая, в том числе:	14 (53,9)	50
с использованием ИК	12 (46,2)	52,2
на работающем сердце	2 (7,7)	40
Протезирование аортального клапана, восходящего отдела аорты и дуги	2 (7,7)	66,6
Каротидная эндартерэктомия + АМКШ	1 (3,8)	100
Всего	26 (100)	—

Примечание. ИК — искусственное кровообращение.

ловине (30/47,6%) случаев после открытых хирургических вмешательств. Средний показатель лейкоцитов составил $11,0 \pm 4,5 \cdot 10^9/\text{л}$. У остальных пациентов гипертермия и лейкоцитоз расценены как реакция на послеоперационную рану, так как инфекционных осложнений не было.

У 26 пациентов, у которых симптомы ОНМК выявлены в первые 2 сут после открытого вмешательства, инсульты потенциально могли быть связаны с операцией. У этих пациентов проведен дополнительный анализ интраоперационных факторов риска: в 8 (29,6%) случаях инсульта предшествовали клапанные операции и в 1 (25%) — сочетанная операция (вмешательство на клапанах + шунтирование; табл. 6). Шунтирующие операции на сердце (преимущественно с использованием АИК) проведены 14 пациентам с ОНМК (50% пациентов, которым выполнены шунтирующие вмешательства). Таким образом, можно предположить, что после клапанных операций причиной инсульта могли быть ранние послеоперационные осложнения (нарушения ритма сердца, гемодинамики и коагулопатия). А раннее развитие ОНМК после шунтирующих операций могло быть связано с их техническими особенностями, о чем свидетельствует снижение частоты церебральных осложнений у пациентов при операциях на работающем сердце. Средняя длительность операции составляла $171,0 \pm 55,7$ мин, искусственного кровообращения — $91,8 \pm 45,1$ мин. У 23 (88,5%) пациентов интраоперационно применялось искусственное кровообращение, более чем у половины пациентов (14/53,8%) зафиксирована нестабильная гемодинамика со снижением систолического артериального давления (САД) <90 мм рт. ст.

Методика операции на работающем сердце без АИК («don't touch aorta») использована у 1 пациента. Перевязка ушка левого предсердия как один из возможных путей предотвращения развития ОНМК была проведена еще у 1 пациента.

Все 25 пациентов из группы инвазивных вмешательств и большинство (46/73%) больных из группы открытых операций с развившимися ОНМК были переведены в специализированное неврологическое отделение для лечения

больных с ОНМК. 17 (27,0%) пациентов получали дальнейшее лечение в условиях кардиохирургического отделения.

Тромболитическая терапия в группе пациентов с открытыми вмешательствами не проводилась из-за противопоказаний. В группе с инвазивными вмешательствами и ИИ тромболитическую терапию получили 2 (8,3 %) пациента.

Обсуждение. Внутрибольничные ОНМК наиболее часто развиваются у пациентов кардиохирургического и кардиологического профиля. По данным J.H. Park и соавт. [12], это происходит в 45% наблюдений, что соответствует полученным нами данным.

Наиболее часто ОНМК отмечались после двуклапанных и сочетанных операций на сердце, что подтверждается данными других авторов. Так,

M. Selim [1] указывает, что риск инсульта после изолированной клапанной коррекции достигает 8,8%, после двуклапанной — 9,7%, после шунтирующих операций на сердце — 3,8%. При аорто- и маммарокоронарном шунтировании, вероятно, более безопасными с точки зрения церебральных осложнений являются операции на работающем сердце.

Критичными в отношении развития ОНМК после операций на сердце были первые 3 сут, когда наблюдалось наибольшее количество инсультов (73,9%), что требует повышенного внимания медицинского персонала и тщательного контроля за состоянием гемодинамики и системы свертывания крови. Нестабильная гемодинамика во время открытых операций на сердце (САД <90 мм рт. ст.), развитие аритмий в раннем послеоперационном периоде могут служить дополнительными факторами риска возникновения инсульта и требуют дальнейшего изучения, что находит отражение в мировой литературе [13–15].

У пациентов кардиохирургического и кардиологического профиля более часто встречались конкурирующие причины развития инсульта по сравнению с пациентами внебольничной группы ($p < 0,001$), а также ОНМК в нескольких бассейнах ($p < 0,001$), что может свидетельствовать о преобладании кардиоэмболических и гемодинамических вариантов инсульта и его более тяжелом течении. Так, M. Selim [1] сообщает о высокой встречаемости (67%) эмболических вариантов ИИ у пациентов в послеоперационном периоде. Нами также выявлено преобладание кардиоэмболического варианта ИИ у пациентов кардиохирургического и кардиологического профиля.

О тяжести состояния пациентов свидетельствуют и более частое нарушение уровня сознания ($p < 0,001$), необходимость использования аппарата для ИВЛ ($p = 0,0001$), более высокая летальность ($p = 0,020$). На большую тяжесть больных кардиохирургического и кардиологического профиля указывают и другие авторы [16]. Ранее проведенные исследования подтвердили, что инсульт после острого инфаркта миокарда и шунтирующих операций на сердце встречается чаще и значительно увеличивает смертность в стационаре [17, 18]. При этом тяжесть инсульта не зависела от типа хи-

рургической операции на сердце: пациенты после открытого вмешательства и эндоваскулярных операций на сердце имели одинаковую тяжесть инсульта и степень инвалидизации ($p > 0,05$).

По данным нашего исследования, пациенты с пороками клапанов сердца, хронической сердечной недостаточностью и снижением фракции выброса, коронарной болезнью сердца и инфарктом миокарда в анамнезе имеют более высокий риск развития ОНМК после кардиохирургических операций. Установлено, что независимыми факторами риска, помимо снижения фракции выброса и инфаркта миокарда в анамнезе, являются впервые выявленная фибрилляция предсердий и АГ, сахарный диабет и нарушение функции почек [13–15]. Пациенты с указанными факторами риска характеризуются более высокой вероятностью развития внутрибольничных ОНМК, и, по-видимому, у них должна проводиться профилактика факторов риска. Возможно, проведение тщательного мониторингирования коагулограммы и гемодинамики в послеоперационном периоде позволит уменьшить риск развития ОНМК.

Гипертермия могла явиться дополнительным фактором риска, элементом патогенетической цепи с развитием дегидратации и гиперкоагуляции крови, для формирования ИИ или ТИА у пациентов в послеоперационном периоде. В ряде сообщений воспаление и дегидратация расцениваются как независимые факторы развития внутрибольничного инсульта [13–15], что свидетельствует о необходимости их своевременного выявления и коррекции с целью профилактики развития ОНМК.

Лечение пациентов с внебольничными ОНМК в специализированных неврологических отделениях хорошо зарекомендовало себя и ассоциировано с лучшим исходом и выживаемостью и, вероятно, должно рассматриваться и у пациентов с внутрибольничными ОНМК [19]. При этом специализированный уход не ограничивается реперфузионной терапией, а включает в себя диагностику, раннее начало

вторичной профилактики, физиотерапии, оценку дисфагии, логопедическое лечение, определение характера и планирование реабилитации, а также консультирование членов семьи [20].

Ранее сообщалось о безопасности и эффективности тромболитической терапии у пациентов после эндоваскулярных вмешательств на сердце [21]. Таким образом, ее следует рассматривать как возможный вариант лечения пациентов данной группы в случае подтверждения безопасности в крупных исследованиях. С учетом противопоказаний к системному тромболизису в остальных случаях пациенты могут расцениваться как потенциальные кандидаты для проведения механической тромбэктомии при своевременной диагностике и отсутствии других противопоказаний.

Подготовка медицинского персонала имеет основополагающее значение для своевременного распознавания симптомов инсульта, особенно у пациентов с высоким уровнем риска. В то же время общих сведений о симптомах инсульта обычно достаточно, часто не хватает специальных знаний [22].

Заключение. Внутрибольничные ОНМК наиболее часто возникают у пациентов кардиологического и кардиохирургического профиля. Необходимо выявлять кардиохирургических пациентов с высоким риском внутрибольничных ОНМК и тщательно контролировать их состояние, эти пациенты должны получать профилактическое лечение ОНМК в раннем послеоперационном периоде.

Важное значение имеют также обучение персонала распознаванию симптомов инсульта и создание алгоритма действий, единой системы максимально быстрого оповещения и своевременного проведения комплекса лечебных мероприятий в случае развития ОНМК в кардиохирургическом стационаре. В случае своевременного выявления симптомов ОНМК вариантом лечения пациентов после открытых операций и инвазивных вмешательств на сердце может быть механическая тромбэктомия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med*. 2007 Feb 15;356(7):706–13. doi: 10.1056/NEJMra062668
2. Андреев ВВ, Цыган НВ, Пелешок АС и др. Структура послеоперационной мозговой дисфункции при операциях протезирования и пластики клапанов сердца. Материалы 3-го Азиатско-тихоокеанского конгресса по военной медицине. 2016. С. 99–100. [Andreev VV, Tsygan NV, Peleshok AS, et al. *Struktura posleoperatsionnoi mozgovoï disfunktsii pri operatsiyakh protezirovaniya i plastiki klapanov serdtsa. Materialy 3-go Aziatsko-tikhookeanskogo kongressa po voennoi meditsine* [The structure of postoperative cerebral dysfunction in the operations of prosthetics and repair heart valves. Materials of the 3rd Asia-Pacific Congress on military medicine]. 2016. P. 99–100.]
3. Звягин РЮ. Обеспечение периоперационного периода у пациентов с коррекцией приобретенных клапанных пороков. Кемерово: Б.и.; 2012. С. 43–8. [Zvyagin RYu. *Obespechenie perioperatsionnogo perioda u patientsov s korrektsiei priobretennykh klapannykh porokov* [Providing perioperative period in patients with acquired valvular defects]. Kemerovo: B.i.; 2012. P. 43–8.]
4. Тунгусов ЛС, Молочков АВ, Чернов ИИ и др. Периоперационные инсульты у пожилых пациентов после коронарного шунтирования. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2016;4(4):22–6. [Tungusov LS, Molochkov AV, Chernov II, et al. Perioperative strokes in elderly patients after coronary artery bypass grafting. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya*. 2016;4(4):22–6. (In Russ.).]
5. Алякян Г, Бузиашвили ЮИ, Голухова ЕЗ и др. Большие кардиальные осложнения при чрескожных коронарных вмешательствах — предикторы, причины развития, методы профилактики и алгоритмы лечебных мероприятий. Креативная кардиология. 2011;(1):28–40. [Alekyan G, Buziashvili YuI, Golukhova EZ, et al. Large cardiac complications in percutaneous coronary interventions — predictors, causes, development, prevention methods and algorithms for therapeutic interventions. *Kreativnaya kardiologiya*. 2011;(1):28–40. (In Russ.).]
6. Naylor A, Mehta Z, Rothwell P, et al Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 Sep;42 Suppl 1: S73–83. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.06.020.
7. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1696–704. doi: 10.1056/NEJMoa1202277. Epub 2012 Mar 26.
8. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364(23):2187–98. doi: 10.1056/NEJMoa1103510. Epub 2011 Jun 5.
9. Hamon M, Baron JC, Viader F, et al. Periprocedural Stroke and Cardiac Catheterization. *Circulation*. 2008 Aug 5;118(6):678–83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784504.
10. Akkerhuis KM, Deckers JW, Lincof AM, et al. Risk of stroke associated with abciximab among patients undergoing percutaneous coro-

- nary intervention. *JAMA*. 2001 Jul 4;286(1):78-82.
11. Wong SC, Minutello R, Hong MK. Neurological complications following percutaneous coronary interventions: a report from the 2000–2001 New York State Angioplasty Registry. *Am J Cardiol*. 2005 Nov 1;96(9):1248-50. Epub 2005 Sep 6. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.06.065.
 12. Park JH, Cho HJ, Kim DW, et al. Comparison of the characteristics for in-hospital and out-of-hospital ischaemic strokes. *Eur J Neurol*. 2009 May;16(5):582-8.
 13. Nadav L, Gur AY, Korczyn AD, et al. Stroke in hospitalized patients are there special risk factors. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(2):127-31.
 14. Dukkupati S, O'Neill WW, Harjai KJ, et al. Characteristics of cerebrovascular accidents after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 7;43(7):1161-7. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.033
 15. Hachet O, Guenancia C, Stamboul K, et al. Frequency and predictors of stroke after acute myocardial infarction: specific aspects of in hospital and postdischarge events. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3514-20. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006707. Epub 2014 Nov 4.
 16. Bhalla A, Smeeton N, Rudd AG, et al. A comparison of characteristics and resource use between in-hospital and admitted patients with stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010 Sep-Oct;19(5):357-63. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.07.005. Epub 2010 Jun 12.
 17. Hornero F, Martin E, Rodriguez R, et al. A multicentre Spanish study for multivariate prediction of perioperative in-hospital cerebrovascular accident after coronary bypass surgery the PACK2 score. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 Aug;17(2):353-8; discussion 358. doi: 10.1093/icvts/ivt102. Epub 2013 Apr 28.
 18. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM, et al. Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. *Stroke*. 2006 Feb;37(2):562-71. Epub 2005 Dec 22. doi: 10.1161/01.STR.0000199032.78782.6c
 19. Stroke Unit Trialists' Collaboration Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17; (4):CD000197. doi: 10.1002/14651858.CD000197.pub2
 20. Lawrence M, Pringle J, Kerr S, et al. Multimodal secondary prevention behavioral interventions for TIA and stroke: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Mar 20;10(3):e0120902. doi: 10.1371/journal.pone.0120902. eCollection 2015.
 21. Khatri P, Taylor RA, Palumbo V. The safety and efficacy of thrombolysis for strokes after cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Mar 4;51(9):906-11. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.068.
 22. Mellon L, Hasan H, Lee S, et al. Knowledge of Thrombolytic Therapy Amongst Hospital Staff: Preliminary Results and Treatment Implications. *Stroke*. 2015 Dec;46(12):3551-3. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010327. Epub 2015 Oct 15.

Поступила 10.08.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.², Федотова Л.Э.¹¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия», Иваново, Россия;²ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия¹153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; ²119333, Москва, ул. Вавилова, 40

Геронтоинформационный анализ свойств молекулы мексидола

Цель исследования — комплексная оценка посредством фармакоинформационного профилирования всех возможных эффектов молекул мексидола, холина альфосцерата, пирацетама, глицина, семакса в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической классификацией.

Материал и методы. Хемореактомный, фармакоинформационный и геронтоинформационный анализы свойств молекул основаны на хемореактомной методологии. Для хемореактомного анализа использована информация из баз данных PubChem, HMDB и String; для фармакоинформационного анализа — информация из международной классификации АТХ и объединенная выборка данных из баз TTD (Therapeutic target database), SuperTarget, MATADOR (Manually Annotated Targets and Drugs Online Resource) и PDTT (Potential Drug Target Database); для геронтоинформационного анализа — данные о геропротективном действии отдельных веществ из базы PubChem и данные литературы о геропротекции из базы PubMed, собранные посредством системы искусственного интеллекта.

Результаты и обсуждение. Мексидол характеризуется максимальным набором положительных эффектов (препарат для лечения заболеваний ЦНС, сердечно-сосудистой патологии, метаболических нарушений, имеющий противовоспалительные и антиинфекционные свойства, и др.). У мексидола и глицина прогнозируются наименьшие частоты таких побочных эффектов, как зуд, запор, парестезии, рвота и др. Геронтоинформационные оценки изменения продолжительности жизни модельных организмов показали, что мексидол способствует увеличению средней продолжительности жизни *C. elegans* (на $22,7 \pm 10\%$), дрозофилы (на $14,4 \pm 15\%$) и мышей (на $14,6 \pm 3\%$), контрольные препараты — не более 6,1%.

Заключение. Результаты исследования указывают на высокий потенциал мексидола для использования в качестве геропротектора.

Ключевые слова: геропротекция; побочные эффекты; мексидол; фармакоинформатика; системы искусственного интеллекта.

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

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Федотова ЛЭ. Геронтоинформационный анализ свойств молекулы мексидола. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):46–54.

Geriatric information analysis of the molecular properties of mexidole

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I. Yu.², Fedotova L.E.¹¹Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;²Federal Research Center «Informatics and Control», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia¹8, Sheremetevsky Pr., Ivanovo 153000; ²40, Vavilov St., Moscow 119333

Objective: by using the pharmacoinformation profiling, to comprehensively assess all possible effects of the molecules of mexidol, choline alfoscerate, piracetam, glycine, and semax in accordance with the anatomical therapeutic and chemical (ATC) classification system.

Material and methods. Chemoreactomic, pharmacoinformation, and geriatric information analyses of the properties of the molecules are based on chemoreactomic methodology. The chemoreactomic analysis uses the information from the PubChem, HMDB, and String databases; the pharmacoinformation analysis applies the information from the international ATC classification and a combined sample of data from the Therapeutic Target Database (TTD), SuperTarget, Manually Annotated Targets and Drugs Online Resource (MATADOR), and Potential Drug Target Database (PDTT); geriatric information analysis employs the data on the geroprotective effect of individual substances from the PubChem database and the data available in the literature data on geroprotection from the PubMed database, which have been collected through the artificial intelligence system.

Results and discussion. Mexidol is characterized by the maximum set of positive effects (the drug is used to treat CNS and cardiovascular diseases and metabolic disorders and has anti-inflammatory and anti-infective properties, etc.). Mexidol and glycine are predicted to cause the lowest frequency of adverse reactions, such as itching, constipation, paresthesia, vomiting, etc. Geriatric information assessments of changes in the life span of model organisms have shown that mexidol contributes to the higher life expectancy of *C. elegans* (by $22.7 \pm 10\%$), *Drosophila* (by $14.4 \pm 15\%$), and mice (by $14.6 \pm 3\%$); the control drugs do by no more than 6.1%.

Conclusion. The results of the study indicate that mexidol has a high potential to be used as a geroprotector.

Keywords: geroprotection; adverse reactions; mexidol; pharmacoinformatics; artificial intelligence systems.

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

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Fedotova LE. Geriatric information analysis of the molecular properties of mexidole. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(4):46–54.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-46-54>

Геропротекторы (дословно — «защищающие от старости») — группа препаратов, увеличивающих продолжительность и качество жизни. Препараты с геропротективными свойствами способствуют замедлению темпов старения, отдалению возникновения заболеваний, обычно ассоциируемых с пожилым возрастом. Поэтому для геропротекции важны не только адекватная диета и двигательная активность, но и рациональный выбор препаратов, которые позволяют и сохранить здоровье, и продлить жизнь.

С точки зрения фармакологии препараты, назначаемые пациентам пожилого возраста, обязательно должны отвечать следующим *трем принципам*: 1) максимальное число разнообразных положительных эффектов (мульти-таргетность действия), что позволит избежать полипрагмазии; 2) минимальный спектр побочных эффектов; 3) способность увеличивать продолжительность жизни (геропротекция).

К сожалению, у подавляющего большинства имеющихся на рынке препаратов описаны преимущественно побочные эффекты. Собственно геропротекторные эффекты (увеличение продолжительности жизни) исследованы лишь у единичных препаратов (например, у метформина, который используется как стандартный контроль при изучении геропротекторных свойств молекул-кандидатов [1]). Информация о полном наборе положительных свойств препарата в подавляющем большинстве случаев разнесена по большому числу научных публикаций и далеко не всегда входит в официальную инструкцию к препарату. Например, препараты витамина D относятся к одному классу по анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации (A11CC05 — колекальциферол) и считаются принадлежащими к одной фармакологической группе (витамины и витаминоподобные средства). Долгое время препараты витамина D назначали при чрезвычайно узком круге нозологий (E55.0 — Рахит активный, M81.4 — Лекарственный остеопороз, M83 — Остеомаляция у взрослых) и только в последнее время к вошедшим в инструкции показаниям стали добавлять, например, A15-A19 — Туберкулез и L40 — Псориаз. В то же время спектр уже установленных и доказанных фармакологических эффектов витамина D гораздо шире, что делает препараты на его основе интересными не только педиатрам, но и терапевтам, эндокринологам, акушерам-гинекологам, неврологам, геронтологам, специалистам по восстановительной и профилактической медицине [2].

Данный пример показывает, что у большинства назначаемых пожилым пациентам препаратов недостаточно изучены геропротективные свойства, это затрудняет рациональный выбор лекарственного средства для конкретного больного в соответствии с указанными выше тремя принципами. Одним из решений данной проблемы может стать использование хемоинформатики в форме хемореактомного, фармакоинформационного и геронтоинформационного анализа свойств молекул, которые являются действующими началами уже известных препаратов.

Цель исследования — оценка результатов применения этого комплексного подхода к молекуле мексидола в сравнении с контрольными молекулами (холина альфосцерат, пирацетам, глицин, семакс).

В нашей стране мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат, PubChem CID 122298) используется в комплексной терапии цереброваскулярных заболеваний. Молекула мексидола стимулирует повышение синтеза аденозинтрифосфата, проявляет антиоксидантный, антигипоксический и ноотропный эффект, модулирует активность бензодиазепинового, ацетилхолинового и ГАМК¹-рецепторных комплексов, характеризуется транквилизирующим, антистрессорным, антиатерогенным, противовоспалительным, антитромботическим действием [3, 4]. Весьма широкий спектр фармакологических эффектов мексидола, важных для терапии цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии [5], делает его перспективным для использования в геропротекции.

Проведенный нами ранее *хемореактомный анализ* молекулы мексидола не только подтвердил комплекс его нейропротективных и ангиопротективных свойств, но и позволил сформулировать механизмы осуществления этих эффектов на уровне определенных белков-рецепторов (таргетные белки мексидола — ацетилхолиновые и ГАМК-рецепторы, ингибирование синтеза провоспалительных простагландинов и др.) [4]. От молекул сравнения мексидол отличается более высокой безопасностью (меньшая степень взаимодействия с «проаритмическими» каналами KCNH2, ферментами MAO и CYP1A1, более слабое влияние на серотониновые и опиоидные рецепторы).

Закономерным системно-биологическим продолжением хемореактомного анализа являются фармакоинформационный и геронтоинформационный анализы молекулы мексидола, которые позволяют перейти от рассмотрения эффектов мексидола на уровне реактома (т.е. совокупности всех химических реакций, которые запрограммированы в геноме клеток пациента) к их изучению на уровне организма пациента.

Фармакоинформационный анализ позволяет, во-первых, получить спектр всех вероятных показаний для назначения мексидола с количественной оценкой вероятности каждого из показаний; во-вторых, прогнозировать все классы АТХ, к которым потенциально может быть отнесен мексидол и молекулы сравнения; в-третьих, оценить частоту различных побочных эффектов исследуемых молекул.

Геронтоинформационный анализ — еще одно важное направление применения методологии фармакоинформационного анализа. В результате геронтоинформационного анализа можно получить оценки воздействия мексидола на продолжительность жизни модельных организмов, повсеместно исследуемых в экспериментальной геронтологии (*C. elegans*, *Drosophila Melanogaster*, *Mus Musculus*, *Rattus Norvegicus*).

Материал и методы. Хемореактомный, фармакоинформационный и геронтоинформационный анализы свойств молекул основаны на хемореактомной методологии — новейшем направлении приложения систем искусственного интеллекта в области постгеномной фармакологии. В рамках постгеномной парадигмы молекула любого лекарственного средства мимикрирует под определенные метаболиты (вследствие наличия определенных сходств химической структуры) и, связываясь с теми или иными белками протеома, оказывает соответствующие данному лекарству эффекты (как позитивные, так и негативные) [6].

¹ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

Таблица 1. Фармакоинформационные оценки показаний для назначения мексидола и молекул сравнения

Ошибка	Показание	МКС	ХЛА	ПРЦ	ГЛИ	СМК
Сердечно-сосудистая патология						
0,39	Хроническая сердечная недостаточность	0,99	0,76	НЭ	0,61	НЭ
0,40	Артериосклероз	0,97	НЭ	0,71	НЭ	0,74
0,40	Гипертриглицеридемия	0,79	НЭ	НЭ	0,54	НЭ
0,28	Инфаркт миокарда	0,73	0,51	НЭ	0,58	НЭ
0,37	Тахикардия	0,65	0,65	0,65	0,15	0,66
Заболевания, ассоциированные с хроническим воспалением						
0,40	Энтерит	0,94	0,30	НЭ	0,69	0,91
0,40	Отек	0,92	0,69	НЭ	0,66	НЭ
0,40	Лекарственная аллергия	0,91	0,79	0,81	0,42	НЭ
0,29	Ревматоидный артрит	0,85	0,50	НЭ	0,41	НЭ
0,40	Анкилозирующий спондилит	0,77	0,59	НЭ	0,77	НЭ
0,40	Сенная лихорадка	0,55	0,39	0,37	0,33	0,47
Инфекции						
0,38	Инфекционные заболевания	0,90	0,44	НЭ	0,37	НЭ
0,40	Кандидоз	0,78	0,54	НЭ	0,47	НЭ
Другие заболевания						
0,35	Спастичность мышц	0,97	0,84	НЭ	0,59	НЭ
0,26	Рвота	0,93	0,61	НЭ	0,53	НЭ
0,40	Дисфункция печени	0,80	0,67	НЭ	0,59	НЭ
0,40	Затрудненное дыхание	0,78	0,34	0,47	0,22	0,55
0,32	Астения	0,68	0,67	0,67	0,63	0,67
0,40	Приливы	0,31	0,18	0,11	0,02	0,63

Примечание. Для каждой молекулы представлены оценки вероятности того, что она имеет фармакологический эффект, важный для терапии соответствующей патологии (здесь и в табл. 2). Ошибка — погрешность значения параметра; МКС — мексидол; ХЛА — холина альфосцерат; ПРЦ — пирацетам; ГЛИ — глицин; СМК — семакс; НЭ — нет эффекта (здесь и в табл. 2–4).

Анализ фармакологических «возможностей» молекул в рамках хемореактомной методологии проводится посредством сравнения химической структуры исследуемой молекулы со структурами миллионов других молекул, молекулярно-фармакологические свойства которых уже были изучены в экспериментальных и клинических исследованиях. «Обучение» алгоритмов искусственного интеллекта проводится на основе информации типа big data, представленной в базах данных UMLS, PubMed, PubChem, PharmGKB.

Хемореактомная методология основана на новейших технологиях искусственного интеллекта [7–9]. В рамках комбинаторной теории разрешимости вводится функция расстояния, отражающая «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами [4].

При проведении хемореактомного анализа используется информация, извлеченная из баз данных PubChem [10], HMDB [11] и String [12]. Результаты хемореактомного анализа молекулы мексидола опубликованы ранее [4].

Для фармакоинформационного анализа необходимы информация из международной классификации АТХ и объединенная выборка данных из баз TTD (Therapeutic target database), SuperTarget, MATADOR (Manually Annotated Targets and Drugs Online Resource) и PDTD (Potential Drug Target Database) [13]. Результатами ФИА являются оценки вероятностей отнесения исследуемой молекулы к тому или иному классу препаратов по АТХ, оценки вероятностей для различных показаний и оценки частот встречаемости возможных побочных эффектов.

Геронтоинформационный анализ основан на данных о геропротективном действии отдельных веществ, представленных в базе PubChem [10], и данных литературы о геропро-

текции в базе PubMed, собранных посредством системы искусственного интеллекта [9]. Нами разработана база данных GRPOT, включающая информацию о 520 веществах, у которых были экспериментально измерены геропротекторные свойства. В результате геронтоинформационного анализа можно получить оценки увеличения средней и максимальной продолжительности жизни модельных организмов (*C. elegans*, *Drosophila Melanogaster*, *Mus Musculus*, *Rattus Norvegicus*) при применении мексидола и контрольных молекул.

Результаты и обсуждение. Полученные в результате фармакоинформационного анализа показания для назначения мексидола и молекул сравнения (табл. 1) свидетельствуют о перспективности его использования при сердечно-сосудистой патологии (хроническая сердечная недостаточность, артериосклероз, гипертриглицеридемия, инфаркт миокарда, тахикардия), заболеваниях, ассоциированных с хроническим воспалением и/или аллергией (энтерит, отек, лекарственная аллергия, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, сенная лихорадка), инфекционных заболеваниях (в том числе при кандидозе) и других патологических состояниях (спастичность мышц, рвота, дисфункция печени, затрудненное дыхание, астения, приливы). Заметим, что дисфункция печени, затрудненное дыхание, астения как показания для потенциального назначения мексидола могут, в частности, относиться и к симптомам сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, для всех перечисленных выше патологических состояний оценки вероятности приемлемости назначения мексидола были выше, чем для других препаратов.

Результаты фармакоинформационного профилирования мексидола в соответствии с классификацией АТХ (табл. 2) подтверждают и существенно дополняют результаты фармако-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 2. Фармакоинформационные оценки вероятности отнесения мексидола и молекул сравнения к различным группам препаратов по классификации АТХ

Ошибка	Класс по АТХ	МКС	ХЛА	ПРЦ	ГЛИ	СМК
Препараты, действующие на ЦНС						
0,382	N01 — анестетики	0,89	0,36	НЭ	0,80	0,57
0,3306	N03 — противоэпилептические препараты	0,88	0,44	НЭ	0,94	НЭ
0,4068	N05B — анксиолитики	0,75	0,55	НЭ	0,19	НЭ
0,3736	N05CM — прочие снотворные и седативные препараты	0,68	0,09	0,58	0,03	0,30
0,4389	N06A — антидепрессанты	0,68	0,65	0,16	0,16	0,16
0,3435	N06D — препараты для лечения деменции	0,86	0,45	0,31	0,15	0,25
0,4314	N07 — другие препараты для лечения заболеваний нервной системы	0,67	0,63	НЭ	0,60	НЭ
0,0024	N07A — парасимпатомиметики	0,99	НЭ	НЭ	НЭ	НЭ
0,0167	N07B — препараты, применяемые при психологических и физиологических зависимостях от различных веществ	0,97	0,00	0,00	0,00	0,00
3·10 ⁻⁹	N07BC — средства для лечения опиатной зависимости	0,59	НЭ	0,00	НЭ	0,00
Препараты для лечения сердечно-сосудистой патологии						
0,4097	B01 — антикоагулянты	0,96	0,65	НЭ	НЭ	НЭ
0,075	B01AA — антагонисты витамина К	0,81	0,50	0,74	0,02	НЭ
0,449	B01AC — ингибиторы агрегации тромбоцитов (исключая гепарин) в комбинациях	0,55	0,00	0,00	0,00	0,00
0,048	C01A — сердечные гликозиды	0,48	0,06	0,04	0,02	0,12
0,287	C01E — препараты для лечения заболеваний сердца другие	0,74	0,12	0,34	НЭ	0,72
0,0002	C02CA — альфа-адреноблокаторы	0,99	0,00	0,96	0,00	0,99
0,381	C07A — бета-адреноблокаторы	0,70	0,69	НЭ	НЭ	НЭ
0,147	C09AA — ингибиторы АПФ	0,70	0,11	НЭ	0,10	НЭ
Препараты для коррекции метаболических нарушений						
0,3325	A08AA — препараты для лечения ожирения центрального действия	0,94	0,35	0,65	0,51	0,40
0,4384	A10 — средства для лечения сахарного диабета	0,83	0,82	0,35	0,35	0,35
0,0073	A14 — анаболические препараты для системного использования	0,98	0,97	0,99	0,00	0,99
Противовоспалительные препараты						
0,3058	M01AH — коксибы	0,79	0,00	0,00	0,00	0,83
1,3·10 ⁻¹⁶	R03B — другие ингаляционные препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей	0,68	0,34	0,97	0,07	НЭ
0,3547	R06AX — другие антигистаминные препараты для системного применения	0,71	0,69	НЭ	НЭ	НЭ
0,0701	H02 — ГК для системного применения	0,99	0,24	0,14	0,07	НЭ
0,1245	H02AB — ГК	0,84	0,32	0,28	0,04	НЭ
Противовоспалительные препараты дерматологической направленности						
0,3958	D05 — препараты для лечения псориаза	0,69	0,40	0,28	0,17	0,35
0,4169	D06B — химиотерапевтические средства для местного применения	0,88	0,42	0,39	0,36	0,36
0,4219	D10 — препараты для лечения угревой сыпи	0,64	0,30	0,41	0,44	0,44
0,4237	D11 — прочие препараты для лечения заболеваний кожи	0,81	0,45	0,76	0,69	0,52
Антиинфекционные препараты						
0,4509	D01 — противогрибковые препараты для лечения заболеваний кожи	0,77	0,28	0,62	0,37	0,41
0,3754	J01 — антибактериальные препараты для системного использования	0,71	0,59	НЭ	0,45	НЭ
0,0023	J01A — тетрациклины	0,90	НЭ	НЭ	0,24	НЭ
0,2669	J05AB — нуклеозиды и нуклеотиды	0,92	0,45	0,29	0,09	НЭ
Другие группы препаратов						
0,4509	A04 — противорвотные препараты	0,78	0,29	0,74	0,05	0,39
0,3467	A06A — слабительные	0,83	0,32	0,36	0,25	0,22
0,0922	G03D — прогестагены	0,42	0,08	0,07	НЭ	0,55

Окончание табл.

Ошибка	Класс по АТХ	МКС	ХЛА	ПРЦ	ГЛИ	СМК
0,3948	G04C — препараты для лечения доброкачественной гипертрофии предстательной железы	0,85	0,32	0,71	0,24	0,66
0,252	H03 — препараты для лечения заболеваний щитовидной железы	0,95	0,56	0,78	НЭ	0,64
0,416	M02 — препараты для местного применения при суставной и мышечной боли	0,66	0,24	0,84	0,35	0,55
0,442	M03 — миорелаксанты	0,82	0,39	0,54	НЭ	0,49

Примечание. Результаты упорядочены в соответствии с разделами классификации АТХ. Ингибиторы АПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ГК — глюкокортикоиды.

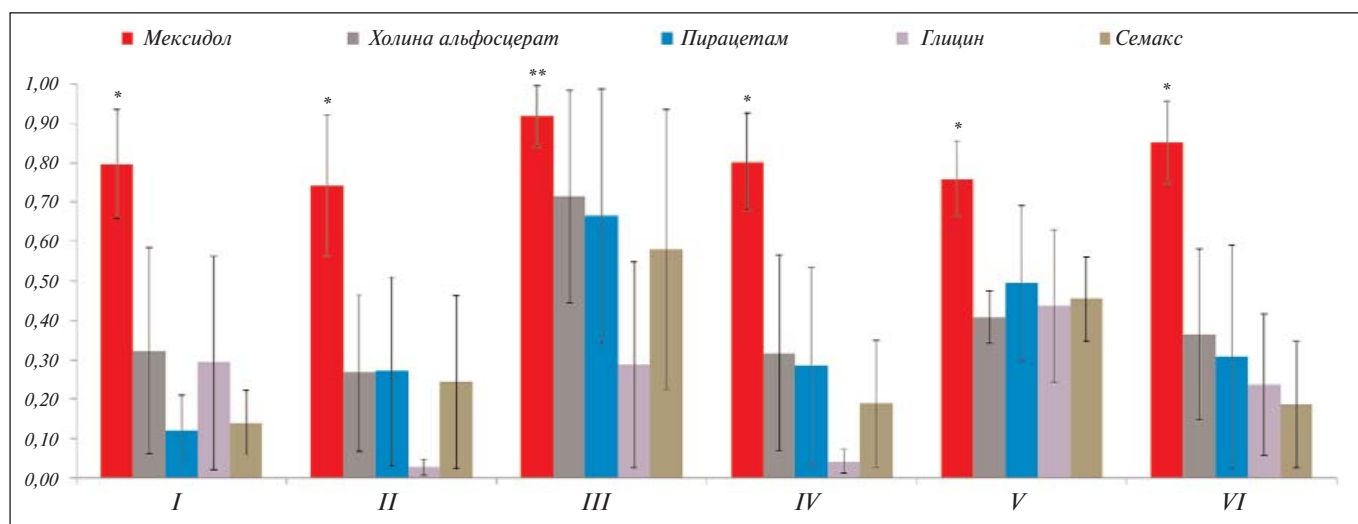


Рис. 1. Средняя вероятность проявления фармакологического эффекта по АТХ. Проведено усреднение по соответствующим разделам табл. 2.

I — препараты, действующие на ЦНС; II — препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний; III — препараты для лечения метаболических нарушений; IV — противовоспалительные препараты; V — противовоспалительные препараты для использования в дерматологии; VI — антиинфекционные препараты. Различия достоверны при сравнении мексидола со всеми остальными молекулами: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$

информационных показаний для его назначения. Во-первых, фармакоинформационный анализ мексидола по АТХ подтвердил основное направление применения этого препарата — лечение заболеваний ЦНС. Во-вторых, этот анализ показал возможность использования мексидола для лечения сердечно-сосудистой патологии, коррекции метаболических нарушений (ожирение и сахарный диабет), а также его противовоспалительные и антиинфекционные свойства, что во многом согласуется с опубликованными ранее результатами хемореактивного анализа мексидола [4].

По данным проведенного нами ранее хемореактивного анализа, молекула мексидола имеет свойства: 1) агониста ацетилхолиновых и ГАМК_A-рецепторов; 2) противовоспалительные; 3) нейропротективные; 4) ингибитора коагуляции; 5) сахароснижающие и 6) гиполлипидемические [4]. Эти прогнозируемые эффекты молекулы мексидола во многом подтверждаются представленными в настоящей работе результатами фармакоинформационного анализа (см. табл. 2, рис. 1).

Так, с высокими значениями вероятности ($0,80 \pm 0,14$) мексидол может быть отнесен к разделам АТХ, описывающим препараты, действующие на ЦНС (анестетики, противосудорожные препараты, анксиолитики, снотворные и седативные средства, антидепрессанты, препараты для ле-

чения деменции, парасимпатомиметики, лекарственные средства, используемые в терапии болезней привыкания, см. табл. 2). Анксиолитические, антидепрессантные, парасимпатомиметические и нейропротективные свойства мексидола имеют непосредственное отношение к тому, что он может активировать ацетилхолиновые и ГАМК-рецепторы. Активация мускариновых рецепторов ацетилхолина приводит к стимуляции пути выживания нейронов ERK1/2, нормализует процессы пре- и постсинаптического возбуждения холинергических синапсов. Ингибирование М4-мускариновых рецепторов молекулой мексидола способствует ГАМКергической трансмиссии, что усиливает воздействие препарата на ГАМК-рецепторы [4].

Отнесение мексидола к классу N03 (противоэпилептические препараты) соответствует противосудорожной активности его молекулы, оцененной в результате хемореактивного анализа. Например, ингибирование фенилхинон-индуцированных судорог у мышей может осуществляться на 93% при использовании мексидола, на 36% — пирацетама и только на 11% — семакса [4]. Отнесение мексидола к классу N06D (препараты для лечения деменции) полностью соответствует результату хемореактивного анализа: молекула мексидола может ингибировать образование и агрегацию

Таблица 3. Фармакоинформационные оценки частот встречаемости побочных эффектов (в %), потенциально связанных с исследуемыми молекулами

Ошибка, %	Побочный эффект	МКС	ХЛА	ПРЦ	ГЛИ	СМК
7	Зуд	11	13	21	5	53
21	Запор	10	8	18	6	40
12	Парестезии	4	4	8	2	16
8	Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	3	3	6	3	11
10	Повышение уровня креатинина в крови	2	2	3	2	7
6	Рвота	2	7	6	1	18
15	Гематомы	1	1	2	1	4

Побочные эффекты, редкие для всех исследованных молекул

34	Усиление мочеиспускания	0,9	0,7	1,3	0,6	2,7
23	Амблиопия	0,8	0,8	1,1	1,0	6,9
32	Гипокалиемия	0,7	0,9	1,2	1,0	0,9
34	Гиперкальциемия	0,6	0,3	0,4	0,1	0,1
32	Гематурия	0,6	0,5	1,4	0,5	1,3
25	Синкопальные состояния	0,3	0,2	0,9	0,1	2,6
35	Повышение уровня холестерина в крови	0,2	0,1	0,3	0,1	0,8
32	Тромбофлебит	0,2	0,2	0,3	0,2	0,5
29	Акне	0,2	0,2	0,1	0,3	0,0
21	Агранулоцитоз	0,2	0,2	0,0	0,6	0,0
35	Кардиомиопатии	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
26	Атриовентрикулярный блок	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
28	Скованность в мышцах	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
26	Затрудненное мочеиспускание	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0

Примечание. Побочные эффекты упорядочены по убыванию частот их встречаемости для мексидола.

бета-амилоида, а также стимулировать рост нейритов и регенерацию нервной ткани [4].

Интересным и неожиданным результатом является отнесение мексидола к классам N07B (препараты, применяемые при психологических и физиологических зависимостях от различных веществ; с вероятностью $0,97 \pm 0,0167$) и N07BC (средства для лечения опиатной зависимости; с вероятностью $0,59 \pm 3 \cdot 10^{-9}$). Важно подчеркнуть не только достаточно высокие значения вероятности (и нулевые значения для контрольных молекул), но и крайне низкие уровни ошибок. Потенциальный механизм этого фармакологического эффекта мексидола пока не вполне понятен и требует отдельного изучения.

Отнесение молекулы мексидола к группам препаратов для лечения сердечно-сосудистой патологии (ингибиторы агрегации тромбоцитов, сердечные гликозиды, альфа-адреноблокаторы, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ) соответствует более выраженному гемодинамическому потенциалу молекулы мексидола по сравнению с контрольными молекулами, установленному в результате хемореактивного анализа. В частности, расчеты показали, что ингибирование коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов мексидолом осуществляется при гораздо более низких концентрациях вещества ($IC_{50}=462$ нМ), чем в случае семакса ($IC_{50}=4295$ нМ) [4]. Фармакоинформационное моделирование указывает на такой физиологический механизм антиагрегационного действия мексидола, как антагонизм к витамину К — отнесение к классу B01AA (антагонисты витамина К) с вероятностью $0,81 \pm 0,075$. Потенциальные свойства мексидола как антагониста альфа-адренорецепторов, бета-адреноблокатора и/или ингибитора АПФ также заслуживают дальнейшего изучения.

