

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

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в три месяца

НЕЙРО

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

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

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 of Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand
Emilio Perucca, MD, PhD, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

2018, том 10, №

1

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.

Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых материалов.
Ответственность за содержание рекламы несут
рекламодатели.

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

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.
2018;10(1):1–106.

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

Зинченко Ю.П., Первичко Е.И., Остроумова О.Д.

Теории личностных черт и эссенциальная артериальная гипертензия: история и современность	4
--	---

*Пономарев Г.В., Скоромец А.А., Краснов В.С., Родионова О.В.,
Глистенкова Д.Д., Порхун Н.Ф., Дамбинова С.А.*

Сосудистая миелопатия: причины и механизмы, возможности диагностики и лечения	12
---	----

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

*Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д.,
Перепелова Е.М., Перепелов В.А., Борисова Е.В.*

Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии	17
---	----

Кулеш А.А., Кайлева Н.А., Горст Н.Х., Шестаков В.В.

Связь между интегральной оценкой магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов, клиническим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта	24
---	----

*Воскресенская О.Н., Захарова Н.Б., Тарасова Ю.С.,
Терешкина Н.Е., Перепелов В.А., Перепелова Е.М.*

О возможных механизмах возникновения когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний	32
--	----

Вербицкая С.В., Парфенов В.А., Решетников В.А., Козлов В.В., Кабаева А.Р.

Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения)	37
--	----

Гагулин И.В., Громова Е.А., Гафарова А.В., Гафаров В.В.

Полиморфизм G308A гена фактора некроза опухоли α и депрессия в открытой популяции мужчин 25–64 лет г. Новосибирска (эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ MONICA-psychosocial)	43
--	----

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

Сравнительный хемореактомный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака	47
--	----

Дума С.Н.

Лечение головокружения у пожилых пациентов с хронической цереброваскулярной патологией	55
--	----

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

Токарева Ю.В., Котов А.С., Пантелеева М.В., Бунак М.С.

Расстройства из спектра оптиконевромиелита у пациентов детского возраста	60
--	----

Максимова Т.Н., Прохорова С.В., Демидова В.А.

К вопросу о диссоциативной амнезии	65
--	----

О Б З О Р Ы

Бойко А.Н., Лащ Н.Ю., Гусева М.Е.

Новые препараты для анти-В-клеточной терапии рассеянного склероза	70
---	----

Боголепова А.Н.

Нарушения сна и болезнь Альцгеймера	74
---	----

Волель Б.А., Петелин Д.С., Ахапкин Р.В., Малютина А.А.

Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах	78
---	----

Пизова Н.В.

Хронические цереброваскулярные заболевания: патогенетические механизмы, клинические проявления и подходы к терапии	83
---	----

Толмачева В.А.

Краниальная дистония	90
----------------------------	----

Косивцова О.В., Яворская С.А., Фатеева Т.Г.

Лечение вестибулярного головокружения у полиморбидного пациента	96
---	----

Платов М.П., Косивцова О.В.

Головная боль у пожилых пациентов с хронической ишемией головного мозга: диагностика и лечение на амбулаторно-поликлиническом этапе	102
--	-----

LECTURE

Zinchenko Yu.P., Pervichko E.I., Ostroumova O.D.

Theories of personality traits and essential arterial hypertension: history and modern times	4
--	---

*Ponomarev G.V., Skoromets A.A., Krasnov V.S., Rodionova O.V.,
Glistenkova D.D., Porkhun N.F., Dambinova S.A.*

Vascular myelopathy: causes and mechanisms, possibilities of diagnosis and treatment	12
--	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

*Ostroumova T.M., Parfenov V.A., Ostroumova O.D.,
Perepelova E.M., Perepelov V.A., Borisova E.V.*

Possibilities of contrast-free magnetic resonance perfusion imaging for the detection of early brain damage in essential hypertension	17
--	----

Kulesh A.A., Kaileva N.A., Gorst N.Kh., Shestakov V.V.

A relationship between the integrated assessment of magnetic resonance imaging markers for cerebral small vessel disease and the clinical and functional status in the acute period of ischemic stroke	24
---	----

*Voskresenskaya O.N., Zakharova N.B., Tarasova Yu.S.,
Tereshkina N.E., Perepelov V.A., Perepelova E.M.*

Possible mechanisms of cognitive dysfunction in patients with chronic forms of cerebrovascular diseases	32
---	----

Verbitskaya S.V., Parfenov V.A., Reshetnikov V.A., Kozlov V.V., Kabaeva A.R.

Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up)	37
--	----

Gagulin I.V., Gromova E.A., Gafarova A.V., Gafarov V.V.

G308A tumor necrosis factor- α gene polymorphism and depression in an open male population aged 25–64 years from Novosibirsk (an epidemiological study according to the WHO MONICA-psychosocial program)	43
---	----

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

Comparative chemoreactome analysis of dexketoprofen, ketoprofen, and diclofenac	47
---	----

Duma S.N.

Treatment of vertigo in elderly patients with chronic cerebrovascular disease	55
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Tokareva Yu.V., Kotov A.S., Panteleeva M.V., Bunak M.S.

Neuromyelitis optica spectrum disorders in pediatric patients	60
---	----

Maksimova T.N., Prokhorova S.V., Demidova V.A.

On dissociative amnesia	65
-------------------------------	----

REVIEWS

Boyko A.N., Lashch N.Yu., Guseva M.E.

New drugs for anti-B-cell therapy of multiple sclerosis	70
---	----

Bogolepova A.N.

Sleep disorders and Alzheimer's disease	74
---	----

Volel B.A., Petelin D.S., Akhapkin R.V., Malyutina A.A.

Cognitive impairment in anxiety disorders	78
---	----

Pizova N.V.

Chronic cerebrovascular diseases: pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, and approaches to therapy	83
--	----

Tolmacheva V.A.

Cranial dystonia	90
------------------------	----

Kosivtsova O.V., Yavorskaya S.A., Fateeva T.G.

Vestibular vertigo treatment in a polymorbid patient	96
--	----

Platov M.P., Kosivtsova O.V.