Фармакоинформационное профилирование мексидола как препарата для коррекции метаболических нарушений (A08AA — препараты для лечения ожирения центрального действия; A10 — средства для лечения сахарного диабета; A14 — анаболические препараты для системного использования) также подтверждается результатами хемореактивного анализа, показавшего, что мексидол может снижать повышенный уровень глюкозы на 34%, в то время как холина альфосцерат — на 8%, а пирацетам — всего на 4%. Улучшение метаболизма глюкозы клетками при участии мексидола может осуществляться за счет активации фермента глюкокиназы и рецептора PPAR-гамма, что способствует нормализации уровня глюкозы в крови а также снижению содержания холестерина и триглицеридов. Отметим и весьма малое химическое расстояние ($d_x=0,08$) между молекулой мексидола и дигидроксинортропаном — алкалоидом шелковицы, проявляющим гипогликемический эффект [4].

Фармакоинформационное профилирование мексидола как противовоспалительного препарата (группа коксибов, препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, антигистаминные средства), в том числе дерматологической направленности (топические средства для лечения псориаза, акне), опять же подтверждается данными хемореактивного анализа. При этом молекулярные механизмы, установленные в ходе этого анализа, полностью соответствуют результатам профилирования.

Так, хемореактивный анализ мексидола показал частичное ингибирование ферментов 5-липooksигеназы и циклооксигеназы 2 (например, ЦОГ2 — на $46 \pm 17\%$), для молекул сравнения этот показатель был значительно ниже (не более чем на $23 \pm 17\%$) [4]. Фармакоинформационный анализ с вероятностью $0,79 \pm 0,31$ позволил отнести мексидол к

Таблица 4. Геронтоинформационные оценки увеличения продолжительности жизни (в %) модельных организмов при использовании мексидола и контрольных молекул

Ошибка, %	Геронтоинформационный показатель	МКС	ХЛА	ПРЦ	ГЛИ	СМК
10	<i>C. elegans</i> , среднее увеличение ПЖ	22,7	11,6	31,1	17,1	25,2
18	<i>C. elegans</i> , максимальное увеличение ПЖ	26,3	17,4	31,5	26,8	32,4
4	Дрозофила, максимальное увеличение ПЖ	14,4	9,0	12,3	9,7	12,3
10	Дрозофила, максимальное увеличение ПЖ	20,9	19,5	21,2	19,7	27,4
3	Мыши, максимальное увеличение ПЖ	14,6	6,1	4,2	1,0	1,0

Примечание. ПЖ — продолжительность жизни.

группе M01AH (коксибы), которые являются специфическими ингибиторами ЦОГ2. В отличие от коксибов мексидол частично ингибирует ЦОГ2, что может потенциально снижать риск формирования геморрагических осложнений.

Хемореактомное моделирование также установило ингибирование молекулой мексидола секреции гистамина (на $43 \pm 9\%$), у молекул сравнения такого эффекта не отмечено [4]. При фармакоинформационном профилировании выявлено, что мексидол относится к группе R06AX (другие антигистаминные препараты для системного применения) с вероятностью $0,71 \pm 0,36$.

Мексидол действительно проявляет противовоспалительные свойства. Например, использование его в комплексном лечении ревматоидного артрита у женщин ($n=62$) способствовало регрессу активности ревматоидного воспаления, улучшению функционального статуса и уменьшению выраженности депрессивной симптоматики [14]. Внутрисуставное введение мексидола при экспериментальном посттравматическом артрите приводило к активации процессов биосинтеза коллагена и репарации хряща, уменьшало выраженность воспалительных изменений в суставе [15].

Интересным результатом фармакоинформационного анализа является профилирование мексидола как противовоспалительного препарата дерматологической направленности (хотя и с невысокими значениями вероятности — от $0,64 \pm 0,40$ до $0,88 \pm 0,40$), который может быть эффективен при местной терапии псориаза и акне (D05 — препараты для лечения псориаза; D10 — препараты для лечения угревой сыпи). Эффект мексидола при этих заболеваниях будет осуществляться, вероятно, в соответствии с теми же противовоспалительными механизмами — ингибирование ЦОГ2, 5-липоксигеназы и секреции гистамина.

Другим неожиданным результатом фармакоинформационного профилирования является отнесение мексидола к противомикробным препаратам (противогрибковые средства, антибактериальные препараты для системного использования, тетрациклины, противовирусные препараты,

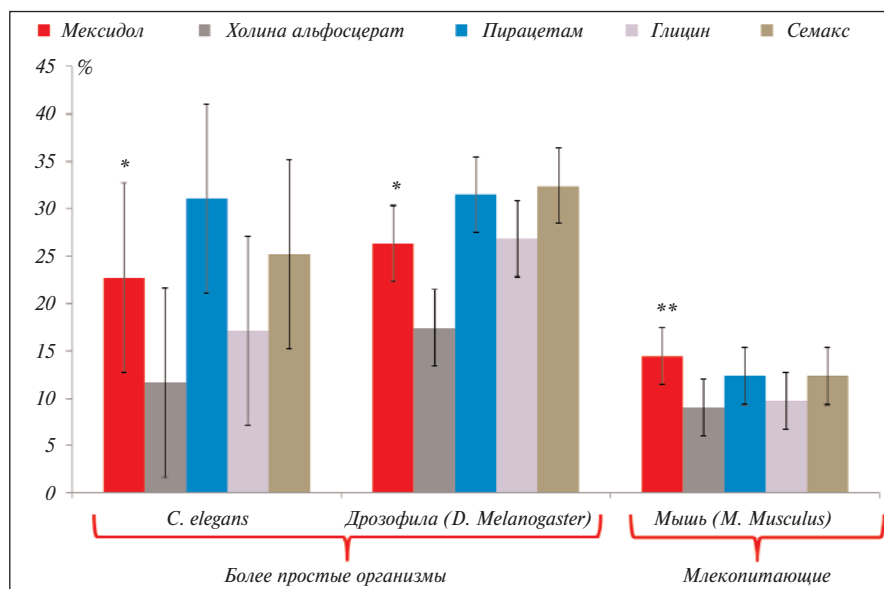


Рис. 2. Среднее увеличение продолжительности жизни (в %) модельных организмов для исследованных молекул: основные результаты геронтоинформационного анализа. * $p < 0,01$ при сравнении мексидола с холина альфосцератом; ** $p < 0,05$ при сравнении мексидола со всеми остальными молекулами

см. табл. 2). Молекулярные механизмы для этого действия мексидола не очевидны, хотя в ходе хемореактомного анализа была установлена достаточно высокая степень сходства ($d_s=0,25$) между молекулами мексидола и этамбутола, являющегося антимикобактериальным антибиотиком. Кроме того, молекула мексидола, имитируя D-кольцо тетрациклина [16], может являться неспецифичным ингибитором бактериальных рибосом.

Мексидол действительно способствует лечению инфекционных заболеваний: при ополаскивании полости рта раствором мексидола отмечено умеренное противомикробное действие, наиболее выраженное в отношении аммиак-продуцирующей микрофлоры. Ротовые ванночки с ополаскивателем, содержащим мексидол, приводят к достоверно выраженному и быстрому купированию явлений воспаления в десне, что может являться полезным при профилактике и лечении гингивита [17, 18].

Таким образом, фармакоинформационное профилирование исследованных молекул в соответствии с АТХ показывает, что мексидол вполне отвечает первому принципу назначения препаратов пациентам пожилого возраста и является препаратом с максимальным числом положительных эффектов.

Фармакоинформационный анализ также выявил соответствие мексидола и второму принципу лечения пожилых больных — *минимальный спектр побочных эффектов*. Кроме того, при оценке частот встречаемости побочных эффектов (табл. 3) показано, что побочные эффекты, связанные с нарушениями водно-минерального баланса (усиление мочеиспускания, гипокалиемия, гиперкальциемия, гематурия) и нежелательным воздействием на сердечно-сосудистую систему (синкопе, повышенный уровень холестерина в крови, кардиомиопатия, атриовентрикулярный блок, тромбоз вен), были весьма редкими для всех исследованных препаратов.

Из всех изученных препаратов мексидол и глицин характеризовались наименьшей частотой возникновения зуда (11%), запора (10%), парестезий (4%), повышения уровня в крови щелочной фосфатазы (3%) и креатинина (2%), а также рвоты (2%), гематом (1%). Заметим, что указанные частоты встречаемости сравнимы с результатами для групп плацебо.

Мексидол отвечает и третьему принципу назначения препаратов пациентам пожилого возраста — *способствовать максимальному увеличению продолжительности жизни*. Под влиянием мексидола наблюдается среднее увеличение продолжительности жизни *C. elegans* (на $22,7 \pm 10\%$), дрозофилы (на $14,4 \pm 15\%$) и мышей (на $14,6 \pm 3\%$). Интересно отметить, что все препараты сравнения в той или иной степени увеличивали продолжительность жизни более простых организмов (*C. elegans* и мушки-дрозофилы), но только мексидол

оказывал выраженное действие на увеличение продолжительности жизни мышей (на $14,6 \pm 3\%$, контрольные препараты — $1,0\text{--}6,1\%$; табл. 4, рис. 2).

Заключение. Рациональный персонализированный выбор фармакологических препаратов для пожилых пациентов создает условия для увеличения продолжительности жизни и замедления темпов старения. Препараты, назначаемые пациентам пожилого возраста, должны характеризоваться: 1) максимальным числом положительных эффектов; 2) минимальным числом побочных эффектов; 3) способностью увеличивать продолжительность жизни. Фармакоинформационное профилирование исследованных молекул в соответствии с АТХ показывает, что мексидол является препаратом с максимальным числом положительных эффектов (препарат для лечения заболеваний ЦНС, сердечно-сосудистой патологии, метаболических нарушений, имеющий противовоспалительные и антиинфекционные свойства и др.). Из всех исследованных препаратов мексидол и глицин характеризовались наименьшей частотой побочных эффектов (зуд, запор, парестезии, рвота и др.). Геронтоинформационные оценки изменения продолжительности жизни модельных организмов показали, что мексидол способствует среднему увеличению продолжительности жизни *C. elegans* (на $22,7 \pm 10\%$), дрозофилы (на $14,4 \pm 15\%$) и мышей (на $14,6 \pm 3\%$, контрольные препараты — не более $6,1\%$). Таким образом, результаты исследования указывают на высокий потенциал мексидола как геропротектора.

ЛИТЕРАТУРА

- Folch J, Busquets O, Sanchez-Lopez ME, et al. Experimental models for aging and their potential for novel drug discovery. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2017 Jul 7. doi: 10.2174/1570159X15666170707155345. [Epub ahead of print]
- Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамин D: смена парадигмы. Москва: ГЭОТАР Медиа; 2016. [Gromova OA, Torshin IYu. *Vitamin D: smena paradigm* [Vitamin D: a paradigm shift]. Moscow: GEOTAR Media; 2016.]
- Воронина ТА. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(12):86–90. [Vorontina TA. Mexidol: spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86–90. (In Russ.)].
- Торшин ИЮ, Громова ОА, Сардарян ИС, Федотова ЛЭ. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(1-2):75–83. [Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, Fedotova LE. A comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(1-2):75–83. (In Russ.)].
- Стаховская ЛВ, Шамалов НА, Хасанова ДР и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(3-2):55–65. [Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55–65. (In Russ.)].
- Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. New York: NovaBiomedicalBooks; 2007.
- Журавлев ЮИ, Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. Труды МФТИ. 2011;3(4):67–76. [Zhuravlev YuI, Rudakov KV, Torshin IYu. Algebraic criteria for local solvability and regularity as a tool to investigate the morphology of amino acid sequences. *Trudy MFTI*. 2011;3(4):67–76. (In Russ.)].
- Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. ДАН. 2011;(1):1–5. [Rudakov KV, Torshin IYu. On the selection of informative characteristic values on the basis of criteria of solvability in the problem of protein secondary structure recognition. *DAN*. 2011;(1):1–5. (In Russ.)].
- Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. Москва: МЦНМО; 2012. 768 с. [Torshin IYu, Gromova OA. *Ekspertnyi analiz dannykh v molekulyarnoi farmakologii* [Expert data analysis in molecular pharmacology]. Moscow: MTsNMO; 2012. 768 p.]
- Bolton E, Wang Y, Thiessen PA, Bryant SH. PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. In: Annual Reports in Computational Chemistry. Volume 4. Washington, DC: American Chemical Society; 2008.
- Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007 Jan;35(Database issue):D521–6.
- Mering C, Jensen L, Snel B, et al. STRING: known and predicted protein–protein associations, integrated and transferred across organisms. *Nucleic Acids Res*. 2005;33(Database issue):D433–7.
- Chen X, Yan C, Zhang X. Drug–target interaction prediction: databases, web servers and computational models. *Brief Bioinform*. 2016 Jul;17(4):696–712. doi: 10.1093/bib/bbv066. Epub 2015 Aug 17.
- Синеглазова АВ, Волчегорский ИА. Влияние мексидола на качество жизни и депрессивную симптоматику у женщин, пациентов с ревматоидным артритом. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013;76(1):7–10. [Sineglazova AV, Volchegorskii IA. The effect of Mexidol on the quality of life

and depressive symptoms in women patients with rheumatoid arthritis. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2013;76(1):7-10. (In Russ.).

15. Шутова МИ, Козлов СА, Захватов АН и др. Экспериментальное обоснование эффективности антиоксидантной терапии посттравматического артрита. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;(2):148-50. [Shutova MI, Kozlov SA, Zakhvatov AN, et al. Experimental study of the effectiveness of antioxidant therapy for post-traumatic arthritis. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2013;(2):148-50. (In Russ.)].

16. Arenz S, Wilson DN. Blast from the Past: Reassessing Forgotten Translation Inhibitors, Antibiotic Selectivity, and Resistance Mechanisms to Aid Drug Development. *Mol Cell*. 2016 Jan 7;61(1):3-14. doi: 10.1016/j.molcel.2015.10.019. Epub 2015 Nov 12.

17. Казарина ЛН, Вдовина ЛВ, Дубровская ЕН. Влияние препарата мексидол на состояние перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы жидкости в полости рта у пациентов хроническим генерализованным пародонтитом и артериальной гипертензией. Стоматология. 2010;89(2):18-21. [Kazarina LN, Vdovina LV,

Dubrovskaya EN. The influence of Mexidol on the state of lipid peroxidation and activity of antioxidant system of the liquid in the oral cavity in patients with chronic generalized periodontitis and hypertension. *Stomatologiya*. 2010;89(2):18-21. (In Russ.)].

18. Жигулина ВВ. Оценка эффективности мексидола в лечении экспериментального гингивита. Вестник Тверского государственного университета. 2015;(2):153-61. [Zhigulina VV. Assessment of efficacy of Mexidol in the treatment of experimental gingivitis. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015;(2):153-61. (In Russ.)].

Поступила 30.08.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование проведено при поддержке ООО «НПК «ФАРМАСОФТ». 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.

Головачева В.А., Парфенов В.А., Головачева А.А.

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

Когнитивные жалобы и нарушения у пациентов с хронической ежедневной головной болью

К коморбидным расстройствам при хронической ежедневной головной боли (ХЕГБ) относят эмоциональные нарушения (депрессия, тревожное расстройство), инсомнию, скелетно-мышечную боль другой локализации. При ХЕГБ распространено субъективное (по мнению самих пациентов) и/или объективное (по результатам когнитивных тестов) снижение когнитивных функций, которое может быть вызвано эмоциональными расстройствами, инсомнией и/или заболеваниями головного мозга, негативным влиянием хронической боли на когнитивные функции.

Цель исследования — анализ когнитивных жалоб и их динамики у пациентов с ХЕГБ.

Пациенты и методы. У 90 пациентов (76 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 23 до 78 лет (средний возраст — $46,7 \pm 12,0$ лет) с первичными формами ХЕГБ оценивались субъективные жалобы и когнитивные функции по монреальской когнитивной шкале (МКШ) в течение 12 мес. На снижение памяти жаловались большинство (68,9%) пациентов с ХЕГБ, однако по данным МКШ только у небольшой части (23,3%) из них обнаружены легкие нарушения (25–26 баллов). У всех пациентов с субъективным снижением памяти установлены невротические расстройства (депрессия, тревожное расстройство) и/или инсомния либо сочетание психического расстройства и инсомнии.

Результаты и обсуждение. Всем пациентам проводилось лечение, включавшее оптимальную фармакотерапию головной боли и сочетанных заболеваний, образовательную беседу, когнитивно-поведенческую терапию, лечебную гимнастику. При наличии когнитивных нарушений (КН) использовали когнитивный тренинг, назначали EGb 761®, при нарушениях сна разъясняли правила гигиены сна.

Под влиянием терапии уменьшилось среднее количество дней головной боли в месяц с $29,1 \pm 2,03$ (исходно) до $9,3 \pm 9,35$ (через 12 мес наблюдения; $p=0,002$), при этом у большинства пациентов регрессировали субъективные жалобы; легкие изменения по МКШ сохранились только в 6,7% случаев.

Рассмотрены тактика ведения пациентов с ХЕГБ, имеющих легкие КН и сердечно-сосудистые факторы риска, применение препарата EGb 761® для улучшения когнитивных функций.

Заключение. Установлено, что во многих случаях КН связаны с наличием эмоциональных расстройств и инсомнии, а также с патофизиологическими механизмами самой хронической боли, у части пациентов КН имеют сосудистый генез. Применение комбинированной программы лечения позволяет быстро и эффективно уменьшить частоту головной боли, а также улучшить когнитивные функции. Благоприятное влияние при субъективных КН, ЛКН оказывает EGb 761® (Танакан®).

Ключевые слова: когнитивные нарушения; субъективные когнитивные расстройства; легкие когнитивные расстройства; хроническая боль; хроническая ежедневная головная боль; лечение; профилактика; экстракт Гинкго Билоба (EGb 761®).

Контакты: Вероника Александровна Головачева; soho.veronica@gmail.com

Для ссылки: Головачева ВА, Парфенов ВА, Головачева АА. Когнитивные жалобы и нарушения у пациентов с хронической ежедневной головной болью. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):55–59.

Cognitive complaints and cognitive impairment in patients with chronic daily headache

Golovacheva V.A., Parfenov V.A., Golovacheva A.A.

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

Comorbidities in chronic daily headache (CDH) include emotional disorders (depression, anxiety), insomnia, and musculoskeletal pain at other sites. In CDH, the most common type is a subjective (according to patients themselves) and/or objective (based on the results of cognitive tests) reduction in cognitive functions, which can be caused by emotional disorders, insomnia and/or brain diseases, and a negative effect of chronic pain on cognitive functions.

Objective: to analyze cognitive complaints and their changes in patients with CDH.

Patients and methods. Subjective complaints and cognitive functions were evaluated in 90 patients (76 women and 14 men) aged 23 to 78 years (mean age, 46.7 ± 12.0 years) with primary forms of CDH according to the Montreal Cognitive Assessment (MCA) for 12 months. The majority (68.9%) of patients with CHD complained of diminished memory; however, its mild disorders (25–26 MCA scores) were found in only a small proportion (23.3%). All patients with subjective diminished memory were ascertained to have neurotic disorders (depression, anxiety disorder) and/or insomnia or a concurrence of mental disorder and insomnia.

Results and discussion. All the patients received treatment options, including optimal pharmacotherapy for headache and concomitant diseases, an educational conversation, cognitive-behavioral therapy, and therapeutic exercises. In cognitive impairment (CI), cognitive training was used and Ginkgo biloba extract (EGb 761®) prescribed; in sleep disorders, sleep hygiene rules were explained.

Therapy declined the mean number of headache days a month from 29.1 ± 2.03 (at baseline) to 9.3 ± 9.35 (at 12-month follow-up) ($p=0.002$); while the subjective complaints regressed in the majority of patients; mild MCA changes persisted only in 6.7% of the patients.

Management tactics for CHD patients having mild CI and cardiovascular risk factors and the use of EGb 761® to improve cognitive functions were considered.

Conclusion. It has been ascertained that in many cases, CI is associated with emotional disorders and insomnia, as well as with pathophysiological mechanisms of chronic pain itself; CI in some patients has a vascular origin. The use of combined treatment programs can promptly and effectively reduce the frequency of headache and improve cognitive functions. EGb 761® (Tanakan®) has a beneficial effect on subjective CI and mild CI.

Keywords: cognitive impairment; subjective cognitive impairment; mild cognitive impairment; chronic pain; chronic daily headache; treatment; prevention; Ginkgo biloba extract (EGb 761®).

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronicka@gmail.com

For reference: Golovacheva VA, Parfenov VA., Golovacheva AA. Cognitive complaints and cognitive impairment in patients with chronic daily headache. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(4):55–59.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-55-59>

В России наблюдается самая высокая распространенность хронической ежедневной головной боли (ХЕГБ) — 10,5% [1], что связано с недостаточным уровнем ее диагностики и назначением неэффективного лечения [2, 3]. У большинства пациентов с ХЕГБ имеются лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) и коморбидные заболевания (скелетно-мышечная боль другой локализации, инсомния, психические расстройства) [4, 5]. Кроме ХЕГБ, пациенты часто жалуются на ухудшение памяти, повышенную утомляемость, сниженную работоспособность, раздражительность, плаксивость [6–8]. В связи с этим в ряде работ указано на коморбидность ХЕГБ и когнитивных нарушений (КН), обсуждаются причины снижения когнитивных функций у пациентов с хроническими болевыми синдромами [7]. Самые частые причины КН у пациентов с хронической неонкологической болью — психические нарушения невротического спектра (тревожное расстройство, депрессия), первичные (сосудистые, дегенеративные) факторы, длительный прием седативных лекарственных средств [7, 9]. Описано негативное влияние самой хронической боли на когнитивные функции за счет подавления процессов нейропластичности в головном мозге, уменьшения объема серого вещества в дорсолатеральной и медиальной префронтальной коре, передней поясной извилине и островке — структурах, которые ответственны за когнитивную и эмоциональную модуляцию боли [10–12]. Считается, что нарушение когнитивных функций, обусловленное влиянием хронической боли, характеризуется ухудшением исполнительных функций, эпизодической памяти, внимания, скорости психических процессов [10, 13].

В Клинике нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова было проведено исследование, включавшее 90 пациентов с ХЕГБ, у которых оценивали распространенность коморбидных заболеваний, проводили оптимизацию лечения. Результаты лечения опубликованы ранее [14–17]. Многие пациенты предъявляли жалобы на ухудшение памяти, сниженную работоспособность.

Цель настоящего исследования — анализ когнитивных жалоб и их динамики у пациентов с ХЕГБ.

Пациенты и методы. В исследование включено 90 пациентов (76 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 23 до 78 лет (средний возраст — $46,71 \pm 12,0$ лет) с первичными формами ХЕГБ.

Критерии включения в исследование: 1) мужчины или женщины в возрасте 18 лет и старше; 2) наличие первичной формы ХЕГБ; 3) удовлетворительное состояние здоровья по оценке исследователя; 4) желание и возможность пациента соблюдать рекомендации по лечению в данном исследовании.

Критерии исключения (хотя бы один из следующих ниже): 1) тяжелое соматическое заболевание; 2) хроническое соматическое заболевание в стадии обострения или декомпенсации; 3) тяжелое психическое заболевание, требующее лечения в психиатрическом стационаре; 4) головная боль, связанная с психическим заболеванием, по критериям Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3) [18]; 5) тяжелое неврологическое заболевание; 6) конкурирующий по выраженности болевой синдром другой локализации; 7) хроническое или тяжелое инфекционное заболевание; 8) онкологическое заболевание; 9) беременность.

Диагноз головной боли устанавливали в соответствии с критериями МКГБ-3 [18].

Всех пациентов обследовали на наличие распространенного коморбидного заболевания, влияющего на когнитивные функции, — инсомнии; проводили оценку эмоционального статуса с помощью шкалы личностной и ситуативной тревожности Спилберга—Ханина, шкалы депрессии Бека, а также консультацию психиатра. У пациентов, предъявлявших жалобы на нарушения памяти, изучали когнитивные функции по монреальской когнитивной шкале — МКШ (Montreal Cognitive Assessment, MoCA).

У всех пациентов определяли наличие сердечно-сосудистых факторов риска: гиперлипидемии (биохимический анализ крови), атеросклероза артерий (дуплексное сканирование сосудов шеи), артериальной гипертензии — АГ (трехкратное измерение артериального давления — АД — в течение дня, предшествующие заключения терапевтов), фибрилляции предсердий (электрокардиография, предшествующие заключения терапевтов). Изучали наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, нарушениям памяти, психическим расстройствам.

Всем пациентам проводилось лечение, включавшее оптимальную фармакотерапию головной боли и сочетанных заболеваний, образовательную беседу, когнитивно-поведенческую терапию (КПТ), лечебную гимнастику. При наличии КН использовали когнитивный тренинг, назначали EGb 761® (Танакан®), при расстройствах сна разъясняли правила гигиены сна.

Консультации пациентов проводили в течение 2 мес (8 нед): 2 нед — на стационарном этапе, ежедневно; 6 нед — на амбулаторном этапе, один раз в неделю. Нейропсихологическое обследование выполняли до и через 3, 6 и 12 мес после начала лечения.

Статистический анализ. Клинико-нейропсихологические параметры до лечения, через 3, 6 и 12 мес наблюдения обрабатывали методами описательной и сравнительной статистики. Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей в зависимости от типа пе-

ременной: при анализе количественных переменных вычисляли среднее арифметическое, стандартное и среднеквадратичное отклонение, минимальное и максимальное значения, а при анализе качественных переменных — частоту и долю (в %) от общего числа. Часть полученных данных представлена в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — среднеквадратичное отклонение, которое описывает характерный разброс величины. Статистический анализ осуществлялся в зависимости от распределения выборочной совокупности при помощи параметрических критериев Стьюдента, Фишера, χ^2 или непараметрических показателей Колмогорова—Смирнова с использованием пакета статистических программ SPSS 11,5 для Windows. Также с помощью SPSS рассчитывали точные величины соответствующей доверительной вероятности (p), достоверные различия средних арифметических.

Результаты. У 30 (33,3%) из 90 пациентов была диагностирована хроническая мигрень, у 37 (41,1%) — хроническая головная боль напряжения (ХГБН), у 23 (25,6%) — ХГБН в сочетании с эпизодической мигренью. Длительность ХЕГБ составляла от 4 мес до 10 лет (в среднем — $3,51 \pm 1,95$ года). ЛИГБ страдали 73 (81,1%) пациента. За последние 3 мес пациенты испытывали головную боль ежедневно или не менее 20 дней в месяц (среднее количество дней головной боли в месяц — $29,1 \pm 2,03$).

Большинство пациентов ($n=52$, или 57,8%) имели коморбидную скелетно-мышечную боль в шее или спине. Фибромиалгия диагностирована в 8 (8,9%) случаях. Инсомнии страдали 43 (47,8%) пациента.

По заключению психиатра у 47 (52,2%) пациентов отмечались психические заболевания, среди которых преобладали невротические расстройства. Депрессивный эпизод диагностирован у 18 (20%) пациентов, дистимия — у 3 (3,3%), паническое расстройство — у 18 (20%), генерализованная тревога — у 3 (3,3%), расстройство личности кластера А (шизоидное, шизотипическое, типа фершробен) — у 10 (11,2%), сочетание расстройства личности кластера А и истерического расстройства личности кластера В — у 6 (6,7%), сочетание расстройства личности кластера А и тревожного (избегающего, ананкастного) расстройства личности кластера С — у 4 (4,4%).

На снижение памяти жаловались 62 (68,9%) пациента с ХЕГБ. При тестировании по МКШ только у 21 (23,3%) пациента подтверждены КН легкой степени выраженности (ЛКН); у 41 (45,6%) пациента жалобы на снижение памяти имели субъективный характер (рис. 1). Во всех наблюдениях с субъективным снижением памяти были диагностированы психические расстройства невротического спектра (депрессия, тревожное расстройство) или инсомния либо сочетание психического расстрой-

Динамика когнитивных функций у 90 пациентов с ХЕГБ на фоне лечения (по данным МКШ), n (%)

Баллы	До лечения	3-й месяц наблюдения	6-й месяц наблюдения	12-й месяц наблюдения
24–25 (ЛКН)	21 (23,3)	10 (11,1)	6 (6,7)	6 (6,7)
26–30 (норма)	69 (76,7)	80 (88,9)	84 (93,3)	84 (93,3)

ства и инсомнии. ЛКН неамнестического типа, сосудистого генеза при отсутствии инсомнии и психического расстройства имелись у 8 (8,9%) пациентов. У 7 (7,8%) больных выявлены ЛКН неамнестического типа, сосудистого генеза при наличии психических расстройств невротического спектра и/или инсомнии. У 6 (6,7%) пациентов определялись ЛКН при отсутствии сердечно-сосудистых факторов риска, наследственной отягощенности по КН, при этом профиль нарушений (снижение внимания, мотивации, скорости выполнения заданий, вариабельность степени КН при выполнении заданий) и наличие психического расстройства подтверждали вторичный характер КН по отношению к эмоциональным расстройствам (депрессия, тревога).

В результате терапии уменьшилось среднее количество дней головной боли в месяц с $29,1 \pm 2,03$ до лечения до $12,1 \pm 8,2$ через 3 мес ($p=0,004$), $9,9 \pm 9,44$ через 6 мес ($p=0,002$) и $9,3 \pm 9,35$ через 12 мес ($p=0,002$). К 3-му месяцу после начала лечения у большинства пациентов (62,2%) был достигнут клинический эффект, который сохранялся в течение 12 мес. К 6-му и 12-му месяцам после начала лечения количество пациентов, у которых достигнут клинический эффект, увеличилось до 70 и 72,2% соответственно.

По данным МКШ к 3-му месяцу наблюдения, когнитивные функции нормализовались у 11 (12%) пациентов, к 6-му месяцу — еще у 4 (4,4%); к 12-му месяцу только у 6 (6,7%) пациентов сохранялись ЛКН (см. таблицу).

В результате лечения у большинства пациентов исчезли жалобы не только на ХЕГБ, но и на коморбидные расстройства (рис. 2). Среди коморбидных состояний наиболее резистентными к лечению оказались депрессивные рас-

стройства. Во всех случаях, в которых лечение головной боли было эффективным, наблюдалось достоверное улучшение эмоционального состояния по данным опросников (шкала депрессии Бека, шкала личностной и ситуативной тревожности Спилбергера—Ханина), отмечен регресс имевших место до лечения депрессивного и тревожного расстройств, инсомнии, нарушений памяти, ЛКН (по результатам МКШ). У пациентов, у которых не удалось достигнуть достоверного снижения частоты головной боли, отсутствовало и достоверное улучшение когнитивных функций, эмоционального состояния, сна.

Обсуждение. Результаты исследования демонстрируют высокую распространенность у пациентов с ХЕГБ жалоб на нарушение памяти

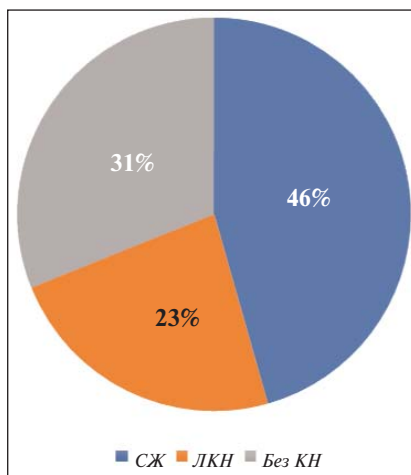


Рис. 1. Распространенность субъективных когнитивных жалоб (СЖ) и ЛКН у 90 пациентов с ХЕГБ

(68,9%), при этом только у трети из них имелись ЛКН, у остальных жалобы носили субъективный характер. В большинстве случаев субъективное снижение памяти, ЛКН сочетались с эмоциональными расстройствами (депрессия, тревожное расстройство) и инсомнией, что согласуется с данными других исследований, показавших негативное влияние таких расстройств на когнитивные функции [8, 9, 19, 20].

В последние годы активно обсуждается роль хронической боли в развитии КН [12, 13]. Хроническая боль рассматривается как фактор, который может провоцировать нейродегенеративные изменения в головном мозге, снижать активность процессов нейропластичности и ухудшать когнитивные функции [10, 11, 21]. В нашем исследовании, включавшем 90 пациентов с ХЕГБ, эффективное лечение головной боли сопровождалось регрессом жалоб на снижение памяти и ЛКН. У пациентов, у которых лечение головной боли не дало результата, когнитивные функции не улучшались. Полученные данные подтверждают роль хронической боли в развитии субъективных КН и ЛКН у наших пациентов. Однако распространенность эмоциональных расстройств и инсомнии у пациентов с ХЕГБ, сочетанное улучшение эмоционального состояния, качества сна, когнитивных функций и облегчение боли на фоне лечения свидетельствуют о том, что в большинстве случаев наблюдаются комплексный генез КН.

В настоящем исследовании продемонстрирована эффективность сочетания оптимальной фармакотерапии головной боли, коморбидных расстройств с нелекарственными методами (КПТ, образовательные беседы о головной боли, гигиене сна, когнитивный тренинг), причем такая терапия давала положительный результат и при КН (субъективных и ЛКН). У 16,7% пациентов выявлены сердечно-сосудистые факторы риска и сосудистый генез КН (в сочетании с эмоциональными нарушениями, инсомнией или без таковых).

При КН сосудистого генеза необходим контроль сердечно-сосудистых факторов риска, могут быть эффективны средства, улучшающие когнитивные функции, среди которых наиболее изучен экстракт Гинкго Билоба — EGb 761® (Танакан®) [22]. Эффективность и безопасность EGb 761® оценена более чем в 400 международных и российских клинических исследованиях. Данные метаанализа клинических исследований подтверждают эффективность препарата у пациентов с КН [23]. Авторы систематического обзора, вышедшего в 2016 г., сделали вывод, что лечение EGb 761® дает положительные результаты при умеренных КН [24].

Танакан® широко используется во Франции для улучшения когнитивных функций в пожилом возрасте [22]. В 2013 г. были представлены результаты проспективного наблюдения, длившегося 20 лет и включавшего 3612 пожилых пациентов, 589 из которых периодически принимали EGb 761®, 149 — пирацетам и 2874 не использовали данные препараты

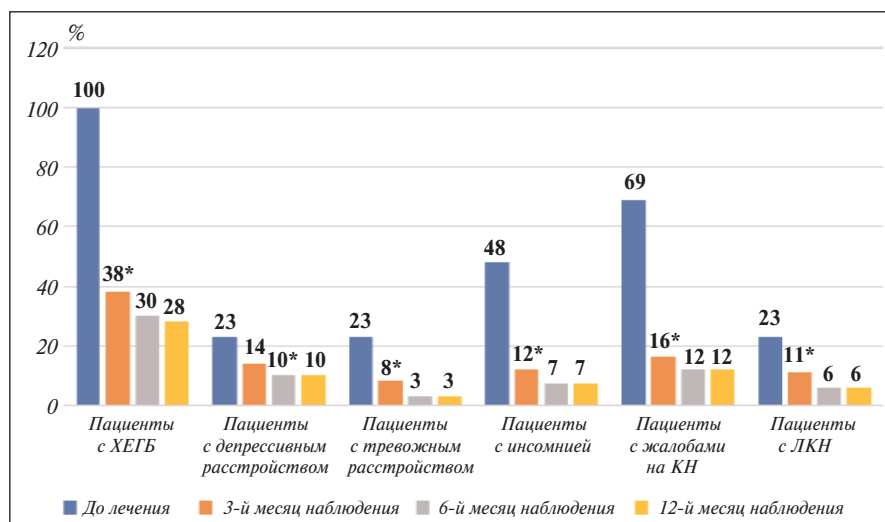


Рис. 2. Уменьшение количества пациентов с ХЕГБ и коморбидными расстройствами на фоне лечения. * — $p < 0,001$ при сравнении данного показателя с его предыдущим значением

[25]. У пациентов, принимавших EGb 761®, наблюдалось достоверное замедление КН в сравнении с пациентами, принимавшими пирацетам или не использовавшими каких-либо средств, улучшающих память. По данным опубликованного в 2014 г. метаанализа, EGb 761® не оказывает влияния на уровень АД как в монотерапии, так и в качестве дополнения к антигипертензивной терапии [22], поэтому может быть рекомендован в том числе пациентам с сосудистыми факторами риска, такими как АГ.

Терапия EGb 761® показана пациентам среднего возраста, которые предъявляют жалобы на снижение памяти и имеют минимальные нарушения по результатам нейропсихологического исследования. Это подтверждают данные клинического исследования 300 пациентов 45–65 лет, у которых прием EGb 761® в течение 12 нед привел к достоверному улучшению когнитивных функций в сравнении с плацебо [26].

Отмечена эффективность EGb 761® в комплексной терапии легкого когнитивного дефицита у молодых пациентов с жалобами на трудности усвоения информации, ухудшение памяти, повышенную утомляемость и снижение активности, у которых диагностирована головная боль напряжения. У таких пациентов КН носят легкий нейродинамический характер, часто могут отсутствовать объективные нарушения памяти. Танакан® положительно влияет на ЛКН нейродинамического характера: улучшает кратковременную слуховую и зрительную память (в сравнении с исходным уровнем), концентрацию внимания, ослабляет его лабильность и истощаемость, что приводит к уменьшению утомляемости и повышению работоспособности у молодых пациентов [25].

Заключение. Таким образом, у пациентов с ХЕГБ отмечена высокая распространенность жалоб на снижение памяти и ЛКН. У большинства таких пациентов КН имеют комплексный генез. Во многих случаях КН связаны с наличием эмоциональных расстройств (депрессия, тревожное расстройство), инсомнии, а также с патофизиологическими механизмами самой хронической боли. У части пациентов наблюдаются КН сосудистого генеза. Применение комби-

нированной программы лечения (оптимальная фармакотерапия, поведенческая терапия, образовательные беседы о гигиене сна, когнитивный тренинг) позволяет относительно быстро и эффективно уменьшить частоту головной боли, а также улучшить когнитивные функции. При наличии субъективных КН и ЛКН у пациентов различного возраста для улучшения когнитивных функций может быть эффек-

тивен EGB 761* (Танакан®), применение которого возможно и при наличии сопутствующей АГ.

Целесообразно проведение дальнейших работ, в которых будут изучаться причины КН у пациентов с ХЕГБ с наличием и отсутствием жалоб на снижение памяти, а также влияние возраста, длительности хронической боли и коморбидных расстройств на когнитивные функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. The prevalence of primary headache disorder in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(5):373-81. doi: 10.1177/0333102412438977. Epub 2012 Mar 6.
2. Азимова ЮЭ, Сергеев АВ, Осипова ВВ, Табеева ГР. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей. Российский журнал боли. 2010;(3-4):12-7. [Azimova YuE, Sergeev AV, Osipova VV, Tabeeva GR. Diagnosis and treatment of headaches in Russia: results of questionnaire survey of physicians. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2010;(3-4):12-7. (In Russ.)].
3. Амелин АВ, Богданова ЮН, Корешкина МИ и др. Диагностика первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(1):86-8. [Amelin AV, Bogdanova YuN, Koreshkina M, et al. Diagnosis of primary and symptomatic forms of chronic daily headache. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011; 111(1):86-8. (In Russ.)].
4. Осипова ВВ, Вознесенская ТГ. Коморбидность мигрени: обзор литературы и подходы к изучению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007; 107(3):64-73. [Osipova VV, Voznesenskaya TG. Comorbidity of migraine: a review of the literature and approaches to the study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007; 107(3):64-73. (In Russ.)].
5. Gaul C, Visscher CM, Bhole R, et al. Team players against headache: multidisciplinary treatment of primary treatment of primary headaches and medication overuse headache. *J Headache Pain*. 2011 Oct;12(5):511-9. doi: 10.1007/s10194-011-0364-y. Epub 2011 Jul 21.
6. Головачева ВА. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2016. 28 с. [Golovacheva VA. Optimization of the management of patients with chronic daily headache. Autoref. diss. ... cand. med. sci. Moscow; 2016. 28 p.]
7. Коберская НН, Табеева ГР. Когнитивные расстройства, ассоциированные с хронической болью. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):4-9. [Koberskaya NN, Tabeeva GR. Chronic pain-associated cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):4-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-4-9
8. Bussone G, Grazzi L, Panerai E. Pain, emotion, headache. *Headache*. 2012 Oct;52 Suppl 2: 98-101. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02244.x.
9. Hart RP, Wade JB, Martelli MF. Cognitive impairment in patients with chronic pain: the significance of stress. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Apr;7(2):116-26.
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.
11. Mutso AA, Radzicki D, Baliki MN, et al. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *J Neurosci*. 2012 Apr 25;32(17): 5747-56.
12. Nadar MS, Jasem Z, Manee FS. The cognitive functions in adults with chronic pain: a comparative study. *Pain Res Manag*. 2016; 2016:5719380. doi: 10.1155/2016/5719380. Epub 2016 Dec 29.
13. 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.
14. Головачева ВА, Парфенов ВА, Табеева ГР и др. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(2):4-9. [Golovacheva VA, Parfenov VA, Tabeeva GR, et al. Optimization of the management of patients with chronic daily headache. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):4-9. (In Russ.)].
15. Golovacheva V, Parfenov V, Tabeeva G, et al. Multidisciplinary integrated headache treatment program: results and identification of factors that influence treatment response. *Eur J Neurol*. 2016;23(Suppl. 1):536.
16. Golovacheva V, Parfenov V, Tabeeva G, et al. Enhancing therapy for chronic daily headache associated with medication overuse headache in Russia: outcomes of multidisciplinary integrated treatment program. *Cephalalgia*. 2016; 36(Suppl. 1):116.
17. Головачева ВА, Парфенов ВА. Как помочь пациентам с хронической ежедневной головной болью. Фарматека. 2015;(7):28-32. [Golovacheva VA, Parfenov VA. How to help patients with chronic daily headache. *Farmateka*. 2015;(7):28-32. (In Russ.)].
18. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD-3 beta). *Cephalalgia*. 2013 Jul;33(9):629-808. doi: 10.1177/0333102413485658.
19. Ковальзон ВМ. Обучение и сон. Природа. 2009;(7):3-11. [Koval'zon VM. Training and sleep. *Priroda*. 2009;(7):3-11. (In Russ.)].
20. Papakostas G. Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implications for clinical practice. *J Clin Psychiatry*. 2014 Jan;75(1):8-14. doi: 10.4088/JCP.13r08710.
21. Kreidler S, Niv D. Cognitive impairment in chronic pain. *Pain*. 2007;15(4):1-4.
22. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. 192 p.]
23. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2010 Mar 17;10:14. doi: 10.1186/1471-2318-10-14.
24. Zhang HF, Huang LB, Zhong YB, et al. An Overview of Systematic Reviews of Ginkgo biloba Extracts for Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2016 Dec 6; 8:276. doi: 10.3389/fnagi.2016.00276. eCollection 2016.
25. Amieva H, Meillon C, Helmer C, et al. Ginkgo Biloba Extract and long-term cognitive decline: a 20-year follow-up population-based study. *PLoS One*. 2013;8(1):e52755. doi: 10.1371/journal.pone.0052755. Epub 2013 Jan 11.
26. Grass-Kapanke B, Busmane A, Lasmanis A, et al. Effects of EGB 761* in Very Mild Cognitive Impairment (vMCI). *Neuroscience & Medicine*. 2011;(2):48-56. doi:10.4236/nm.2011.21007

Поступила 10.11.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование поддержано ООО «Ипсен». 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.

Волель Б.А., Трошина Д.В.

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

Соматизированная депрессия с когнитивными нарушениями у пациентки с артериальной гипертензией

Представлено клиническое наблюдение пациентки с артериальной гипертензией и соматизированной депрессией. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики соматизированной симптоматики в рамках аффективной патологии и проявлений соматического заболевания, проанализированы аспекты личностной предрасположенности к формированию психического расстройства. Отмечены преимущества междисциплинарного подхода к терапии с применением гипотензивных препаратов, антидепрессантов и психотерапии. Особый интерес представляет проблема диагностики и терапии умеренных когнитивных нарушений у пациентки с коморбидной кардиологической и психической патологией.

Ключевые слова: депрессия; соматизация; когнитивные нарушения; артериальная гипертензия; антидепрессанты; вортиоксетин.

Контакты: Беатрис Альбертовна Волель; beatrice.volel@gmail.com

Для ссылки: Волель БА, Трошина ДВ. Соматизированная депрессия с когнитивными нарушениями у пациентки с артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(4):60–64.

Somatic depression with cognitive impairment in a female patient with hypertension

Volel B.A., Troshina D.V.

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

The paper describes a clinical case of hypertension and somatic depression in a female patient. It considers the differential diagnosis of somatic symptomatology within affective disorders, depicts the manifestations of a somatic disease, and analyzes the aspects of personal predisposition to a mental disorder. The authors note the advantages of an interdisciplinary approach to therapy with antihypertensive drugs and antidepressants and psychotherapy. Of particular interest is the problem in the diagnosis and therapy of moderate cognitive impairment in a patient with cardiac and psychiatric comorbidities.

Keywords: depression; somatization; cognitive impairment; hypertension; antidepressants, vortioxetine.

Contact: Beatrice Albertovna Volel; beatrice.volel@gmail.com

For reference: Volel BA, Troshina DV. Somatic depression with cognitive impairment in a female patient with hypertension. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(4):60–64.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-60-64>

Диагностика и терапия коморбидной психической патологии в общемедицинской практике, в том числе при сердечно-сосудистых заболеваниях, является актуальной задачей врача-интерниста. По данным эпидемиологических исследований, распространенность депрессивных расстройств у больных кардиологического профиля превышает 20% [1]. При этом частота депрессий у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) достигает 16,8% [2, 3].

В ряде исследований указывается на негативное влияние коморбидных депрессивных расстройств на течение АГ и поведение пациентов (низкая приверженность лечению и формирование кардиоперсонифицированных синдромов) [1, 4]. Взаимное усиление симптомов АГ и депрессивных расстройств усложняет лечение из-за трудностей дифференциальной диагностики и оценки эффективности терапии, а также ухудшает показатели качества жизни пациентов [5]. Выраженность депрессивных расстройств коррелирует с увеличением медицинских затрат и длительностью пребывания больного в кардиологическом отделении

[6]. В связи с этим особо следует отметить маскированные (соматизированные) депрессии, протекающие с психопатологическими расстройствами, маскирующими аффективные симптомы (кардионевротическими, диссомническими и др.) [1, 7].

Один из наиболее сложных вопросов при коморбидной депрессии и АГ — определение этиологии когнитивных расстройств и выбор адекватной и эффективной тактики лечения. Когнитивные нарушения встречаются более чем у половины пациентов с длительной АГ. Чаше наблюдаются легкие, реже — умеренные когнитивные нарушения (УКН). [8, 9]. В свою очередь депрессия также может сопровождаться УКН или легкими когнитивными расстройствами, особенно снижением памяти [10]. Жалобы на нарушение памяти у больных АГ ассоциированы с более высоким уровнем депрессии, чем у пациентов без таких жалоб [11].

В настоящее время в клинической практике используются модифицированные диагностические критерии УКН (J. Touchon, R. Petersen, 2004) [12]:

- 1) когнитивные нарушения, по словам пациента и/или его ближайших родственников;
- 2) ухудшение когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем;
- 3) объективные свидетельства когнитивных нарушений, полученные с помощью нейропсихологических тестов;
- 4) отсутствие выраженных нарушений повседневной активности;
- 5) отсутствие деменции.

При ведении пациентов с АГ и когнитивными и эмоциональными нарушениями большое значение имеет мультидисциплинарный подход с участием психиатра, что демонстрирует наше клиническое наблюдение.

Пациентка Н., 56 лет, предъявляла жалобы на сниженный фон настроения, подавленность, тоскливость, чувство жалости к себе, плаксивость «на грани истерики», нарушения сна (трудности засыпания и ранние пробуждения, в 4–5 ч утра), снижение аппетита (похудела на 4 кг за месяц), появившиеся в последнее время быструю утомляемость после небольших физических и умственных нагрузок, чувство разбитости, вялости, «изможденности», трудности концентрации внимания, ухудшение памяти на текущие события, рассеянность при выполнении рабочих обязанностей. Раз в 2–3 дня беспокоили приступообразные состояния с подъемом артериального давления (АД) до 180/100 мм рт. ст., сопровождавшиеся страхом смерти от инфаркта миокарда, разнообразными неприятными ощущениями в теле: стягивающей, сжимающей головной болью по типу «каска» или «обруча», чувством покалывания, жжения, горения и жара в грудной области, которое пациентка описывала как «волны пламени, растекающиеся внутри грудной клетки», и «кома», подступавшего к горлу. Отмечала также «наплывы тревожных мыслей» о возможной инвалидизации, утрате привлекательной внешности и социальной активности. На этом фоне возникали чувство онемения в руках и ногах по типу «перчаток и носков», слабость в ногах («будто подкашиваются»). Указанные проявления имели отчетливый суточный ритм: хуже чувствовала себя утром, когда преобладали подавленность, ощущение безысходности.

Пациентка работала в сфере издательского дела, с 55 лет — на пенсии. Профессиональных вредностей на протяжении жизни не имела. Дважды была замужем, настоящий брак — с 27 лет. Беременность, роды — в 28 лет, физиологические, без патологии. Отличалась раздражительностью, вспыльчивостью, склонностью к манипулирующему поведению. Вместе с тем была общительной, легко сходилась с людьми. На публике демонстрировала умение владеть собой, дружелюбие. На фоне стрессовых ситуаций отмечала кратковременные (до 10–15 мин) эпизоды плаксивости с ощущением «кома» в горле, сжимающей головной боли по типу «обруча», онемения в кончиках пальцев, а также внутреннего напряжения, жара в грудной области.

Мать пациентки страдала депрессивным расстройством, наблюдалась у психиатра. По отцовской линии — отягощенность по ишемической болезни сердца.

Со слов пациентки, впервые отчетливое психическое неблагополучие появилось в 43 года, после внезапной смерти отца от инфаркта миокарда. Отмечала резкое снижение настроения с нарастанием подавленности, была поглощена мыслями об отце, вспоминала ситуации, когда он говорил о недомоганиях, думала об упущенной возможности раннего обнару-

жения у него патологии сердца, «прокручивала» в голове мысли о несправедливости произошедшего. Динамики самочувствия в зависимости от времени суток не наблюдалось. Беспокоили нарушения сна (трудности засыпания), яркие сновидения, в которых видела отца. Ухудшился аппетит, за 3 мес похудела на 3 кг. Имелись также разнообразные неприятные ощущения в теле: головная боль по типу «обруча», прокалывающая боль в области сердца, ощущение «горящего шара», подкалывающего к горлу. Тогда же впервые возник эпизод повышения АД до 140/90 мм рт. ст., который сопровождался тревогой, ощущением беспредметного беспокойства, внутренней дрожью и интенсивной головной болью сжимающего характера по типу «каска». Расценила данное состояние как закономерное, связанное с пережитым стрессом. К врачу не обращалась, самостоятельно принимала успокоительные средства растительного происхождения (валериана, пустырник). Спустя 4 мес отметила улучшение настроения и восстановление ночного сна, уменьшение подавленности, плаксивости, наплывов тоскливых мыслей, воспоминаний, а также патологических телесных сенсаций.

Менопауза с 50 лет. Климактерический период переносила субъективно тяжело. В течение полугода беспокоили приливы жара, холода. Ощущала усиление эмоциональной лабильности, плаксивости, стала еще более обидчивой, раздражительной. Вскоре после наступления менопаузы заметила, что конфликтные ситуации на работе или в семье провоцировали повышение АД (сначала до 140/90–150/90 мм рт. ст.) и протекали с характерной симптоматикой: тревогой за здоровье, головной болью стягивающего, сжимающего характера по типу «каска», онемением пальцев рук и ног, напряжением, покалыванием в грудной области и чувством общей слабости, «разбитости». Был поставлен диагноз артериальной гипертензии I стадии.

Настоящее ухудшение состояния в возрасте 56 лет произошло на фоне беспокойства о финансовом положении семьи. Отметила резкое снижение настроения, нарастание подавленности и плаксивости. Возникали тоска, идеи наступившего «краха» семейного благополучия, чувство «беспомощности» перед обстоятельствами, жалости к себе. Испытывала трудности при засыпании из-за тревожных мыслей о будущем. Утром ощущала вялость, «разбитость», залеживалась в постели. Отмечала суточные колебания состояния: в утренние часы подавленность была более выражена. Снизился аппетит, за месяц похудела на 4 кг. Не ощущала привычной активности, быстро уставала даже от незначительных нагрузок, испытывала чувство вялости, слабости в теле. «Через силу» выполняла домашние дела, перепоручив основную часть работы помощнице по хозяйству. Отказывалась от встреч с подругами, запланированных мероприятий. Кроме того, стали беспокоить трудности концентрации внимания, несобранность, чего ранее не отмечала. Стала невнимательной, отстраненной, при беседе могла несколько раз задать один и тот же вопрос. Погруженная в собственные мысли, не могла сосредоточиться на чтении или просмотре телепередач. Отметила ухудшение памяти на текущие события, забывала о назначенных встречах, договоренностях по поводу бытовых вопросов и др. Была вынуждена фиксировать важную информацию в записной книжке. Неуверенно чувствовала себя за рулем автомобиля: с трудом ориентировалась в малознакомой части города, в связи с чем отказалась от вождения автомобиля.

В течение 1–2 нед после возникновения психотравмирующей ситуации участились подъемы АД до 180/100 мм рт. ст., которые сопровождались страхом смерти, интенсивными, тягостными ощущениями жжения, «растекающегося пламени» в загрудинной области, «кома» в горле, головной болью по типу «каска», онемением конечностей по типу «перчаток и носков». На фоне ухудшения соматического состояния фоновая тревога стала в основном касаться «здоровья сердца». Наряду с опасениями за будущее семьи испытывала страх из-за возможного развития осложнений, инвалидизации.

Ввиду неэффективности проводимой амбулаторно гипотензивной терапии была направлена на стационарное лечение в отделение кардиологии Университетской клинической больницы № 1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

При поступлении в клинику соматический статус — без патологии. В неврологическом статусе данных в пользу очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Отмечались признаки депрессии тяжелой степени: по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D) — 25 баллов, по шкале общего клинического впечатления (CGI-S) — 4 балла. Наблюдались также нарушения когнитивных функций: по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) — 22 балла, в основном по разделам «Память» и «Внимание».

Клинические анализы крови, мочи, биохимический анализ крови — без особенностей. Результаты иммунологических исследований на ВИЧ-инфекцию, гепатит В и С отрицательные. Уровень тиреотропного гормона в норме.

При электрокардиографии (ЭКГ) отклонений не выявлено. При эхокардиографии (Эхо-КГ) наблюдались признаки гипертрофии миокарда левого желудочка: конечный систолический размер — 31 мм, конечный диастолический размер — 47,4 мм, фракция выброса — 56%, толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) — 12 мм, экскурсия ЗСЛЖ — 7 мм, правый желудочек — 25 мм, не увеличен, функция клапанов не нарушена, насосная функция левого желудочка удовлетворительная. Суточное мониторирование ЭКГ: средняя частота сердечных сокращений — 74 в минуту, пауз нет, интервал PQ — до 173 мс, выявлено 37 одиночных наджелудочковых экстрасистол, интервал ST–T без значимой динамики.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: очаговой патологии головного мозга не обнаружено.

Консультация офтальмолога: ангиопатия сетчатки обоих глаз.

При УЗИ почек патологии не выявлено.

Консультация психиатра: повторная соматизированная депрессия с тревожно-фобическими расстройствами (панические атаки, нозофобия) и когнитивными нарушениями.

Поставлен диагноз: артериальная гипертензия II стадии, 3-й степени, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий депрессивный эпизод умеренной степени тяжести с соматическими симптомами.

Назначено лечение: престариум 5 мг/сут, бринтелликс 20 мг/сут, когнитивно-поведенческая психотерапия (КПТ). На фоне лечения отмечался положительный эффект в виде нормализации аффективного фона с редукцией подавленности, тоскливости, плаксивости. Гипертонические кризы стали сопровождаться подъемом АД максимально до 150/90 мм рт. ст. (в сравнении с 180/100 мм рт. ст. при приеме гипотензивных

средств до начала психотропной терапии). Наблюдалась редукция танатофобии и конверсионной симптоматики в структуре криза. Снизилась интенсивность астенической симптоматики — стала ощущать привычную бодрость, прилив энергии, перестали беспокоить ощущения вялости, «разбитости». Нормализовался ночной сон. Было также зафиксировано улучшение когнитивных функций по шкале MoCA — увеличение с 22 до 24 баллов. Пациентка субъективно отмечала улучшение концентрации внимания и появление привычной собранности.

В течение 1 мес сохранялись соматизированные расстройства с эпизодической головной болью по типу «каска», «комом» в горле, а также неприятными ощущениями в области сердца — покалыванием, жжением, жаром, «горением».

Спустя 8 нед после начала терапии была диагностирована ремиссия депрессии — результат по шкале HAM-D составил 7 баллов (отсутствие депрессивного расстройства) на фоне стабильных показателей АД.

После достижения ремиссии пациентке были рекомендованы: поддерживающая доза бринтелликса 10 мг/сут, престариум 5 мг/сут.

Обсуждение. Психическое состояние больной на момент обращения к психиатру определялось психогенно спровоцированной истеро-ипохондрической депрессией, протекавшей по типу соматизированной истерии [13]. В пользу подобной квалификации свидетельствует преобладание в клинической картине жалоб на сниженный фон настроения, подавленность, тоскливость в сочетании с театральностью, нарочитостью, драматизацией симптоматики и стремлением привлечь внимание к своему страданию. Содержательный комплекс депрессии также согласуется с истерическим характером аффективного нарушения и включает несоответствующие реальному положению дел идеи утраченного семейного благополучия и пошатнувшегося здоровья.

Наряду с аффективными нарушениями (тоска, расстройства сна, аппетита, а также отчетливый суточный ритм проявлений) на первый план в клинической картине выступали истеро-ипохондрическая симптоматика с явлениями истерофобии и патологическими телесными сенсациями, представленными конверсиями, телесными фантазиями и астеническими симптомами. Так, проявления реального кардиологического заболевания (гипертонической болезни) усиливались атипичными паническими атаками без формирования избегающего поведения — «конверсионными кризами» [14], протекающими с танатофобией, полиморфной конверсионной симптоматикой (истералгии, дизестезии, globus hystericus) и телесными фантазиями по типу «пламени, разливающегося в груди». Тревога о здоровье у больной выражалась также в формировании нозофобий (инфарктофобия, страх инвалидизации).

Необходимо подчеркнуть наличие у пациентки когнитивных нарушений: расстройств внимания, оперативной и отсроченной памяти, скорости обработки информации. При этом вклад в умеренное нарушение когнитивных функций вносил как психический (депрессивное расстройство), так и соматический (гипертоническая болезнь) компонент при отсутствии органического поражения головного мозга (по данным МРТ) [15, 16].

При анализе личностного склада пациентки в первую очередь обращали на себя внимание черты, описываемые в пределах драматического круга (гистрионные черты, по О.А. Фильц, 1987) [17]. Больная на протяжении жизни от-

личалась склонностью к драматизации событий, преувеличенному выражению эмоций наряду с переоценкой собственной личности. При этом характерные конверсионные симптомы (*globus hystericus*, сжимающая головная боль в виде «обруча», «каски» и т. д.) отмечались у нее с детского возраста, возникали эпизодически и носили транзиторный характер — вегетативная стигматизация [18], присущая личностям драматического кластера и проявляющаяся кратковременными соматизированными реакциями.

Таким образом, учитывая наличие у пациентки конституционального преморбиды по типу истерического расстройства личности, психогенно провоцированной (смерть отца) истерической депрессии с конверсионной симптоматикой, а также характерной динамики РЛ в постменопаузе, можно отметить близость психопатологической структуры расстройства к истеро-ипохондрической депрессии с преобладанием соматизированной симптоматики в рамках динамики истерического расстройства личности [19].

Присутствие в клинической картине депрессии гипотимии, подавленности, тоски, идей «бесперспективности», «малоценности», а также типичного соматовегетативного комплекса, потребовало проведения дифференциальной диагностики расстройства с типичной меланхолической эндогенной депрессией. И здесь в первую очередь необходимо отметить отсутствие типичных признаков меланхолической эндогенной депрессии. Так, тоска у пациентки не носила витального, мучительного характера, а реализовалась в отдельных когнитивных проявлениях: мысли о «беспросветности» будущего, трагических последствиях заболевания. Расстройства сна и аппетита также не достигали уровня эндогенного нарушения (не сопровождалась нарушениями сна и аппетита или выраженной потерей массы тела).

Вместе с тем отнесение расстройства к истерической депрессии с преобладанием соматизированной симптоматики подтверждают психогенно обусловленная манифестация депрессии, полное соответствие психогенной реакции характеристике драматического личностного склада, а также амплификация психопатологической симптоматики с проявлениями реальной кардиологической патологии (артериальная гипертензия).

В лечении пациентки использован комплексный мультидисциплинарный подход. В качестве антигипертензивной терапии был выбран престариум (периндоприл) — препарат из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента с доказанной эффективностью в отношении умеренной АГ [20, 21]. С учетом отмеченных клинических особенностей депрессии (преобладание соматизации, астенических и когнитивных нарушений) был назначен препарат с доказанной эффективностью в отношении соматизированного компонента тревоги в рамках депрессивного эпизода, а также доказанной безопасностью у пациентов с сопутствующей кардиологической патологией (артериальная гипертензия) — бринтелликс (вортиоксетин) [22–24].

КПТ была направлена на формирование навыков контроля над собственными переживаниями и эмоциональными реакциями, реструктуризацию копинг-стратегий с выстраиванием механизмов взаимодействия с проявлениями заболевания, а также повышение комплаенса с врачом.

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует преимущества комплексного мультидисциплинарного подхода к диагностике и терапии коморбидной психической и кардиологической патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смулевич АБ. Психокardiология и основные аспекты психосоматической медицины. Психиатрия и психофармакотерапия. 2005;7(3):120-2. [Smulevich AB. Psychocardiology and the main aspects of psychosomatic medicine. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2005;7(3):120-2. (In Russ.)].
2. Чазов ЕИ, Оганов РГ, Погосова НВ и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты терапевтической части многоцентрового исследования. Сердце. 2007;6(1):44-8. [Chazov EI, Oganov RG, Pogosova NV, et al. Clinico-epidemiological program of studying of depression in cardiological practice in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease (COORDINATE): the therapeutic part of a multicenter study. *Serdce*. 2007;6(1):44-8. (In Russ.)].
3. Sandström YK, Ljunggren G, Wändell P, et al. Psychiatric comorbidities in patients with hypertension—a study of registered diagnoses 2009–2013 in the total population in Stockholm County, Sweden. *J Hypertens*. 2016 Mar;34(3):414–20; discussion 420. doi: 10.1097/HJH.0000000000000824.
4. Волель БА, Терновская ЕС, Ермушева АА, Сыркина ЕА. Личностные и психические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией (обзор литературы). Психические расстройства в общей медицине. 2013;(4):23-9. [Volel' BA, Ternovskaya ES, Ermusheva AA, Syrkina EA. Personality and mental disorders in patients with arterial hypertension (review). *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2013;(4):23-9. (In Russ.)].
5. Saboya PM, Zimmermann PR, Bodanese LC. Association between anxiety or depressive symptoms and arterial hypertension, and their impact on the quality of life. *Int J Psychiatry Med*. 2010;40(3):307–20.
6. Druss, B. G., Marcus, S. C., Olfson, M., Tanielian, et al. Comparing the national economic burden of five chronic conditions. *Health Affairs*. 2017.
7. Погосов АВ, Николаевская АО. Клинико-динамические особенности соматизированных психических расстройств с сердечно-сосудистыми проявлениями у больных городской поликлиники. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2017;(2):67-72. [Pogosov AV, Nikolaevskaya AO. Clinico-dynamic features of somatized mental disorders with cardiovascular manifestations in patients of city polyclinic. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii*. 2017;(2):67-72. (In Russ.)].
8. Старчина ЮА, Парфенов ВА, Чазова ИЕ и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(4):19-23. [Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova IE, et al. Cognitive disorders in patients with arterial hypertension. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(4):19-23. (In Russ.)].
9. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):27-33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27-33. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-130
10. Филатова ЕГ, Наприенко МВ. Терапия нарушений памяти и внимания у молодых пациентов. Неврология, нейропсихиатрия,

- психосоматика. 2013;5(3):18–23.
[Filatova EG, Naprienko MV. Therapy for memory and attention impairments in young patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(3):18–23. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/20742711-2013-2334
11. Парфенов ВА, Рыжак АА, Старчина ЮА. Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных с артериальной гипертензией. *Неврологический журнал*. 2006;11(S1):47–52. [Parfenov VA, Ryzhak AA, Starchina YuA. Cognitive and emotional disorders in patients with arterial hypertension. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(S1):47–52. (In Russ.)].
12. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*. 2004;256(3):183–194.
13. Волець БА. Инволюционная истерия: аспекты клиники, психосоматические корреляции, терапия. *Психические расстройства в общей медицине*. 2007;(3):50–4. [Volel' BA. Involutional hysteria: aspects of the clinic, psychosomatic correlation, therapy. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2007;(3):50–4. (In Russ.)].
14. Вейн АМ, редактор. *Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика*. Москва: МИА; 2000. 752 с. [Vein AM, editor. *Vegetativnye rasstroistva: klinika, lechenie, diagnostika* [Vegetative disorders: clinic, treatment, diagnosis]. Moscow: MIA; 2000. 752 p.]
15. S Sierra C, Domenech M, Camafort M, Coca A. Hypertension and Mild Cognitive Impairment. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Dec;14(6):548–55. doi: 10.1007/s11906-012-0315-2.
16. Смудевич АБ, Волець БА, Терновская ЕС, Никитина ЮМ. Применение препарата пантогам актив (D-, L-гопантеновая кислота) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(12):40–9. [Smulevich AB, Volel' BA, Ternovaya ES, Nikitina YuM. Pantogam activ (D-, L-hopan-tenic acid) in the treatment of cognitive and anxiety disorders in patients with arterial hypertension. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(12):40–9. (In Russ.)].
17. Фильц ОА. Клинико-генеалогическое исследование истерической психопатии. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 1987. [Fil'ts OA. Clinical-genealogical study of hysterical psychopathy. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 1987.]
18. Kretschmer E. Hysterie. Berlin:orschlag; 1928.
19. Поляковская ТП. Инволюционная истерия. Дисс. канд. мед. наук. Москва; 2011. [Polyakovskaya TP. Involutional hysteria. Diss. cand. med. sci. Moscow; 2011.]
20. Сиренко ЮН, Рековец ОЛ, Кушнир СН, Торбас Е. Сравнительная эффективность эналаприла и периндоприла по влиянию на центральное артериальное давление и упруго-эластические свойства артерий у пациен-тов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2016;(2):101–12. [Sirenko YuN, Rekovets OL, Kushnir SN, Torbas E. Comparative Efficiency of Enalapril and Perindopril in Terms of the Effect on Central Blood Pressure and Elastic Properties of Arteries in Patients with Mild to Moderate Hypertension. *Arterial'naya gipertenziya*. 2016;(2):101–12. (In Russ.)].
21. Brugs J, Bertrand M, Remme W, et al. The treatment benefit of the ace-inhibitor perindopril on top of beta-blocker therapy in patients with vascular disease and hypertension. *Journal of Hypertension*. 2017;35:e37.
22. Mago R, Tripathi N, Andrade C. Cardiovascular adverse effects of newer antidepressants. *Expert Rev Neurother*. 2014 May;14(5):539–51. doi: 10.1586/14737175.2014.908709. Epub 2014 Apr 17.
23. Deardorff WJ, Grossberg GT. The Pharmacology and Clinical Use of the Antidepressants Vilazodone, Levomilnacipran, and Vortioxetine for Depression in the Elderly. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Dec;15(17):2525–42. doi: 10.1517/14656566.2014.960842. Epub 2014 Sep 16.
24. Baldwin DS, Florea I, Jacobsen PL, et al. A meta-analysis of the efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD) and high levels of anxiety symptoms. *J Affect Disord*. 2016 Dec;206:140–150. doi: 10.1016/j.jad.2016.07.015. Epub 2016 Jul 7.

Поступила 10.10.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование проведено при поддержке ООО «Лундбек Рус». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Ямин М.А.¹, Черникова И.В.², Арасланова Л.В.¹, Шевкун П.А.¹

¹ГАОУ Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр», Ростов-на-Дону, Россия; ²кафедра неврологии и нейрохирургии с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

¹344010, Ростов-на-Дону, Пушкинская ул., 127; ²344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Митохондриальная энцефалопатия с инсультоподобными эпизодами и лактат-ацидозом (синдром MELAS): критерии диагностики, особенности эпилептических приступов и подходы к лечению на примере клинического случая

Приводится описание пациента с митохондриальной энцефалопатией с инсультоподобными эпизодами и лактат-ацидозом (синдром MELAS — Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes). Обсуждаются особенности течения и терапии эпилепсии при синдроме MELAS. Типична поздняя диагностика заболевания, когда от дебюта клинических проявлений до установления диагноза проходят годы. Представлены клинические критерии диагноза синдрома MELAS, а также особенности нейровизуализационных изменений в головном мозге, которые позволяют выявлять заболевание на раннем этапе.

Ключевые слова: синдром MELAS; критерии диагноза; нейровизуализационные признаки; описание случая.

Контакты: Максим Анатольевич Ямин; ma_yamin@mail.ru

Для ссылки: Ямин МА, Черникова ИВ, Арасланова ЛВ, Шевкун ПА. Митохондриальная энцефалопатия с инсультоподобными эпизодами и лактат-ацидозом (синдром MELAS): критерии диагностики, особенности эпилептических приступов и подходы к лечению на примере клинического случая. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):65–69.

Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome (MELAS): diagnostic criteria, features of epileptic seizures, and treatment approaches by the example of a clinical case

Yamin M.A.¹, Chernikova I.V.², Araslanova L.V.¹, Shevkun P.A.¹

¹Regional Consulting and Diagnostic Center, Rostov-on-Don, Russia; ²Department of Neurology and Neurosurgery with Courses of Manual Therapy and Reflexotherapy, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

¹127, Pushkinskaya St., Rostov-on-Don 344010; ²29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022

The paper describes a patient with mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome (MELAS). The features of the course and therapy of epilepsy in MELAS are discussed. The disease is known for its late diagnosis when years elapse from the onset of the clinical manifestations to diagnosis. The paper presents clinical criteria for the diagnosis of MELAS and the specific features of brain neuroimaging changes that allow identification of the disease at an early stage.

Keywords: MELAS; diagnostic criteria; neuroimaging signs; case report.

Contact: Maksim Anatolyevich Yamin; ma_yamin@mail.ru

For reference: Yamin MA, Chernikova IV, Araslanova LV, Shevkun PA. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome (MELAS): diagnostic criteria, features of epileptic seizures, and treatment approaches by the example of a clinical case. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(4):65–69.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-65-69>

Митохондриальные болезни (МБ) — большая гетерогенная группа заболеваний, возникающих в результате генетических мутаций ядерной или митохондриальной ДНК (мтДНК) и проявляющихся нарушением окислительного фосфорилирования в митохондриях и выработки энергии в клетках. Ведущими неврологическими синдромами при МБ являются эпилептический, мозжечковый, миопатический и полиневритический [1].

Эпилепсия развивается примерно у 40–60% пациентов с МБ. Наиболее часто описываются миоклонические приступы, отмечающиеся изолированно или в сочетаниях с фокальными (моторными), тоническими, клоническими и тонико-клоническими [2]. Часть противоэпилептических препаратов, традиционно используемых при этих видах приступов, при МБ может значительно утяжелять состояние пациента [3, 4]. Разнообразие клинических

симптомов, тяжесть течения, особенности терапии вызывают трудности при установлении диагноза и ведении таких больных.

Основными клиническими критериями диагноза MELAS являются [5–7]:

- материнский тип наследования;
- начало до 40 лет;
- нормальное психомоторное развитие до заболевания;
- непереносимость физических нагрузок;
- мигреноподобная головная боль с тошнотой и рвотой;
- инсультоподобные эпизоды;
- энцефалопатия с эпилептическими приступами и/или деменцией;
- лактат-ацидоз;
- рваные красные волокна в биоптатах скелетных мышц;
- прогрессирующее течение.

Приводим историю болезни пациента с синдромом MELAS.

Пациент А., 1990 г. рождения, обратился в областной эпилептологический центр (ОЭЦ) на базе Областного консультативно-диагностического центра (Ростов-на-Дону) в апреле 2011 г. с жалобами на ухудшение слуха на оба уха, повышенную мышечную утомляемость, заторможенность, периодическую (2–3 раза в неделю) интенсивную пульсирующую головную боль, более выраженную слева, сопровождающуюся тошнотой, длительностью до суток. Также беспокоили небольшая шаткость при ходьбе, простые зрительные галлюцинации (цветные шары, пятна), дефицит массы тела. С 30 марта 2011 г. стало ухудшаться зрение, а 4 апреля зрение полностью нарушилось. Заключение окулиста: корковый амавроз.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от первой беременности в срок, роды протекали без особенностей. Период новорожденности и раннее психомоторное развитие — без отклонений от нормы. Семейный анамнез не отягощен, родители не состоят в кровном родстве.

Считает себя больным с 2004 г. (с 13 лет), когда на фоне стресса нарушился аппетит, появились отеки ног, общая слабость, слуховые галлюцинации. Лечился с диагнозом «обсессивно-компульсивное расстройство». В течение 6 мес получал трифтазин, лития карбонат, амитриптилин.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполненной в 2004 г., выявлен единичный очаг справа в проекции заднего бедра внутренней капсулы.

Со слов отца, с 2005 по 2009 г. у подростка отмечались повышенная утомляемость, отеки ног, дефицит массы тела. 2 марта 2009 г. на фоне повышения температуры тела до 39 °С возникли катаральные симптомы (кашель), носовое кровотечение. Лечился амбулаторно. 10 марта 2009 г. резко ухудшился слух (особенно плохо различал речь), появились слуховые галлюцинации, обильное слюноотделение. Госпитализирован в оториноларингологическое отделение Центральной городской больницы (ЦГБ) № 1 Ростова-на-Дону.

Во время пребывания в стационаре беспокоили сильная головная боль мигренозного характера, простые зрительные галлюцинации в виде цветных шаров, пятен. 15 марта развился генерализованный тонико-клонический приступ (ГТКП). Выполнена МРТ головного мозга (рис. 1). Больной переведен в неврологическое отделение.

Проведена люмбальная пункция: цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) бесцветная, прозрачная, белок — 0,099 г/л,

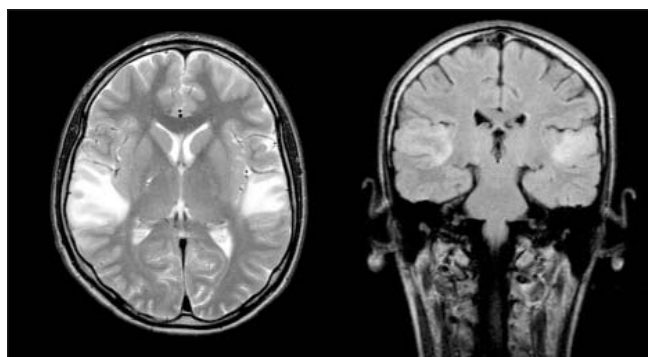


Рис. 1. МРТ головного мозга в режимах T2 ВИ и FLAIR (март 2009 г.). Определяются симметричные очаги повышенной интенсивности МР-сигнала в кортико-субкортикальных отделах височных долей обоих полушарий

цитоз — 7 клеток в 1 мкл (лимфоциты — 100%), глюкоза — 2,0 ммоль/л, хлориды — 118 ммоль/л. При исследовании ЦСЖ методом полимеразной цепной реакции выявлен вирус простого герпеса (ВПГ) 1–2-го типа. Данные иммуноферментного анализа ЦСЖ на ВПГ 1–2-го типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр отрицательные. Установлен диагноз: вирусный энцефалит герпетической этиологии. На фоне терапии (цифран, конвулекс, паглюферал и др.) состояние больного улучшилось (купировались приступы, уменьшилась головная боль, восстановился слух, улучшилось общее самочувствие).

После выписки продолжал принимать конвулекс 150 мг и паглюферал по 1 таблетке в день, однако сохранялись ночные (в 3–4 ч утра) ГТКП с частотой до 1 раза в 3 мес, фокальные немотормные приступы (зрительные галлюцинации, нарушение сознания) до 4–5 раз в день.

В ноябре 2009 г. самочувствие ухудшилось: участились приступы застывания, ГТКП, развились правосторонняя гемипарезия, правосторонняя пирамидная недостаточность и гемигипестезия. Был госпитализирован в ЦГБ № 1 с диагнозом: острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне левой задней мозговой артерии от 28 ноября 2009 г. с правосторонней гемипарезией и пирамидной недостаточностью. Митохондриальная энцефаломиопатия?

На фоне терапии состояние больного значительно улучшилось. После выписки было рекомендовано проведение анализа на уровень лактата и пирувата в крови, а также электроэнцефалографии (ЭНМГ). Доза конвулекса повышена до 300 мг/сут, назначен кудесан.

Последующие госпитализации в марте и октябре 2010 г. были обусловлены учащением эпилептических приступов, как фокальных дискогнитивных, так и вторично-генерализованных тонико-клонических, а также интенсивной ежедневной головной болью, выраженной в большей степени в утренние часы. По данным выписки, зафиксированы приступы усиления головной боли, которые сопровождались тошнотой, позывами на рвоту, резкой общей слабостью и повышением артериального давления, гиперемией кожных покровов. Продолжительность приступов — до 5 ч, после чего больной длительное время был заторможен, сонлив.

При госпитализации в октябре 2010 г. проведена врачебная конференция и установлен диагноз: хронический герпетический рецидивирующий энцефалит, который необходимо дифференцировать с синдромом MELAS (рис. 2).

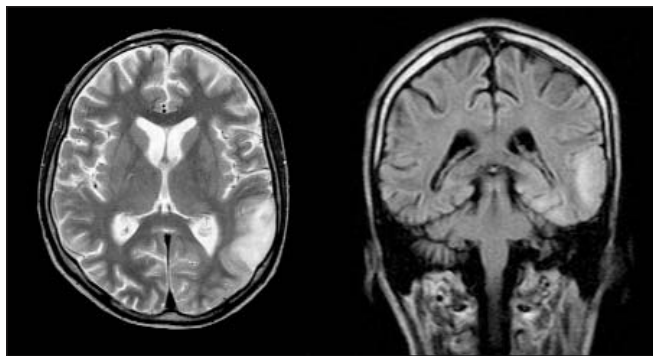


Рис. 2. МРТ головного мозга в режимах T2 ВИ и FLAIR (сентябрь 2010 г.). Видны очаг повышенной интенсивности МР-сигнала в кортико-субкортикальных отделах левой теменной и затылочной долей, регресс очага в правой височной доле

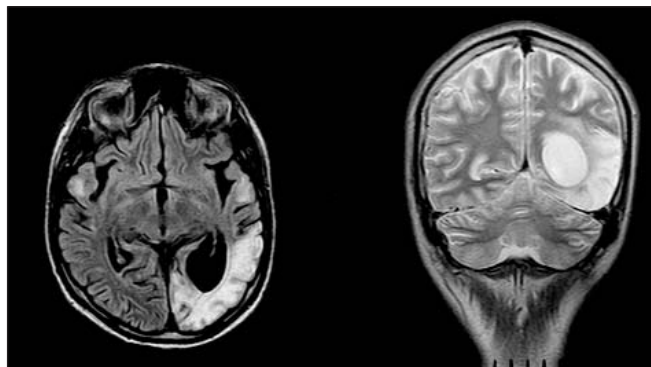


Рис. 3. МРТ головного мозга в режимах FLAIR и T2 ВИ (февраль 2011 г.). Наблюдается очаг повышенной интенсивности сигнала в кортико-субкортикальных отделах левой затылочной доли



Рис. 4. Пациент А. (апрель 2011 г.)



Рис. 5. ЭЭГ (апрель 2011 г.). Отмечаются выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, замедление основной активности фоновой записи по сравнению с возрастной нормой

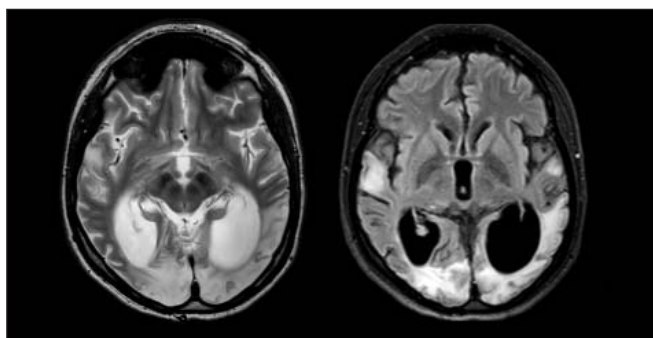


Рис. 6. МРТ головного мозга в режимах T2 ВИ и FLAIR (октябрь 2012 г.). Визуализируются массивный рубцово-атрофический процесс в обеих затылочных долях, кортико-субкортикальные очаги глиоза в височных долях

Состояние больного ухудшалось, появились приступы по типу правосторонних гемиконвульсий, наблюдались эпизоды нарушения зрения длительностью от 1 до 5 ч, простые зрительные галлюцинации, купировавшиеся внутримышечным введением седуксена (рис. 3). С февраля 2010 г. получал конвулекс 1500 мг/сут, 3/4 таблетки паглюферала.

При осмотре пациент пониженного питания (масса тела 39 кг при росте 168 см; рис. 4). Неврологический статус: зрение на уровне светоощущения; двусторонняя гипоакузия.

Глубокие рефлексы снижены, положительный симптом Бабинского с двух сторон.

Уровень лактата в крови — 5,78 ммоль/л (0,50–2,00), рН — 7,337 (7,350–7,450).

При ЭНМГ выявлены изменения, характерные как для первично-мышечного типа, так и для аксональной патологии. При электроэнцефалографии (ЭЭГ) отмечены замедление основной активности фоновой записи по сравнению с возрастной нормой, выраженные диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга. Типичной эпилептиформной активности не зарегистрировано (рис. 5).

Проведена ДНК-диагностика: определена мутация A3243G, характерная для синдрома MELAS.

Назначено лечение: нобен 90 мг, карнитин 3 капсулы и леветипрацетам 1500 мг в день, рекомендована медленная отмена паглюферала и конвулекса. В процессе лечения улучшились зрение и слух, уменьшилась утомляемость, купировались эпилептические приступы и мигреноподобная головная боль, улучшилось общее самочувствие.