Headache in elderly patients with chronic cerebral ischemia: outpatient diagnosis and treatment	102
---	-----

Зинченко Ю.П.¹, Первичко Е.И.¹, Остроумова О.Д.^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России», Москва, Россия; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия

¹119991, Москва, Ленинские горы, 1; ²127423, Москва, ул. Дедегатская, 20, стр. 1;

³119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр.4

Теории личностных черт и эссенциальная артериальная гипертензия: история и современность

В статье представлен анализ концепций личностных профилей и продемонстрирована возможность использования данного подхода для сравнительной оценки психологических особенностей пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ).

Изложены основные положения концепций Ф. Александера, Х.Ф. Данбар, М. Фридмана и Р. Розенмана, подчеркивающих значение эмоционально-личностных и поведенческих факторов для этиологии и патогенеза ЭАГ; подробно проанализированы психологические исследования характеристик так называемого типа личности D (distressed personality), который характеризуется сочетанием преобладания негативных эмоций, социальной изоляции и неспособности субъекта к регуляции этих факторов.

Представлены результаты собственного эмпирического исследования личностных особенностей (использован 16-факторный личностный опросник Кеттелла) пациентов с «гипертонией на рабочем месте» (АГ_{рм}) в сравнении с больными «классической» ЭАГ и здоровыми лицами. Показано, что больные АГ_{рм} являются достоверно менее общительными, менее эмоционально устойчивыми, более внутренне напряженными и застенчивыми; более склонными к самоконтролю и переживанию чувства вины. Экспериментальное психологическое исследование (с моделированием эмоциональной нагрузки и использованием модифицированного варианта методики изучения фрустрационных реакций С. Розенцвейга) выявило, что пациентам с АГ_{рм} свойственно максимально интенсивное переживание негативных стенических эмоций и они достоверно чаще прибегают к репрессии этих эмоций.

Полученные результаты доказывают неоднородность группы больных ЭАГ и подтверждают предположение о негативной аффективности и снижении социальной активности (социальной ингибции) пациентов с АГ_{рм}.

Ключевые слова: тип личности D; эссенциальная артериальная гипертензия; «гипертония на рабочем месте»; негативная аффективность; социальная ингибция; регуляция эмоций; репрессия эмоций.

Контакты: Юрий Петрович Зинченко; zinchenko@psy.msu.ru

Для ссылки: Зинченко ЮП, Первичко ЕИ, Остроумова ОД. Теории личностных черт и эссенциальная артериальная гипертензия: история и современность. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):4–11.

Theories of personality traits and essential arterial hypertension: history and modern times

Zinchenko Yu.P.¹, Pervichko E.I.¹, Ostroumova O.D.^{2,3}

¹M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹1, Leninsky Gory, Moscow 119991; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473;

³2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991

The paper analyzes the concepts of personality profiles and demonstrates the possibility of applying this approach to comparatively assessing the psychological characteristics of patients with essential arterial hypertension (EAH).

It sets forth the fundamentals of the concepts by F. Alexander, H.F. Dunbar, M. Friedman, and R. Rosenman, which emphasize the importance of emotional, personal, and behavioral factors for the etiology and pathogenesis of EAH and analyzes in detail the psychological study of the characteristics of the so-called type D (distressed) personality that is characterized by a combination of the predominance of negative emotions, social isolation, and inability to regulate these factors.

The authors present the results of their own empirical study of personal characteristics (through the Cattell's 16 personality factors questionnaire) in patients with office hypertension (OH) versus those with classical EAH and healthy individuals. OH patients are shown to be significantly less sociable, less emotionally stable, more overwrought and shy, and more prone to self-control and feelings of guilt. The experimental psychological study (by simulating of emotional stress and by using the modified variant of the procedure developed by S. Rosenzweig to examine frustration reactions) has revealed that the patients with OH tend to experience the most intense negative sthenic emotions and they significantly more frequently resort to repression of these emotions.

The findings prove that the EAH group is heterogeneous and confirm the assumption that OH patients show negative affectivity and lower social activity.

Keywords: type D personality; essential arterial hypertension; office hypertension; negative affectivity; social inhibition; emotion regulation; emotional repression.

Contact: Yuri Petrovich Zinchenko; zinchenko@psy.msu.ru

For reference: Zinchenko YuP., Pervichko EI, Ostroumova OD. Theories of personality traits and essential arterial hypertension: history and modern times. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(1):4–11.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-4-11>

Зависимость болезней человека от особенностей его личности и эмоциональной жизни отмечали еще Авиценна, Гален и Гиппократ. Однако разработка концептуального аппарата, позволяющего описать эту связь, началась относительно недавно, только в конце XIX в. Появление первых психосоматических концепций по праву связывают с «психоаналитической революцией» начала XX в. Психоаналитики исходят из того, что бессознательные факторы нашей эмоциональной жизни играют важнейшую роль в генезе ряда заболеваний [1–4].

В психоанализе были выделены и описаны сразу несколько постулатов, которые вплоть до сегодняшнего дня имеют существенное значение для объяснения роли эмоционального и личностного факторов в патогенезе психосоматических расстройств: во-первых, психоанализ указал на наличие символической (содержательной) связи между психическими и телесными феноменами; во-вторых, в качестве значимого патогенного фактора, обуславливающего этиологию и патогенез психосоматических расстройств, был предложен аффективный конфликт; в-третьих, в качестве механизма, посредством которого бессознательные конфликты находят свое символическое выражение в соматических симптомах, был избран механизм конверсии [1, 2, 5–7].

Используя психоаналитическое понятие регрессии фрустрированных желаний к более ранним стадиям, Ф. Александер так объясняет патогенез эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) [8–10]. Центральным пунктом психодинамики пациента с ЭАГ является постоянная борьба с нарастающим враждебно-агрессивным чувством. Характерен выраженный конфликт между сильной агрессивностью, враждебными импульсами и пассивностью, зависимыми тенденциями. Существуют трудности самоутверждения. Пациенты боятся потерять благосклонность других и поэтому контролируют проявления своей враждебности. Однако больные с ЭАГ постоянно проявляют раздражительность, если сталкиваются с непреодолимым сопротивлением. Из чрезмерно совестливого и доводящего до крайностей поведения с излишним чувством ответственности рождаются усиленные чувства гнева и неприязни, для сдерживания которых со временем требуется все больше усилий. Так развивается порочный круг, который приводит к хроническому состоянию напряжения [8–10].