Состояние пациента оставалось стабильным только в течение года. С апреля 2012 г. вновь стало ухудшаться зрение. При МРТ головного мозга (октябрь 2012 г.) наблюдались массивный рубцово-атрофический процесс в обеих затылочных долях, кортико-субкортикальные очаги глиоза в височных долях (рис. 6).

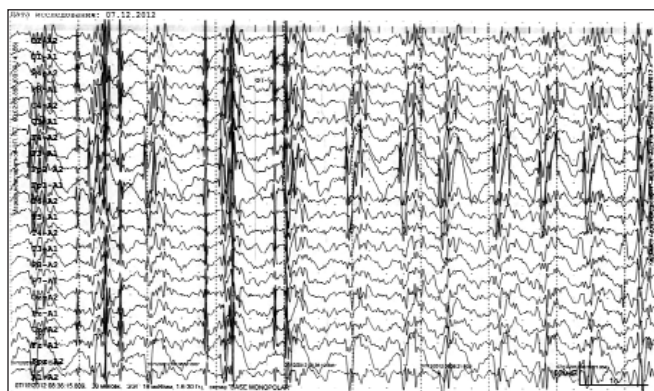


Рис. 7. ЭЭГ (7 декабря 2012 г.). Миоклонический статус: генерализованная полипиковая активность

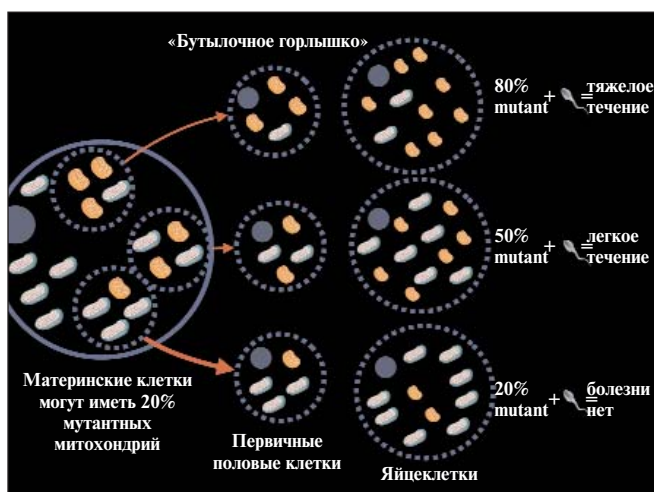


Рис. 8. Уровень гетероплазмы определяет тяжесть МБ. Для манифестации заболевания необходимо, чтобы количество мутантной мтДНК превысило определенный уровень — это явление получило название порогового эффекта [8]

В начале декабря 2012 г. появились слабость в мышцах шеи, нарушение координации движений, миоклонические приступы, перестал принимать пищу, снизился уровень сознания.

7 декабря осмотрен на дому: для контакта недоступен, отмечались постоянный миоклонус в мышцах шеи, рук, живота, слабость мышц шеи (не держит голову). Бригадой скорой помощи доставлен в ЦГБ № 1, диагноз: миоклонический эпилептический статус. При ЭЭГ зарегистрирован миоклонический статус (генерализованная полипиковая активность; рис. 7). В ночь на 9 декабря 2012 г. наступила смерть.

Обсуждение. В рамках данной статьи невозможно обсудить все особенности МБ, поэтому остановимся на самых важных. Во-первых, митохондриальная генетика имеет три существенных отличия от менделевской: 1) материнское наследование — всю цитоплазму с находящимися в ней органеллами ребенок получает вместе с яйцеклеткой, т. е. только от матери; 2) гетероплазмия — состояние, при котором в цитоплазме клетки сосуществуют митохондрии с двумя разными вариантами мтДНК (нормальной и мутантной), в отличие от гомоплазмии, при которой мтДНК всех митохондрий клетки представлена одним типом (мутантным или нормальным); 3) митотическая сегрегация — не-

равномерное, случайное разделение органелл делящейся клетки при митозе. В процессе формирования первичных половых клеток серия последовательных делений приводит к тому, что в образовавшихся клетках соотношение митохондрий с мутантной и нормальной мтДНК будет существенно отличаться от их соотношения в исходной (материнской) клетке, т. е. будет наблюдаться иной уровень гетероплазмии. Дальнейший процесс созревания первичных половых клеток до степени яйцеклетки характеризуется только увеличением количества органелл (митохондрий), но уровень гетероплазмии не меняется (рис. 8).

Во-вторых, хотя около 15 мтДНК-мутаций ассоциировано с синдромом MELAS, примерно 80–90% — это мутация 3243A>G, поэтому первоначальный скрининг должен быть направлен именно на эту мутацию [9].

В-третьих, инсультподобные эпизоды при MELAS [10] имеют следующие особенности: 1) молодой возраст (обычно до 40 лет); 2) частое наличие провоцирующего фактора (возникают после фебрильной температуры, эпилептического приступа, мигренеподобной головной боли); 3) излюбленная локализация — затылочная область; 4) очаги, как правило, находятся вне зоны крупных церебральных артерий, чаще располагаясь в коре или глубинных структурах белого вещества головного мозга.

В-четвертых, при синдроме MELAS наиболее часто регистрируются миоклонические приступы, однако также отмечаются фокальные сенсорные, моторные и вторично-генерализованные тонико-клонические приступы [5].

У нашего пациента с момента манифестации симптомов до установления диагноза прошло 7 лет. Что позволяет заподозрить митохондриальное заболевание на более раннем этапе? Прежде всего это сочетание определенного фенотипа (выраженный дефицит массы тела, плохая переносимость физических нагрузок) и клинической картины (инсультподобные эпизоды в молодом возрасте на фоне таких провоцирующих факторов, как стресс, фебрильная температура и др., мигренеподобная головная боль, эпилептические приступы, прогрессирующее течение). Дополнительную информацию дают МРТ головного мозга (излюбленная локализация очагов в височной и затылочной областях) и лабораторные исследования (повышение уровня лактата в крови и ЦСЖ).

В настоящее время не существует эффективной патогенетической терапии синдрома MELAS, проводится симптоматическое лечение. Одним из наиболее перспективных методов лечения синдрома MELAS является использование L-аргинина. Во время острого инсультподобного эпизода внутривенное болюсное введение L-аргинина (500 мг/кг для детей или 10 г/м² площади тела для взрослых) в течение 3 ч после появления симптомов может быстро уменьшить тяжесть состояния за счет снижения уровня лактата и улучшения микроциркуляции. После первоначального болюса продолжают непрерывную инфузию в течение 24 ч в аналогичной дозе 3–5 дней. Переход в дальнейшем на пероральный прием препарата в дозе 0,15–0,3 г/кг/сут уменьшает частоту и тяжесть инсультподобных эпизодов [11, 12]. Однако нужно учитывать, что передозировка L-аргинина может вызвать гипотензию и тяжелую гипонатриемию (возможно, вследствие натрийуреза, обусловленного повышением продукции оксида азота), а также развитие центрального pontinного/экстрапонтинного миелолиза при быстрой кор-

рекции гипонатриемии [13]. В последние годы появились данные о применении L-цитруллина у больных MELAS. Он является предшественником L-аргинина, но в отличие от последнего повышает продукцию оксида азота в большей степени за счет значительного увеличения синтеза аргинина *de novo* [14, 15].

Также используют препараты, способствующие переносу электронов в дыхательной цепи (коэнзим Q10, идебенон, витамины K₁ и K₂, янтарная кислота, цитохром C, аскорбиновая кислота), активирующие бета-окисление

(L-карнитин), связывающие активные формы кислорода (липовая кислота), являющиеся альтернативными источниками энергии [16–18].

В настоящее время не используют препараты, уменьшающие уровень лактата (дихлорацетат, димефосфон), так как они могут усиливать полиневропатию [19]. При лечении эпилептических приступов не рекомендованы препараты вальпроевой кислоты и фенобарбитал [3, 4, 20–22]. Препаратами выбора являются окскарбазепин, топирамат, левитирацетам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Haas RH, Parikh S, Falk MJ, et al. Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians. *Pediatrics*. 2007 Dec;120(6):1326–33.
2. Darin N, Oldfors A, Moslemi AR, et al. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities. *Ann Neurol*. 2001 Mar;49(3):377–83.
3. Lam CW, Lau CH, Williams JC, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy. *Eur J Pediatr*. 1997 Jul;156(7):562–4.
4. Chaudhry N, Patidar Y, Puri V. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes unveiled by valproate. *J Pediatr Neurosci*. 2013 May;8(2):135–7. doi: 10.4103/1817-1745.117847.
5. Pavlakis SG, Phillips PC, Di Mauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol*. 1984 Oct;16(4):481–8.
6. Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, et al. Melas: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord*. 1992;2(2):125–35.
7. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes (MELAS). *J Child Neurol*. 1994 Jan;9(1):4–13.
8. Мазунин ИО, Володько НВ, Стариковская ЕБ, Сукерник РИ. Митохондриальный геном и митохондриальные заболевания человека. Молекулярная биология. 2010;44(5):755–72. [Mazunin IO, Volod'ko NV, Starikovskaya EB, Sukernik RI. Mitochondrial genome and mitochondrial human diseases. *Мolekulyarnaya biologiya*. 2010;44(5):755–72. (In Russ.)].
9. Ciafaloni E, Ricci E, Shanske S, et al. MELAS: clinical features, biochemistry, and molecular genetics. *Ann Neurol*. 1992 Apr;31(4):391–8.
10. Matthews PM, Tampieri D, Berkovic SF, et al. Magnetic resonance imaging shows specific abnormalities in the MELAS syndrome. *Neurology*. 1991 Jul;41(7):1043–6.
11. Koenig MK, Emrick L, Karaa A, et al. Recommendations for the management of stroke-like episodes in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *JAMA Neurol*. 2016 May 1;73(5):591–4. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.5072.
12. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology*. 2005 Feb 22;64(4):710–2.
13. Koga Y, Povalko N, Nishioka J, et al. MELAS and L-arginine therapy: pathophysiology of stroke-like episodes. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Jul;1201:104–10. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05624.x.
14. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab*. 2015 Sep-Oct;116(1–2):4–12. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.06.004. Epub 2015 Jun 15.
15. El-Hattab AW, Almannai M, Scaglia F. Arginine and citrulline for the treatment of MELAS syndrome. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2017 Jan;5. doi: 10.1177/2326409817697399. Epub 2017 Mar 24.
16. Rodriguez MC, MacDonald JR, Mahoney DJ, et al. Beneficial effects of creatine, CoQ10, and lipoic acid in mitochondrial disorders. *Muscle Nerve*. 2007 Feb;35(2):235–42.
17. Napolitano A, Salvetti S, Vista M, et al. Long-term treatment with idebenone and riboflavin in a patient with MELAS. *Neurol Sci*. 2000;21(5 Suppl):S981–2.
18. Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, et al. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;(4):CD004426. doi: 10.1002/14651858.CD004426.pub3.
19. Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, et al. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial. *Neurology*. 2006 Feb 14;66(3):324–30.
20. Luis PB, Ruiter JP, Aires CC, et al. Valproic acid metabolites inhibit dihydrolipoyldehydrogenase activity leading to impaired 2-oxoglutarate-driven oxidative phosphorylation. *Biochim Biophys Acta*. 2007 Sep;1767(9):1126–33. Epub 2007 Jul 10.
21. Смирнова ИН, Кистенёв БА, Кротенкова МВ, Суслина ЗА. Инсультподобное течение митохондриальной энцефаломиопатии (синдром MELAS). Нервные болезни. 2006;(1):43–8. [Smirnova IN, Kistenev BA, Krotenkova MV, Suslina ZA. Stroke similar mitochondrial encephalomyopathy (MELAS syndrome). *Nervnye bolezni*. 2006;(1):43–8. (In Russ.)].
22. Bindoff LA, Engelsens BA. Mitochondrial diseases and epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Sep;53 Suppl 4:92–7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03618.x.

Поступила 23.04.2017

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.

Остроумова Т.М.¹, Парфенов В.А.¹, Остроумова О.Д.^{1,2}

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11; ²127423, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из главных корригируемых факторов риска развития когнитивных нарушений (КН) и деменции у пациентов среднего и пожилого возраста. КН возникают даже при небольшой длительности заболевания и проявляются расстройствами управляющих функций, снижением скорости когнитивных процессов. Представлены результаты нейропсихологического обследования 50 пациентов среднего возраста ($47,54 \pm 5,2$ года) с недлительной ($2,6 \pm 5,5$ года) и неосложненной АГ. Стойкая нормализация артериального давления на фоне антигипертензивной терапии улучшает когнитивные функции, предупреждает прогрессирование КН и развитие деменции. Обсуждается применение ницерголина у пациентов с АГ и КН.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; когнитивные нарушения; клинические проявления; диагностика; лечение.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):70–76.

Hypertension and cognitive impairment: the standpoint of evidence-based medicine

Ostroumova T.M.¹, Parfenov V.A.¹, Ostroumova O.D.^{1,2}

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Moscow 119021; ²20/1, Delegatskaya St., Moscow 127423

Hypertension is one of the main modifiable risk factors for cognitive impairment (CI) and dementia in middle-aged and elderly patients. CI occurs in patients with hypertension even with its short duration and is manifested by controlling dysfunction and cognitive speed decline. The paper presents the results of a neuropsychological examination in 50 patients of middle age (47.54 ± 5.2 years) with short-term (2.6 ± 5.5 years) and uncomplicated hypertension. Stable blood pressure normalization during antihypertensive therapy improves cognitive function and prevents the progression of CI and the development of dementia. The use of nicergoline in patients with hypertension and CI is discussed.

Keywords: hypertension; cognitive impairment; clinical manifestations; diagnosis; treatment.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD. Hypertension and cognitive impairment: the standpoint of evidence-based medicine. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(4):70–76.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-70-76>

Артериальная гипертензия – фактор риска когнитивных нарушений

В настоящее время эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) считается одним из главных корригируемых факторов риска развития когнитивных нарушений (КН) и сосудистой деменции [1]. В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ сказано, что в популяционных исследованиях доказана связь величины артериального давления (АД) с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции и что антигипертензивная терапия может отсрочить ее появление [1].

Исследования, посвященные этой проблеме, в основном были сосредоточены на изучении взаимосвязи АД и когнитивных функций у больных АГ пожилого и старческого возраста [2–10]. Результаты большинства этих исследований свидетельствуют о том, что наличие АГ ассоциируется

со снижением когнитивных функций в данной возрастной группе [2–4]. Так, в ARIC study у больных с АГ (систолическое АД – САД ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическое АД – ДАД ≥ 90 мм рт. ст.) выявлены более низкая скорость когнитивных процессов и беглость речи по сравнению с таковыми у пациентов с нормальным АД [2]. Результаты исследования NHANES также указывают на то, что пациенты с АГ или высоким АД (САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.) в возрасте 70 лет и старше имели более низкий интегральный показатель когнитивных функций [3]. Однако в других работах сообщается о наличии так называемой U-образной кривой: снижение когнитивных функций у пожилых больных ассоциировано как с повышенным, так и с низким уровнем АД [5]. Например, подобная закономерность выявлена при оценке связи ДАД с низкими баллами нейропсихологических тестов, в том числе характеризующих управ-

ляющие функции, и заданий на называние изображений (Бостонский тест на называние — Boston Naming Test) [4].

В нескольких исследованиях изучали связь между уровнем АД в пожилом и старческом возрасте и когнитивными функциями, оцениваемыми через несколько лет. Результаты этих исследований противоречивы. Одни авторы наблюдали линейную зависимость, другие — U-образную. Так, в исследовании ELSA у пациентов обнаружена линейная зависимость: более высокие уровни САД и ДАД были связаны с более низкими значениями интегрального показателя когнитивных функций и соответствующих тестов, оценивающих память [6]. Так, в среднем через 8 лет наблюдения больные с исходным САД ≥ 160 мм рт. ст. имели более низкие баллы когнитивных тестов, характеризующих общую выраженность КН и память, по сравнению с пациентами с исходным уровнем САД < 140 мм рт. ст. [6]. В ARIC study показано, что у больных с АГ, имевших исходно САД/ДАД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или принимавших антигипертензивные препараты, через 6 лет наблюдения отмечалась более низкая скорость когнитивных процессов, чем у пациентов с исходно нормальным АД [7]. По данным S.Yasar и соавт. [8], у больных с уровнем САД ≥ 160 мм рт. ст. через 9 лет наблюдения чаще выявлялись нарушения управляющих функций. В то же время другими авторами установлена U-образная зависимость между исходным уровнем САД и наличием когнитивного снижения через 3 года [9].

Результаты проведенного в нашей стране исследования когнитивных функций у больных среднего и пожилого возраста (средний возраст — $58,4 \pm 7,8$ года), длительно страдающих АГ, свидетельствуют о снижении слухоречевой памяти, концентрации внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов, речевой продукции, пространственной ориентации [10]. Особенно значимым у пациентов с АГ было снижение когнитивных функций по шкалам, характеризующим функции лобных долей головного мозга (усвоение и закрепление программы действий, способность к обобщению и анализу, концептуализация, количество персевераций и хаотичных ответов). КН затрагивали все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени — нейродинамические показатели когнитивных функций (речевая активность, способность концентрации внимания, скорость психомоторных процессов) [10].

В ряде исследований выявлена связь между повышенным уровнем АД и/или наличием диагноза АГ в среднем возрасте и состоянием когнитивных функций в пожилом и старческом возрасте [11–19]. Так, во Фрамингемском исследовании установлено, что увеличение САД и ДАД на каждые 10 мм рт. ст. у лиц среднего возраста без инсульта в анамнезе связано с худшими показателями когнитивных функций в целом, памяти и внимания [14]. Сходные результаты получены в исследовании L.J. Launer и соавт. [13], в котором участвовали более 3700 пациентов: при повышении САД (≥ 160 мм рт. ст.) в среднем возрасте риск развития КН через 25 лет увеличивался более чем в 2 раза (оценивали интегральный показатель когнитивных функций). Р.К. Elias и соавт. [16] обнаружили, что более высокие уровни АД в среднем возрасте (повышение на каждые 10 мм рт. ст.) ассоциируются с худшими когнитивными функциями и снижением способности к пространственной визуализации (визуально-пространственные способности) и «подвижности» интеллекта через 20 лет.

Согласно теории интеллекта R.B. Cattell [20], интеллект можно условно разделить на *подвижный* (способность мыслить логически, анализировать и решать задачи независимо от предыдущего опыта) и *кристаллизованный* (накопленный опыт и способность использовать усвоенные знания и навыки). Подвижный интеллект включает в себя способность к обучению, индуктивному и дедуктивному мышлению, абстрактному мышлению, распознаванию связей и закономерностей. Подвижный интеллект использует оперативную память, часто его уровень у человека соотносится с объемом оперативной памяти.

Показано, что для пациентов, имеющих диагноз АГ в среднем возрасте или уровень САД ≥ 140 мм рт. ст., характерны более быстрые темпы ежегодного снижения управляющих функций [17].

S. Kohler и соавт. [18] установили, что у пациентов среднего возраста с АГ через 6 и 12 лет наблюдения происходит достоверное снижение слухоречевой памяти, управляющих функций и скорости обработки информации. В то же время у пациентов, у которых АГ была диагностирована в процессе наблюдения (на момент включения в исследование АД у них находилось в пределах в нормы), КН в конце исследования были выражены в достоверно меньшей степени, чем у больных, имевших АГ на момент исходного визита. Это свидетельствует о том, что у лиц среднего возраста длительность заболевания оказывает влияние на состояние когнитивных функций. Снижение интегрального показателя когнитивных функций у пациентов среднего возраста с АГ более чем через 20 лет наблюдения выявлено и в исследовании ARIC [19].

В настоящее время состояние когнитивных функций у больных среднего возраста на ранних стадиях эссенциальной АГ (при небольшой длительности заболевания, отсутствии цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений) изучено мало, хотя актуальность раннего выявления КН у пациентов с АГ не вызывает сомнений.

Результаты собственных исследований когнитивных функций у пациентов среднего возраста с АГ

Обследовано 50 пациентов с эссенциальной АГ 1–2-й степени (из них 17 мужчин, средний возраст — $47,54 \pm 5,2$ года, средняя длительность АГ — $2,6 \pm 5,5$ года, средний уровень АД по рутинному измерению — $107,2 \pm 37,6/68,7 \pm 24,1$ мм рт. ст.), ранее не получавших антигипертензивную терапию, и 53 практически здоровых испытуемых контрольной группы (из них 22 мужчины, средний возраст — $52,8 \pm 5,5$ года), сопоставимых по полу и возрасту.

Критерии включения в группу пациентов с АГ: пациенты с АГ 1–2-й степени, мужчины и женщины, в возрасте от 40 до 59 лет; офисное САД — 140–179 мм рт. ст. и/или ДАД — 90–109 мм рт. ст.; отсутствие медикаментозной антигипертензивной терапии или нерегулярный прием антигипертензивных препаратов минимум за 12 нед до включения в исследование, подписание информированного согласия на участие в исследовании. **Критерии включения в контрольную группу:** практически здоровые мужчины и женщины в возрасте от 40 до 59 лет; отсутствие АГ, подписание информированного согласия.

Основные критерии исключения: возраст до 40 лет или 60 лет и старше; уровень АД $> 180/110$ мм рт. ст.; клинически значимые неврологические заболевания (в том числе инсульт и транзиторная ишемическая атака в анамнезе); кли-

Показатели когнитивных функций у пациентов с АГ и здоровых (контрольная группа)

Показатели когнитивных функций	Контрольная группа (здоровые), n=53	Пациенты с АГ, n=50	p
МоСА, баллы	28,9±1,4	28,2±1,5	0,02
Слухоречевая память, запоминание 10 слов: непосредственное воспроизведение	5,7±1,1	5,5±1,3	0,3
отсроченное воспроизведение	6,2±1,9	6,0±1,8	0,7
Литеральные ассоциации	12,7±3,4	12,02±3,7	0,3
Категориальные ассоциации	7,1±2,4	7,0±2,4	0,8
TMT, с: часть А	42,6±13,1	40,3±13,2	0,4
часть В	106,1±33,9	127,1±46,2	0,01
TMT, В – TMT, А	63,6±30,9	86,8±44,8	0,003
Тест Струпа, с: Т1	50,7±7,6	51,8±8,2	0,5
Т2	65,3±10,4	66,2±12,1	0,7
Т3	114,9±26,4	130,2±46,1	0,04
КИ (Т3–Т2)	49,6±20,3	63,98±40,5	0,03

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$. КИ – коэффициент интерференции.

нически значимые заболевания сердца (в том числе перенесенный инфаркт миокарда, АВ-блокада II и III степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия), печени, почек (в том числе почечная недостаточность тяжелой степени: скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI <30 мл/мин/1,73 м², гемодиализ; анурия), органов дыхания (в том числе бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких); клинически значимое иммунологическое заболевание; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет и вторичную АГ; психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; применение лекарственных средств (включая регулярный прием антигипертензивных препаратов), которые могли бы повлиять на результаты исследования за 12 нед до включения, на момент включения и до окончания исследования.

Всем пациентам проводили клинический осмотр и оценку неврологического статуса. Когнитивные функции изучали с помощью монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МоСА), теста 10 слов (непосредственное и отсроченное воспроизведение), теста вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации), теста связи цифр (Trail making test, part A – TMT, часть А), теста связи цифр и букв (TMT, часть В), теста Струпа.

Статистическая обработка данных проведена в программном пакете SPSS Statistics 20.

У пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1–2-й степени, ранее не получавших лечения, обнаружены нарушение управляющих функций, скорости обработки информации и достоверно более низкий средний балл по МоСА (см. таблицу).

Как видно из данных, представленных в таблице, даже при незначительной и неосложненной АГ у пациентов среднего возраста отмечается снижение некоторых показателей управляющих функций, скорости когнитивных процессов.

Клинические проявления и диагностика КН у пациентов с АГ

При АГ проявлением КН могут быть жалобы пациентов на снижение памяти, нарушение концентрации внимания, замедленность и затруднение мышления [10]. Однако жалобы на снижение памяти не имеют определяющего значения при диагностике КН: у 1/3 пациентов, которые предъявляют жалобы на субъективное снижение памяти, когнитивные функции остаются нормальными [21]. Напротив, у пожилых пациентов, длительно страдающих АГ и не имеющих жалоб на снижение памяти и умственных способностей, при нейропсихологическом обследовании нередко выявляются КН [10].

Наиболее часто при АГ страдают память, управляющие функции и скорость обработки информации [22, 23]. Оценка состояния памяти проводится с помощью тестов на кратковременную, слухоречевую и оперативную память. Обычно для исследования кратковременной памяти используется тест повторения цифр в прямом порядке (часть теста Векслера) и тесты на непосредственное воспроизведение, в которых пациент должен перечислить набор слов сразу после того, как он их услышит (например, тест Рея на слухоречевое заучивание); отсроченное воспроизведение оценивается через 30 мин. Задания для оценки оперативной памяти также связаны с исследованием управляющих функций. Чаще всего применяется тест повторения цифр в обратном порядке (часть теста Векслера).

Управляющие функции включают в себя множество процессов, происходящих в головном мозге, поэтому их оценка наиболее сложна, а методики оценки варьируются от исследования к исследованию. Следует отметить, что широко используемая краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) не содержит тесты для оценки управляющих функций, которые имеют практическое значение для повседневной жизни (они играют основную роль в принятии решений, решении актуальных задач по самоконтролю хронических заболеваний). К тестам, используемым для оценки управляющих функций, относятся: тест вербальных ассоци-

аций (литеральные ассоциации), тест категориальных ассоциаций (например, название животных) и тест связи цифр и букв (ТМТ, часть В). При выполнении теста литературных ассоциаций пациент должен за 60 с назвать как можно больше слов, начинающихся на одну букву. Используется также тест категориальных ассоциаций, в котором тоже за 60 с необходимо назвать как можно больше слов на одну букву в какой-либо категории (например, животные), однако он считается менее сложным. ТМТ состоит из двух частей (А и В). В части А следует соединить в порядке возрастания цифры (от 1 до 25), хаотично расположенные на листе бумаги, не отрывая руки от листа. В этом тесте оценивается время выполнения задания. В части В учитывается время, за которое испытуемый соединяет хаотично расположенные цифры (от 1 до 13) и буквы (А–М). Время выполнения части В, или разница во времени выполнения частей А и В данного теста, характеризует состояние управляющих функций.

Многие тесты для оценки скорости обработки информации включают исследование концентрации внимания и могут быть отнесены к заданиям на оценку внимания. Двумя самыми часто применяемыми тестами на скорость обработки информации/концентрацию внимания являются: тест символично-числового кодирования и ТМТ, часть А (тест связи цифр). При проведении теста символично-числового кодирования пациенту дается 90 с, чтобы «перевести» числа в символы, используя «ключ» сверху страницы. При оценке учитывается количество правильно закодированных чисел. При выполнении части А ТМТ оценивается время выполнения задания — чем больше времени затрачено на задание, тем хуже (медленнее) скорость обработки информации.

Большое значение имеет изучение эмоционального статуса пациента, позволяющее выявить эмоциональные расстройства, которые часто встречаются при АГ и могут быть причиной перечисленных жалоб [10].

Важную роль в установлении причины КН при АГ играют рентгеновская компьютерная томография (КТ) и особенно магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, которые позволяют обнаружить сосудистые и атрофические изменения и исключить другие заболевания головного мозга, например опухоль. Необходимо также исключить соматические заболевания, которые могут приводить к нарушению когнитивных функций (например, гипотиреоз, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, В₁₂-дефицитная анемия и др.) [10].

Лечение КН и профилактика деменции у пациентов с АГ

При лечении сосудистых КН в нашей стране выделяют основную терапию (антигипертензивная, по показаниям — антитромботическая, статины), патогенетическую (оптимизация микроциркуляции, нейрометаболические препараты) и симптоматическую (например, противодementные препараты) [24]. В настоящее время только антигипертензивная терапия доказала способность снижать риск развития новых случаев деменции в ряде многоцентровых рандомизированных исследований, хотя и не во всех подгруппах больных [25–27]. В 2013 г. был опубликован важный метаанализ данных, посвященный влиянию антигипертензивной терапии на когнитивные функции: проанализировано 19 рандомизированных двойных слепых исследований, в которых в общей сложности участвовали 18 515 больных, средний возраст —

64±13 лет [28]. Период наблюдения в этих исследованиях колебался от 1 до 54 мес (медиана — 6 мес). По данным метаанализа, на фоне антигипертензивной терапии (антигипертензивные препараты пяти основных классов) отмечено достоверное улучшение когнитивных функций по сравнению с плацебо: управляющих функций, оперативной и эпизодической памяти, скорости когнитивных процессов, внимания, речи. Интересно, что связи между гипотензивным эффектом препаратов и улучшением когнитивных функций не выявлено, а между основной и контрольной группой не наблюдалось достоверных различий в снижении как САД (–20,3±6,5–14,7±6,2 мм рт. ст. соответственно; $p=0,22$), так и ДАД (–7,3±10 и –3,2±11 мм рт. ст. соответственно; $p=0,52$). Это позволило авторам метаанализа предположить, что у антигипертензивных препаратов существуют какие-то дополнительные механизмы, помимо снижения АД, которые способствуют улучшению когнитивных функций [28].

Вторая часть этого метаанализа, включавшая 17 исследований (13 734 пациента), была посвящена изучению влияния на когнитивные функции антигипертензивных препаратов пяти основных классов: диуретиков (Д), бета-блокаторов (ББ), антагонистов кальция (АК), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (БРА) в сравнении с плацебо и между собой [28]. Оказалось, что только БРА достоверно улучшают когнитивные функции при сопоставлении с плацебо ($p=0,02$), тогда как у антигипертензивных средств других четырех классов такого влияния не обнаружено. Кроме того, БРА достоверно лучше воздействовали на когнитивные функции по сравнению с Д ($p=0,04$), ББ ($p=0,01$) и иАПФ ($p=0,04$), а также с АК ($p=0,06$). В то же время при сравнении влияния на когнитивные функции антигипертензивных препаратов всех других классов между собой (АК — иАПФ, АК — ББ, АК — Д, иАПФ — ББ, иАПФ — Д, ББ — Д) достоверных различий не отмечено [28].

В 2014 г. опубликованы результаты крайне интересного наблюдения, в котором участвовали 140 000 пациентов старше 50 лет (средний возраст — 61,8±8,0 лет, 50,5% — женщины, 68,6% страдали АГ), а период наблюдения составлял 1 438 836,8 пациенто-лет [29]. Целью исследования было сравнение влияния антигипертензивных препаратов пяти основных классов на риск развития деменции (длительность приема препаратов — не менее 180 дней). Из 140 000 пациентов, включенных в анализ, 40,3% получали АК, 31,4% — ББ, 24,2% — иАПФ, 22,9% — БРА и еще 22,9% — Д. За период наблюдения деменция диагностирована у 11 075 пациентов, т. е. ее частота в целом в группе наблюдения составила 7,9% — 77,0 случаев на 104 пациенто-лет. Самая низкая частота деменции выявлена в группе БРА — 55,4 (52,9–57,9) на 104 пациенто-лет. В группе АК она составила 75,4 (73,2–77,7), в группе Д — 79,6 (76,6–82,7), в группе ББ — 76,2 (73,8–78,8), а самая высокая частота была в группе иАПФ — 86,8 (83,6–89,8) на 104 пациенто-лет. Достоверное снижение риска деменции отмечено в трех группах — БРА, АК и Д. Снижение риска деменции на фоне лечения БРА было самым значительным: относительный риск (ОР) деменции — 0,59 (95% ДИ 0,56–0,62). На фоне терапии АК и Д риск деменции также был достоверно ниже — 0,81 (95% ДИ 0,77–0,84) и 0,87 (95% ДИ 0,83–0,91) соответственно. В группах ББ и иАПФ достоверного снижения риска деменции не отмечено: 1,00 (95% ДИ 0,95–1,04) и 1,14 (95% ДИ

1,08–1,19) соответственно. Полученные данные приведены с поправкой на пол, возраст, место жительства (город или сельская местность), наличие АГ, инсульта в анамнезе, ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, депрессии [29].

При этом на фоне лечения БРА выявлен достоверно более низкий риск как сосудистой деменции – 0,61 (95% ДИ 0,54–0,68), так и болезни Альцгеймера – 0,56 (95% ДИ 0,48–0,65), сходные результаты получены на фоне терапии АК – 0,80 (95% ДИ 0,72–0,88) и 0,76 (95% ДИ 0,68–0,86) соответственно. В группе Д выявлена только достоверно более низкая частота деменции альцгеймеровского типа – 0,78 (95% ДИ 0,68–0,90), но не сосудистой деменции – 0,91 (95% ДИ 0,82–1,02), а в группах ББ и иАПФ достоверных изменений не зафиксировано [29]. При сравнении риска развития деменции на фоне лечения БРА по сравнению с любыми другими антигипертензивными препаратами (АК, Д, ББ, иАПФ) обнаружен достоверно более низкий риск деменции – 0,54 (95% ДИ 0,51–0,59), а также сосудистой деменции – 0,63 (95% ДИ 0,54–0,73) и деменции альцгеймеровского типа – 0,53 (95% ДИ 0,43–0,64).

Авторы проанализировали также влияние длительности терапии БРА на риск развития деменции. Было установлено, что в группах пациентов, получающих БРА менее 4 лет (но не менее 180 дней, согласно критериям включения) и более 4 лет, ОР деменции составил 0,62 (95% ДИ 0,57–0,66) и 0,34 (95% ДИ 0,30–0,39) соответственно. Отмечены достоверные различия между частотой деменции в подгруппах больных, не принимающих БРА (использующих любые другие антигипертензивные препараты) и принимающих БРА менее 4 лет и более 4 лет (log-rank test; $p < 0,05$). Те же закономерности обнаружены и при анализе риска развития сосудистой деменции и деменции альцгеймеровского типа [29].

Если у пациента с АГ диагностируется деменция, то показано назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепизил, ривастигмин) и (или) блокатора глутаматных рецепторов акатинола мемантина [10]. Рекомендуется длительное (пожизненное) лечение, которое позволяет замедлить прогрессирование заболевания, облегчить состояние больного и уход за ним.

Применение ницерголина (сермион)

При наличии когнитивных расстройств во многих странах используется ницерголин – полусинтетическое производное алкалоида спорыньи, который обладает высокой степенью сродства к α_1 -адренорецепторам и к 5-HT_{1A}-рецепторам к серотонину, средней степенью сродства к α_2 -адренорецепторам и серотониновым 5-HT_{2A}-рецепторам, а также низкой или незначительной степенью сродства к дофаминовым D₁- и D₂- и мускариновым M₁- и M₂-рецепторам. Препарат имеет отличное от природных алкалоидов спорыньи фармакологическое действие, что выражается в противоположном по направленности влиянии на просвет сосудов артериального русла – вазодилатация вместо вазоконстрикции [27–31]. Благодаря α -адреноблокирующему эффекту ницерголин вызывает снижение сосудистого сопротивления, увеличение артериального кровотока и улучшение кровоснабжения головного мозга и других органов и тканей [30–32]. Ницерголин также характеризуется непосредственным влиянием на цереб-

ральные нейротрансмиттерные системы, что приводит к увеличению норадренергической, дофаминергической и ацетилхолинергической активности.

Препарат оказывает комплексное действие [30–32]:

1) *вазоактивное*: улучшение мозгового и периферического кровообращения; уменьшение сосудистого сопротивления; увеличение артериального кровотока и потребления кислорода и глюкозы тканями мозга. Это быстро реализующийся эффект препарата;

2) *метаболическое*: увеличение потребления глюкозы тканью мозга; улучшение церебрального метаболизма, обмена кальция и магния в ЦНС;

3) *антиагрегантное*: уменьшение агрегации тромбоцитов и улучшение реологических показателей крови;

4) *ноотропное*: улучшение когнитивных, неврологических и поведенческих функций, нормализация биоэлектрической активности мозга, сокращение времени реакции, уменьшение негативной психопатологической симптоматики. Это медленно реализующийся клинический эффект;

5) *нейропротективное*: повышение выживаемости нейронов при гипоксии, предупреждение развития апоптоза, антиоксидантный эффект;

6) *полинейромедиаторное*: α -адреноблокирующие свойства; улучшение холинергических функций, повышение содержание ацетилхолина, улучшение обмена дофамина и норадреналина, а также нейротрансмиссии.

Наиболее эффективная доза ницерголина – 60 мг/сут (по 30 мг 2 раза в день) [30].

Способность влиять на несколько базовых патологических механизмов определяет широту использования препарата [30, 32]: при КН уровня деменции, нарушениях периферического кровотока и равновесия. Вместе с тем результаты нескольких исследований указывают на возможность применения препарата на этапе, когда выраженность КН у больных с АГ еще не достигла уровня деменции [33–35]. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании 72 больных пожилого возраста (60–82 лет; средний возраст – $72 \pm 5,8$ года) с АГ (длительность заболевания – не менее 1 года) без деменции и депрессии как минимум 1 мес до включения в исследование принимали антигипертензивные препараты, что позволило достичь целевого АД [33]. Пациенты были рандомизированы на две группы по 36 человек в каждой и получали либо ницерголин в дозе 30 мг 2 раза в день, либо плацебо на протяжении 24 мес. Группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам, включая когнитивные функции, кроме отсроченного воспроизведения (тест на слухоречевое заучивание – Auditory Verbal Learning Test, AVLТ), которое было достоверно лучше в группе плацебо. На момент заключительного визита в группе ницерголина ($n=31$) когнитивные функции ухудшились в меньшей степени или даже улучшились по сравнению с таковыми в группе плацебо ($n=30$). При этом достоверные различия наблюдались для таких когнитивных функций, как память (AVLT), непосредственное воспроизведение ($p=0,026$), отсроченное воспроизведение ($p=0,013$); тест визуальной ретенции Бентона (Benton Visual Retention Test; $p=0,002$), внимание и концентрация (тест зачеркивания букв – Letter Cancellation Test; $p=0,043$); субтест шифровки цифр из теста Векслера для взрослых (WAIS-R Digit Symbol subtest; $p=0,006$). По переносимости ницерголин был сопоставим с

плацебо. Не выявлено достоверного влияния препарата на уровень АД и частоту сердечных сокращений.

Е.П. Свищенко и соавт. [34] наблюдали 30 больных (средний возраст — 61,2±2,7 года) с дисциркуляторной энцефалопатией, основной причиной которой явилась АГ. Пациенты были распределены на две группы. В 1-й группе (n=15) ницерголин назначали в стандартной дозе (30 мг/сут), во 2-й (n=15) доза препарата была повышена до 60 мг/сут. Курс лечения составил 6 нед. Пациенты обеих групп были сопоставимы по характеру жалоб, возрасту, клиническим проявлениям заболевания и среднему уровню АД. Обследование проводили на 10–14-й день контрольного периода и через 6 нед лечения ницерголином. В течение контрольного периода всем больным подбирали стандартную антигипертензивную терапию с использованием диуретика гидрохлоротиазида (12,5–25 мг/сут) и блокатора бета-адренорецепторов атенолола (50–100 мг/сут), ницерголин назначали только после стабилизации ДАД. Других препаратов, влияющих на мозговой кровоток, реологические свойства крови и оказывающих ноотропное действие, не применяли. После курса терапии ницерголином пациенты обеих групп отмечали значительные положительные изменения динамики наблюдений заболевания, однако более выраженная динамика наблюдалась у больных, принимавших препарат в высоких дозах (60 мг/сут). Эффект ницерголина у больных 1-й группы также был удовлетворительным, однако менее выраженным. По данным экспериментально-психологического тестирования, лечение ницерголином позволило повысить объем воспроизведения зрительных, слуховых и словесных стимулов после первого предъявления, снизить число повторных предъявлений до полного запоминания материала; повысить умственную работоспособность больных обеих групп. При этом результаты восстановления интеллектуально-мнестических функций у больных 2-й группы превосходили таковые у пациентов 1-й группы. Во 2-й группе показатели тестов на зрительную и слуховую память, а также результаты исследования с помощью таблиц Шульте (среднее время отыскивания чисел) также были лучше. Ницерголин оказывал нормализующее действие на показатели церебральной гемодинамики, восстанавливая нарушенные механизмы ауторегуляции мозгового кровотока, улучшал микроциркуляцию головного мозга, достоверно снижал агрегацию и адгезивность тромбоцитов. На-

значение ницерголина в высоких дозах (60 мг/сут) сопровождалось более выраженным влиянием на мозговой кровоток, реологические свойства крови и показатели психофункционального статуса по сравнению с использованием препарата в дозе 30 мг/сут. При этом авторы не выявили существенного влияния на показатели системной гемодинамики: снижение САД и ДАД в «острой» пробе (через 2 ч после приема ницерголина) было недостоверным (соответственно на 5±2 и 4±2 мм рт. ст.).

Особого внимания заслуживают результаты крупного исследования эффективности ницерголина в реальной клинической практике во Франции, в котором участвовали 10 000 пациентов с АГ и объективным мнестическим дефицитом [35]. Больные были разделены на две группы в зависимости от возраста: 4260 пациентов 55–65 лет составили 1-ю группу; 6228 пациентов 65 лет и старше — 2-ю группу. Всем больным был назначен ницерголин в дозе 30 мг 2 раза в сутки. В конце периода наблюдения (6 мес) в обеих группах выявлено достоверное улучшение памяти и концентрации внимания по сравнению с исходными данными. Важно, что достоверное улучшение памяти в обеих возрастных группах было зафиксировано значительно раньше — уже через 30 дней лечения ницерголином, а через 90 дней выраженность положительных изменений возросла и к 180-му дню лечения (конец периода наблюдения) достигла максимума. Отмечена и хорошая переносимость ницерголина: нежелательные эффекты (тошнота или боль в верхней половине живота) зарегистрированы у 6 и 5,2% больных 1-й и 2-й групп соответственно. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что терапия ницерголином эффективна для коррекции КН у пациентов с АГ независимо от возраста, при этом исследователи подчеркивают, что продолжительность лечения препаратом должна составлять 6 мес.