Таким образом, именно представителям классического психоанализа мы обязаны постановке вопроса о роли особенностей личности и нарушений регуляции эмоций (РЭ) как значимых факторов психосоматического синдрома генеза при ЭАГ.

Можно выделить несколько направлений как в классической, так и в современной психосоматической медицине, в которых по-разному отражено содержание эмоциональных и личностных факторов, значимых для развития психосоматических расстройств:

- теория специфического внутриличностного конфликта Ф. Александера;
- исследования личностных профилей;
- исследования, оперирующие понятием регрессии и изучающие особенности детско-родительских отношений в психосоматических семьях;
- работы, направленные на выяснение роли эмоционального стресса в патогенезе психосоматических расстройств.

В настоящей статье проанализированы концепции личностных профилей и продемонстрирована возможность использования данного подхода для сравнительной оценки психологических особенностей пациентов с ЭАГ.

Теории личностных черт в истории психосоматической медицины

Начало этому направлению исследований было положено в работах Х. Ф. Данбар, создателя первой теории специфичности личностных черт в психосоматике [11, 12]. Изучая личностные особенности пациентов с разными формами соматической патологии, она отметила их большое сходство при определенных заболеваниях, отличающее пациентов данной группы от больных с другими нозологиями и от здоровых людей. Основываясь на данных многолетних исследований (свыше 1600 наблюдений), Х.Ф. Данбар выделила и описала констелляции черт для восьми заболеваний, которые, по данным ее исследований, в большей степени, чем все остальные, зависят от психологических причин: ревматоидный артрит и ревматическая лихорадка, ревматические пороки сердца, сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), нарушения ритма сердца, травматизм, бронхиальная астма [11]. Для каждого типа личности, утверждала она, характерны вполне определенные способы эмоционального переживания и контроля эмоций. Комплексы психологических характеристик, присущие личностям определенного склада, имеют, по Х.Ф. Данбар, и диагностическую, и прогностическую ценность.

Х.Ф. Данбар была первым исследователем, выделившим основные характеристики «гипертонической личности»: частое переживание гнева, чувство вины за собственные враждебные импульсы, повышенная потребность в одобрении со стороны окружающих. Она не отрицала значения внутриличностного конфликта как важного фактора психосоматического синдрома генеза, однако считала, что главной задачей обследования больных является *определение условий, при которых хроническое эмоциональное напряжение становится устойчивым и фиксированным, и утверждала, что в этом плане понятие личностного профиля лучше объясняет специфику психосоматических нарушений* [11, 12]. Х.Ф. Данбар считала эмоциональные проявления пациента (особенности эмоционально-конфликтного содержания) производными от личностных особенностей. Однако при этом она отмечала, что спор о том, что является

ся более важным для этиологии и патогенеза психосоматического расстройства — комплекс личностных черт или эмоциональный конфликт, непродуктивен, и что она и Ф. Александер, автор теории специфического внутриличностного конфликта, не являются противниками, понимая, что оба этих патогенных фактора органично включены в процесс «боления» и должны стать предметом целенаправленного изучения [11].

Современники и последователи упрекали Х.Ф. Данбар как раз за недостаточный учет в ее исследованиях роли аффективного конфликта в происхождении заболевания, т. е. *собственно психологических закономерностей*, и подмену их популяционно-статистическими исследованиями [2]. Также нетрудно заметить, что в ее работах имеет место смещение уровней анализа: социальные, физиологические, эмоциональные составляющие представлены как рядоположенные; не ставится вопрос об их функциональных взаимосвязях.

Все высказанные замечания, безусловно, являются справедливыми. И вместе с тем акцентирование личностного аспекта с позиции теории личностных черт при изучении предрасположенности к болезни имеет несомненные положительные стороны: «личностные профили», выделенные Х.Ф. Данбар, в известном смысле позволяют очертить зону «психологического риска» развития и прогрессирования заболевания. Более того, во многом именно благодаря исследованиям Х.Ф. Данбар впоследствии стало возможным создание теории поведенческих типов А и В, а затем и других профилей личностных и поведенческих характеристик [4, 5, 13, 14].

В 1959 г. американские кардиологи М. Фридман и Р. Розенман опубликовали результаты исследования, направленного на выяснение причин индивидуальной предрасположенности к ишемической болезни сердца (ИБС). Сначала они провели опрос большого числа врачей и руководящих работников относительно их взглядов на причину этого заболевания. Оказалось, что около 70% опрошенных в каждой группе были уверены, что основной причиной развития заболевания является «особый и довольно специфический тип эмоциональной активности», характерный для людей, постоянно сталкивающихся с высоким темпом жизни, дефицитом времени и экономическими трудностями [13]. Эта работа получила дальнейшее развитие, и в 1974 г. авторы приводят перечень специфических поведенческих, эмоциональных и физиологических характеристик, которые, по их мнению, наиболее часто встречаются у людей с сердечно-сосудистой патологией (тип А) и у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (тип В) [15, 16].

Лиц типа А отличает стремление к высоким достижениям, соперничество, конкурентность, торопливость, постоянное чувство дефицита времени, агрессивность, нетерпеливость, активная жестикуляция и мимическая активность, взрывная речь и нетерпимость по отношению к себе-седнику. Они легко раздражаются, если кто-то им перечит, пылко отстаивают свое мнение, нетерпеливы в уличных пробках и очередях, имеют компульсивную потребность побыстрее заканчивать любое дело, быстро едят и быстро ходят, не выносят бездельности [15, 16].

Согласно представлениям М. Фридмана и Р. Розенмана, пациенты с поведением типа А более подвержены риску раннего развития АГ и ИБС с высокой частотой осложне-

ний и вероятностью неблагоприятного исхода. У пациентов с типом личности А в 84% случаев обнаруживается стойкое повышение артериального давления (АД), что часто предшествует возникновению ИБС [15].

Однако в ряде других работ указывается на преобладание характеристик типа А лишь у пациентов мужского пола [17] или же у участников исследований с повышенным АД, не получавших антигипертензивную терапию [18]. Более того, результаты проспективного исследования L. Sirri и соавт. [19], проведенного на большой выборке (свыше 1300 пациентов) позволили выявить тип личности А лишь у трети испытуемых с ЭАГ и ИБС.

Нетрудно заметить, что как в концепции Х.Ф. Данбар, так и в работах М. Фридмана и Р. Розенмана, имеет место смещение уровней анализа: социальные, физиологические, эмоциональные составляющие представлены как рядоположенные; не ставится вопрос об их функциональных взаимосвязях. Кроме того, остается непонятным, являются ли данные личностные (или поведенческие?) характеристики врожденными или приобретены в процессе жизнедеятельности? Или, может, они появились во время и вследствие болезни? Никто из перечисленных выше авторов исследований поведенческих и личностных типов, к сожалению, не смог ни раньше, ни сейчас ответить на эти вопросы. Тем не менее концепция М. Фридмана и Р. Розенмана оказалась крайне жизнеспособной, что обусловлено во многом ее практической значимостью.

Описываются многочисленные плодотворные попытки когнитивно-поведенческого воздействия на характеристики данных поведенческих типов, приводящие к уменьшению психосоматической симптоматики даже без воздействия на глубинные интрапсихические структуры [2, 4, 5, 10, 20]. В целом можно заключить, что понятия личностного и поведенческого профилей сыграли свою положительную роль в психосоматической медицине, обратив внимание исследователей на наличие связи между типом болезни и особенностями личности больного, его эмоциональными характеристиками и заложив тем самым основу для когнитивно-поведенческой психотерапии в соматической клинике. Однако излишний феноменологизм и эмпиризм работ данного направления свидетельствует о том, что вопрос о поиске механизмов психосоматического симптомо- и синдромогенеза в них не ставился в принципе.

Вместе с тем именно с исследованиями данного направления связывают начало систематического изучения тематики совладания и совладающего поведения, а затем и РЭ [21–23].

В исследованиях последних лет все более активно обсуждается так называемый тип личности D (distressed personality) [24–30]. Картина этого типа личности характеризуется сочетанием преобладания негативных эмоций, социальной изоляции и неспособности субъекта к регуляции этих факторов [28, 29]. По определению Л. Шер, «...тип D — мрачный, беспокойный и социально неуместный тревожащийся человек...» [29]. Тип D сочетает в себе негативную аффективность (что тесно связано с нейротизмом) и снижение социальной активности (социальную ингибицию) [26, 27, 29].

Негативная аффективность (негативная эмоциональность) определяется как «тенденция переживать негативные эмоции», включая депрессивное настроение, беспо-

койство, гнев и враждебность. Субъекты, обладающие качествами негативной аффективности, не только дисфоричны, но и имеют негативный образ себя, предъявляют больше соматических жалоб и склонны внимательнее реагировать на враждебные стимулы. Как тонко отмечает Дж. Деноллет [26], индивиды с негативной аффективностью «...вероятно, сканируют мир на признаки неминуемой беды...».

Социальная ингибция — «избегание потенциальных опасностей», возникновение которых вероятно при включении в социальные взаимодействия, например такие, как неодобрение и недооценка другими. Индивиды, ориентированные на социальную ингибцию, часто чувствуют себя социально изолированными, напряженными и незащищенными при встрече с другими людьми. Для них характерна склонность к сдерживанию выражения эмоций, низкой самооценке и скрытности. Индивиды с признаками личностного типа D имеют меньшее количество социальных связей, более скудные социальные сети и часто испытывают дискомфорт при общении с незнакомыми людьми [26].

Как негативная аффективность, так и социальная ингибция связаны с восприятием социально неподдерживаемого окружения. Социальная ингибция, по данным исследований, выступает в предлагаемом личностном конструкте в качестве модератора: распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у индивидов с выраженной негативной аффективностью, но менее выраженной социальной ингибцией меньше, чем у тех, у кого выражены оба компонента. Другими словами, концепция типа личности D предполагает, что способ, которым люди совладают с негативными эмоциями, является не менее важным, чем переживание негативных эмоций *per se* [31]. Наличие признаков типа личности D у кардиологических больных неблагоприятно влияет на качество жизни и прогноз [25, 28, 31]. Согласно данным Дж. Гилмор и Л. Вильямс [30], у пациента с жалобами со стороны сердечно-сосудистой системы и факторами риска (например, с впервые выявленной ЭАГ), относящегося к типу личности D, риск возникновения инфаркта или инсульта выше в 4 раза.

Высказывается предположение, что влияние типа личности может быть опосредовано как поведенческими, так и психофизиологическими механизмами. Среди первых рассматривают такие характеристики лиц с типом D, как склонность к самообману, нежелание контактировать с врачами по поводу своего заболевания, нездоровый стиль жизни [25, 32, 33]. Так, целью исследования шотландских ученых Дж. Гилмор и Л. Вильямс стало изучение корреляции между типом личности D и отношением к собственному здоровью. В исследовании приняли участие 200 практически здоровых испытуемых, у которых тщательно оценивали тип личности и отношение к собственному здоровью. После завершения исследования было показано, что лица, относящиеся к типу D, вели наиболее неблагоприятный для здоровья образ жизни по сравнению с другими участниками, включая пристрастие к курению, плохое питание, отсутствие физической активности в повседневной жизни [30]. Индивиды с типом личности D не придерживаются норм здорового питания, чаще попадают в ситуации, оцениваемые как стрессовые, и реже проходят профилактические медицинские осмотры [32]. Полученные результаты, по мнению авторов цитируемых исследований, доказывают, что нездоровое поведение может рассматриваться в качест-

ве опосредующего фактора, объясняющего склонность личности типа D к сердечно-сосудистым заболеваниям [30, 32].