Таким образом, КН — часто встречающийся признак (маркер) поражения головного мозга как органа-мишени при АГ, причем у пациентов любого возраста и с любой длительностью заболевания. Для улучшения когнитивных функций, профилактики прогрессирования КН и развития деменции у пациентов с АГ обязательным условием является достижение целевого АД на фоне адекватной антигипертензивной терапии. При наличии деменции у пациента с АГ могут быть использованы ацетилхолинергические средства и/или акаринол мемантин, при умеренных КН имеются доказательства эффективности и безопасности ницерголина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии 2010; 3: 5–26. [Diagnosis and treatment of hypertension. *Sistemnye gipertenzii* 2010; 3: 5–26. (In Russ.)].
2. Cerhan JR, Folsom AR, Mortimer JA, Shahar E, Knopman DS, McGovern PG, Hays MA, Crum LD, Heiss G. Correlates of cognitive function in middle-aged adults: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Gerontology*. 1998;44: 95–105. PMID:9523221
3. Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S, Alamgir L, Bond V, Maxwell C, Gillum RF. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56:501–509. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01592.x.
4. Kuo HK, Sorond F, Iloputaife I, Gagnon M, Milberg W, Lipsitz LA. Effect of blood pressure on cognitive functions in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:1191–1194. PMID:15602074 PMID:PMC4418553
5. Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2005;45:374–379. doi: 10.1161/01. HYP.0000156744.44218.74.
6. Dregan A, Stewart R, Gulliford MC. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study. *Age Ageing*. 2013;42:338–345. doi: 10.1093/ageing/afs166.
7. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, McGovern P, Folsom AR; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*. 2001;56:42–48. PMID:11148234
8. Yasar S, Ko JY, Nothelle S, Mielke MM, Carlson MC. Evaluation of the effect of systolic

- blood pressure and pulse pressure on cognitive function: the Women's Health and Aging Study II. *PLoS One*. 2011;6:e27976. doi: 10.1371/journal.pone.0027976.
9. Bohannon AD, Fillenbaum GG, Pieper CF, Hanlon JT, Blazer DG. Relationship of race/ethnicity and blood pressure to change in cognitive function. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:424-429.
10. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2011;3(1):27-33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive impairment in patients with hypertension and their treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27-33. (In Russ.)].
11. Swan GE, Carmelli D, Larue A. Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults. *Stroke* 1998;29:2334-2340.
12. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998;31:780-786.
13. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995;274:1846-1851. PMID:7500533
14. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1993;138:353-364.
15. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Lithell H. The association between low diastolic blood pressure in middle age and cognitive function in old age: a population-based study. *Age Ageing*. 2000;29:243-248.
16. Elias PK, Elias MF, Robbins MA, Budge MM. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? *Hypertension*. 2004;44:631-636. doi: 10.1161/01.HYP.0000145858.07252.99.
17. DeBette S, Seshadri S, Beiser A, Au R, Himali JJ, Palumbo C, Wolf PA, DeCarli C. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*. 2011;77:461-468. doi: 10.1212/WNL.0b013e318227b227.
18. Kohler S, Baars MA, Spauwen P, Schievink S, Verhey FR, van Bortel MJ. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension*. 2014;63:245-251. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02096.
19. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, Alonso A, Bandeen-Roche K, Coker L, Coresh J, Knopman D, Power MC, Rawlings A, Sharrett AR, Wruck LM, Mosley TH. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the Atherosclerosis Risk in Communities neurocognitive study. *JAMA Neurol*. 2014;71:1218-1227. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1646.
20. Cattell RB. Abilities: Their structure, growth, and action. New York 1971: Houghton Mifflin, 583 p. ISBN 0395042755.
21. Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е. и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008;4:39-43. [Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova IE, et al. Cognitive function and emotional status of stroke patients on the background of antihypertensive therapy. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;(15):39-44. (In Russ.)].
22. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. Нервные болезни 2013; 3: 16-21. [Zaharov V.V., Vahnina N.V. Cognitive disorders in arterial hypertension. *Nervnye bolezni* 2013; 3: 16-21. (In Russ.)].
23. Van Bortel MPJ, Henskens LHG, Kroon AA et al. Ambulatory blood pressure, asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive function in essential hypertension. *Journal of human hypertension* 2006; 20(1):5-13. doi: 10.4061/2011/478710
24. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал. 2006;11(Прил 1):4-12. [Yakhno NN. Cognitive impairments in neurological clinic. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006; 11(Pril 1):4-12. (In Russ.)].
25. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. for the Syst-Eur Investigators. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med* 2002; 162(18): 2046-2052. PMID:12374512
26. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al., SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86. PMID:10595696
27. PROGRESS collaborative study group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-41. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
28. Marpillat NL, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *Journal of Hypertension* 2013, 31 (6):1073-82. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
29. Chiu WC, Ho WC, Lin MH, Lee HH, Yeh YCh, Wang JD, Chen PCh, Health Data Analysis in Taiwan (hDATA) Research Group. Angiotension receptor blockers reduce the risk of dementia. *Journal of Hypertension* 2014, 32: 938-947. doi: 10.1097/HJH.0000000000000086.
30. Морозов П.В. Клиническое применение Сермиона (ницерголина). Consilium Medicum (прил.) 2010; 9: 43-47. [Morozov PV. Clinical application of Sermion (nicergoline). *Consilium Medicum (prilozhenie)* 2010; 9: 43-47. (In Russ.)]
31. Alvarez-Guerra M, Bertholom N, Garay RP. Selective blockade by nicergoline of vascular responses elicited by stimulation of alpha1A-adrenoceptorsubtype in the rat. *Fundam. Clin. Pharmacol* 1999; 13 (1): 50-8.
32. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, Logina I, Milanov IG, Popescu DC, Solomon A. Therapeutic use of nicergoline. *Clin. Drug Investig.*, 2008; 28 (9): 533-552.
33. Bes A, Orgogozo JM, Poncet M, Rancurel G, Weber M, Bertholom N, Calvez R, Stehle B. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur J Neurol*. 1999;6(3):313-22. PMID:10210912
34. Свищенко ЕП, Безродная ЛВ, Гулкевич ОВ. Высокие дозы СЕРМИОНА — новый подход к лечению больных с цереброваскулярной патологией. Укр. мед. часопис 1999;№4(12):54-57. [Svishchenko E.P., Bezrodnaya L V, Gulkevich O V. High doses of SERMON - a new approach to the treatment of patients with cerebrovascular pathology. *Ukr. med. chasopis* 1999;№4(12):54-57. (In Russ.)].
35. Boulu P. Effects du Sermion sur les troubles mnésiques et les fonctions de la vie de relation. Analyse d'une population de 1 048 patients, a terrain vasculaire, suivis pendant 6 mois. *Tempo medical* 1990;397:24-27.

Поступила 12.10.2017

Статья подготовлена аспирантом кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия Остроумовой Т.М.; д.м.н., профессором заведующим кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, директором клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, Москва, Россия Парфеновым В.А.; д.м.н., профессором кафедры факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России и кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия Остроумовой О.Д. при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Березанцев А.Ю.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский университет), Москва, Россия
19991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Нейробиологические и психосоциальные аспекты гендерных различий в клинических проявлениях и течении шизофрении

В статье обсуждаются гендерные различия в клинической картине, течении и исходах шизофрении с позиций биопсихосоциального подхода. Представлен обзор зарубежных публикаций, посвященных данному вопросу. Отмечено, что за рубежом первостепенное значение в гендерных различиях придается гормональным и нейроморфологическим факторам. Излагаются результаты собственных эмпирических исследований в этой области. Сделан вывод, что при шизофрении психосоциальные факторы и традиционные гендерные стереотипы играют не менее важную роль в гендерных различиях, чем гормональные и нейроморфологические.

Ключевые слова: гендер; пол; шизофрения; эстрогены; психопатология; комплаенс; гендерные стереотипы.

Контакты: Андрей Юрьевич Березанцев; berintend@yandex.ru

Для ссылки: Березанцев А.Ю. Нейробиологические и психосоциальные аспекты гендерных различий в клинических проявлениях и течении шизофрении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):77–81.

Gender differences in the clinical manifestations and course of schizophrenia: neurobiological and psychosocial aspects
Berezantsev A. Yu.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

The paper discusses gender differences in the clinic presentations, course and outcomes of schizophrenia from the standpoint of a biopsychosocial approach. It reviews foreign publications on this matter. Neuromorphological and hormonal factors in gender differences are given paramount consideration in foreign countries. The author presents the results of his own empirical studies in this area. It is concluded that psychosocial factors and traditional gender stereotypes play a no less important role in gender differences in schizophrenia rather than hormonal and neuromorphological factors.

Keywords: gender; schizophrenia; estrogens; psychopathology; compliance; gender stereotypes.

Contact: Andrey Yuryevich Berezantsev; berintend@yandex.ru

For reference: Berezantsev AY. Gender differences in the clinic manifestations and course of schizophrenia: neurobiological and psychosocial aspects. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(4):77–81.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-77-81>

Все чаще в медицинских исследованиях уделяется внимание роли гендерных факторов в проявлениях болезни. В психиатрии изучение гендерных различий обеспечивает «идеальное окно, через которое можно наблюдать взаимодействие биологических и психосоциальных факторов» [1]. У женщин и мужчин, страдающих шизофренией, наблюдается много существенных клинических различий, включая особенности преморбидных функций, возраст начала заболевания, симптоматику, течение болезни и реакцию на типичные антипсихотические препараты, возможны также различия в нейроанатомических нарушениях и когнитивном дефиците. Шизофрения встречается примерно у 1% населения в мире, с одинаковой частотой у мужчин и женщин [2]. Женщины, заболевшие шизофренией, как правило, имеют лучшие показатели преморбидного функционирования, что отражается на качестве их социальных взаимоотношений, количестве браков, а также показателях интеллекта, внимания, уровне образования и трудовой адаптации [3–6]. По данным мировой литературы, возраст начала шизофрении в среднем на 3–5 лет мень-

ше у мужчин, чем у женщин [7]. У мужчин пик начала заболевания приходится на 18–25 лет, а у женщин — на 25–35 лет [8]. В отличие от мужчин женщины, по-видимому, имеют дополнительный меньший пиковый период после 40 лет [9, 10]. Большинство исследований показывают, что симптомы расстройства настроения и позитивные симптомы (например, бредовые расстройства и слуховые галлюцинации) чаще встречаются у женщин, страдающих шизофренией, в то время как негативные симптомы (например, социальные нарушения, притупленный аффект, снижение мотивации), как правило, в большей степени проявляются у мужчин [11–14]. Кроме того, поскольку у женщин, как правило, имеется больше эмоциональных, циклических и атипичных симптомов, у них отмечается меньшее соответствие клинической картины диагностическим классификационным критериям по сравнению с мужчинами [15]. У женщин на ранних стадиях болезни симптомы, как правило, относительно мягкие, однако с возрастом они могут стать более выраженными. У мужчин же симптомы шизофрении с возрастом, как правило,

уменьшаются [16]. Кроме того, у женщин с поздней шизофренией наблюдается тенденция к развитию более тяжелых форм болезни, чем у их ровесников мужчин [17, 18]. Независимо от половых различий в симптоматике у женщин, по-видимому, в целом имеются более благоприятное течение болезни и лучший психосоциальный исход, чем у мужчин, что проявляется снижением частоты повторных госпитализаций и сокращением длительности пребывания в стационаре, большей длительностью ремиссий, лучшей социальной адаптацией и большим реабилитационным потенциалом [19–22]. Женщины, как правило, получают более качественную медицинскую помощь даже при отсутствии различий в выраженности симптомов или психосоциальных факторов; они чаще приходят на амбулаторный прием, лучше следуют назначениям врача и чаще обращаются за психологической, психотерапевтической и социально-реабилитационной помощью [23].

Нейроморфологические и гормональные аспекты гендерных различий

В некоторых исследованиях сообщалось, что женщины с шизофренией имеют меньшие и менее серьезные структурные аномалии головного мозга и менее выраженные когнитивные нарушения, чем мужчины [24, 25]. В частности, у мужчин (по сравнению с женщинами) выявлялись увеличение желудочков головного мозга [25, 26], уменьшение объема височной доли [27] и объема регионов, связанных с языковыми функциями [28]. Во многих работах показано, что независимо от массы тела в пременопаузе женщины с шизофренией нуждаются в меньших дозах нейролептиков и достичь эффекта с помощью типичных антипсихотиков у них удастся быстрее, причем этот эффект лучше, чем у мужчин [29–32]. Важно отметить, что после наступления менопаузы эти гендерные различия исчезают, и даже наоборот, у женщин лечение становится менее эффективным. Поскольку типичные нейролептики оказывают действие за счет блокады допаминовых D2-рецепторов, многие исследователи предположили, что эстроген благодаря антидопаминергическим свойствам может усилить действие этих препаратов, что объясняет необходимость меньших доз и лучший фармакологический ответ в пременопаузе (но не в постменопаузе) у женщин [33]. Косвенные данные клинических исследований показали защитное действие эстрогенов у женщин с шизофренией. Например, возраст дебюта шизофрении у женщин обратно пропорционален возрасту наступления менархе, и предположительно воздействие эстрогена может предотвратить раннее развитие болезни [34]. Кроме того, повышенный риск рецидива отмечался во время лютеиновой фазы менструального цикла, в послеродовой период и после менопаузы [35], когда уровень эстрогена является относительно низким или он отсутствует. И наоборот, у женщин с рецидивирующими психозами было отмечено меньшее количество симптомов во время беременности [36]. Некоторые авторы указывали, что данные различия обусловлены взаимодействием гормональных, нейроэволюционных факторов и психосоциальных различий [15, 17, 37]. Вместе с тем в зарубежной литературе, как видно из приведенного краткого обзора, основное внимание уделяется именно роли гормонов, при этом психосоциальные факторы упоминаются вскользь.

Социально-психологические аспекты гендерных различий

Гендерные поведенческие стереотипы (которые можно обозначить как традиционные) оказывают существенное влияние и на поведение, связанное со здоровьем — соматическим и психическим. Так, установлено, что женщины во многих странах потребляют более здоровую пищу, что может объясняться большей заботой женщин о своем здоровье в связи с задачей рождения и воспитания детей. Возможно поэтому и пропаганда здорового образа жизни, которая проводится во многих странах, более успешна именно среди женского населения [38]. Разница в отношении к своему здоровью у мужчин и женщин установлена во многих исследованиях. Так, при обследовании психически здоровых лиц выявлено, что ценность здоровья у женщин значимо выше и занимает среди прочих ценностей первое место (у мужчин — лишь четвертое). Это видно из материалов опросов, согласно которым 24% женщин и 15% мужчин подчеркивали важную роль здоровья для обеспечения полной и активной жизни, 27% женщин и 12% мужчин считали, что хорошее здоровье является важным для достижения успеха в профессиональной деятельности. Начинают задумываться о своем здоровье на более ранних этапах заболевания 30% женщин и 16% мужчин; для последних характерно откладывать обращение к врачу до последнего момента [39]. Таким образом, традиционные гендерные стереотипы, которые включают более самосохранные формы поведения у представительниц женского пола, не могут не сказываться на характере течения некоторых, в том числе психических, заболеваний. В то же время ломка данных стереотипов должна привести к резкому ухудшению общественного здоровья женщин и негативным демографическим последствиям. Так, женщины реже, чем мужчины, злоупотребляют алкоголем и иными психоактивными веществами, хотя результаты последних исследований свидетельствуют о сокращении этого разрыва. Соотношение между мужчинами и женщинами с алкогольной зависимостью, по разным данным, составляет 5,2:1–3:1 [40]. Вместе с тем полоролевая специфика женского алкоголизма проявляется в непосредственной взаимосвязи формирования и прогрессирования алкогольной зависимости с нарастающими явлениями социальной дезадаптации, аффилированием с диссоциальными и асоциальными субкультуральными референтными группами, сексуально девиантным поведением [41, 42], что означает практически полную деструкцию традиционного полоролевого стереотипа.

Учитывая имеющиеся в литературе указания на неблагоприятные тенденции современного патоморфоза шизофрении [43], изучение динамики влияния гендерного фактора на эффективность психофармакотерапии у пациентов с данной патологией может иметь теоретическое и практическое значение. По данным В.Б. Вильянова [44], если в 1968–1979 гг. количество полных и частичных респондеров между мужчинами и женщинами, страдающими шизофренией и получающими терапию традиционными нейролептиками, не имело статистически значимых различий, то в 1998–2000 гг. этот разрыв составил 5,5 раза (в худшую сторону у мужчин), а при терапии современными атипичными антипсихотиками в этот же временной период (1998–2000) он превысил 2 раза. Автор делает вывод, что «усиление влияния гендерного фактора можно рассматривать как один из при-

знаков современного патоморфоза шизофрении». Необходимо пояснить, что в 30-х годах прошлого столетия в зарубежной литературе появилось понятие «патоморфоз» как поправка к установившемуся в патологии представлению о стабильности нозологических форм. Под патоморфозом стали понимать стойкие и существенные изменения картины болезни, произошедшие под влиянием различных факторов среды. Такое толкование патоморфоза было введено в медицину W. Hellpach [45], который имел в виду изменения клинической картины и патологии сифилиса под влиянием активной химиотерапии. В 1956 г. W. Doege [46] попытался установить границы и формы патоморфоза. Он предложил различать: 1) естественный патоморфоз — спонтанные изменения картины болезни, возникшие вследствие изменения как внешних причин болезни (изменения экологии человека), так и внутренних (изменения конституции человека); 2) индуцированный, или терапевтический, патоморфоз — изменения болезни, вызванные терапевтическими воздействиями. Эту форму патоморфоза, подчеркивал W. Doege, не следует путать с патологическими изменениями, вызванными терапией, т. е. с патологией терапии. Истинный патоморфоз (естественный и индуцированный) ничего общего не имеет с ложным патоморфозом [46], под которым понимают новую трактовку проявлений и патогенеза нозологической формы, основанную на результатах более совершенных современных исследований.

Таким образом, если в женской популяции больных шизофренией можно говорить о терапевтическом патоморфозе в сторону смягчения течения заболевания, то у мужчин наблюдается обратная тенденция, особенно в последние десятилетия, что связано с комплексом факторов, в том числе массивными социально-стрессовыми влияниями. Поскольку у больных шизофренией выявляется дефицит почти всех механизмов обработки информации (процессы восприятия, проблемы вербальной памяти, социальное сознание и коммуникация), то эти и другие нарушения, бесспорно, снижают способность больных сопротивляться стрессу; некоторые же виды стресса, например межличностный, могут быть особенно тяжелыми [47]. Некоторые авторы пришли к выводу, что больные шизофренией особенно чувствительны к определенным стрессорным воздействиям (наподобие реальной или переживаемой угрозы самолюбию или самооценке) и могут болезненно реагировать на события, которые другие не сочтут «огорчительными» [48]. Кроме того, мужчины более чувствительны к стрессорным социальным изменениям, и тяжелое психическое расстройство усугубляет у них патогенное влияние стрессорных факторов. Поскольку «современное общество более активную и агрессивную роль в социальных отношениях (включая сексуальные как их простейший вариант) предписывает мужчине, нарушение пололевой идентификации является стрессопорождающим фактором, действующим по механизму положительной обратной связи: оно способствует развитию или вызывает развитие такой ответной реакции внешнего окружения, которая является стрессором уже для самого больного» [49].

Собственные эмпирические исследования

Данные литературы подтверждаются и нашими исследованиями, проведенными в различных выборках больных шизофренией. Так, при обследовании больных шизофренией женского и мужского пола, проходивших лечение в пси-

хиатрическом стационаре, были установлены достоверные различия по клиническим параметрам, объективным показателям социальной адаптации и субъективным параметрам качества жизни [50]. Клинико-психопатологический анализ выявил, что у мужчин по сравнению с женщинами достоверно чаще отмечались психопатоподобные проявления в структуре непрерывной малопрогрессирующей шизофрении, склонность к агрессивным формам поведения, злоупотреблению психоактивными веществами. В то же время для женщин более характерной была ипохондрическая симптоматика в структуре аффективно-бредовых приступов при преобладании приступообразно-прогрессирующей формы шизофрении. Обнаружен более высокий уровень социального функционирования и адаптации у женщин по сравнению с мужчинами. У мужчин достоверно чаще обнаруживалась полная удовлетворенность основными параметрами качества жизни, в то время как объективные показатели социальной адаптации были низкими. У женщин отмечалась обратная тенденция — более высокие показатели социальной адаптации при субъективной неудовлетворенности основными параметрами качества жизни. На выборке пациентов, совершивших ранее общественно-опасные деяния и находящихся под активным диспансерным наблюдением, было показано преобладание у мужчин психопатоподобной симптоматики в сочетании с экзогенными: повторными черепно-мозговыми травмами (ЧМТ), сочетание ЧМТ и синдрома зависимости от алкоголя. У женщин же несколько чаще отмечалась аффективно-бредовая и неврозоподобная симптоматика при отсутствии экзогений. У женщин преобладали более выраженные позитивные и общепсихопатологические синдромы. У мужчин чаще отмечались нерегулярное лечение, низкий комплаенс, преобладание неадекватно-позитивной оценки качества жизни. У женщин комплаенс обычно был высоким, они чаще проявляли большую заинтересованность в лечении, требовали назначения препаратов новых поколений с меньшим количеством побочных явлений. Достоверно чаще женщины были готовы при необходимости приобрести препараты на собственные средства. Мужчины достоверно чаще получали недорогое лечение, стоимость которого была в разы меньше [51].

Универсальность гендерных особенностей клинических проявлений и течения шизофрении, а также традиционных гендерных стереотипов подтверждается и данными, полученными при изучении зарубежных популяций, хотя и отражающими местные социальные реалии. Так, были обследованы пациенты с диагнозом шизофрении и агрессивным и/или аутоагрессивным общественно опасным поведением, недобровольно госпитализированные в психиатрический стационар в Республике Болгария [52]. При сравнении выборок с учетом пола были выявлены различия в клинических и социально-демографических параметрах. У мужчин чаще встречались психопатоподобные расстройства, была более выражена острота психопатологических проявлений и отмечались более высокие показатели по тестовой шкале агрессии, наличие полной анозогнозии (отсутствия критики к заболеванию) и злоупотребление алкоголем с явлениями психической и физической зависимости. Несмотря на достоверно лучшие параметры трудовой и семейной адаптации в выборке женщин в целом, при частом наличии критического отношения к своему заболеванию они чаще не были обеспечены медицинским страхованием, заметная часть

женщин проживали только с детьми, испытывали материальные затруднения и в течение длительного времени не использовали медикаментозного лечения. У лиц женского пола чаще по сравнению с мужской выборкой отмечались лучшие параметры социальной адаптации.

Заключение

Таким образом, данные литературы и собственных исследований свидетельствуют о том, что у женщин и мужчин с шизофренией болезнь проявляется по-разному. Женщины с шизофренией, как правило, имеют лучшее преморбидное функционирование, более поздний возраст развития заболевания с более яркими дебютными клиническими проявлениями и более благоприятным течением, различия в уровне когнитивного дефицита в период пременопаузы, значительно лучший терапевтический ответ на типичные нейролептики. Данные различия обусловлены взаимодействием между гормональными, нейроэволюционными факторами, а также психосоциальными факторами. Не вызывает сомнения, что гендерная стереотипизация характерна

как для психически здоровых лиц, так и для пациентов с пограничными и тяжелыми психическими расстройствами. Поэтому различия в течении и исходах, в частности шизофрении, могут быть связаны не только с биологическими факторами, но и с отношением к своему здоровью, а следовательно, приверженностью лечению и уровнем комплаенса, который у женщин, несомненно, выше. Традиционные психосоциальные поведенческие гендерные стереотипы могут оказывать существенное влияние на поведение человека в условиях болезни, в том числе в плане приверженности лечению. Можно утверждать, что различия в клинических проявлениях и течении шизофрении, обусловленные как биологическими, так и психосоциальными факторами, носят универсальный характер.

Дальнейшее изучение роли гендерных различий при психической патологии является ценной парадигмой не только для понимания взаимодействия биологических и социальных факторов и патогенетических механизмов психопатологических проявлений, но и для выработки терапевтических подходов к лечению шизофрении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Riecher-Rossler A, Hafner H. Gender aspects in schizophrenia: bridging the boarder between social and biological psychiatry. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;(407):58-62.
2. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, et al. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry.* 1984 Oct;41(10):949-58.
3. Aylward E, Walker E, Bettes B. Intelligence in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1984;10(3):430-59.
4. Erlenmeyer-Kimling L, Kestingbaum C, Bird H, Hildoff U. Assessment of the New York high-risk project subjects in sample. A who are now clinical deviants. In: Watt N, Anthony EJ, Wynne LC, editors. *Children at Risk for Schizophrenia: A Longitudinal Prospective.* Cambridge MA: Cambridge Press; 1984.
5. Larsen TK, McGlashan TH, Johannessen JO, Vibe-Hansen L. First-episode schizophrenia. II. Premorbid patterns of gender. *Schizophr Bull.* 1996;22(2):257-69.
6. Mednick SA, Schulsinger F, Teasdale TW, et al. Schizophrenia in high risk children: Sex differences and predisposing factors. In: Serban G, editor. *Cognitive Defects in the Development of Mental Illness.* New York: Brunner/Mazel; 1978. P. 169-97.
7. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl.* 1992;20:1-97.
8. Angermeyer MC, Kuhn L. Gender differences in age at onset of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1988 Sep;237(6):351-64.
9. Hafner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rossler A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1993 Jan;162:80-6.
10. Lindamer LA, Lohr JB, Harris MJ, Jeste DV. Gender, estrogen, and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 1997;33(2):221-8.
11. Addington D, Addington J, Patten S. Gender and affect in schizophrenia. *Can J Psychiatry.* 1996 Jun;41(5):265-8.
12. Goldstein JM, Link B. Gender and the expression of schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 1988;22(2):141-55.
13. Rector NA, Seeman MV. Auditory hallucinations in women and men. *Schizophr Res.* 1992 Sep;7(3):233-6.
14. Ring N, Tantum D, Montague L, et al. Gender differences in incidence of definite schizophrenia and atypical psychosis: Focus on negative symptoms in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1991 Dec;84(6):489-96.
15. Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;401:3-38.
16. Ciompi L. The influence of aging on schizophrenia. *Triangle.* 1993;32:25-31.
17. Hafner H. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2003 Apr;28 Suppl 2:17-54.
18. Lindamer LA, Lohr JB, Harris MJ, et al. Gender-related clinical differences in older patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1999 Jan;60(1):61-7.
19. Riecher-Rossler A, Hafner H. Gender aspects in schizophrenia: bridging the boarder between social and biological psychiatry. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;(407):58-62.
20. Angermeyer MC, Goldstein JM, Kuhn L. Gender differences in schizophrenia: rehospitalization and community survival. *Psychol Med.* 1989 May;19(2):365-82.
21. Goldstein JM. Gender differences in the course of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1988 Jun;145(6):684-9.
22. Salokangas RK. Prognostic implications of the sex of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry.* 1983 Feb;142:145-51.
23. Riecher-Rossler A, Hafner H. Gender aspects in schizophrenia: bridging the boarder between social and biological psychiatry. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;(407):58-62.
24. Reite M, Sheeder J, Teal P, et al. Magnetic source imaging evidence of sex differences in cerebral lateralization in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1997 May;54(5):433-40.
25. Nopoulos P, Flaum M, Andreasen NC. Sex differences in brain morphology in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1997 Dec;154(12):1648-54.
26. Narr K, Thompson P, Sharma T, et al. Three-dimensional mapping of temporo-limbic regions and the lateral ventricles in schizophrenia: gender effects. *Biol Psychiatry.* 2001 Jul 15;50(2):84-97.
27. Bryant NL, Buchanan RW, Vadar K, et al. Gender differences in temporal lobe structures of patients with schizophrenia: a volumetric MRI study. *Am J Psychiatry.* 1999 Apr;156(4):603-9.
28. Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, et al. Structural differences in the cerebral cortex of healthy female and male subjects: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res.* 1995 Sep 29;61(3):129-35.
29. Glick M, Mazure CM, Bowers MB, Zigler E. Premorbid social competence and the effectiveness of early neuroleptic treatment. *Compr Psychiatry.* 1993 Nov-Dec;34(6):396-401.
30. Pinals DA, Malhotra AK, Missar CD, et al. Lack of gender differences in neuroleptic response in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 1996 Dec 15;22(3):215-22.
31. Salokangas RK. Gender and the use of neuroleptics in schizophrenia. Further testing of the estrogen hypothesis. *Schizophr Res.* 1995 Jul;16(1):7-16.

32. Seeman MV. The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci.* 1996 Mar;21(2): 123-7.
33. Chouinard G, Annable L. Pimozide in the treatment of newly admitted schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl).* 1982; 76(1):13-9.
34. Cohen RZ, Seeman MV, Gotowiec A, Kopala L. Earlier puberty as a predictor of later onset of schizophrenia in women. *Am J Psychiatry.* 1999 Jul;156(7):1059-64.
35. Hallonquist J, Seeman M, Lang M, Rector N. Variations in symptom severity over the menstrual cycle of schizophrenics. *Biol Psychiatry.* 1993 Feb 1;33(3):207-9.
36. Krener P, Simmins MK, Hansen RL, Treat JN. Effects of pregnancy on psychosis: life circumstances and psychiatric symptoms. *Int J Psychiatry Med.* 1989;19(1):65-84.
37. Seeman MV, Lang M. The role of estrogen in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull.* 1990;16(2):185-94.
38. Бендас ТВ. Гендерная психология. Санкт-Петербург: Питер; 2006. 431 с. [Bendas TV. *Gendernaya psikhologiya* [Gender psychology]. Saint-Petersburg: Piter; 2006. 431 p.]
39. Ильин ЕП. Дифференциальная психофизиология мужчины и женщины. Санкт-Петербург: Питер; 2007. 544 с. [Il'in EP. *Differentsial'naya psikhofiziologiya muzhchiny i zhenshchiny* [Differential psychophysiology of men and women]. Saint-Petersburg: Piter; 2007. 544 p.]
40. Kohen D. Psychiatric services for women. *Br J Psychiatry.* 2001 Apr;178:296-8.
41. Шайдукова ЛК. Гендерная наркология. Казань; 2007. 287 с. [Shaidukova LK. *Gendernaya narkologiya* [Gender narcology]. Kazan'; 2007. 287 p.]
42. Кирпиченко АА. Алкогольная зависимость у женщин с различными формами социального функционирования. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва; 2008. 35 с. [Kirpichenko AA. Alcohol dependence in women with various forms of social functioning. Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 2008. 35 p.]
43. Мосолов СН. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи. В кн.: Новые достижения в терапии психических заболеваний. Москва: БИНОМ; 2002. С. 47-81. [Mosolov SN. Half a century of neuroleptic therapy: main results and new frontiers. In: *Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevanii* [New advances in the treatment of mental diseases]. Moscow: BINOM; 2002. P. 47-81.]
44. Вильянов ВБ. Гендерный фактор и эффективность современных антипсихотиков при лечении больных шизофренией. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2004;(2):37-41. [Vil'yanov VB. Gender factors and the effectiveness of modern antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia i effektivnost' sovremennykh antipsikhotikov pri lechenii bol'nykh shizofreniei. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva.* 2004;(2):37-41. (In Russ.)].
45. Hellpach W. Patomorphosen. *Med Welt.* 1929;(3):478-9.
46. Doerr W. Uber Pathomorphose. *Arztl Wschr.* 1956;(II):121-8.
47. Green MF. Cognitive remediation in schizophrenia: is it time yet? *Am J Psychiatry.* 1993 Feb;150(2):178-87.
48. Simpson MA. Stress and psychosis. In: Schizophrenia. Exploring the spectrum of psychosis. New York: John Wiley&Sons; 1994. P. 314-24.
49. Коцюбинский АП, Скорик АИ, Аксенова ИО и др. Шизофрения: уязвимость — диатез — стресс — заболевание. Санкт-Петербург: Гиппократ+; 2004. 336 с. [Kotsyubinskii AP, Skorik AI, Aksenova IO, et al. *Shizofreniya: uyazvимость' — diatez — stress — zabolevanie* [Schizophrenia: vulnerability — diathesis — stress — disease]. Saint-Petersburg: Gippokrat+; 2004. 336 p.]
50. Березанцев АЮ, Митрофанова ОИ. Качество жизни больных шизофренией в различных группах населения (клинико-социальный и гендерный аспекты). Российский психиатрический журнал. 2009;(3):26-34. [Berezantsev AYU, Mitrofanova OI. The quality of life of patients with schizophrenia in different populations (clinical and social and gender aspects). *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal.* 2009;(3):26-34. (In Russ.)].
51. Березанцев АЮ, Белоус ИВ. Качество жизни и социальная адаптация больных шизофренией с общественно опасными формами поведения в условиях амбулаторной психиатрической помощи. Российский психиатрический журнал. 2011;(2):4-12. [Berezantsev AYU, Belous IV. Quality of life and social adaptation of patients with schizophrenia and socially dangerous forms of behaviour in conditions of outpatient psychiatric care. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal.* 2011;(2): 4-12. (In Russ.)].
52. Ангелова-Барболова НС, Березанцев АЮ. Результаты от изследване на недоброволно хоспитализирани пациенти с шизофрения в България. Бюлетин на Българската психиатрична асоциация. 2009;(4):14-8. [Angelova-Barbolova NS, Berezantsev AYU. The results of the study of involuntarily hospitalized patients with schizophrenia in Bulgaria. *Byuletin na B'lgarskata psikhiatrichna assotsiatsiya.* 2009;(4):14-8. (In Bulgarian)].

Поступила 12.07.2017

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

Таппахов А.А.¹, Попова Т.Е.¹, Николаева Т.Я.¹, Шнайдер Н.А.², Петрова М.М.², Сапронова М.Р.²

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; ²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

¹677000, Якутск, ул. Белинского, 58; ²660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Нейропсихологическая картина болезни Паркинсона

Рассматривается проблема нейропсихологических расстройств при болезни Паркинсона (БП) — одном из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний в мире. В базе Medline и Российском индексе научного цитирования проведен глобальный поиск зарубежных и отечественных исследований, посвященных этой теме, за период с 2001 по 2016 г. Основное внимание было уделено эмоциональным, когнитивным, психотическим нарушениям, которые в наибольшей степени ухудшают качество жизни пациентов и вызывают профессиональную и социальную дезадаптацию. Описаны также проявления и диагностические критерии импульсивно-компульсивных расстройств при БП, вклад генетических и социально-демографических факторов в их генез. Проведена оценка клинических шкал для выявления нейропсихологических расстройств. Охарактеризованы нарушения сна, которые патогенетически близки к нейропсихологическим расстройствам.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; нейропсихологические нарушения; депрессия; тревога; деменция; психоз; расстройства сна.

Контакты: Алексей Алексеевич Таппахов; dralex89@mail.ru

Для ссылки: Таппахов АА, Попова ТЕ, Николаева ТЯ и др. Нейропсихологическая картина болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):82–87.

Neuropsychological pattern of Parkinson's disease

Tappakhov A.A.¹, Popova T.E.¹, Nikolaeva T.Ya.¹, Schneider N.A.², Petrova M.M.², Saponova M.R.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; ²1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022

The review deals with the problem of neuropsychological disorders in Parkinson's disease (PD), one of the most common neurodegenerative diseases in the world. A global search for foreign and Russian investigations in this topic in 2001 to 2016 has been carried out in the scientific databases Medline and Russian science citation index. Particular emphasis is laid on emotional, cognitive, and psychotic disorders that largely worsen quality of life and cause professional and social dysadaptation. The manifestations of and diagnostic criteria for impulsive-compulsive disorders in PD and the contribution of genetic and sociodemographic factors to their genesis are also depicted. Clinical neuropsychological assessment scales are assessed. Sleep disorders that are pathogenetically similar to neuropsychological disorders are characterized.

Keywords: Parkinson's disease; neuropsychological disorders; depression; anxiety; dementia; psychosis; sleep disorders.

Contact: Aleksey Alekseevich Tappakhov; dralex89@mail.ru

For reference: Tappakhov AA, Popova TE, Nikolaeva TYa et al. Neuropsychological pattern of Parkinson's disease. Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(4):82–87.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-82-87>

Болезнь Паркинсона (БП) характеризуется широким комплексом немоторных проявлений (НМП) [1]. В настоящее время изучению НМП уделяется особое внимание, поскольку их развитие на несколько лет опережает появление классических моторных симптомов БП [2]. Такая динамика клинической картины заболевания определяется стадийностью нейродегенеративного процесса, описанной Н. Braak и характерной для 51–83% случаев БП [3, 4]. К установленным НМП относятся депрессия, нарушения сна, снижение памяти и тревога [5]. Большую группу НМП при БП составляют нейропсихологические расстройства, которые включают эмоциональные, поведенческие, когнитивные, психотические нарушения, импульсивно-компульсивные расстройства (ИКР), а также расстройства сна [6]. Данная группа нарушений диагностируется гораздо реже и более сложна для лечения, в то же время нейропсихологические расстройства (депрессия, деменция, галлюцинации) способны ухудшать качество

жизни в значительно большей степени, чем двигательные проявления БП [1, 7].

В настоящей статье представлены наиболее часто выявляемые нейропсихологические расстройства, которые могут сопровождать БП, а также методы их диагностики.

Депрессия встречается более чем у 50% пациентов с БП и является одним из ведущих нейропсихологических нарушений, с которым ассоциированы низкое качество жизни, усугубление двигательных симптомов и быстрое прогрессирование когнитивных нарушений [8]. Более того, установлено, что депрессия предшествует двигательным симптомам БП. Депрессия выявляется у 10% пациентов за 2 года до дебюта классической симптоматики, ее наличие увеличивает риск БП в 2,15 раза [5].

Клинические проявления депрессии при БП выражаются стойким снижением настроения (гипотимия), неспособностью испытывать удовольствие (ангедония), быстрой утомляемостью, общей слабостью (астения), ухудшением

аппетита, изменением массы тела, снижением самооценки. Также у пациентов могут отмечаться позитивные симптомы в виде тоски, тревоги, раздражительности, ипохондрии, суицидальных наклонностей [9]. Симптомы депрессии могут «перекрываться» другими проявлениями БП (гипомимия, деменция, гипокинезия и др.), что затрудняет ее диагностику [6].

У большинства пациентов выявляются легкие и умеренные депрессивные расстройства, гораздо реже — тяжелая депрессия [10, 11]. По данным Т. Ketharanathan и соавт. [11], частота депрессии ассоциируется с семейным статусом (наиболее часто выявляется у разведенных), уровнем образования (лица с высшим образованием реже страдают депрессивными расстройствами), со стадией болезни по шкале Хен и Яра (выявляется у 8,3% пациентов с I–II стадиями, у 49,1% с III стадией, у 40% с IV–V стадиями). В нашем исследовании не отмечено статистически значимой корреляции между депрессией и возрастом начала болезни, продолжительностью заболевания, суточной дозой противопаркинсонических препаратов и гендерной принадлежностью.

Высокая встречаемость депрессии у пациентов с БП была продемонстрирована Н.Н. Яхно и М.Р. Нодель [12], которые на основании анализа историй болезни 162 пациентов выявили депрессию в 84% случаев, причем у большинства этих пациентов депрессивное расстройство соответствовало легкой (46,7%) и средней (23,7%) степени. У 11,7% пациентов с депрессией эмоциональные расстройства опережали моторные проявления БП на 1–8 лет.

По данным И.А. Веревутиной и соавт. [13], изучавших нейropsychологические расстройства на ранней стадии БП, депрессия, а также другие когнитивные нарушения преобладают при акинетико-ригидной форме заболевания, а дрожательная форма, напротив, может быть предиктором более благоприятного течения болезни.

Для диагностики депрессии применяются шкалы оценки депрессии Гамильтона, Бека, госпитальная шкала тревоги и депрессии. Для скрининга депрессивных расстройств при БП рекомендуется использовать шкалу депрессии Гамильтона; для пожилых пациентов больше подходит госпитальная шкала депрессии благодаря ее простоте и краткости [14]. Для диагностики депрессии широко применяются критерии DSM-V (Diagnostic and Statistical Criteria) [15].

Тревожные расстройства наблюдаются у 12,8–43% пациентов с БП [16]. Такой широкий разброс показателей обусловлен дизайном и объемом проведенных исследований, а также используемой шкалой для определения тревоги. Так, наибольшую чувствительность при выявлении тревоги продемонстрировали критерии DSM-5 [17].

Тревожные расстройства при БП проявляются паническими атаками (у 2,3–8,0% пациентов), генерализованным тревожным расстройством (у 0–20,6%) и социофобией (у 0–13%) [16]. Тревога может отмечаться в рамках депрессивного расстройства либо представлять собой самостоятельное нарушение. Как и депрессия, она может предшествовать развитию классических моторных симптомов болезни [18].

Для оценки тревоги при БП рекомендуется использовать новую шкалу тревоги при БП (the new Parkinson's Anxiety Scale, PAS), гериатрическую шкалу тревоги (the Geriatric Anxiety Inventory, GAI), критерии DSM-5. Другие

шкалы, включая шкалы тревоги Бека, Гамильтона, госпитальную шкалу тревоги и депрессии, оказались неинформативны у пациентов с БП [17].