Среди психофизиологических факторов отмечают связь типа личности D с иммунной активацией [33] и повышенной продукцией кортизола [29, 34, 35]. Высказывается также предположение о взаимосвязи типа личности D с кардиоваскулярной реакцией на стресс [32, 34]. Однако недостаточность сведений о характере влияния данных психофизиологических факторов диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Итак, специфическое поведение, связанное со здоровьем, характерное для личности типа D, существенные проявления которого определяются как сочетание негативной аффективности и социальной ингибции, считается сегодня одним из значимых факторов для этиологии и патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, особенно ЭАГ [24–26, 28, 30, 32].

Вместе с тем опубликовано недостаточно исследований, в которых оценивается выраженность социальной ингибции, сочетающейся с негативной аффективностью, у пациентов с ЭАГ.

ЭАГ и связанные с ней осложнения — одна из основных проблем современной медицины [36]. Сочетание медицинских, социальных, психологических и экономических аспектов требует разработки концептуальных моделей диагностики, позволяющих максимально полно определять и учитывать факторы и механизмы патогенеза ЭАГ для использования более эффективных методов лечения. В последние годы все больше доказательств получает положение о значимости психологических факторов в патогенезе ЭАГ: прежде всего подчеркивается патогенная роль эмоций и, как правило, указывается на неспособность пациентов к их регуляции [37, 38]. Это доказывает актуальность пристального изучения личностных характеристик, эмоциональности и РЭ у больных ЭАГ.

В настоящее время наблюдается устойчивая тенденция к повышению частоты ЭАГ у лиц молодого и среднего возраста, особенно у мужчин [36, 39]. Это связывают с широким распространением стресса в жизни современного общества и подверженностью ему наиболее активной трудоспособной части населения. Выявляется все больше больных, у которых уровень АД на работе оказывается выше, чем в нерабочее время. Такая форма ЭАГ получила название «гипертонии на рабочем месте» (АГ_{рм}) [40]. Сегодня АГ_{рм} признана одной из наиболее частых форм стресс-индуцированной гипертонии [41, 42]. Необходимость ранней диагностики и лечения, а также профилактики стресс-индуцированной гипертонии обуславливает возрождение интереса к психологическим моделям психосоматического синдрома, в частности к теориям личностных черт [43].

Дизайн собственных эмпирических исследований личностных особенностей, эмоциональности и регуляции эмоций у больных ЭАГ

Нами проведено исследование личностных характеристик, эмоциональности и особенностей РЭ у пациентов с АГ_{рм} и «классической» ЭАГ в сравнении со здоровыми лицами. В исследовании участвовали 170 нелеченных больных ЭАГ 1–2 стадии в возрасте 32–52 лет. Среди них было 85 пациентов с АГ_{рм} (средний возраст — 44,7±4,3 года) и 85 больных «класси-

ческой» ЭАГ (средний возраст — 47,4±4,5 года). Длительность ЭАГ составляла 7,2±2,6 года и была сопоставима в обеих группах. В качестве контрольной группы выступили 82 здоровых испытуемых (средний возраст — 44,9±3,1 года).

Для оценки особенностей личности больных ЭАГ и здоровых лиц был использован 16-факторный личностный опросник Кеттелла (16 PF) [44, 45].

Для изучения эмоциональности и особенностей РЭ был разработан специальный психологический диагностический комплекс, состоящий из двух частей. На *первом этапе* выполняли экспериментальное моделирование эмоциональной нагрузки с оценкой уровня притязаний (УП). Регистрировали параметры УП (высота, устойчивость и адекватность) [46, 47]; показатели мимической активности и жестикюляции; частоту смены поз и изменений тона голоса; уровень реактивной тревожности (РТ) по шкале Спилбергера—Ханина и показатели АД. Значения РТ и АД фиксировали до и после эксперимента.

На *втором этапе* использован модифицированный нами вариант методики рисуночной фрустрации С. Розенцвейга [48, 49]. Участникам предлагали набор из 24 карт стимульного материала теста Розенцвейга, чтобы они выбрали из предложенного набора те ситуации, которые являются для них наиболее травмирующими. Также им предоставляли специальный набор так называемых эмоциональных дескрипторов (набор слов, используемых для описания эмоциональных явлений, — гнев, страх, удивление, радость и т. д.) и предлагали для каждой из выбранных ситуаций указать дескрипторы, которые наиболее точно описывают возникшие у них эмоциональные переживания. Наконец, участники исследования должны были ответить на три вопроса: А — «Что бы вы ответили в данной ситуации?», В — «Что бы вы при этом подумали?»; С — «Что надо было бы ответить, чтобы уменьшить травматическое значение ситуации?». При выполнении методики регистрировали следующие показатели: 1) количество ситуаций, отнесенных участниками к разряду травмирующих; 2) количество и модальностные характеристики (радость, гнев, презрение, удивление и т. д.) выбранных эмоциональных дескрипторов; 3) частоту использования различных стратегий РЭ в условиях инструкции А и инструкции С [50–53].

Результаты собственных эмпирических исследований личностных особенностей, эмоциональности и РЭ у больных ЭАГ

Результаты исследования личностных особенностей больных ЭАГ, выполненного с использованием теста Кеттелла, показало, что пациенты с АГ_{рм} достоверно отличаются

Средние значения ($Me \pm SD$) факторов теста Кеттелла у больных «классической» ЭАГ, АГ_{рм} и здоровых лиц

Фактор	АГ _{рм} , n=85	«Классическая» ЭАГ (n=85)	Здоровые лица (n=82)
A	4,65±1,61 ^{a, c}	6,06±1,86	6,69±2,19
B	5,50±2,03	5,19±2,39	5,44±2,20
C	5,24±2,52	4,85±1,90	6,47±2,37
E	4,34±1,58	4,84±1,80	4,24±1,70
F	4,65±1,97	5,43±2,36	6,40±1,99
G	6,68±2,11	6,20±2,06	6,83±1,93
H	5,28±1,89 ^a	5,65±1,59 ^a	7,49±2,21
I	6,01±1,75	6,07±2,04	6,12±2,03
L	5,52±1,81	5,07±1,98	4,68±2,09
M	4,44±1,75	4,25±1,94	3,92±1,95
N	6,27±1,85	5,62±2,10	6,05±1,88
O	6,94±1,72 ^{b, c}	4,83±1,89	4,01±1,97
Q ₁	5,26±1,66	4,64±1,52	5,76±1,92
Q ₂	4,84±1,89	5,14±2,02	4,46±2,31
Q ₃	7,45±2,04 ^{a, c}	5,80±2,19 ^a	6,68±2,44
Q ₄	7,17±1,63 ^b	6,25±1,72 ^b	4,53±2,06

Примечание. ^a — $p < 0,05$ по сравнению с группой здоровых лиц; ^b — $p < 0,001$ по сравнению с группой здоровых лиц; ^c — $p < 0,05$ по сравнению с группой больных с «классической» ЭАГ.

ся от здоровых лиц по ряду параметров (см. таблицу). Они демонстрируют достоверно более низкие значения по следующим факторам: А (открытость/замкнутость), С (эмоциональная стабильность/эмоциональная неустойчивость), F (беспечность/озабоченность), Н (смелость/застенчивость) в сочетании с более высокими значениями по таким факторам, как О (склонность к чувству вины/спокойная самоуверенность), Q₃ (высокий самоконтроль/дефицит самоконтроля) и Q₄ (внутренняя напряженность/расслабленность; см. таблицу).

Как видно из представленных данных, пациенты с «классической» ЭАГ гораздо более сопоставимы со здоровыми участниками исследования по параметрам оценки личностных черт. Их отличает от здоровых выраженность следующих факторов: Н (они оценивают себя как более застенчивых в сравнении со здоровыми лицами), Q₃ (для них характерен более низкий самоконтроль, что отличает их не только от здоровых, но и от больных АГ_{рм}) и Q₄ (им свойственна выраженная внутренняя напряженность, по интенсивности незначительно отличающаяся от таковой в группе больных АГ_{рм}).

Исследования эмоциональности и РЭ, результаты которых подробно представлены нами в ряде публикаций [53–58], показали следующее.

1. При проведении эксперимента по моделированию эмоциональной нагрузки установлено, что пациенты с АГ_{рм} как по психологическим, так и по физиологическим осо-

бенностям отличаются от здоровых лиц и от больных без АГ_{pm}. Для них характерны более выраженный прирост АД в процессе смоделированной ситуации эмоциональной напряженности, большее количество невербальных проявлений, более высокая распространенность несформированного и заниженного ригидного уровня притязаний. Кроме того, у части пациентов с АГ_{pm} уровень притязаний не удалось сформировать: при выборе задач для решения они предпочли стратегию формальных ответов (выбирали задачи от первого до последнего задания, по возрастанию), отказываясь от демонстрации реальных притязаний. Оба этих феномена свидетельствуют о том, что у больных с АГ_{pm} на первый план в структуре мотивации выходит мотив «избегания неудачи». У пациентов с «классической» ЭАГ наиболее часто выявляется неустойчивый уровень притязаний (выбор заданий «хаотичен» и не зависит от успеха или неуспеха решения предыдущих).

2. Анализ результатов модифицированного теста Розенцвейга показал, что больные ЭАГ обеих групп отличаются от здоровых лиц достоверно большим количеством ситуаций, относимых к разряду эмоционально значимых ($9,7 \pm 1,2$ в группе пациентов с АГ_{pm}; $9,4 \pm 2,0$ в группе больных с «классической» ЭАГ и $7,8 \pm 1,1$ в группе здоровых). Пациенты с АГ_{pm} выбирали большее ($p < 0,05$) количество дескрипторов для описания возникших переживаний ($11,0 \pm 2,2$), что отличало их не только от здоровых ($7,0 \pm 1,6$), но и от больных с «классической» ЭАГ ($8,2 \pm 1,5$). Психосемантическое исследование показало, что больным из группы АГ_{pm} свойственно максимально интенсивное в данном исследовании переживание эмоций модальностей «печаль», «гнев», «презрение» и «страх» при восприятии эмоционально значимых ситуаций. При этом в эмоционально значимых ситуациях их отличает достоверно более частое ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми использование практически всех малоэффективных стратегий РЭ (среди которых лидируют руминации и катастрофизация, а также подавление экспрессии эмоций) и, напротив, более редкое использование таких высокоэффективных стратегий РЭ, как актуализация новых смыслов, трансформация переживаний с помощью юмора и метафоры и стратегия субъект-субъектных интерактивных трансформаций. В отличие от больных с «классической» ЭАГ пациенты с АГ_{pm} достоверно чаще используют стратегию подавления экспрессии эмоций.

Пациенты с «классической» ЭАГ достоверно отличаются от представителей двух других групп более частым применением таких стратегий, как «непосредственное выражение эмоций» и «сравнение и обесценивание значимости события», т. е. наименее когнитивно опосредованных стратегий РЭ, в условиях спонтанного отреагирования. Для регуляции эмоций больные ЭАГ чаще всего прибегают к стратегиям «субъект-субъектных интерактивных трансформаций» и «актуализации новых смыслов», оптимальным для решения адаптационных задач. Однако частота их использования по-прежнему оказывается более низкой, чем у представителей двух других групп [53–58].

Таким образом, нами было доказано, что больные с АГ_{pm} при выраженной негативной эмоциональности в ситуации психологического эксперимента выбирают малоэффе-

ктивные стратегии РЭ. Более того, анализ данных позволяет заключить, что это стратегии, отражающие наличие признаков социальной ингибции. С психофизиологической точки зрения «невывражение» негативных эмоций в открытом поведении может рассматриваться как поддерживающее наличие у них эмоциональной напряженности и, следовательно, способствующее повышению АД.

При этом, согласно полученным данным, эти пациенты осознают необходимость использования более эффективных стратегий, предполагающих активную коммуникацию и учет эмоционального состояния партнера по общению. Однако в ситуациях повышенной эмоциональной нагрузки они оказываются неспособны к рефлексии и выбору оптимальных и социально ориентированных стратегий РЭ. Другими словами, больные с АГ_{pm} потенциально обладают способностью к эффективной РЭ в ситуациях социального взаимодействия, однако они редко используют оптимальные стратегии РЭ.