Апатия встречается у 17–72% пациентов с БП и характеризуется отсутствием или ослаблением мотивации, снижением целенаправленной деятельности и утратой эмоциональных реакций как на позитивные, так и на негативные стимулы [19]. Такая вариативность распространенности апатии у пациентов с БП объясняется тем, что она может перекрываться другими нейropsychологическими нарушениями (например, депрессией), кроме того, замедление мышления, обедненность движений могут быть ошибочно приняты за апатию [20].

Апатия, как и депрессия, может предшествовать развитию классических моторных симптомов и сопровождает все стадии БП [21]. В «чистом» виде она встречается только у 33,4% пациентов, в 38,6% случаев сочетается с депрессией и деменцией, в 6,3% — только с депрессией [22]. В отличие от депрессии при «чистой» апатии не наблюдается развития тоски, тревоги, чувства вины, безнадежности, суицидальных мыслей и вегетативных симптомов [18].

Апатия ассоциируется с более выраженным ухудшением когнитивных функций и риском возникновения деменции [23]. Кроме того, по данным исследования AMINO, наличие апатии при БП ухудшает качество жизни больных в 2,49 раза по сравнению с таковым у пациентов, не имеющих симптомов апатии [19]. По данным М.Р. Нодель и Н.Н. Яхно [24], выраженность апатии не коррелирует с полом, возрастом, длительностью БП, стадией и стороной дебюта, в то же время обнаружена связь с возрастом начала болезни, выраженностью депрессии и нарушениями сна.

Для оценки апатии при БП рекомендуется использование рейтинговой шкалы апатии Лилли и раздела «Апатия» унифицированной шкалы оценки БП Международного общества расстройств движений (MDS UPDRS) [25].

Когнитивные нарушения наблюдаются на всем протяжении БП и варьируют от умеренных на ранних стадиях до деменции на поздних. Так, 18–36% пациентов с вновь диагностированной БП уже имеют те или иные когнитивные нарушения [21, 26]. По мере прогрессирования заболевания у 27% пациентов развиваются умеренные когнитивные нарушения (УКН) по дизрегуляторному типу, которые затрагивают исполнительные функции (планирование, рабочая память), зрительно-пространственную ориентацию, внимание и речь [27]. УКН являются предикторами деменции, которая возникает у 10% пациентов с данными расстройствами в течение 3–5 лет [26], а через 20 лет после установления диагноза деменция выявляется уже у 83% пациентов [28].

Исполнительные функции включают процессы, которые контролируют целенаправленное поведение (от формулирования цели, формирования намерения до обработки выполненного результата) [29]. В исследовании LANDSCAPE, в котором проводился анализ подтипов УКН у 269 пациентов с БП, нарушения исполнительных функций выявлены в 65,3% наблюдений. Наиболее часто у пациентов регистрировались расстройства зрительно-пространственной ориентации (36,3%), памяти (33,5%) и внимания (25,8%); нарушение речи выявлено в 6,5% случаев [30].

Для оценки исполнительных функций применяются следующие тесты: 1) висконсинский тест сортировки карточек (предлагается сортировать предъявляемые карты по не-

которому критерию); 2) тест Струпа (название цвета, которым написано слово, не соответствует цвету шрифта, необходимо правильно назвать цвет; при этом пациент должен про себя прочесть слово, а вслух назвать цвет шрифта); 3) тест связи чисел (нужно соединить поочередно числа и буквы в возрастающем порядке: 1—А—2—Б—...); 4) беглость речи (за установленное время следует назвать как можно больше слов, начинающихся на определенную букву) [29].

Для скрининговой оценки когнитивных функций при БП рекомендуется использование монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [31]. Эта шкала в отличие от краткой шкалы оценки когнитивного статуса (КШОПС) охватывает ряд тестов на оценку исполнительных функций, нарушение которых более характерно при БП. Чувствительность MoCA для диагностики деменции составляет 82%, а специфичность — 75%, аналогичные параметры для КШОПС — 29 и 99%. В диагностике УКН чувствительность MoCA достигает 83%, а специфичность — 53%; те же параметры для КШОПС — 91 и 38%. Таким образом, использование MoCA для оценки когнитивных нарушений является объективным и обоснованным [32].

Психотические нарушения развиваются более чем у 20% пациентов с БП [33], кроме того, они выявляются у 1% пациентов с вновь установленным диагнозом [34]. Психозы обычно появляются на развернутой и поздней стадиях БП (через 4—12 лет после дебюта заболевания) [35]. У пациентов, страдающих БП 20 лет, частота психотических расстройств составляет до 70% [33].

Психотические нарушения обусловлены поражением лимбической системы, особенно парагиппокампальной извилины и правых нижневисочных регионов [36]. Факторами риска развития психозов являются пожилой возраст, большая продолжительность болезни, наличие когнитивных нарушений, депрессии, расстройств сна, а также зрительно-пространственной ориентации [37]. Гипотеза о развитии психотических нарушений на фоне приема противопаркинсонических препаратов, особенно антихолинэргических и дофаминэргических, все еще обсуждается, поскольку не у всех пациентов, которые принимают эти препараты, развиваются психозы [38]. Кроме того, психозы были описаны у пациентов с БП и до появления препаратов леводопы [39].

Психотические нарушения при БП представлены широким спектром нарушений, которые разделяются на шесть основных типов: экстракампильные (малые) галлюцинации, истинные галлюцинации, иллюзии, бредовые расстройства, нарушения идентификации и делирий [40]. Наиболее часто развиваются малые галлюцинации в виде ложного чувства «присутствия» и «прохождения», которые могут встречаться у 17—72% пациентов [40, 41]. По мере прогрессирования болезни распространенность зрительных галлюцинаций, представленных сложными образами людей или животных, может достигать 50% [38, 41]. Делирий может наблюдаться

у 5% пациентов и сопровождается вторичными зрительными и слуховыми галлюцинациями, бредовыми идеями [41]. Среди изолированных бредовых идей — бред ревности, супружеской неверности, ущерба и преследования [40].

Импульсивно-компульсивные расстройства (ИКР) — сложный комплекс поведенческих реакций, проявляющийся всевозможного рода регулярно повторяющимися действиями, навязчивыми мыслями, нарушающими повседневную жизнь больного [42]. ИКР при БП включают игроманию (патологический геймблинг), ониоманию (компульсивный шопинг), навязчивые бессмысленные действия (пандинг), гиперсексуальность, гиперфагию (патологическое переедание) и дофаминовый дисрегуляторный синдром. Частота ИКР у пациентов с БП, не получающих лечение, не отличается от таковой в общей популяции [43], в то время как у лиц, находящихся на противопаркинсонической терапии, ИКР встречаются в большом числе случаев [44]. Таким образом, важную роль в развитии данного вида расстройств играют дофаминэргические средства, особенно прием агонистов дофаминовых рецепторов и препаратов леводопы. В то же время вклад в генез ИКР вносят генетические факторы (у 15—21% пациентов удается выявить генные-кандидаты) [45] и социально-демографические предикторы (семейный или личный анамнез алкоголизма или игромании, импульсивные черты характера, молодой возраст, мужской пол, страна проживания) [46].

По данным поперечных исследований, включавших пациентов с БП, имеющих ИКР, частота игромании составляла от 1,7 до 7,0%, гиперсексуальности — 3,5% и ониомании — от 0,4 до 3,0% [47]. До 25% пациентов с БП, получающих даже минимальные терапевтические дозы дофаминэргических препаратов, могут страдать ИКР [48].

В диагностике таких ИКР, как патологический геймблинг, гиперфагия, патологическое накопительство, используются критерии DSM-5. Для других феноменов четкие критерии не разработаны, их диагностика основана на клинической картине [49].

Расстройства сна встречаются у 60—98% пациентов с БП [50] и представлены диссомнией (инсомнией или гиперсомнией) и парасомнией (см. рисунок) [37]. Инсомния при

НАРУШЕНИЯ СНА ПРИ БП		
А. Диссомния		В. Парасомния
Инсомния	Гиперсомния	1. Нарушения пробуждения (яркие, реалистичные сновидения, ночные кошмары) 2. Нарушение перехода сон — бодрствование (например, ночные вокализации, сноворечение) 3. Нарушение поведения в стадии REM-сна
1. Идиопатическая инсомния 2. Инсомния, обусловленная ночными симптомами БП (боль, мышечная ригидность, дистония, крампи) 3. Ноктурия 4. Синдром беспокойных ног, ночная миоклония 5. Синдром обструктивного апноэ сна	1. Повышенная дневная сонливость 2. Атаки внезапного засыпания	
		С. Нарушения сна, обусловленные психическими расстройствами
		1. Тревога, депрессия 2. Когнитивные нарушения, деменция 3. Психозы

Нарушения сна при БП [37]

БП проявляется трудностями в инициации сна (у 18% пациентов), его фрагментарностью с частыми ночными пробуждениями (у 31,3%) и ранним пробуждением (у 40,4%). Эти нарушения приводят к неэффективности сна в 35% наблюдений [51]. Гиперсомнией (повышенная дневная сонливость) при БП могут страдать до 50% пациентов. В развитии данного расстройства обсуждается роль агонистов дофаминовых рецепторов [52]. Редко в рамках гиперсомнии может развиваться внезапное засыпание наподобие нарколепсии. Это расстройство значительно ухудшает качество жизни пациентов, ограничивает не только профессиональную, но и социальную деятельность, например вождение машины, прогулки [37].

Парасомния при БП характеризуется яркими, реалистичными сновидениями, ночными галлюцинациями, кошмарами, а также нарушением поведения во время стадии сна с быстрым движением глаз (БДГ, или REM-сон) [53]. Нарушение поведения во время сна с БДГ отмечается примерно у 55% пациентов и характеризуется потерей типичной мышечной атонии, в результате чего содержание сновидений проявляется в виде разговоров, криков и толчков [54, 55]. Данное расстройство считается одним из маркеров развития БП, поскольку выявляется у 33% пациентов до появления типичных моторных симптомов [56].

Для оценки нарушений сна при БП используются шкалы дневной сонливости Эпворта, оценки качества сна при БП [54, 57]. В диагностике нарушений поведения во сне

с БДГ высокую чувствительность (94%) и специфичность (87%) показал опросник, включающий единственный вопрос: «Вам когда-нибудь рассказывали или вы сами подозреваете, что содержание ваших сновидений проявляется в виде движений руками или ногами во время сна (например, удары, махи руками, имитация бега)?» [58]. Для объективизации и более детального изучения расстройств сна оправдано применение полисомнографии [53].

Заключение. Таким образом, нейропсихологические нарушения при БП представлены широким спектром расстройств, встречаются у большинства пациентов и способны значительно ограничить не только профессиональную, но и социальную деятельность. Своевременное выявление и адекватная терапия этих нарушений могут максимально улучшить состояние больного. Однако нейропсихологические расстройства плохо диагностируются, зачастую ни сами пациенты, ни их родственники не предъявляют активных жалоб, сводя имеющиеся симптомы к обычному течению заболевания или старения. Внедрение в практику невролога скрининговых шкал оценки тяжести НМП, в том числе и нервно-психических нарушений, способствовало бы своевременному их выявлению. Одной из них является шкала количественной оценки немоторных симптомов БП (Nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease, NMSQuest), включающая 30 вопросов, на которые может ответить сам пациент или его родственник без участия медицинского персонала [59].

ЛИТЕРАТУРА

1. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009 May;8(5):464-74. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70068-7.
2. Иллариошкин СН. Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике. В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам II Национального конгресса*. Москва; 2011. С. 41-7. [Illarioshkin SN. The course of Parkinson's disease and approaches to early diagnosis. In: *Bolezni' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii: rukovodstvo dlya vrachei po materialam II Natsional'nogo kongressa* [Parkinson's disease and movement disorders: a guidelines based on the materials of the 2nd National Congress]. Moscow; 2011. P. 41-7.]
3. 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.
4. Rietdijk CD, Perez-Pardo P, Garssen J, et al. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2017 Feb 13;8:37. doi: 10.3389/fneur.2017.00037. eCollection 2017.
5. Schrag A, Horsfall L, Walters K, et al. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: A case-control study. *Lancet Neurol.* 2015 Jan;14(1):57-64. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70287-X. Epub 2014 Nov 27.
6. Нодель МР, Яхно НН. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;1(2):3-8. [Nodel' MR, Yakhno NN. Nervous and mental disorders in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2009;1(2):3-8. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2009-30.
7. 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.
8. Нодель МР. Депрессия при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(4):11-7. [Nodel MR. Depression in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2010;2(4):11-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-110.
9. Федорова НВ, Кулуа ТК. Депрессия при болезни Паркинсона. Альманах клинической медицины. 2005;8(3):117-9. [Fedorova NV, Kulua TK. Depression in Parkinson's disease. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny.* 2005;8(3):117-9 (In Russ.)].
10. Залялова ЗА, Хасанова ДМ. Депрессия у пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона. Трудный пациент. 2016;14(4-5):22-8. [Zalyalova ZA, Khasanova DM. Depression in early stages of Parkinson's disease. *Trudnyi patsient.* 2016;14(4-5):22-8. (In Russ.)].
11. Ketharanathan T, Hanwella R, Weerasundera R, et al. Major depressive disorder in Parkinson's disease: a cross-sectional study from Sri Lanka. *BMC Psychiatry.* 2014 Sep 30;14:278. doi: 10.1186/s12888-014-0278-8.
12. Яхно НН, Нодель МР. Особенности депрессии при болезни Паркинсона. Доктор.ру. 2013;(5):50-4. [Yakhno NN, Nodel' MR. Features of depression in Parkinson's disease. *Doktor.ru.* 2013;(5):50-4. (In Russ.)].
13. Верекютина ИА, Иллариошкин СН, Журавлева ЕЮ и др. Нейропсихологические расстройства на ранней стадии болезни Паркинсона. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012;6(2):11-5. [Veredyutina IA, Illarioshkin SN, Zhuravleva EYu, et al. Neuropsychological disturbances in early stage of Parkinson's disease. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii.* 2012;6(2):11-5. (In Russ.)].
14. Torbey E, Pachana NA, Dissanayaka NN. Depression rating scales in Parkinson's disease: A critical review updating recent literature. *J Affect Disord.* 2015 Sep 15;184:216-24. doi: 10.1016/j.jad.2015.05.059. Epub 2015 Jun 10.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Edition. 2013. 991 p.
16. 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.
17. Dissanayaka NN, Torbey E, Pachana NA. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a critical review updating recent literature. *Int Psychogeriatr.* 2015 Nov;27(11):1777-84.

- doi: 10.1017/S1041610215000885. Epub 2015 Jun 23.
18. Левин ОС. Болезнь Паркинсона как нейropsychиатрическое заболевание. В кн: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам II национального конгресса*. Москва; 2011. С. 99-104. [Levin OS. Parkinson's disease like neuropsychiatric disease. In: *Bolezni' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii: rukovodstvo dlya vrachei po materialam II natsional'nogo kongressa* [Parkinson's disease and movement disorders: a guidelines based on the materials of the 2nd National Congress]. Moscow; 2011. P. 99-104.]
19. Benito-Leon J, Cubo E, Coronell C. Impact of apathy on health-related quality of life in recently diagnosed Parkinson's disease: the ANIMO study. *Mov Disord*. 2012 Feb;27(2): 211-8. doi: 10.1002/mds.23872. Epub 2011 Jul 20.
20. Cummings J, Friedman JH, Garibaldi G, et al. Apathy in Neurodegenerative Diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2015 Sep;28(3): 159-73. doi: 10.1177/0891988715573534. Epub 2015 Mar 24.
21. Aarsland D, Bronnick K, Alves G, et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Aug;80(8):928-30. doi: 10.1136/jnnp.2008.166959.
22. Cubo E, Benito-Leon J, Coronell C, et al. Clinical correlates of apathy in patients recently diagnosed with parkinson's disease: The ANIMO Study. *Neuroepidemiology*. 2012;38(1):48-55. doi: 10.1159/000334314. Epub 2012 Jan 6.
23. Robert PH, Berr C, Volteau M, et al. Importance of lack of interest in patients with mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008 Sep;16(9):770-6. doi: 10.1097/JGP.0b013e31817e73db.
24. Нодель МР, Яхно НН. Апатия при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2014;(1):9-15. [Nodel' MR, Yakhno NN. Apathy in Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2014;(1):9-15. (In Russ.)]. doi: 10.18821/1560-9545-2014-19-1-9-15.
25. Weintraut R, Karadi K, Lucza T, et al. Lille Apathy Rating Scale and MDS-UPDRS for Screening Apathy in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2016;6(1):257-65. doi: 10.3233/JPD-150726.
26. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, et al. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*. 2004 Mar;127(Pt 3): 550-60. Epub 2003 Dec 22. doi:10.1093/brain/awh067.
27. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012 Mar;27(3):349-56. doi: 10.1002/mds.24893. Epub 2012 Jan 24.
28. Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008 Apr 30; 23(6):837-44. doi: 10.1002/mds.21956.
29. Dimberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review. *J Neuropsychol*. 2013 Sep;7(2):193-224. doi: 10.1111/jnp.12028.
30. 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 Oct;87(10):1099-105. doi: 10.1136/jnnp-2016-313838. Epub 2016 Jul 8.
31. Chou KL, Amick MM, Brandt J, et al. A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Nov 15;25(15):2501-7. doi: 10.1002/mds.23362.
32. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 2009 Nov 24;73(21):1738-45. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c34b47.
33. Levin J, Hasan A, Höglinger GU. Psychosis in Parkinson's disease: identification, prevention and treatment. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016 Jan;123(1):45-50. doi: 10.1007/s00702-015-1400-x. Epub 2015 Apr 18.
34. Rongve A, Auning E, Ehrt U, et al. Psychosis in Parkinson's disease. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2012 Jan 24;132(2):155-8. doi: 10.4045/tidsskr.11.0723.
35. Аникина МА, Васенина ЕЕ, Левин ОС. Психотические нарушения при болезни Паркинсона. В кн: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам III Национального конгресса*. Москва; 2014. С. 94-5. [Anikina MA, Vasenina EE, Levin OS. Psychotic disturbances in Parkinson's disease. In: *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 3rd National Congress]. Moscow; 2014. P. 94-5.]
36. Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, et al. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain*. 2002 Nov;125(Pt 11):2431-45.
37. Ferreri F, Agboku C, Gauthier S. Recognition and management of neuropsychiatric complications in Parkinson's disease. *CMAJ*. 2006 Dec 5;175(12):1545-52. doi:10.1503/cmaj.060542.
38. Papapetropoulos S, Mash DC. Psychotic symptoms in Parkinson's disease. From description to etiology. *J Neurol*. 2005 Jul;252(7): 753-64. doi:10.1007/s00415-005-0918-5.
39. Fenelon G, Goetz CG, Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology*. 2006 Jan 10; 66(1):93-8. doi:10.1212/01.wnl.0000191325.31068.c4.
40. Левин ОС, Аникина МА. Психотические нарушения при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви. В кн: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам II Национального конгресса*. Москва; 2011. С. 76-9. [Levin OS, Anikina MA. Psychotic disturbances in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. In: *Bolezni' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii: rukovodstvo dlya vrachei po materialam II natsional'nogo kongressa* [Parkinson's disease and movement disorders: a guidelines based on the materials of the 2nd National Congress]. Moscow; 2011. P. 76-9.]
41. Fenelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010 Feb 15;289(1-2):12-7. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.014. Epub 2009 Sep 8.
42. Dagher A, Robbins TW. Personality, Addiction, Dopamine: Insights from Parkinson's Disease. *Neuron*. 2009 Feb 26;61(4): 502-10. doi: 10.1016/j.neuron.2009.01.031.
43. Antonini A, Siri C, Santangelo G, et al. Impulsivity and compulsivity in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Feb 15;26(3):464-8. doi: 10.1002/mds.23501. Epub 2011 Feb 10.
44. Maier F, Merkl J, Ellereit AL, et al. Hypomania and mania related to dopamine replacement therapy in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Apr;20(4): 421-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.001. Epub 2014 Jan 12.
45. Cormier F, Muellner J, Corvol JC. Genetics of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013 Apr; 120(4):665-71. doi: 10.1007/s00702-012-0934-4. Epub 2012 Dec 12.
46. Bastiaens J, Dorfman BJ, Christos PJ, et al. Prospective cohort study of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 Mar;28(3):327-33. doi: 10.1002/mds.25291. Epub 2013 Jan 2.
47. Weintraub D, Papay K, Siderowf A. Screening for impulse control symptoms in patients with de novo Parkinson disease: A case-control study. *Neurology*. 2013 Jan 8;80(2):176-80. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b915c.
48. Hassan A, Bower JH, Kumar N, et al. Dopamine agonist-triggered pathological behaviors: Surveillance in the PD clinic reveals high frequencies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 May;17(4):260-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.01.009. Epub 2011 Feb 9.
49. Сапронова МР, Шнайдер НА. Предикторы и модификаторы импульсивно-компульсивных расстройств при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;(11):110-21. [Sapronova MR, Shnaider NA. Predictors and modifiers of impulsive and compulsive disorders in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;(11):110-21. (In Russ.)].
50. Adler CH, Thorpy MJ. Sleep issues in Parkinson's disease. *Neurology*. 2005 Jun 28;64(12 Suppl 3):S12-20.
51. Ylikoski A, Martikainen K, Sieminski M, et al. Parkinson's disease and insomnia. *Neurol Sci*. 2015 Nov;36(11):2003-10. doi: 10.1007/s10072-015-2288-9. Epub 2015 Jun 23.
52. Knie B, Mitra MT, Logishetty K, et al.

Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2011 Mar; 25(3):203-12. doi: 10.2165/11539720-000000000-00000.

53. Доронина КС, Доронина ОБ, Иллариошкин СН и др. Нарушение поведения в REM-фазе сна как диагностический маркер ранней стадии болезни Паркинсона. *Неврология и нейрохирургия Восточная Европа*. 2016;(4):555-9. [Doronina KS, Doronina OB, Illarioshkin SN, et al. Disturbance of behavior in REM-sleep as a diagnostic marker of the early stage of Parkinson's disease. *Nevrologiya i neurokhirurgiya Vostochnaya Evropa*. 2016;(4): 555-9. (in Russ.)].

54. Красаков ИВ, Литвиненко ИВ. Расстройства фазы быстрого сна при болезни Паркинсона — диагностика и способы терапии. В кн: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам III Национального конгресса*. Москва; 2014. С. 116-9. [Krasakov IV, Litvinenko IV. Disorders of the fast sleep phase in Parkinson's disease - diagnosis and therapy.

In: *Bolezn' 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 3rd National Congress]. Moscow; 2014. P. 116-9.]

55. Romenets SR, Gagnon JF, Latreille V, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012 Jul;27(8):996-1003. doi: 10.1002/mds.25086. Epub 2012 Jun 25.

56. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, et al. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2006 Mar 28;66(6):845-51. doi:10.1212/01.wnl.0000203648.80727.5b.

57. Литвиненко ИВ, Красаков ИВ, Тихомирова ОВ. Нарушения сна при болезни Паркинсона: патофизиологические механизмы, клинические варианты и направления коррекции. В кн: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам II Национального кон-*

гресса. Москва; 2011. С. 93-8. [Litvinenko IV, Krasakov IV, Tikhomirova OV. Sleep disorders in Parkinson's disease: pathophysiological mechanisms, clinical variants and directions of correction. *Bolezn' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii: rukovodstvo dlya vrachei po materialam II natsional'nogo kongressa* [Parkinson's disease and movement disorders: a guidelines based on the materials of the 2nd National Congress]. Moscow; 2011. P. 93-8.]

58. Postuma RB, Arnulf I, Hogl B, et al. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study. *Mov Disord*. 2012 Jun;27(7):913-6. doi: 10.1002/mds.25037. Epub 2012 May 30.

59. 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 Jul;21(7):916-23. doi:10.1002/mds.20844.

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.

Нодель М.Р.^{1,2}, Ковров Г.В.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, ²Научно-исследовательский отдел неврологии научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия
^{1,2}119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Нарушения сна при болезни Паркинсона: подходы к лечению и профилактике

Нарушения ночного сна являются одними из наиболее значимых непроизвольных проявлений болезни Паркинсона (БП). Клиническое значение расстройств сна при БП определяется их частотой (до 88%) и негативным влиянием на качество жизни пациентов. В статье представлены клинический спектр нарушений сна при БП, современные подходы к их диагностике. Обсуждается многофакторность патофизиологии этих нарушений. Описываются современные представления о связи расстройств сна с нейродегенерацией структур мозга, участвующих в регуляции сна и бодрствования, циркадными нарушениями, терапией. На основании гетерогенности расстройств сна при БП обосновывается дифференцированный подход к их терапии с учетом характера диссомнических расстройств и ведущих патофизиологических факторов. Уделено внимание основным принципам дифференцированной терапии нарушений сна при БП в зависимости от выраженности ночных двигательных симптомов заболевания. Приводятся данные клинических исследований, указывающие на улучшение характеристик ночного сна, уменьшение ночных нарушений на фоне терапии агонистом D₂-рецепторов ропиниролом пролонгированного действия. Описаны подходы к фармакотерапии непроизвольных нарушений БП, ухудшающих ночной сон. Обсуждаются нелекарственные методы терапии расстройств сна и их эффективность у пациентов с БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; нарушения сна; инсомния; парасомния; лечение нарушений сна.

Контакты: Марина Романовна Нодель; nodell_m@yahoo.com

Для ссылки: Нодель МР, Ковров ГВ. Нарушения сна при болезни Паркинсона: подходы к лечению и профилактике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):88–94.

Sleep disorders in Parkinson's disease: approaches to treatment and prevention

Nodel M.R.^{1,2}, Kovrov G.V.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, ²Research Department of Neurology, Science and Technology Park of Biomedicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
^{1,2}11, Rossolimo St., Moscow 119021

Nocturnal sleep disorders are one of the most important non-motor manifestations of Parkinson's disease (PD). The clinical significance of sleep disorders in PD is determined by their frequency (up to 88%) and negative impact on quality of life in patients. The paper presents the clinical spectrum of sleep disorders in PD, current approaches to their diagnosis. It discusses the multifactorial nature of the pathophysiology of these disorders. Current views on the relationship of sleep disorders to the neurodegeneration of brain structures involved in the regulation of sleep and wakefulness, to circadian disorders and therapy are depicted. On the basis of the heterogeneity of sleep disorders in PD, a differentiated approach to their treatment is substantiated having regard to the nature of dysomnic disorders and leading pathophysiological factors. Emphasis is focused on the basic principles of differentiated therapy for sleep disorders in PD in relation to the degree of nocturnal motor symptoms of the disease. There are clinical findings indicating an improvement in the characteristics of nocturnal sleep and a reduction in nocturnal sleep disorders during therapy with long-acting ropinirole, a D₂-receptor agonist. Approaches to the pharmacotherapy of non-motor disorders of PD, which worsen nocturnal sleep, are depicted. Non-drug therapies for sleep disorders and their efficiency in patients with PD are discussed.

Keywords: Parkinson's disease; sleep disorders; insomnia; parasomnia; treatment for sleep disorders.

Contact: Marina Romanovna Nodel; nodell_m@yahoo.com

For reference: Nodel MR, Kovrov GV. Sleep disorders in Parkinson's disease: approaches to treatment and prevention. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(4):88–94.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-88-84>

Мультисистемность и полисиндромность болезни Паркинсона (БП) ставит перед неврологами задачу диагностики ведущих проявлений заболевания, нарушающих качество жизни пациента, с целью разработки индивидуальной программы лечения. Одними из наиболее значимых непроизвольных проявлений болезни Паркинсона (БП) являются расстройства сна. Их частота у пациентов с БП состав-

ляет до 90%, что в 1,5–3,5 раза выше, чем в соответствующей возрастной популяции без БП и при ряде других хронических заболеваний [1–2].

Клинический спектр нарушений ночного сна

Нарушения ночного сна при БП представлены инсомнией, парасомнией, циркадными расстройствами, наруше-

ниями дыхания (апноэ) во сне, синдромом беспокойных ног (СБН). Инсомния является самым частым и дезадаптирующим пациента расстройством. Она проявляется главным образом нарушениями поддержания сна — частыми ночными пробуждениями (фрагментарность сна) и ранними утренними пробуждениями, которые отмечаются у большинства пациентов с БП [1–2]. Постсомнические расстройства характеризуются утренней сонливостью, недостаточной удовлетворенностью качеством ночного сна.

По нашим данным, пресомнические нарушения в виде нарушений засыпания (3 раза в неделю и более) отмечаются у 34% пациентов с БП, частые пробуждения (по субъективной оценке больных) — у 86%, ранние пробуждения (ранее 5 ч утра 3 раза в неделю и более) — у 48% пациентов с развернутыми стадиями БП [3].

Характерной для БП парасомнией является синдром нарушения поведения (СНП) во сне с быстрыми движениями глаз (СБДГ) — СНП-СБДГ. Этот синдром наблюдается в среднем у 40–60% пациентов с БП и проявляется двигательной и речевой активностью, связанной с содержанием сновидений, вследствие отсутствия физиологического торможения мышечного тонуса в фазу СБДГ. При СНП-СБДГ обычно отмечаются ишущие, хватающие движения, крики, удары кулаками или ногами, падения с кровати.

При циркадных расстройствах наблюдаются ранние утренние пробуждения, повышенная сонливость ранним вечером, нерегулярность цикла сон-бодрствование, отсутствие продолжительного ночного сна с частыми короткими засыпаниями в течение дня [4–5]. Апноэ во сне и СБН встречаются при БП примерно у 20% больных, что превышает их распространенность в общей популяции. Следует учитывать, что возникновение синдрома апноэ во сне у пациентов с БП в отличие от соответствующей возрастной популяции без БП может не сопровождаться изменением индекса массы тела [6].

При объективизации нарушений сна при БП методом полисомнографии (ПСГ) выявляются снижение эффективности сна (отношение времени сна ко времени нахождения в постели), удлинение периода бодрствования после начала сна, фрагментация сна. Изменения медленноволнового сна и длительности СБДГ, по разным данным, вариабельны [7].

Выраженность и частота нарушений сна у пациентов с БП, как правило, нарастают по мере увеличения продолжительности болезни и нарастания тяжести ее симптомов [1–2]. В то же время эти нарушения могут проявиться уже на начальных стадиях БП [8]. Кроме того, их распознавание может способствовать ранней диагностике БП до манифестации синдрома паркинсонизма. СНП-СБДГ считается наиболее чувствительным и специфичным ранним предиктором БП. В ряде случаев эта парасомния опережает двигательные проявления БП на несколько лет (а иногда и десятилетий).

Такая связь и очередность манифестации СНП-СБДГ и БП могут быть объяснены более ранним поражением вследствие нейродегенерации некоторых ядер ствола мозга (*locus subcoeruleus*, педункулопонтинное ядро, гигантоклеточное ретикулярное ядро) и нарушением их связей с лимбической системой, лобной корой, базальными ганглиями [9]. В недавнем исследовании S. Sohail и соавт. [10] при кли-

нико-морфологическом сопоставлении показана связь между фрагментацией сна у пожилых людей в общей популяции и обнаружением признаков нейродегенерации, патологии с тельцами Леви дофаминергических нейронов черной субстанции. Таким образом, не только парасомния-СНП-СБДГ, но, возможно, и инсомния, может являться ранним двигательным симптомом БП.

Влияние нарушений сна на качество дневного бодрствования

Расстройства ночного сна ухудшают качество дневного бодрствования, способствуют проявлению или усилению дневной сонливости [11], утомляемости [12], нарушений памяти и внимания [13–14]. Доказана роль расстройств сна в снижении повседневной активности и ухудшении качества жизни больных и их близких [15]. По нашим данным, плохое качество сна — один из ведущих факторов, ухудшающих качество жизни больных с ранними и развернутыми стадиями БП [16]. Наряду с этим связь нарушений сна с ухудшением качества жизни больных в клинической практике нередко недооценивается. В 40–50% случаев эти нарушения не диагностируются и остаются без адекватной коррекции [17]. Вероятно, это объясняется недостаточной осведомленностью специалистов о связях изменений сна с проявлениями БП.

Многофакторность патофизиологии нарушений сна

Подходы к диагностике и лечению нарушений сна у пациентов с БП продолжают уточняться. Сложность их разработки во многом обусловлена многофакторностью патофизиологии нарушений сна при БП. Полагают, что у таких пациентов вследствие нейродегенерации развивается дисфункция структур мозга, участвующих в регуляции сна и бодрствования. Как известно, в модуляцию цикла сон-бодрствование вовлечены множественные нейромедиаторные системы. Ключевыми структурами, поддерживающими сон, являются ГАМКергические¹ нейроны вентролатеральных преоптических ядер переднего гипоталамуса, которые ингибируются во время бодрствования активностью гистаминергических нейронов туберомамиллярных ядер заднего гипоталамуса. К компонентам восходящей активирующей системы относят серотонинергические нейроны дорзального ядра шва и норадренергические нейроны голубого пятна ствола мозга, ацетилхолинергические нейроны педункулопонтинного ядра и латеродорзального ядра покрышки ствола мозга, а также дофаминергические нейроны черной субстанции и покрышки мозга [18–19]. Полагают, что нарушения сна и бодрствования при БП обусловлены, в частности, дисфункцией нейромедиаторных систем вследствие дегенерации ядер ствола мозга и структурно-функциональными нарушениями в системе нисходящих связей нейронов гипоталамуса (синтезирующих нейрогормон гипокретин) с дофаминергическими нейронами вентральной покрышки, а также восходящих стволово-таламо-кортикальных проекций [3, 20].

Уточняется роль изменения циркадианных ритмов в патофизиологии расстройств сна при БП. Под циркадианными ритмами подразумевают физиологические и психиче-

¹ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

ские явления, возникающие с периодом около суток. Главная часть биологических часов — центральный осциллятор расположен в супрахиазмальных ядрах (СХЯ) переднего гипоталамуса. В синхронизации циркадианных ритмов, помимо СХЯ гипоталамуса, участвует мелатонин. Полагают, что мелатонин, действуя через мелатонинергические рецепторы СХЯ, ингибирует циркадианные сигналы, способствующие поддержанию бодрствования [21]. Изучение особенностей секреции мелатонина при БП показало изменения циркадианного ритма колебаний его концентрации в плазме крови. В частности, отмечено снижение амплитуды ритма выделения мелатонина у пациентов с БП в сравнении с группой контроля того же возраста [22–23]. О значимой роли мелатонинергической дисфункции в нарушении регуляции сна при БП свидетельствуют данные о связи между уменьшением секреции мелатонина и изменениями архитектуры сна (сокращение длительности медленноволнового сна и фазы СБДГ) у таких пациентов [24]. Специфичность изменений секреции мелатонина для БП подтверждают также недавно полученные результаты, указывающие на связь концентрации мелатонина в плазме, степени атрофии гипоталамуса и тяжести заболевания [25].

Значимыми вторичными факторами, нарушающими сон при БП, являются двигательные симптомы — ночная и утренняя гипокинезия, ригидность, тремор, крампи, дистония, а также не двигательные проявления — сенсорные (боль/парестезии), галлюцинации, никтурия [3, 6, 8, 26–27]. Как показало проведенное нами клинко-полисомнографическое исследование, отмечается сильная корреляция между показателем тяжести ночной гипокинезии и изменением архитектуры сна [11].

В качестве факторов риска инсомнии у пациентов с БП рассматриваются сопутствующие депрессия и тревога. По нашим данным, прослеживается связь между депрессией, тревогой и большей выраженностью не только ранних пробуждений, но и трудностей при засыпании [3]. Коморбидность депрессии и инсомнии при БП может быть обусловлена общими нейротрансмиттерными нарушениями. Так, в частности, с дисфункцией серотонинергической системы в стволе мозга связывают сокращение длительности медленноволнового сна [19]. Кроме того, ассоциация этих нарушений может быть обусловлена эмоциональной реакцией на другие проявления болезни, усугублением эмоциональных расстройств на фоне хронической инсомнии.

По нашим данным, основанным на самооценке пациентов с БП без тяжелых когнитивных нарушений, наиболее частыми причинами трудностей при засыпании являлись сенсорные нарушения (боль/парестезии в теле), акатизия (двигательное беспокойство, необходимость часто менять положение тела в постели), тремор, проявления гипокинезии/ригидности. Среди причин ночных пробуждений пациенты чаще отмечали проявления гипокинезии/ригидности, позывы на мочеиспускание. Как наиболее значимые причины ранних утренних пробуждений указывались позывы на мочеиспускание, дрожание, реже — дистонические спазмы и крампи [26]. Следует отметить, что усиление гипокинезии, ригидности, дистонии в ночной период или утренние часы, приводящее к пробуждению с последующим нарушением засыпания, свидетельствует о недостаточной их дофаминергической коррекции, что особенно характерно для пациентов с двигательными флюктуациями (феноменом

«изнашивания дозы»). Расстройство сна как результат неполной коррекции ночных симптомов может являться самым начальным проявлением двигательных флюктуаций вследствие «изнашивания эффекта» вечерней дозы препарата, содержащего леводопу.

Ночная боль и другие неприятные сенсорные феномены при БП гетерогенны и могут вызываться как скелетно-мышечными нарушениями на фоне двигательных симптомов заболевания, так и заинтересованностью центральных механизмов вследствие участия базальных ганглиев и дофамина в антиноцицепции и модуляции боли. Акатизия в виде неприятного чувства внутреннего двигательного беспокойства, потребности двигаться или менять позу является одним из симптомов развернутых стадий БП, появление которого связывают с дисфункцией мезокортикального дофаминергического пути. Никтурия отмечается более чем у половины пациентов с БП лишь с незначительным преобладанием у мужчин. Однако наряду с нейрогенными нарушениями мочеиспускания (гиперактивность детрузора, диссинергия детрузора и сфинктера), обусловленными, вероятно, дегенерацией дофаминергических нейронов мостового центра мочеиспускания при БП, учащенные позывы на мочеиспускание могут являться не причиной, а следствием нарушений сна. Возможна связь никтурии с циркадными нарушениями [28].

Диагностика и оценка тяжести нарушений сна

Оценка расстройств сна осуществляется качественными и количественными методами. В ходе опроса пациента или ухаживающего лица необходимо уточнить, имеются ли затруднения при засыпании, ночные и ранние утренние пробуждения, а также проанализировать возможные причины этих расстройств. Количественная оценка выраженности нарушений сна и потенциальных факторов, способствующих их развитию, проводится с помощью специализированных опросников и шкал. Наиболее информативна шкала оценки сна при БП (The Parkinson's disease sleep scale, PDSS) — визуально-аналоговая шкала самооценки сна, состоящая из 15 вопросов, с оценкой качества сна, нарушений засыпания, пробуждений, сенсорных нарушений, приводящих к пробуждениям, ночной акатизии, неприятных сновидений, ночных галлюцинаций, пробуждений в связи с никтурией, эпизодов недержания мочи, ночных и утренних дистоний/крампи, утренней сонливости/утомляемости, неожиданных засыпаний в течение дня [28]. Для скрининговой диагностики СНП-СБДГ может использоваться опросник с доказанной высокой чувствительностью и специфичностью, состоящий всего из одного вопроса: «Говорили ли вам или подозревали ли вы сами, что ваши сновидения сопровождаются активными движениями (ударами ногами или руками, вскидыванием рук вверх, движениями ног, напоминающими бег и др.)?» [29]. Объективизировать нарушения сна можно с помощью ПСГ с оценкой общей продолжительности и эффективности сна, латенции начала сна, архитектуры (представленности стадий), фрагментации сна, нарушений дыхания, СНП-СБДГ.

Лечение и профилактика нарушений сна

Программа лечения нарушений сна разрабатывается индивидуально. В первую очередь оценивается адекватность уже имеющейся терапии. Прием гипнотиков у паци-

ентов с БП в целом крайне нежелателен вследствие хронического характера нарушений сна, а также высокого риска усугубления постуральных и когнитивных нарушений. Поскольку инсомния является возможным нежелательным явлением амантадина, его прием должен осуществляться только в первой половине дня; при сохранении нарушений сна, препарат следует отменить [30–32].

Дофаминергическая терапия. Наличие у пациента затруднений при засыпании или пробуждений на фоне тремора, трудностей при поворотах в постели, болезненных дистонических спазмов или крампи указывает на недостаточность дофаминергической терапии и является показанием для ее усиления во второй половине дня. Увеличение дозы препарата, содержащего леводопу, до 150–250 мг (в зависимости от тяжести симптомов) — один из вариантов такой коррекции. Прием леводопы на ночь уменьшает ночную акинегию, улучшает продолжительность и качество сна, что показано в ряде контролируемых исследований [30–32]. Однако важно учитывать, что воздействие дофаминергических препаратов на структуру сна является дозозависимым: увеличение длительности медленноволнового сна и фазы СБДГ при использовании низких доз и, наоборот, сокращение продолжительности сна при применении более высоких доз [33]. На фоне приема препаратов леводопы, в частности по данным ПСГ, отмечены усугубление фрагментации сна, сокращение фазы СБДГ [34]. Обсуждается связь терапии леводопой с замедлением достижения пика секреции мелатонина [21].