Все вышеизложенное диктует необходимость включения в комплексное обследование таких пациентов психодиагностики, направленной на исследование их эмоционально-личностных особенностей и специфики РЭ, а в лечение — психологического консультирования и психотерапии, способствующих пониманию психологических механизмов РЭ в ситуациях социального взаимодействия, тренировке способности распознавания, дифференциации и осмысления как своих эмоций, так и эмоционального состояния партнера по общению, а также расширению диапазона стратегий РЭ.

Анализ и интерпретация полученных результатов позволяют также утверждать, что доминирующее в опубликованных работах предположение о социальной ингибции и репрессии эмоций как ведущем психологическом механизме психосоматического синдромаобразования при ЭАГ не может объяснить патогенез всех форм ЭАГ: для больных «классической» ЭАГ более типично открытое выражение эмоций с недостаточностью эмоциональной регуляции. Наши результаты позволяют предположить, что этим больным свойственна минимальная опосредованность эмоций когнитивными процессами. Именно этим обусловлен «взрывной характер» их эмоциональных реакций. Для небольшого процента больных «классической» АГ характерна нормативность психологических проявлений и физиологических реакций. Это позволяет предположить, что повышение АД по крайней мере у части пациентов с АГ без повышения АД в рабочее время минимально опосредовано психологическими факторами.

Заключение. Полученные результаты в совокупности расширяют представления об этиологии и патогенезе ЭАГ; демонстрируют неоднородность этой группы больных по психологическим и физиологическим показателям, что диктует необходимость дифференцированного подхода к выбору тактики диагностики и лечения.

Кроме того, полученные данные позволяют предположить, что супрессия как привычная стратегия регуляции эмоций при АГ_{pm} не только является отличительным признаком личности типа D, но и играет существенную роль в ее становлении и тем самым оказывается «дважды косвенно связанной» с возникновением АГ_{pm}.