Таким образом, подбирая ночную дозу препарата, содержащего леводопу, необходимо внимательно следить за динамикой ночных симптомов для назначения минимальной эффективной дозы. Наряду с этим у пациентов с выраженным феноменом «изнашивания дозы» увеличение вечерней дозы леводопы не всегда обеспечивает достаточное продолжительный эффект (в течение всего ночного периода). В результате пациенты обычно просыпаются в 2–4 ч ночи на фоне нарастания ночной гипокинезии и других симптомов болезни, для облегчения тяжести которых и возможности засыпания они вынуждены принимать дополнительную дозу препарата. Для уменьшения катаболизма и

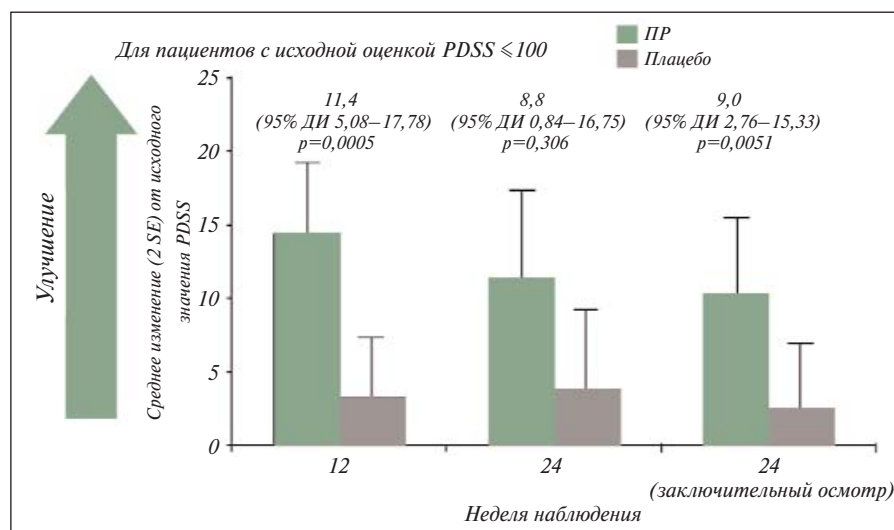
повышения биодоступности леводопы ее ночная доза может быть заменена на комбинированный препарат, содержащий леводопу/карбидопу/энтакапон.

Эффективной альтернативой препаратам леводопы для лечения ночных симптомов БП и нарушений сна являются агонисты дофаминовых рецепторов (АДР). Они применяются в качестве начальной терапии БП преимущественно у пациентов моложе 65–70 лет, а также (благодаря более длительному, чем у леводопы, периоду полувыведения из плазмы крови) для коррекции двигательных флюктуаций на развернутых стадиях болезни.

Следует помнить, что ограничением для назначения препаратов этого класса являются зрительные галлюцинации, кроме того, необходима осторожность при их использовании у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями, на фоне которых возрастает риск провокации галлюцинаций.

С целью обеспечения продолжительной дофаминергической стимуляции разработаны пролонгированные формы АДР с контролируемым в течение суток высвобождением активных компонентов препарата. Так, фармакокинетический профиль агониста D₂-дофаминовых рецепторов ропинирола с контролируемым высвобождением (пролонгированный ропиниол, ПР) позволяет поддерживать концентрацию препарата в плазме крови на постоянном уровне в течение 24 ч. В плацебоконтролируемом исследовании эффективности ПР у пациентов с недостаточной коррекцией двигательных нарушений на фоне терапии леводопой показано статистически значимое улучшение основных оценок качества сна и двигательных симптомов по шкале PDSS на фоне приема препарата в сравнении с плацебо [35] (см. рисунок). У 60% пациентов, получавших ПР, отмечено сокращение числа ночных пробуждений в сравнении с 37% больными со схожей динамикой в подгруппе плацебо (различия между группами достоверны). При сравнении количества пациентов-респондеров (по клинически значимому изменению суммарной оценки по шкале PDSS) установлено, что переход дезадаптирующих ночных нарушений в недеадаптирующие отмечался у 37% больных, получавших ПР, и только у 17% пациентов в группе плацебо (различия достоверны). В ходе этого исследования не было зафиксировано усиления дневной сонливости или провокации психических нарушений [35, 36].

Представляют интерес результаты небольшого сравнительного клинико-полисомнографического исследования эффективности ПР в отношении нарушений сна у пациентов с БП, полученные при оценке динамики клинических и ПСГ-характеристик на фоне замены стандартного ропинирола на ПР [37]. У 8 из 33 включенных в исследование больных с низким качеством ночного сна при переходе на прием ПР, помимо уменьшения тяжести двигательных симптомов в дневных периодах «включения», отмечалось статистически значимое улучшение клинических параметров сна по шкале PDSS



Динамика ночных нарушений на фоне приема ропинирола с контролируемым высвобождением [36]. ДИ — доверительный интервал

и питсбургскому опроснику сна. При объективизации дневной сонливости с помощью ПСГ-теста множественной латенции сна (измеренной по показателю латенции дневных засыпаний) не выявлено ее усиления, а, напротив, наблюдались клинические признаки ее уменьшения. Так, по шкале сонливости Эпворта зафиксирована небольшая, но статистически значимая положительная динамика (уменьшение сонливости с 14 до 12 баллов; $p < 0,05$), а у 13 больных в период наблюдения не отмечено неожиданных кратковременных дневных засыпаний [37]. Как известно, дневная сонливость, в том числе в виде непредвиденных коротких засыпаний, является одним из возможных нежелательных явлений препаратов класса АДР [38]. Перевод пациентов со стандартной формы ропинирола на пролонгированную весьма перспективен для уменьшения дневной сонливости, хотя такая тактика требует дальнейшего подтверждения. Можно предположить, что положительная динамика дневной сонливости обусловлена более физиологичным стабильным режимом центральной дофаминергической стимуляции на фоне терапии препаратом с контролируемым высвобождением. Применение пролонгированной формы АДР, в частности ПР, благодаря длительной дофаминергической стимуляции и адекватному контролю ночных симптомов БП является эффективным средством терапии инсомнии, а возможно, и ее профилактики.

Лечение недофаминергических ночных нарушений. В случае ухудшения сна вследствие психотической симптоматики (ночное возбуждение, галлюцинации) назначают ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ), например донепезил 5–10 мг/сут. При недостаточной эффективности АХЭ можно использовать атипичные нейролептики — азалептин 12,5–25 мг, кветиапин 25–50 мг на ночь. Для коррекции инсомнии, обусловленной депрессией и тревогой, применяют антидепрессанты — ингибиторы обратного захвата серотонина с седативным эффектом (например, тразодон 50–150 мг/сут, миансерин 15–30 мг/сут). Однако следует учитывать возможность усугубления на фоне такой терапии СБН, СНП-СБДГ.

При учащенных ночных позывах на мочеиспускание (в случае отсутствия остаточной мочи по данным УЗИ мочевого пузыря) показаны м-холиноблокаторы (солифенацин 5–10 мг на ночь, тропсия хлорид 30 мг на ночь). Необходимо помнить о возможности усиления когнитивных и психотических нарушений при приеме препаратов этой группы.

При адекватной коррекции двигательных и недвигательных симптомов БП с целью уменьшения тяжести инсомнии целесообразно назначение препаратов мелатонина (3–6 мг/сут). На фоне терапии мелатонином показаны улучшение субъективного ощущения качества сна, снижение частоты и тяжести эпизодов нарушения засыпания, сокращение ночных пробуждений [39–40]. Мелатонин может назначаться как дополнение к лекарственной симптоматической терапии двигательных и недвигательных ночных нарушений при ее недостаточной эффективности в отношении инсомнии. Препарат является средством выбора при необходимости коррекции дезадаптирующих пациента или его близких проявлений СНП-СБДГ. В случае выраженных или быстро прогрессирующих когнитивных нарушений при СНП-СБДГ можно использовать ингибиторы АХЭ [32].

Нелекарственные методы. Для эффективной терапии нарушений сна, а также их профилактики всем пациентам с БП наряду с дифференцированной фармакотерапией показаны нелекарственные методы лечения [41–43]. Нормализации цикла сон-бодрствование способствует использование поведенческой терапии: соблюдение правил гигиены сна, ограничение дневных засыпаний (особенно во второй половине дня), усиление двигательной активности в течение дня, когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), релаксационная терапия, фототерапия.

Ознакомление пациентов с правилами гигиены сна и убеждение в эффективности их соблюдения — важный и высокорезультативный поведенческий метод лечения инсомнии. В частности, рекомендуется создание хороших условий для сна (в темной, тихой, хорошо проветриваемой комнате). Пациентов обучают ассоциировать спальную комнату только со сном и сексом, избегать неприятных размышлений, попыток мысленного решения бытовых или профессиональных вопросов в постели. Укладываться в постель и подниматься утром следует в одно и то же время. Ложиться в постель целесообразно при развитии сонливости. При невозможности заснуть в течение 20 мин рекомендуется встать и заняться спокойной деятельностью, а затем лечь при появлении сонливости. Перед сном не рекомендуются активирующие виды деятельности (просмотр телепередач, занятия спортом), излишняя эмоциональная и умственная нагрузка. Физические упражнения в вечернее время могут способствовать нормализации сна, если они имели место не позднее чем за 3 ч до сна. Кроме того, не следует употреблять на ночь чай или кофе, тяжелую пищу. Весьма полезным является неизменный по времени и последовательности набор действий (ритуал), предшествующий сну. Этот ежедневный процесс позволяет пациенту успокоиться, почувствовать себя комфортно, облегчает переход от бодрствования ко сну. В ритуал могут включаться прогулки, водные процедуры, прослушивание спокойной музыки, прием ванны. Наиболее частыми гигиеническими ошибками больных с инсомнией являются раннее укладывание в постель, поздний подъем, отдых в постели в дневное время, особенно с закрытыми глазами, продолжительный дневной сон, длительное пребывание в постели без сна с попыткой уснуть.

КПТ способствует формированию правильного отношения к имеющимся расстройствам сна, коррекции иррациональных мыслей и выводов, замене катастрофизирующих мыслей на рациональные. Ее эффективность при инсомнии отмечена у пациентов с БП в сочетании с фототерапией в 6-недельном исследовании [44]. В другом исследовании улучшению качества сна у пациентов с БП способствовали 30-минутные сессии КПТ в форме телефонной беседы, которые проводились в течение 3 мес [45]. Убедительно продемонстрировано улучшение качества сна у пациентов с БП на фоне повышения двигательной активности в форме мультимодальной двигательной программы [46].

Таким образом, индивидуальная программа лечения расстройств сна должна быть комплексной и включать коррекцию дофаминергической терапии, фармакотерапию дезадаптирующих недофаминергических (или не только дофаминергических) ночных симптомов, а также нелекарственные методы лечения и профилактики

1. Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR., Wiener WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1990;5(4):280-5.
2. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998 Nov;13(6):895-9.
3. Нодель МР, Яхно НН, Украинцева ЮВ, Дорохов ВБ. Инсомния при болезни Паркинсона и ее влияние на качество жизни пациентов. Неврологический журнал. 2014;(4):19-27. [Nodel' MR, Yakhno NN, Ukraintseva YuV, Dorokhov VB. Insomnia in Parkinson's disease and its impact on the quality of life of patients. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2014;(4):19-27. (In Russ.)].
4. Arnulf I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord.* 2012 May;27(6):677-89. doi: 10.1002/mds.24957. Epub 2012 Mar 22.
5. Нодель МР, Украинцева ЮВ, Яхно НН. Синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2015;(6):28-34. [Nodel' MR, Ukraintseva YuV, Yakhno NN. Syndrome of behavioral disturbances in the sleep phase with rapid eye movements in Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2015;(6):28-34. (In Russ.)].
6. Comella C. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov Disord.* 2007 Sep;22 Suppl 17:S367-73. doi: 10.1002/mds.21682.
7. De Cock VC. Objective measures of the sleep-wake cycle in Parkinson's disease. In: Videnovic A, Hogl B, editors. Disorders of sleep and circadian rhythms in Parkinson's disease. Springer; 2015. P. 51-60.
8. Амосова НА, Смоленцева ИГ, Гусейнова ПМ и др. Нарушения сна на ранней стадии болезни Паркинсона у пациентов, не принимающих противопаркинсонические препараты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(6):77-81. [Amosova NA, Smolentseva IG, Guseinova PM, et al. Sleep disorders at an early stage of Parkinson's disease in patients, who don't take antiparkinsonian drugs. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2016;116(6):77-81. (In Russ.)].
9. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2009 Apr 14;72(15):1296-300. doi: 10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e. Epub 2008 Dec 24.
10. Sohail S, Yu L, Schneider JA, et al. Sleep fragmentation and Parkinson's disease pathology in older adults without Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2017 Oct 30. doi: 10.1002/mds.27200. [Epub ahead of print]
11. Нодель МР, Ковров ГВ, Шевцова КВ и др. Клинико-электрофизиологические характеристики дневной сонливости при болезни Паркинсона. В кн.: Иллариошкин СН, Левин ОС, редакторы. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). Москва; 2017. С. 136-9. [Nodel' MR, Kovrov GV, Shevtsova KV, et al. Clinical and electrophysiological characteristics of daytime sleepiness in Parkinson's disease. In: Illarioshkin SN, Levin OS, editors. *Bolezn' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii. Rukovodstvo dlya vrachei po materialam IV Natsional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstroistvam dvizhenii (s mezhdunarodnym uchastiem)* [Parkinson's disease and disorders of movement. Guidance for doctors on the materials of IV National Congress on Parkinson's disease and movement disorders (with international participation)]. Moscow; 2017. P. 136-9.]
12. Нодель МР. Утомляемость при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;(9):23-6. [Nodel' MR. Fatigue in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2009;(9):23-6. (In Russ.)].
13. Литвиненко ИВ, Красаков ИВ, Тихомирова ОВ. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011;111(9):37-42. [Litvinenko IV, Krasakov IV, Tikhomirova OV. Sleep disorders in patients with dementia in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2011;111(9):37-42. (In Russ.)].
14. Stavitsky K, Neargarder S, Bogdanova Y, et al. The impact of sleep quality on cognitive functioning in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2012 Jan;18(1):108-17. doi: 10.1017/S1355617711001482.
15. Gallanger DA, Lees AJ, Shrag 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.
16. Нодель МР. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. Неврологический журнал. 2015;(1):20-5. [Nodel' MR. The impact of neuropsychiatric symptoms on quality of life of patients with Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2015;(1):20-5. (In Russ.)].
17. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord.* 2010 Apr 30;25(6):704-9. doi: 10.1002/mds.22868.
18. Saper CB, Lu J, Chou TC, et al. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neurosci.* 2005 Mar;28(3):152-7.
19. Ковальзон ВМ. Системные механизмы «бодрствования-сна». В кн. Основы сомнологии. Москва: Бином; 2011. С. 69-88. [Koval'zon VM. System mechanisms «wakefulness-sleep». In: *Osnovy somnologii* [Fundamentals of sleep medicine]. Moscow: Binom; 2011. P. 69-88.]
20. Ковальзон ВМ, Завалко ИМ. Нейрохимия цикла бодрствование-сон и болезнь Паркинсона. Нейрохимия. 2013;(3):193-206. [Koval'zon VM, Zavalko IM. Neurochemistry of the cycle sleep-wakefulness and Parkinson's disease. *Neirokhimiya.* 2013;(3):193-206. (In Russ.)].
21. Украинцева ЮВ, Ковальзон ВМ. Циркадианная регуляция и ее расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона. Роль дофамина в циркадианной дисфункции. Физиология человека. 2016;(4):110-9. [Ukraintseva YuV, Koval'zon VM. Circadian regulation and its disorders in patients with Parkinson's disease. The role of dopamine in circadian dysfunction. *Fiziologiya cheloveka.* 2016;(4):110-9. (In Russ.)].
22. Bordet R, Devos D, Brique S, et al. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2003 Mar-Apr;26(2):65-72.
23. Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, et al. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014 May;71(5):589-595. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.65.
24. Breen DP, Nombela C, Vuono R, et al. Hypothalamic volume loss is associated with reduced melatonin output in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016 Jul;31(7):1062-6. doi: 10.1002/mds.26592. Epub 2016 Mar 12.
25. Bolitho SJ, Naismith SL, Rajaratnam SM, et al. Disturbances in melatonin secretion and circadian sleep-wake regulation in Parkinson disease. *Sleep Med.* 2014 Mar;15(3):342-7. doi: 10.1016/j.sleep.2013.10.016. Epub 2014 Jan 21.
26. Нодель МР, Русакова ИМ, Яхно НН. Клиническая оценка нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2010;(2):19-25. [Nodel' MR, Rusakova IM, Yakhno NN. Clinical assessment of disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2010;(2):19-25. (In Russ.)].
27. Кулуа ТК, Фёдорова НВ. Ночные нарушения при болезни Паркинсона и подходы к их коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;(12):63-6. [Kulua TK, Fedorova NV. Nochnye narusheniya pri bolezni Parkinsona i podkhody k ikh korrektsii. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2013;(12):63-6. (In Russ.)].
28. Нодель МР, Украинцева ЮВ, Яхно НН. Синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз и никтурия при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;(9):15-20. [Nodel' MR, Ukraintseva YuV, Yakhno NN. Syndrome of behavioral disturbances in the sleep phase with rapid eye movements and nocturia in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;(9):15-20. (In Russ.)].
29. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, et al.

Никифоров И.И.¹, Ракитин М.М.¹, Меркин А.Г.¹, Аронов П.В.¹, Костюк Г.П.², Савельев Д.В.², Исаев Р.Н.³,
Казанцев А.В.³, Приятель В.А.⁴, Никифоров И.А.¹

¹ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия; ²ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ³ООО «НЕ зависимость» Клиника доктора Исаева, Москва, Россия; ⁴ФГБУЗ «Центральная психиатрическая больница Федерального медико-биологического агентства», Электросталь, Россия
¹125310, Москва, Волоколамское шоссе, 91; ²117152, Москва, Загородное шоссе, 2; ³107076, Москва, ул. Бабаевская, 6;
⁴144009, Электросталь, Криулинский проезд, 12

Неврологические осложнения алкоголизма

Поражения нервной системы, ассоциированные с хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ), часто встречаются в клинической практике. Они приводят к утяжелению алкогольной болезни, учащению ее рецидивов и усилению синдрома патологического влечения к алкоголю. В свою очередь неврологическая патология протекает с частыми обострениями. Взаимодействие заболеваний, возраста и лекарственного патоморфоза изменяет клиническую картину и течение как основной, так и сопутствующей патологии, характер и тяжесть осложнений, ухудшает качество жизни больного, затрудняет лечебно-диагностический процесс. В статье обсуждаются классификация, клинические варианты, биохимические и молекулярно-биологические аспекты различных осложнений алкогольной болезни. Рассматриваются как наиболее распространенные ее формы, в частности алкогольная полиневропатия, так и более редкие варианты, например геморрагическая энцефалопатия с подострым течением (энцефалопатия Гайе—Вернике).

Ключевые слова: алкоголизм; алкогольная болезнь; аддиктивная патология; неврологические нарушения.

Контакты: Павел Владимирович Аронов; alikpost@yandex.ru

Для ссылки: Никифоров ИИ, Ракитин ММ, Меркин АГ и др. Неврологические осложнения алкоголизма. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):95–100.

Neurological complications of alcoholism

Nikiforov I.I.¹, Rakitin M.M.¹, Merkin A.G.¹, Aronov P.V.¹, Kostyuk G.P.², Savelyev D.V.², Isaev R.N.³, Kazantsev A.V.³, Priyatel V.A.⁴,
Nikiforov I.A.¹

¹Institute of Advanced Training, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia; ²N.A. Alekseev Mental Hospital One, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ³ООО Doctor Isaev Clinic «NOT ADDICTION», Moscow, Russia; ⁴Central Mental Hospital, Federal Biomedical Agency of Russia, Elektrostal, Russia;

¹91, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125310; ²2, Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152; ³6, Babaevskaya St., Moscow 107076;

⁴12, Kriulinsky Passage, Elektrostal 144009

Nervous system lesions associated with chronic alcohol intoxication are common in clinical practice. They lead to aggravated alcoholic disease, its more frequent recurrences, and intensified pathological craving for alcohol. Neurological pathology in turn occurs with frequent exacerbations. The interaction of diseases, age, and medical pathomorphism modifies the clinical presentation and course of the major pathology, as well as comorbidity, the nature and severity of complications, worsens quality of life in a patient, and makes the diagnostic and treatment process difficult.

The paper discusses the classification, clinical variants, biochemical and molecular biological aspects of various complications of alcoholic disease. It considers its most common form, in particular alcoholic polyneuropathy, as well as its rarer variants, such as hemorrhagic encephalopathy with a subacute course (Gayet—Wernicke encephalopathy).

Keywords: alcoholism; alcoholic disease; addiction; neurological disorders.

Contact: Pavel Vladimirovich Aronov; alikpost@yandex.ru

For reference: Nikiforov II, Rakitin MM, Merkin AG, et al. Neurological complications of alcoholism. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(4):95–100.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-95-100>

В клинической практике часто встречается патология нервной системы, связанная с хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ). Поражение нервной системы приводит к утяжелению алкогольной болезни, учащению ее рецидивов и усилению синдрома патологического влечения к алкоголю. В то же время неврологическая патология протекает с частыми обострениями.

Патогенетические механизмы

К алкогольному поражению мозга (АПМ) могут приводить следующие факторы: дефицит тиамина (витамин В₁); снижение содержания гамма-аминомасляной кислоты в ткани мозга; эксайтотоксические эффекты глутамата; нарушение водно-электролитного баланса (обезвоживание с нехваткой ионов калия и магния) и кислотно-

щелочного равновесия (уменьшение pH крови); избыточный синтез ароматических аминокислот; повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера; поражение печени и снижение ее функции; токсическое действие этанола и ацетальдегида; дефицит альфа-липоевой кислоты; дефицит других витаминов; недостаток микроэлементов; активность алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы; иммунологические расстройства, в частности наличие антител к нейромедиаторам; несбалансированное питание; нарушение всасывания в желудочно-кишечном тракте.

Считается, что в патогенезе повреждения ЦНС и периферической нервной системы играют роль разные факторы: при АПМ — дефицит тиамина, избыток возбуждающих аминокислот (глутамат, аспартат), при алкогольной полиневропатии — ацетальдегид и дефицит тиамина [1–4].

У страдающих хроническим алкоголизмом отмечаются качественные морфологические изменения гистоструктуры головного мозга: острое набухание нейронов, вакуольная дистрофия, атрофические процессы. Заметны полнокровие церебральных сосудов, склероз их стенок. У части больных в мозге визуализируются петрификаты, мелкие кисты, очаги демиелинизации. Площадь нейронов коры передней центральной извилины полушарий мозга, зрительного бугра и продолговатого мозга сокращается в 1,2–1,5 раза. В то же время глиальная ткань претерпевает очаговую и диффузную пролиферацию. Площадь глии в тех же отделах мозга возрастает в 1,3–1,4 раза [5–8].

Злоупотребление алкоголем приводит к деградации, распаду личности и деменции, разрушению семьи. Регулярное употребление более 70 г чистого этанола в день и алкогольные запои повышают риск развития инсульта, и чем более выражена степень злоупотребления алкоголем, тем выше риск инсульта [9].

Клинические синдромы алкогольного поражения нервной системы

Основными клиническими проявлениями алкогольного поражения нервной системы являются:

- острая алкогольная интоксикация;
- синдромы отмены приема алкоголя;
- деменция;
- энцефалопатия Гайе–Вернике (острая и хроническая);
- корсаковский синдром;
- алкогольная церебеллярная дегенерация;
- центральный pontинный миелолиз;
- табачно-алкогольная амблиопия;
- алкогольная полиневропатия (АПН);
- алкогольная миопатия;
- алкогольная эпилепсия.

Острая алкогольная интоксикация

Состояние развивается после приема алкоголя и зависит от индивидуальной толерантности, темпа адсорбции, метаболизма. Клиническая картина складывается из нарушений поведения, когнитивных функций, эмоциональной сферы, моторики, вегетативных проявлений. В зависимости от дозы она меняется — от состояния легкой эйфории до нарушений координации, атаксии, спутанности, сужения сознания вплоть до комы.

При острой алкогольной интоксикации оценивают как поведенческие и когнитивные (расторуженность, конфликтность, агрессивность, аффективная лабильность, нарушение внимания, сужение мыслительных возможностей), так и неврологические (шаткость походки, положительная проба Ромберга, дизартрия, нистагм, нарушения сознания) симптомы [5, 10–15].

Алкогольный абстинентный синдром

Синдром возникает у больных алкоголизмом при снижении концентрации алкоголя в крови, характеризуется вегетативными, соматоневрологическими, соматическими (симптом похмелья) и, в осложненных случаях, выраженными психическими (алкогольный делирий) расстройствами.

Для алкогольной абстиненции характерен широкий спектр соматоневрологических нарушений, включающих нистагм, слабость конвергенции глазных яблок, парестезии, судорожные сведения отдельных мышц рук и ног, головную боль, а также гастралгии, кардиалгии, астению, тревогу, сниженное настроение, расстройства сна, внимания, идеаторную заторможенность, ослабление памяти. В ряде случаев возникают слуховые, зрительные и тактильные галлюцинации и иллюзии, эпизиндром.

Коморбидные соматические и неврологические расстройства усиливают выраженность абстинентных нарушений и способствуют развитию алкогольного делирия [5, 12, 14, 16].

Абстинентный синдром часто сопровождается повышением артериального давления, способным привести к поражению органов-мишеней (гипертоническая энцефалопатия, острое нарушение мозгового кровообращения, острый коронарный синдром, острая сердечно-сосудистая недостаточность, расслаивающаяся аневризма аорты) [17–21]. Эти неотложные состояния имеют место у 70% страдающих алкоголизмом мужчин и 30% женщин, находящихся на лечении в гастроэнтерологических отделениях, а также у 15% мужчин и 5% женщин, являющихся пациентами кардиологических отделений [10, 17, 22].

На практике тесная причинно-следственная связь между ХАИ и указанными неотложными состояниями часто не замечается, и в официальной статистике удельный вес такой маскированной алкогольной патологии не находит отражения [17]. По некоторым данным, только пятая часть больных, проходящих лечение в соматических стационарах с коморбидной алкоголизму патологией, наблюдается в наркологических учреждениях [23].

Алкогольная деменция

Деменция, связанная с алкоголизмом, составляет от 5 до 10% всех случаев деменции. Алкоголь остается наиболее частым экзогенным токсином, вызывающим энцефалопатию. Прогрессирующие нарушения интеллектуальных функций являются характерной особенностью алкоголизма. Когнитивные нарушения у страдающих алкоголизмом выявляются в 50–70% случаев, при этом у 10% больных они носят выраженный характер, достигающий степени деменции [24–27].

Признано, что в патогенезе прогрессирующей когнитивной дисфункции имеют значение следующие факторы: токсическое действие алкоголя и ацетальдегида; по-

чечные расстройства; черепно-мозговые травмы; менингит в анамнезе; синдром апноэ во сне; сосудистые расстройства; дефицит витаминов В₁, В₆, В₁₂, никотиновой и фолиевой кислот.

Существует несколько гипотез, объясняющих развитие деменции при алкоголизме. В основе «правополушарной» гипотезы лежат многочисленные факты преимущественного поражения правого полушария головного мозга под действием ХАИ. Гипотеза «диффузного церебрального дефекта», или «преждевременного старения», основана на сходстве когнитивных расстройств при алкоголизме и старении организма. Она предусматривает поражение обоих полушарий в равной степени. Гипотеза «преимущественного поражения передних отделов головного мозга» опирается на многочисленные исследования, доказывающие доминирование признаков поражения лобных отделов. Установлено нарушение связей передних отделов головного мозга с другими отделами коры и субкортикальными структурами. Повреждение лобных долей приводит к нарушению исполнительских функций (абстрагирование, планирование, переключение между разными когнитивными процессами, скорость ассоциаций и др.) [5, 13, 28, 30].

Патоморфологические изменения при алкогольной деменции весьма многообразны и гетерогенны. Они проявляются атрофией клеток Пуркинье, гиппокампа, зрительного бугра, коры больших полушарий. При микроскопическом исследовании выявляется потеря нейронов преимущественно лобных долей, что обусловлено их большей подверженностью токсическому действию алкоголя.

В клинической картине алкогольной деменции описывают нарушения исполнительных функций, зрительно-пространственные, перцептивные расстройства, нарушения памяти и внимания, эмоционально-личностные изменения. При присоединении печеночной энцефалопатии клиническая картина дополняется конструктивной апраксией, акалькулией, дисfazией, эписиндромом, экстрапирамидным синдромом. При нейровизуализации выявляются диффузная церебральная атрофия, преимущественно в передних отделах мозга; очаги гиперинтенсивного сигнала в области бледного шара, черного вещества и зубчатого ядра мозжечка (магнитно-резонансная томография — МРТ, режим T1); диффузные гиперинтенсивные сигналы белого вещества полушарий головного мозга (МРТ, режим T2) [3, 4, 27].

Острая алкогольная энцефалопатия

Энцефалопатия Гайе—Вернике — редко встречающаяся геморрагическая энцефалопатия с подострым течением. В патогенезе этого состояния основная роль отводится нарушению обмена тиамина. Клинические симптомы энцефалопатии Гайе—Вернике включают в себя глазодвигательные расстройства, носящие двусторонний и несимметричный характер (офтальмопарез, косоглазие, наружная офтальмоплегия, снижение фотореакций, горизонтальный и ротаторный нистагм); мозжечковую атаксию вплоть до астазии абазии; мнестические расстройства в виде острой антероградной и ретроградной амнезии в сочетании с конфабуляциями (вымышленные события замещают амнезированные); сложные гиперкинезы (дрожание, подергивания, хореоатетодные движения); присту-

пы торсионного спазма; непостоянную мышечную гипертонию вплоть до децеребрационной ригидности; патологические оральные рефлексы (хоботковый, спонтанное вытягивание губ, хватательный); общемозговые явления (головная боль, головокружение, рекуррентная рвота, расстройство сознания вплоть до сопора и комы); вегетативные расстройства (артериальная гипертензия, ортостатические синкопе, гипо- или гипертермия, гипергидроз, тахикардия).

Острая алкогольная энцефалопатия часто манифестирует на фоне коморбидных соматоневрологических расстройств [5, 6] и может проявляться также в виде развернутого синдрома Корсакова, в клинической картине которого описывают фиксационные расстройства памяти, конфабуляции и псевдореминисценции, а также дезориентацию.

Центральный pontинный миелолиз

Эта патология включает в себя билатеральную симметричную демиелинизацию в области варолиева моста. Среди ее причин называют метаболические нарушения: резкое колебание уровня электролитов в плазме; быстрое повышение в крови концентрации ионов натрия, которые могут быть связаны с некорректным парентеральным лечением.

Клиническая картина заболевания характеризуется двусторонним поражением отводящих нервов, что делает невозможным движение глазного яблока кнаружи; билатеральным параличом взора, что нарушает движение глазных яблок при фиксации взгляда в горизонтальной плоскости; миозом; тетраплегией; афонией; нарушением горизонтальных движений глазных яблок (последние три симптома формируют так называемый синдром запертого человека); боббинг-синдромом (двустороннее содружественное отклонение глазных яблок книзу с возвращением в изначальную позицию) [5, 6].

Синдром Маркьяфавы—Биньями (демиелинизация мозолистого тела)

Этот синдром вызван поражением белого вещества головного мозга. Он возникает на фоне ХАИ с выраженной коморбидной патологией печени. Клиническая картина заболевания обусловлена симметричной демиелинизацией мозолистого тела, семиовального центра и других областей белого вещества мозга и проявляется нарушениями памяти, тремором, судорожными припадками, мышечной ригидностью, спутанностью сознания, перерастающей в сопор и кому [5].

Табачно-алкогольная амблиопия

Заболевание развивается подостро, в течение нескольких дней или недель. Сначала становится невозможным дифференцировать красный и зеленый цвета, затем появляется затуманивание зрения, выпадение изображения в центральных областях зрительного образа (симметричные билатеральные скотомы), что свидетельствует о поражении папилломикулярного пучка внутри зрительного нерва. Считают, что в основе заболевания лежит недостаточность витамина В₁₂ [5].

Алкогольная полиневропатия

По данным разных авторов, у 9—76% больных хроническим алкоголизмом в течение 5 лет наблюдаются прояв-

ления хронической АПН. У женщин она развивается чаще [29]. У 97–100% больных алкоголизмом выявляются бессимптомные формы полиневропатии, что позволяет рассматривать ее не как осложнение, а как эссенциальный симптом алкогольной болезни, а у 10–30% больных алкоголизмом отмечается развернутая клиническая картина симметричной дистальной полиневропатии с преобладанием в нижних конечностях [30]. АПН относится к первичным аксонопатиям, в процессе ее развития появляется и сегментарная демиелинизация.

В патогенезе заболевания играют роль следующие факторы: прямое токсическое действие этанола и его метаболитов; недостаточное питание с дефицитом тиамина и других витаминов группы В; наследственная предрасположенность; высокая чувствительность нейронов к метаболическим нарушениям; повышение глутаматергической активности; гиперпродукция свободных радикалов с возникновением оксидантного стресса [5, 31].

Клинические проявления АПН характеризуются многообразными неприятными ощущениями, которые возникают после употребления алкоголя и действия экзогенных факторов (инфекции, переохлаждение, соматические заболевания).

В клинической практике наиболее часто встречаются сенсорная, моторная и смешанная формы [32, 33]. Для сенсорной формы характерны боль в дистальных отделах конечностей, судорожные подергивания икроножных мышц, алгические ощущения на протяжении нервных стволов, а также чувство онемения или жжения стоп, «ползания мурашек» по телу. Присутствует угнетение сухожильных и периостальных рефлексов. Вегето-сосудистые расстройства проявляются гипергидрозом, акроцианозом, синюшным оттенком или мраморностью кожных покровов дистальных отделов конечностей [29, 31, 33].

Для двигательной формы характерно появление периферических парезов при минимально выраженных сенсорных нарушениях. Возникают вялые парезы с поражением большеберцового и малоберцового нервов, при которых невозможно согнуть стопу и пальцы ног, вращать стопу внутрь. Она свисает и подгибается внутрь, что вынуждает больных ходить, высоко поднимая ноги, чтобы не травмировать пальцы о пол. Характерна атрофия мышц стоп («костная стопа») и голеней, в тяжелых случаях и бедер. При этом ахилловы рефлексы снижены, а коленные повышены [29, 31].

При смешанной форме АПН наблюдается симптоматика двух предыдущих форм: отчетливое поражение и верхних, и нижних конечностей. На верхних конечностях страдают преимущественно разгибатели. Развивается атрофия мышц предплечий, снижаются глубокие рефлексы.

Выделяют острое, подострое и хроническое течение АПН [29].

Алкогольная миопатия

Встречается у 40–60% лиц с ХАИ. К клиническим проявлениям алкогольной миопатии относят: проксимальную мышечную слабость; атрофию мышц; болезненность и отек в мышцах тазового пояса и ног; судороги мышц нижних конечностей; общее похудание.

Как правило, наблюдаются симптомы АПН. В то же время установлено, что алкогольная миопатия не связана с поражением печени, полидефицитарными состояниями и процессами апоптоза.

При параклинических исследованиях определяются миоглобинурия; увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови; гипогликемия; гиперкалиемия. При электромиографии выявляют признаки фибрилляций, уменьшение амплитуды и длительности потенциалов действия двигательных единиц. В мышечном биоптате видны вакуоли, признаки дегенерации и некроз различных типов волокон скелетных мышц (рабдомиолиз) [5, 34, 35]. В качестве коморбидных расстройств могут присутствовать алкогольная кардиомиопатия и острая почечная недостаточность.

Лечение состоит в полном и безусловном отказе от алкоголя, питании с высоким содержанием витаминов, а также парентеральном приеме тиамина 100 мг/сут в течение 2–3 нед. При выраженной боли эффективно также применение невысоких доз amitriptилина по 25–50 мг на ночь [30].

Эпилептические припадки (алкогольная эпилепсия)

Судорожные припадки развиваются преимущественно на фоне длительного злоупотребления алкоголем, как правило, в абстинентный период, в связи с чем они получили название «абстинентные судорожные приступы». Большая часть судорожных приступов (до 90%) развивается в период от 8–12 до 48 ч после прекращения приема алкоголя. Возможно возникновение однократного генерализованного тонико-клонического судорожного припадка, однако чаще наблюдается серия из нескольких судорожных приступов и реже (около 2% случаев) — эпилептический статус. Для купирования судорожного припадка обычно используется внутривенное введение бензодиазепинов — 10–20 мг диазепама или 2 мг лоразепама [30].

В межприступный период, обусловленный в первую очередь ремиссией алкогольной болезни, не отмечается и пароксизмальной активности на электроэнцефалограммах, в связи с чем наиболее эффективной мерой профилактики припадков алкогольной эпилепсии является отказ от употребления алкоголя, а назначения противосудорожных препаратов не требуется.

Заключение

Таким образом, неврологические осложнения алкоголизма утяжеляют течение алкогольной болезни, провоцируют более частые ее рецидивы, усиливают синдром патологического влечения к алкоголю. В свою очередь неврологическая патология у таких пациентов характеризуется частыми обострениями. Нужно помнить, что взаимное влияние этих заболеваний, возраста и лекарственного патоморфоза изменяет клиническую картину и течение как основной, так и сопутствующей патологии, характер и тяжесть осложнений, ухудшает качество жизни больного, затрудняет лечебно-диагностический процесс.

1. de la Monte SM, Kril JJ. Human alcohol-related neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2014 Jan;127(1):71-90. doi: 10.1007/s00401-013-1233-3. Epub 2013 Dec 27.
2. Remiche G, Kadhim H, Maris C, Mavroudakakis N. Peripheral neuropathies, from diagnosis to treatment, review of the literature and lessons from the local experience. *Rev Med Brux.* 2013 Sep;34(4):211-20.
3. Сиволап ЮП. Алкогольные расстройства: мишени и средства терапии. Наркология. 2014;(3):34-8. [Sivolap YuP. Alcoholic disorders: targets and means for the therapy. *Narkologiya.* 2014;(3):34-8. (In Russ.)].
4. Сиволап ЮП, Савченков ВА, Янушкевич МВ. Алкогольное поражение нервной системы: систематика, патогенез, подходы к лечению. Наркология. 2014;(2):52-7. [Sivolap YuP, Savchenkov VA, Yanushkevich MV. Alcohol damage to the nervous system: taxonomy, pathogenesis, treatment approaches. *Narkologiya.* 2014;(2):52-7. (In Russ.)].
5. Мироненко ТВ, Чумак ЕВ, Лозовой СФ. Неврологические синдромы хронического алкоголизма. Международный неврологический журнал. 2010;(6):11. [Mironenko TV, Chumak EV, Lozovoi SF. Neurologic syndromes of chronic alcoholism. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal.* 2010;(6):11. (In Russ.)].
6. Евтушенко СК, Грищенко АБ, Евтушенко ИС. Алкогольные поражения нервной системы. Международный неврологический журнал. 2012;(2):7. [Evtushenko SK, Grishchenko AB, Evtushenko IS. Alcoholic lesions of the nervous system. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal.* 2012;(2):7. (In Russ.)].
7. Шорманов СВ. Структурные изменения головного мозга больных хроническим алкоголизмом. Неврологический журнал. 2006;(1):19-22. [Shormanov SV. Structural changes in the brain of patients with chronic alcoholism. *Neurologicheskii zhurnal.* 2006;(1):19-22. (In Russ.)].
8. Никифоров ИА. Соматоневрологические расстройства при злоупотреблении психоактивными веществами (ПАВ) и задачи реабилитации. Обзор. Актуальные вопросы восстановительной медицины (медицинской реабилитации). 2005;(3):41-7. [Nikiforov IA. Somatic-neurological disorder caused by abuse of psychoactive substances and objectives of rehabilitation. Overview. *Aktual'nye voprosy vosstanovitel'noi meditsiny (meditsinskoi reabilitatsii).* 2005;(3):41-7. (In Russ.)].
9. Парфенов ВА. Факторы риска повторно-ишемического инсульта и его профилактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(3):40-6. [Parfenov VA. Risk factors of recurrent ischemic stroke and its prevention. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2010;2(3):40-6. (In Russ.)].
10. Энтин ГМ, Гофман АГ, Музыченко АП, Крылов ЕН. Алкогольная и наркотическая зависимость. Практическое руководство для врачей. Москва: МЕДПРАКТИКА-М; 2002. [Entin GM, Gofman AG, Muzychenko AP, Krylov EN. *Alkogol'naya i narkoticheskaya zavisimost'. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei* [Alcohol and drug addiction. A practical guide for physicians]. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2002.]
11. Шабанов ПД. Основы наркологии. Санкт-Петербург: Лань; 2002. [Shabanov PD. *Osnovy narkologii* [The basics of narcology]. Saint-Petersburg: Lan'; 2002.]
12. Иванец НН, Тюльпин ЮГ, Кинкулькина МА. Наркология. Учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 240 с. [Ivanets NN, Tyul'pin YuG, Kinkul'kina MA. *Narkologiya. Uchebnoe posobie* [Narcology. Tutorial]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 240 p.]
13. Иванец НН, Винникова МА. Алкоголизм: Руководство для врачей. Москва: МИА; 2011. 856 с. [Ivanets NN, Vinnikova MA. *Alkogolizm: Rukovodstvo dlya vrachei* [Alcoholism: a guide for physicians]. Moscow: MIA; 2011. 856 p.]
14. Гофман АГ. Клиническая наркология. Москва: Миклош; 2003. [Gofman AG. *Klinicheskaya narkologiya* [Clinical narcology]. Moscow: Miklosh; 2003.]
15. Незнанов НГ, Александровский ЮА, Барденштейн ЛМ и др., редакторы. Психиатрия. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 512 с. [Neznanov NG, Aleksandrovskii YuA, Bardenshtein LM, et al, editors. *Psikhiatriya* [Psychiatry]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 512 p.]
16. Дмитриева ТБ, Краснов ВН, Незнанов НГ и др., редакторы. Психиатрия. Национальное руководство. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2012. 624 с. [Dmitrieva TB, Krasnov VN, Neznanov NG, et al, editors. *Psikhiatriya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie* [Psychiatry. National guidelines. Brief edition]. Moscow: GEOTAR-Media 2012. 624 p.]
17. Верткин АЛ, Комаровский АН, Скотников АС. Алкоголь-ассоциированные состояния в многопрофильном стационаре. Лечащий врач. 2011;(9):1-11. [Vertkin AL, Komarovskii AN, Skotnikov AS. Alcohol-associated conditions in a multidisciplinary hospital. *Lechashchii vrach.* 2011;(9):1-11. (In Russ.)].
18. Никифоров ИА. Сердечно-сосудистые расстройства при злоупотреблении психоактивными и наркотически действующими веществами. Российский кардиологический журнал. 2007;(2):98-106. [Nikiforov IA. Cardiovascular disorders in overuse of psychoactive and narcotic active ingredients. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2007;(2):98-106. (In Russ.)].
19. Никифоров ИА, Чернобровкина ТВ, Жовнерчук ЕВ и др. Поражение печени при алкоголизме (обзор литературы). Профилактическая медицина. 2014;17(3):55-61. [Nikiforov IA, Chernobrovkina TV, Zhovnerchuk EV, et al. Liver damage in alcoholism (review). *Profilakticheskaya meditsina.* 2014;17(3):55-61. (In Russ.)].
20. Москвичев ВГ, Цыганков БД, Верткин АЛ. Гендерспецифические аспекты алкоголь-обусловленных соматических заболеваний. Трудный пациент. 2006;4(9):57-64. [Moskvichev VG, Tsygankov BD, Vertkin AL. Genderspecific aspects of somatic diseases caused by alcohol. *Trudnyi patsient.* 2006;4(9):57-64. (In Russ.)].
21. Моисеев ВС. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов. Москва; 2014. [Moiseev VS. *Alkogol'naya bolezni. Porazhenie vnutrennikh organov* [Alcoholic disease. The defeat of the internal organs]. Moscow; 2014.]
22. Энтин ГМ. Алкогольная и наркотическая зависимость. Москва: Медпрактика-М; 2002. 328 с. [Entin GM. *Alkogol'naya i narkoticheskaya zavisimost'* [Alcohol and drug addiction]. Moscow: Medpraktika-M; 2002. 328 p.]
23. Бохан НА, Коробицина ТВ. Коморбидность алкоголизма и соматической патологии в общей медицинской практике. Психические расстройства в общей медицине. 2008;(3):11-7. [Bokhan NA, Korobitsina TV. Comorbidity of alcoholism and somatic diseases in general practice. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine.* 2008;(3):11-7. (In Russ.)].
24. McIntosh C, Chick J. Alcohol and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Sep;75 Suppl 3:iii16-21.
25. Никифоров ИА, Никифоров ИИ, Аронов ПВ. Алкогольная болезнь и коморбидные церебральные расстройства (обзор литературы). Профилактическая медицина. 2015;18(3):47-54. [Nikiforov IA, Nikiforov II, Aronov PV. Alcoholic disease and comorbid cerebral disorder (literature review). *Profilakticheskaya meditsina.* 2015;18(3):47-54. (In Russ.)].
26. Дамулин ИВ, Шмидт ТЕ. Неврологические расстройства при алкоголизме. Неврологический журнал. 2004;9(2):4-10. [Damulin IV, Shmidt TE. Neurological disorders in alcoholism. *Neurologicheskii zhurnal.* 2004;9(2):4-10. (In Russ.)].
27. Дамулин ИВ. Деменции при дефицитных состояниях и алкоголизме. Неврологический журнал. 2005;(5):4-8. [Damulin IV. Dementia in deficit conditions and alcoholism. *Neurologicheskii zhurnal.* 2005;(5):4-8. (In Russ.)].

28. Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcoholism and the brain: an overview. *Alcohol Res Health*. 2003;27(2):125-33.
29. Белоглазов ДН, Лим ВГ, Свистунов АА. Алкогольная полиневропатия. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010;6(1):117-20. [Beloglazov DN, Lim VG, Svistunov AA. Alcoholic polyneuropathy. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2010;6(1):117-20. (In Russ.)].
30. Парфенов ВА. Справочник по нервным болезням. Москва: Медпресс-информ; 2015. 470 с. [Parfenov VA. *Spravochnik po nervnym boleznyam* [Handbook of nervous diseases]. Moscow: Medpress-inform; 2015. 470 p.]
31. Ангельчева ОИ. Алкогольная полиневропатия. Неврологический журнал. 2006;(1):51-5. [Angel'cheva OI. Alcoholic polyneuropathy. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;(1):51-5. (In Russ.)].
32. Ангельчева ОИ, Яхно НН, Зиновьева ОЕ и др. Острая и подострая полиневропатия. Неврологический журнал. 2005;(6):12-7. [Angel'cheva OI, Yakhno NN, Zinov'eva OE, et al. Acute and subacute polyneuropathy. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2005;(6):12-7. (In Russ.)].
33. Левин ОС. Полиневропатии. Клиническое руководство. Москва: МИА; 2005. [Levin OS. *Polinevropatii. Klinicheskoe rukovodstvo* [Polyneuropathy. Clinical guide]. Moscow: MIA; 2005.]
34. Зиновьева ОЕ, Щеглова НС, Казанцева ЮВ и др. Поражение скелетных мышц у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(1):39-42. [Zinov'eva OE, Shcheglova NS, Kazantseva YuV, et al. Skeletal muscle involvement in patients with chronic alcoholic intoxication. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(1):39-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2396
35. Дологополова ТВ, Куташов ВА. Алкогольные поражения нервной системы. Молодой ученый. 2015;(21):269-74. [Dologopolova TV, Kutashov VA. Alcoholic lesions of the nervous system. *Molodoi uchenyi*. 2015;(21):269-74. (In Russ.)].

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.

Стаховская Л.В.¹, Громова О.А.^{2,3}, Торшин И.Ю.³, Филимонова М.В.⁴

¹НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия», Иваново, Россия; ³ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия
¹117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; ³119333, Москва, ул. Вавилова, 40; ⁴249036, Калужская область, Обнинск, ул. Королева, 4

Противоопухолевые эффекты сочетанного применения витаминов В₁, В₆ и В₁₂

Витамины группы В широко используются в неврологии в лечебных и профилактических целях, нередко их назначают на длительный срок (недели и месяцы). В связи с этим важно всесторонне оценить целесообразность и безопасность их применения, особенно в повышенных (лечебных) дозах. В статье обсуждается потенциальная антиканцерогенность витаминов группы В.

Цель исследования — оценка влияния тиамин дисульфида, пиридоксина гидрохлорида и цианокобаламина (нейробион 110 мг/кг/сут) на рост и метастазирование злокачественных новообразований у мышей.

Материал и методы. Исследования проведены на 25 самцах мышей-гибридов F1 (возраст — 2,5–3 мес, масса тела — 23–26 г). В качестве опухолевой модели использована перевиваемая эпидермоидная карцинома легких Льюис (КЛЛ).

Результаты. Подопытные животные легко переносили препарат, симптомов интоксикации не отмечено. Воздействие препарата до 21-х суток развития КЛЛ сопровождалось нарастающей тенденцией к торможению роста опухоли на 10–20% (p=0,059).

Заключение. При субхроническом внутрижелудочном введении препарата В₁₂ животным-опухоленосителям в ежедневной дозе 110 мг/кг наблюдается устойчивая тенденция к торможению роста КЛЛ. Антиметастатического действия при этом не выявлено.

Ключевые слова: карцинома легких; тиамин дисульфид; пиридоксин гидрохлорид; цианокобаламин.

Контакты: Людмила Витальевна Стаховская; rsmu@rsmu.ru

Для ссылки: Стаховская ЛВ, Громова ОА, Торшин ИЮ, Филимонова МВ. Противоопухолевые эффекты сочетанного применения витаминов В₁, В₆ и В₁₂. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):101–105.

Antitumor effects of the combined use of vitamins B₁, B₆, and B₁₂
Stakhovskaya L.V.¹, Gromova O.A.^{2,3}, Torshin I.Yu.³, Filimonova M.V.⁴

¹Research Institute of Cerebrovascular Disease and Stroke, N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ³Federal Research Center «Informatics and Control», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ⁴National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Obninsk, Russia

¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ²8, Sheremetevsky Pr., Ivanovo 153000; ³40, Vavilov St., Moscow 119333; ⁴4, Korolev St., Obninsk, Kaluga Region 249036

Vitamin B complex is widely used therapeutically and prophylactically in neurology; they are often prescribed for long-term treatment (for weeks and months). In this connection, it is important to comprehensively estimate the feasibility and safety of its use, especially at high (therapeutic) doses. The paper discusses the potential anticancer effects of vitamin B complex.

Objective: to evaluate the effect of thiamine disulfide, pyridoxine hydrochloride, and cyanocobalamin (neurobion 110 mg/kg/day) on the growth and metastatic spread of malignant tumors in mice.

Material and methods. Experiments were carried out in 25 F1 hybrid male mice (aged 2.5–3 months; body weight, 23–26 g). Transplantable Lewis lung epidermoid carcinoma (LLC) was used as a tumor model

Results and discussion. The experimental animals tolerated the drug well; there were no symptoms of intoxication. The drug's effects lasting up to 21 days of LLC development were accompanied by a growing trend towards tumor growth inhibition by 10–20% (p=0.059).

Conclusion. After subchronic intragastric administration of B₁₂ at a daily dose of 110 mg/kg to tumor-bearing animals, there is a steady tendency to LLC growth inhibition. No antimetastatic activity was found.

Keywords: lung carcinoma; thiamine disulfide; thiamine hydrochloride; cyanocobalamin.

Contact: Lyudmila Vitalyevna Stakhovskaya; rsmu@rsmu.ru

For reference: Stakhovskaya LV, Gromova OA, Torshin IYu, Filimonova MV. Antitumor effects of the combined use of vitamins B₁, B₆ and B₁₂. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(4):101–105.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-101-105>

Витамины группы В традиционно используются при неврологических заболеваниях в лечебных и профилактических целях, иногда длительно (недели и месяцы). Поэтому важно всесторонне оценить целесообразность и безопасность применения этих препаратов, особенно в повышенных (лечебных) дозах. Интерес к теме «витамины и канцерогенез» возник после появления данных об их потенциальной антиканцерогенности.

Витамины играют важную роль в обмене ксенобиотиков, снижении выраженности воспаления, формировании антиоксидантной защиты организма. В конце 80-х годов были получены данные об антиканцерогенном действии всех известных витаминов в физиологических дозах [1–4]. Противоопухолевый эффект физиологических доз витаминов отмечается уже во внутриутробном периоде: употребление беременными витаминных комплексов снижает риск развития опухолей мозга у детей [5]. Важными витаминами, которые следует использовать для лечения опухолевых заболеваний, являются витамины С, Е, D и витамины группы В [6].

Показано, что тиамин улучшает соматическое состояние пациентов с онкологическими заболеваниями [7]. Дефицит витаминов В₁₂, В₆ и фолатов способствует не только возникновению гипергомоцистеинемии (доказанному фактору риска опухолевых заболеваний) [8], но и снижению Т-клеточной защиты. Многолетнее применение комплексов витаминов группы В (В₁₂, В₆ и фолатов) абсолютно безопасно [9]. Регулярное потребление фолатов, витаминов В₆ и В₁₂ снижает риск развития рака молочной железы [10].

Опухолевые заболевания (в частности, опухоли желудка и кишечника) сопровождаются дефицитом витамина В₁₂. При этом, с одной стороны, показано, что некоторые виды опухолей являются своего рода «ловушками» витамина В₁₂, захватывают его из организма пациента и вызывают недостаточность этого витамина. При распаде клеток таких опухолей у пациентов отмечаются кратковременные периоды повышения концентрации витамина В₁₂ в плазме крови. С другой стороны, результаты многочисленных экспериментальных исследований указывают на то, что витамин В₁₂ может ингибировать рост опухолевых клеток. Данных о стимулирующем действии витамина В₁₂ на рост опухолей не получено [11].

Противоопухолевое действие витаминов В₆ и В₁₂ обусловлено тем, что они принципиально необходимы для фолатного метаболизма, обезвреживания гомоцистеина, метилирования ДНК, биосинтеза нуклеотидов, профилактики анемических состояний. Нарушение этих процессов, которое наблюдается на фоне дефицита витаминов В₆, В₁₂ и других витаминов группы В, способствует канцерогенезу. Как показывают результаты клинических исследований, связь между дефицитом витамина В₁₂ и риском опухолевых заболеваний усиливается при наличии таких факторов, как потребление красного мяса, алкоголя и недостаток витаминов группы В [11].

Цель исследования — изучение влияния препарата нейробион (в виде таблеток) на рост и метастазирование злокачественных новообразований у мышей.

Материал и методы. Лабораторные животные. Исследования проведены на 25 самцах мышей-гибридов F₁ (СВАхС₅₇ВL_{6j}) в возрасте 2,5–3 мес с массой тела 23–26 г. Животные были получены из питомника Научного центра биомедицинских технологий Федерального медикобиологического агентства России, имели ветеринарный серти-

фикат и прошли 20-суточный карантин в виварии. Животных содержали в соответствии с требованиями Приказа Минздрава России № 708н [12] (клетки Т-3, естественное освещение, принудительная 16-кратная вентиляция, температура 18–20 °С, относительная влажность воздуха 40–70%, подстилка из простерилизованных древесных стружек, свободный доступ к питьевой воде и корму). Животные получали стандартный брикетированный корм ПК-120-1 (ООО «Лабораторснаб», Россия). Все работы с лабораторными животными выполнены в соответствии с общепринятыми этическими нормами, на основе стандартных операционных процедур, принятых в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба, которые соответствуют правилам Европейской конвенции по защите животных, используемых для научных целей (ETS 123) [13].

Опухолевая модель. Исследования проведены на переносимой карциноме легких Льюис (КЛЛ). Штамм КЛЛ получен из банка опухолевых материалов Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина и поддерживался на самцах мышей С₅₇ВL_{6j}. Трансплантацию КЛЛ самцам мышей F₁ (СВАхС₅₇ВL_{6j}) проводили с помощью подкожного введения 1,9×10⁶ опухолевых клеток в 0,1 мл суспензии в область латеральной поверхности правого бедра [14–16].

Экспериментальные группы, способ введения и доза препарата. Животных включали в опыт на 7-е сутки после переноса КЛЛ, когда опухолевый узел уже сформировался и мог быть измерен у всех мышей. Животных рандомизировали на две группы — контрольную (n=10) и подопытную (n=15). Животные контрольной группы получали плацебо. Животным подопытной группы с 7-х по 20-е сутки после трансплантации КЛЛ ежедневно внутрибрюшинно вводили нейробион.

Нейробион рекомендуется принимать по 1–3 таблетки в сутки в течение 4–6 нед. Каждая таблетка имеет массу 700 мг и содержит 100 мг тиамина дисульфида, 200 мг пиридоксина гидрохлорида и 200 мкг цианокобаламина. В соответствии с рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств [17] коэффициент пересчета для мышей составляет 11,8. Поэтому препарат у подопытных животных применяли в дозе 110 мг/кг (в пересчете на витамин: тиамина дисульфида — 15,6 мг/кг, пиридоксина гидрохлорида — 31,2 мг/кг, цианокобаламина — 31,2 мкг/кг). Таблетку измельчали и давали животным в 1% крахмальном геле, который изготавливали *ex tempore*. В качестве плацебо использовали соответствующее количество 1% крахмального геля без добавления нейробиона.

Оценка эффектов. Переносимость нейробиона определяли при ежедневном наблюдении за животными: изучали неврологический статус по характеру спонтанной двигательной активности, общей возбудимости и реакции на тактильные и звуковые раздражители, а также пищевую активность и динамику прироста массы тела.

Влияние нейробиона на опухолевый процесс оценивали по динамике роста и активности метастазирования КЛЛ. Для этого каждые 3–4 сут у всех животных измеряли калипером два диаметра опухолевых узлов: максимальный (L) и ортогональный к L (W). Объем узлов рассчитывали в приближении, которое надежно коррелирует с данными магнитно-резонансной томографии [14]. Влияние препара-

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Динамика массы тела у животных контрольной и подопытной групп ($M \pm SD$)

Группа животных	7-е сутки	10-е сутки	Масса тела, г 13-е сутки	17-е сутки	21-е сутки
Контрольная (n=10)	25,9±1,4	25,9±1,6	27,1±1,4	28,0±1,3	28,9±1,5
Подопытная (n=15)	25,7±1,9	26,0±1,7	26,5±1,7	27,6±1,9	29,1±2,2

Таблица 2. Динамика роста КЛЛ у животных контрольной и подопытной групп ($M \pm SD$)

Группа животных	7-е сутки	10-е сутки	Средний объем опухоли, мм ³ 13-е сутки	17-е сутки	21-е сутки
Контрольная (n=10)	30±14	243±99	547±128	1091±298	2612±804
Подопытная (n=15)	38±24	193±61	455±147	986±239	1999±409

Таблица 3. Число легочных метастазов у животных контрольной и подопытной групп на 21-е сутки роста КЛЛ ($M \pm SD$)

Группа животных	крупные	Число легочных метастазов малые	всего
Контрольная (n=10)	10,9±6,9	53,9±35,6	64,5±39,6
Подопытная (n=15)	12,2±11,0	45,6±21,7	58,4±24,2

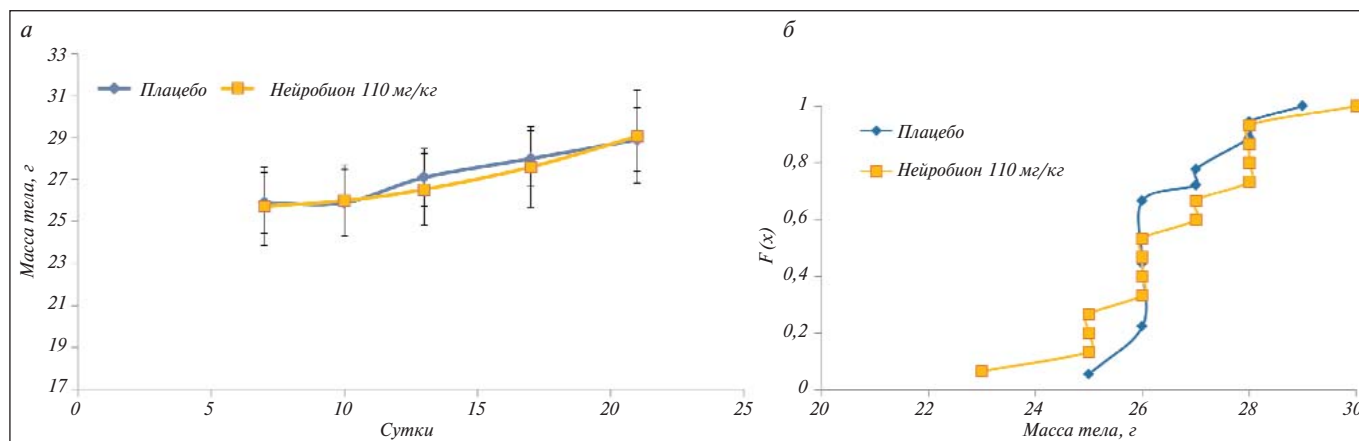


Рис. 1. Динамика массы тела у животных контрольной и подопытной групп (а) и отсутствие различий по тесту Колмогорова—Смирнова на 13-е сутки эксперимента (б). $F(x)$ — эмпирическая функция распределения

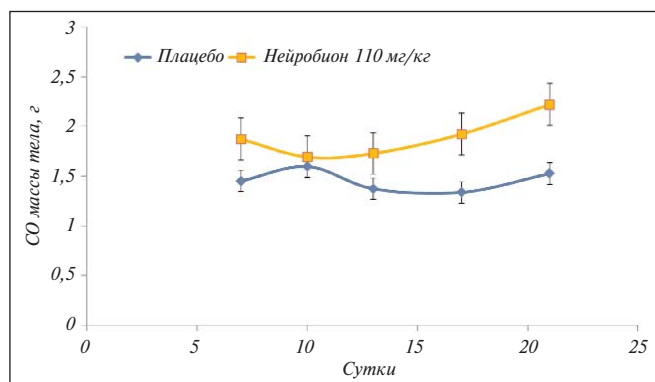


Рис. 2. Динамика СО массы тела у животных контрольной и подопытной групп

та на рост КЛЛ изучали путем статистического сравнения объема опухолевых узлов в контрольной и подопытной группах в разные сроки наблюдения, а также по индексу торможения роста опухоли [15].

На 21-е сутки роста карциномы животных выводили из опыта путем цервикальной дислокации под эфирным наркозом, выделяли легкие, фиксировали их 24 ч в жидкости Буэна, после чего подсчитывали число крупных и мелких легочных метастазов. Влияние нейробиона на процессы метастазирования и рост метастазов оценивали путем статистического сравнения числа метастазов в контрольной и подопытной группах.

Статистическая обработка. Статистическую оценку значимости межгрупповых различий приводили с помощью U-критерия Манна—Уитни. Различия полагали достоверными при уровне значимости 0,05. Расчеты вы-

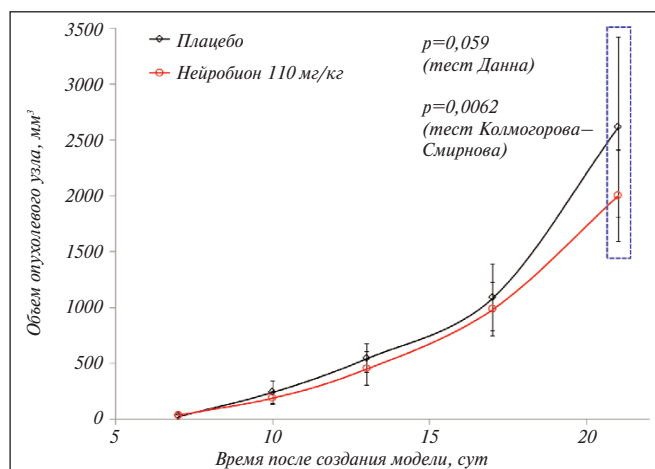


Рис. 3. Сравнение усредненных по группам кривых скорости роста опухолей: достоверные различия между нейробионом и плацебо

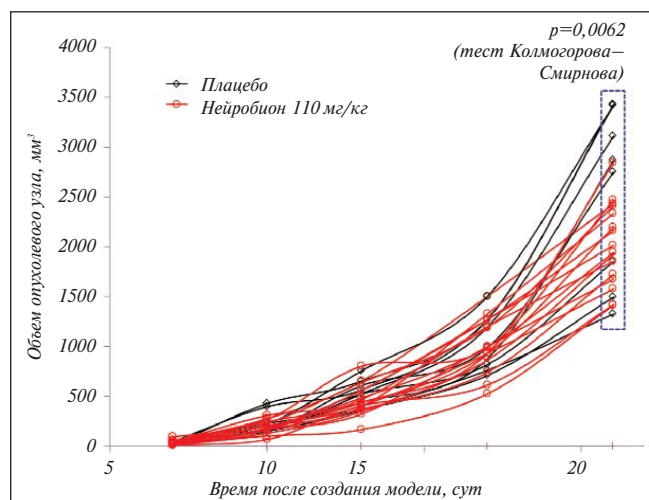


Рис. 4. Индивидуальные кривые скорости роста опухолей у животных

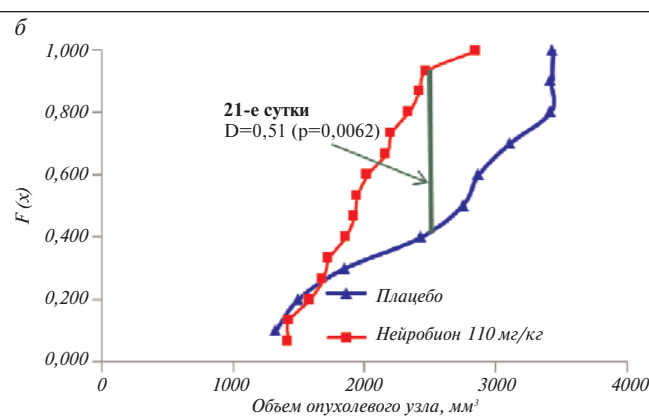
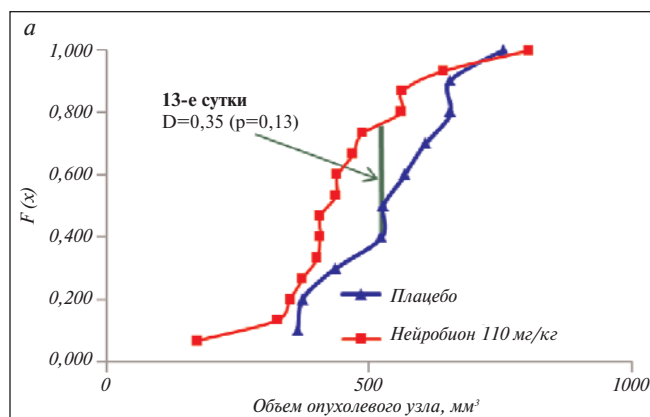


Рис. 5. Анализ различий в скорости роста опухолей по максимальному уклонению в тесте Колмогорова–Смирнова на 13-е (а) и 21-е (б) сутки. $F(x)$ — эмпирическая функция распределения значений объема опухолевого узла. Максимальное уклонение в тесте Колмогорова–Смирнова (D) между распределениями, построенными для групп нейробиона и плацебо, отмечено вертикальной линией

полнены с помощью программного пакета Statistica 7.0, MS Excel.

Результаты. Животные легко переносили субхроническое внутрижелудочное введение нейробиона в дозе 110 мг/кг, не отмечено изменений в неврологическом статусе, двигательной и пищевой активности. Не наблюдалось также и статистически значимых различий в динамике прироста массы тела в двух группах животных (табл. 1, рис. 1).

Интересно, что при отсутствии различий в динамике увеличения массы тела (см. рис. 1) были установлены достоверные различия в динамике стандартного отклонения (СО) массы тела (рис. 2). В то время как в контрольной группе СО массы тела сохранялось в диапазоне 1,2–1,5 г, в группе животных, получавших нейробион, отмечалось достоверное возрастание СО, т. е. разброса значений массы тела. Это указывает на возникающее в ходе применения нейробиона «расслоение» подопытной группы мышей на животных с более интенсивным и менее интенсивным нарастанием массы тела. Существование такого «расслоения» является косвенным признаком того, что действие нейробиона отличается от действия плацебо.

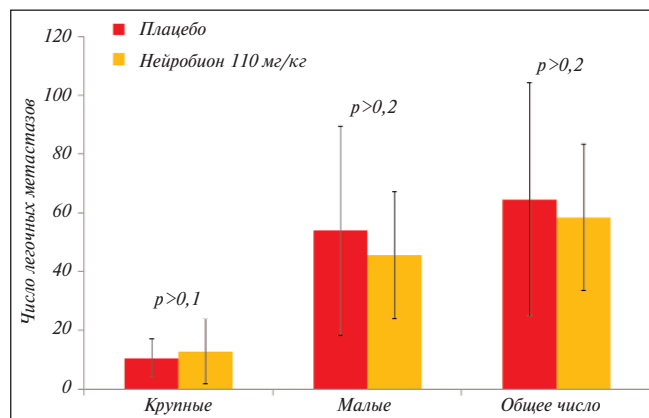


Рис. 6. Отсутствие достоверных различий между группами в количестве опухолей разного размера (крупные, малые, общее число) на 21-е сутки. Достоверность различий оценена по t -тесту

Анализ динамики роста КЛЛ в двух группах животных показал, что уже через 3 дня после начала эксперимента

нейробион вызывал у мышей-опухоленосителей умеренное торможение роста КЛЛ (на 10–20%; табл. 2, рис. 3). Причем этот эффект был не только стабильным, но и усиливался на поздних этапах эксперимента: на 21-е сутки различие объемов опухолей в группах становилось достоверным ($p=0,059$ по тесту Данна).

Анализ пучков индивидуальных кривых скорости роста опухолей подтвердил достоверные различия между подопытной и контрольной группами, наблюдавшиеся до 13-х суток (рис. 4). К 13-м суткам эксперимента наметилась тенденция к снижению скорости роста опухолей ($p=0,07$ по тесту χ^2), а к 21-м суткам — достоверное снижение интенсивности роста опухолей ($p=0,045$).

Достоверность различий была подтверждена и другим статистическим тестом — непараметрическим тестом Колмогорова–Смирнова. Значение максимального укло-

нения (D) между распределениями, построенными для групп нейробиона и плацебо, на 13-е сутки составило 0,35 ($p=0,133$), а на 21-е сутки — 0,51 (различия достоверны, $p=0,0062$; рис. 5).

Сколько-нибудь значимого влияния на процессы метастазирования КЛЛ и рост легочных метастазов нейробион не оказывал (табл. 3, рис. 6).

Заключение. При длительном субхроническом внутривенном введении животным-опухоленосителям тиамин дисульфида, пиридоксина гидрохлорида и цианокобаламина (нейробион 110 мг/кг/сут) наблюдается устойчивая тенденция к торможению роста КЛЛ (в среднем на 10–20%). Нейробион не влиял на метастазирование опухолей. Результаты исследования указывают на то, что препарат проявляет слабо выраженный, но достоверный противоопухолевый эффект ($p=0,0062$ по тесту Колмогорова–Смирнова).

ЛИТЕРАТУРА

1. Geissler C., Powers H. Human Nutrition. Edinburgh; 2006.
2. Chang SC, Lin PC, Lin JK, et al. Role of MTHFR polymorphisms and folate levels in different phenotypes of sporadic colorectal cancers. *Int J Colorectal Dis.* 2006;22(5):483-9. doi: 10.1007/s00384-006-0190-x.
3. Bosetti C, Scotti L, Maso LD, et al. Micronutrients and the risk of renal cell cancer: A case-control study from Italy. *Int J Cancer.* 2007;120(4):892-6. doi:10.2139/ssrn.1988201.
4. Stadler R, Kremer A. Therapeutic advances in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): from retinoids to retinoids. *Semin Oncol.* 2006;33 (1 Suppl 3):7-10. doi:10.1053/j.seminoncol.2005.12.016.
5. Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA, et al. Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors. *Int J Cancer. Suppl.* 1998;11:17-22. doi:10.1002/(sici)1097-0215 (1998)78:11<17::aid-ijc6>3.3.co;2-h.
6. Swami S, Krishnan AV, Moreno J., Feldman D. Calcitriol and genistein actions to inhibit the prostaglandin pathway: potential combination therapy to treat prostate cancer. *J Nutr.* 2007;137(1):205S-210S.
7. Perumal SS, Shanthi P, Sachdanandam P. Energy-modulating vitamins — a new combination therapy prevents cancer cachexia in rat mammary carcinoma. *Br J Nutr.* 2005;93(6):901-9. doi:10.1079/bjn20051439.
8. Araki A. Homocysteine and diabetic microangiopathy. *Nippon Rinsho.* 2006;64(11):2153-8.
9. Bley J, Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, et al. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(4):680-1.
10. Lapointe A, Couillard C, Lemieux S. Effects of dietary factors on oxidation of low-density lipoprotein particles. *J Nutr Biochem.* 2006;17(10):645-58. doi:10.1016/j.jnutbio.2006.01.001.
11. Volkov I. The master key effect of vitamin B12 in treatment of malignancy — a potential therapy? *Med Hypotheses.* 2008;70(2):324-8. doi:10.1016/j.mehy.2007.05.029.
12. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики». Приказ Минздрава РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». [The Order of the health Ministry of the Russian Federation dated 23 August 2010 №. 708n «On approval of rules for laboratory practice». The Order of the Ministry of health from 1 April 2016 № 199n «On approval of rules of good laboratory practice».]
13. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986. http://www.iwns.org/fileadmin/content/legislation/european_conventions/E.C_Protecton_of_Vertebrate_Animals_used_for_experimental_and_other_Scientific_Purposes.pdf
14. Kawano K, Hattori Y, Iwakura H, et al. Adrenal tumor volume in genetically engineered mouse model of neuroblastoma determined by magnetic resonance imaging. *Exp. Ther. Med.* 2012;4(1):61-4. doi:10.3892/etm.2012.564.
15. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва: Медицина; 2005. [Khabriev RU. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv* [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Moscow: Meditsina; 2005.]
16. Миронов АН, Бунатян НД, Васильев АН и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Москва: Гриф и К; 2012. [Mironov AN, Bunatyan ND, Vasil'ev AN, et al. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [The guidelines for preclinical studies of drugs]. Moscow: Grif i K; 2012.]
17. Гуськова ТА. Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения их клинических исследований. Токсикологический вестник. 2010;(5):2-5. [Gus'kova TA. Preclinical toxicology study of drugs as a guarantee of security of their clinical trials. *Toksikologicheskii vestnik.* 2010;(5):2-5. (In Russ.)].

Поступила 20.08.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование проведено при поддержке ООО «Др. Редди'с Лабораторис». 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.

Фаина Ефимовна ГОРБАЧЕВА (90 лет со дня рождения)

For reference: *Faina Efimovna Gorbacheva (on occasion of her 90th birthday). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(4):100.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-100>

27 ноября 2017 г. исполнилось 90 лет со дня рождения одного из ведущих неврологов России, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Фаины Ефимовны Горбачевой.

Фаина Ефимовна родилась в Москве, с отличием окончила среднюю школу и в 1945 г. с первым послевоенным набором студентов поступила на лечебный факультет Первого Московского медицинского института (I ММИ) им. И.М. Сеченова. Во время учебы Фаина Ефимовна активно участвовала в работе студенческого научного кружка по неврологии под руководством профессора М.Б. Цукер, прошла субординатуру в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

В 1951 г. она с отличием окончила I ММИ им. И.М. Сеченова и в течение 3 лет продолжала обучение в клинической ординатуре на кафедре нервных болезней под руководством профессора Е.К. Сеппа. С 1954 по 1957 г. работала врачом-неврологом в Центральной поликлинике Минздрава СССР, с 1958 г. — врачом детского отделения Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

Основным направлением научной деятельности Фаины Ефимовны в те годы стало изучение нервно-мышечной патологии у детей. В 1963 г. она успешно защитила кандидатскую диссертацию «Прогрессирующие мышечные атрофии у детей», а в 1964 г. по материалам диссертационной работы опубликовала монографию, одну из первых в нашей стране, посвященную этой теме.

С 1963 г. Ф.Е. Горбачева работала ассистентом, а с 1966 г. — доцентом кафедры нервных болезней 2-го лечебного факультета I ММИ им. И.М. Сеченова, возглавляемой профессором С.А. Мельниковым. В 1972 г. Фаина Ефимовна защитила докторскую диссертацию «Клиника, диагностика и лечение ишемического инсульта». В течение 22 лет, с 1975 по 1997 г., Ф.Е. Горбачева заведовала кафедрой нервных болезней 2-го лечебного факультета, а затем работала профессором на этой кафедре под руководством академика РАН Н.Н. Яхно.

Возглавляя в течение многих лет кафедру 2-го лечебного факультета и неврологическое отделение клинической больницы № 61 Москвы, Фаина Ефимовна смогла в полной мере реализовать свой талант клинициста, педагога и ученого. Основным направлением научной деятельности профессора Ф.Е. Горбачевой и ее учеников в этот период стала цереброваскулярная патология. Активно изучались патогенетические механизмы развития ишемического и геморрагического инсульта, нарушения реологических свойств крови, методы антитромботической терапии. Под непосредственным руководством Ф.Е. Горбачевой разработаны и внедрены в практическое здравоохранение методы исследования агрегационной



активности тромбоцитов и эритроцитов, фибринолитической активности цереброспинальной жидкости, определения продуктов перекисного окисления липидов в плазме и эритроцитах, а также антиоксидантной активности крови. Фаина Ефимовна является инициатором внедрения во врачебную практику антитромботической терапии ишемического инсульта, применения антиагрегантов с целью первичной и вторичной профилактики этого заболевания. Большой вклад Ф.Е. Горбачева внесла в развитие нейродиабетологии, накоплен обширный клинический материал по диабетической прокси-

мальной амиотрофии, установлен первично-невральный демиелинизирующий характер поражения, с успехом использованы иммунокорригирующие методы лечения этой клинической формы диабетической невропатии.

Фаина Ефимовна — автор 270 научных публикаций, нескольких руководств для врачей по нервным болезням, под ее руководством выполнены 1 докторская и 26 кандидатских диссертаций. Она — высококвалифицированный врач, лектор и педагог. Ее отличает высочайшее мастерство в поиске истинных причин заболеваний и искреннее участие в судьбе пациентов. Лекции, клинические разборы, выступления Фаины Ефимовны являются блестящей школой логического клинического мышления для студентов и врачей.

В течение многих лет коллектив кафедры, возглавляемой Ф.Е. Горбачевой, оказывал шефскую помощь здравоохранению Тульской области: проводились массовые профилактические осмотры рабочих и сотрудников заводов Тулы и Тульской области с последующим профилактическим лечением лиц, имеющих факторы риска развития церебральных инсультов; консультации больных, наблюдающихся в медицинских учреждениях этого региона. Под руководством Ф.Е. Горбачевой организовывались ежегодные совместные научно-практические конференции для неврологов Тульской области.

Фаина Ефимовна многократно награждалась почетными грамотами и благодарственными письмами администрации Тульской области. Длительное время она являлась членом президиума правления Всероссийского научного общества неврологов.

В последние годы Ф.Е. Горбачева находится на заслуженном отдыхе, однако многочисленные ученики и пациенты всегда вспоминают ее с неизменной благодарностью.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета), Всероссийское общество неврологов поздравляют Фаину Ефимовну с юбилеем, желают ей счастья, здоровья и еще долгих лет жизни!

Главное военно-медицинское управление МО РФ,
Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова,
Научно-практическое общество баротерапевтов Санкт-Петербурга и Ленинградской области
17 — 18 мая 2018 г. проводят

Юбилейную X Всеармейскую научно-практическую конференцию «Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных»

Предполагается рассмотреть: теоретические и прикладные вопросы лечения раненых, больных и пораженных; проблемы реабилитации человека со сниженной работоспособностью различными видами и методами баротерапии; теоретические и практические положения гипербарической физиологии и водолазной медицины.

1. Гипербаротерапия: лечебная компрессия, лечебная рекомпрессия при специфических профессиональных заболеваниях водолазов, аэробаротерапия, оксигенобаротерапия, нормоксическая гипербаротерапия. Гипербарическая оксигенация как средство повышения работоспособности, лечения и реабилитации пациентов с различными заболеваниями.
2. Нормобарическая баротерапия: оксигенотерапия, карбогенотерапия, оксигеногелиотерапия, интервальная гипоксическая терапия. Использование дыхательных смесей с различным парциальным давлением газов для реабилитации.
3. Гипобаротерапия: общая — непрерывная, периодическая; локальная — периодическая вакуум-декомпрессия, импульсная.
4. Диагностика, лечение и профилактика специфической профессиональной патологии лиц, пребывающих в условиях повышенного давления газовой и водной среды. Определение индивидуальной устойчивости к факторам гипербарии (проверка барофункции ушей и придаточных пазух носа, устойчивость к декомпрессионному газообразованию, токсическому действию высоких парциальных давлений азота и кислорода), устойчивость к гипоксии.
5. Меры безопасности при проведении сеансов баротерапии.
6. Контроль за проектированием и строительством отделений баротерапии.

Конференция состоится в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова по адресу:
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. Проезд до станции метро «Площадь Ленина».

Требования к оформлению тезисов

Тезисы, объемом не более одной машинописной страницы (формат — RTF, шрифт — 12, Times New Roman, количество знаков в строке — не более 70, поля — 2,0 см, через 1,5 интервала, с отступом в начале абзаца), принимаются отпечатанными на бумаге (1 экземпляр с подписями авторов), плюс — в электронном виде на USB-флеш-накопителе или компакт-диске и по электронной почте. Убедительная просьба к авторам, проверять электронные носители на наличие вирусов. Верхняя строка — инициалы и фамилии авторов жирным шрифтом (ФИО докладчика подчеркивается шариковой ручкой в экземпляре, отпечатанном на бумаге); ниже — название работы заглавными буквами; ниже — учреждение, город; ниже — текст.

К высылаемым тезисам необходимо приложить анкеты участников конференции, в которых приводятся:

1. ФИО (полностью).
2. Ученая степень, ученое звание.
3. Должность и стаж работы в должности.
4. Адрес и телефон (рабочие и желательно домашний).
5. Название доклада и необходимые технические средства его сопровождения.
6. Необходимость прислать приглашение на конференцию (указать ФИО руководителя и адрес учреждения, по которому нужно выслать приглашение, а также количество приглашений и ФИО приглашаемых).

Будут рассматриваться тезисы, отправленные в оргкомитет до **1 марта 2018 г.** по адресу: **194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, кафедра физиологии подводного плавания с пометкой «Конференция-2018»** и по электронной почте: **an.a.an@mail.ru, arseniyshitov@mail.ru**

При **необходимости** в марте-апреле 2018 г. в адрес участников конференции будут направлены **Приглашения**. Для участников конференции 18 мая планируется культурная программа.

Контакты:

Андрусенко Андрей Николаевич
+79818600591; +79046364436

E-mail: **an.a.an@mail.ru**

Шитов Арсений Юрьевич
+79117078780

E-mail: **arseniyshitov@mail.ru**