1. Schur M. Comments on the metapsychology of somatization. The Psychoanalytic Study of the Child. New York: Int Univ Press; 1953. P. 110-64.
2. Taylor GJ. The psychosomatic medicine and contemporary psychoanalysis. — 3rd ed. Madison, Connecticut: Int Univ Press; 1987. 391 p.
3. Schuffel W. Continuing friendship in the face of European destruction and European construction: the European conference on psychosomatic research. *Psychother Psychosom.* 2013;82(4):273-8. doi: 10.1159/000346681. Epub 2013 Jun 1.
4. Wise TN. Psychosomatics: Past, Present and Future. *Psychother Psychosom.* 2014;83(2):65-9. doi: 10.1159/000356518. Epub 2014 Jan 22.
5. Mann SJ. Psychosomatic Research in Hypertension: The Lack of Impact of Decades of Research and New Directions to Consider. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012 Oct;14(10):657-64. doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00686.x. Epub 2012 Jul 26.
6. Deter HC, Orth-GomOr K, Wasilewski B, Verissimo R. The European Network on Psychosomatic Medicine (ENPM) — history and future directions. *Biopsychosoc Med.* 2017 Jan 26;11:3. doi: 10.1186/s13030-016-0086-0. eCollection 2017.
7. Weiner H. Contributions of psychoanalysis to psychosomatic medicine. *J Am Acad Psychoanal.* 1982 Jan;10(1):27-46.
8. Александр Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение. Москва: ЭКСМО-Пресс; 2002. 352 с. [Alexander F. *Psichosomaticheskaya meditsina. Printsipy i prakticheskoe primeneniye* [Psychosomatic medicine. The principles and practical application]. Moscow: EKSMO-Press; 2002. 352 p.]
9. Alexander F, French TM, Pollock G, editors. Psychosomatic Specificity. Vol. 1. Experimental Study and Results. Chicago: University of Chicago Press; 1968. 263 p.
10. Бройтигам В, Крстиан П, Рад М. Психосоматическая медицина. Москва: ГЭОТАР МЕДИЦИНА; 1999. 376 с. [Broitigam V, Krstian P, Rad M. *Psichosomaticheskaya meditsina* [Psychosomatic medicine]. Moscow: GEOTAR MEDITSINA; 1999. 376 p.]
11. Dunbar F. Emotions and bodily changes. New York: Columbia Univ Press; 1935. 1192 p.
12. Dunbar F. Psychosomatic diagnosis. New York-London: PB Hoeber; 1943. 741 p.
13. Friedman M, Rosenman RH. Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings. *J Am Med Assoc.* 1959 Mar 21;169(12):1286-96.
14. Wrezesniewski K, Wonicki J, Turlejski J. Type A behaviour pattern and illness other than coronary heart disease. *Soc Sci Med.* 1988;27(6):623-8.
15. Friedman M, Rosenman R. Type A behavior and your heart. New York: Knopf; 1974. 266 p.
16. Friedman M. Type A behavior pattern: some of its pathophysiological components. *Bull N Y Acad Med.* 1977 Sep;53(7):593-604.
17. Sharma A. Hypertension: psychological fallout of type A, stress, anxiety and anger. *AASS.* 2012;3(4):751-8.
18. Irvine J, Garner DM, Craig HM, Logan AG. Prevalence of Type A behavior in untreated hypertensive individuals. *Hypertension.* 1991 Jul;18(1):72-8.
19. Sirri L, Fava GA, Guidi J, et al. Type A behaviour: A reappraisal of its characteristics in cardiovascular disease. *Int J Clin Pract.* 2012 Sep;66(9):854-61. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02993.x.
20. Перре М, Буаманн У, редакторы. Клиническая психология и психотерапия. Санкт-Петербург: Питер; 2012. 944 с. [Perre M, Buamann U, editors. *Klinicheskaya psikhologiya i psikhoterapiya* [Clinical psychology and psychotherapy]. Saint-Petersburg: Piter; 2012. 944 p.]
21. Lazarus RS. Stress and emotion: A new synthesis. New York: Springer; 2006. 360 p.
22. Compas BE, Jaser SS, Dunbar JP, Watson KH, et al. Coping and emotion regulation from childhood to early adulthood: Points of convergence and divergence. *Aust J Psychol.* 2014 Jun 1;66(2):71-81. doi: 10.1111/ajpy.12043
23. Gross JJ. Emotion Regulation: Current Status and Future Prospects. *Psychol Inq.* 2015;26:1-26. doi: 10.1080/1047840X.2014.940781
24. Denollet J, Sys SU, Stroobant N, et al. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet.* 1996 Feb 17;347(8999):417-21.
25. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010 Sep;3(5):546-57. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.934406.
26. Denollet J. Type D personality. A potential risk factor defined. *J Psychosom Res.* 2000 Oct;49(4):255-66.
27. Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med.* 2005 Jan-Feb;67(1):89-97. doi: 10.1097/01.psy.0000149256.81953.49
28. Jellesma FC. Health in young people: Social inhibition and negative affect and their relationship with self-reported somatic complaints. *J Dev Behav Pediatr.* 2008 Apr;29(2):94-100. doi: 10.1097/DBP.0b013e31815f24e1
29. Sher L. Type D personality: the heart, stress, and cortisol. *QJM.* 2005 May;98(5):323-9. Epub 2005 Apr 8. doi: 10.1093/qjmed/hci064
30. Gilmour J, Williams L. Type D personality is associated with maladaptive health-related behaviours. *J Health Psychol.* 2012 May;17(4):471-8. doi: 10.1177/1359105311423117. Epub 2011 Oct 5.
31. Pedersen SS, Denollet J. Type D personality, cardiac events, and impaired quality of life: a review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003 Aug;10(4):241-8. doi: 10.1097/01.hjr.0000085246.65733.06
32. Williams L, O'Connor RC, Howard S, et al. Type-D personality mechanisms of effect: the role of health-related behavior and social support. *J Psychosom Res.* 2008 Jan;64(1):63-9. Epub 2007 Aug 1. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.06.008
33. Beutel ME, Wiltink J, Till Y, et al. Type D Personality as a Cardiovascular Risk Marker in the General Population: Results from the Gutenberg Health Study. *Psychother Psychosom.* 2012;81(2):108-17. doi: 10.1159/000331776. Epub 2012 Jan 18.
34. Habra ME, Linden W, Anderson JC, Weinberg J. Type D personality is related to cardiovascular and neuroendocrine reactivity to acute stress. *J Psychosom Res.* 2003 Sep;55(3):235-45. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00553-6
35. Molloy GJ, Perkins-Porras L, Strike PC, Steptoe A. Type-D personality and cortisol in survivors of acute coronary syndrome. *Psychosom Med.* 2008 Oct;70(8):863-8. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181842e0c. Epub 2008 Sep 16.
36. World Health Statistics 2016: Monitoring health for the SDGs. Geneva: World Health Organization; 2016. 136 p.
37. Wing LM, Brown MA, Beilin LJ, et al. 'Reverse whitecoat hypertension' in older hypertensives. *J Hypertens.* 2002 Apr;20(4):639-44.
38. Blumenfeld M, Strain JJ, editors. Psychosomatic Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. 949 p.
39. Michalos AC, editor. Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research. Springer Netherlands; 2014. 7347 p.
40. Stork J, Schrader J, Mann H, Noring R. Einfluss der beruflichen Tätigkeit auf den Blutdruckverlauf über 24 Stunden. Nieren und Hochdruckkrankheiten 1992;(10):466-8.
41. Karasek R. Demand Control Model: A social, emotional, and physiological approach to stress risk and active behaviour development. In: Stellman JM, editor. Encyclopaedia of occupational health and safety. Geneva: International Labour Office; 1998. P. 34.6-34.14.
42. Light KC. Environmental and psychosocial stress in hypertension onset and progression. In: Oparil S, Weber M, editors. Hypertension. Philadelphia: WB. Saunders; 2000. P. 59-70.
43. Landsbergis PA, Travis A, Schnall PL. Working conditions and masked hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2013 Jun;20(2):69-76. doi: 10.1007/s40292-013-0015-2. Epub 2013 May 24.
44. Cattell HE, Mead AD. The sixteen personality factor questionnaire (16PF). The SAGE handbook of personality theory and assessment. Personality measurement and testing. Vol. 2. Los Angeles; 2008. 135-78.

45. Капустина АН. Многофакторная личностная методика Р. Кеттелла: учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург: Речь; 2004. 104 с. [Kapustina AN. *Mnogofaktornaya lichnostnaya metodika R. Kettella: uchebno-metodicheskoe posobie* [Multifactor personal technique of R. Cattell: textbook]. Saint-Petersburg: Rech'; 2004. 104 p.]
46. Karsten A. Aspiration level. In: Eysenck HJ, Arnold W, Meili R, editors. *Encyclopedia of Psychology*. New York: Herder and Herder; 1972. P. 84-6.
47. Бороздина ЛВ. Диагностика мотивации достижения успеха и избегания неудачи. Учебное пособие для спецпрактикума (авторская разработка психодиагностической схемы). Москва: Акрополь; 2012. 81 с. [Borozdina LV. *Diagnostika motivatsii dostizheniya uspekha i izbeganiya neudachi. Uchebnoe posobie dlya spetspraktikuma (avtorskaya razrabotka psikhodiagnosticheskoi skhemy)* [Diagnostics of motivation of achievement of success and avoidance of failure. Textbook for practical training session (authoring psychodiagnostic scheme)]. Moscow: Akropol'; 2012. 81 p.]
48. Rosenzweig S. The picture-association method and its application in a study of reactions to frustration. *J of Personality*. 1945;14(4): 3-23.
49. Тарабрина НВ. Экспериментально-психологическая методика изучения фрустрационных реакций: методические рекомендации. Ленинград: Издательство психоневрологического института им. В.М. Бехтерева; 1984. 21 с. [Tarabrina NV. *Ekspperimental'no-psikhologicheskaya metodika izucheniya frustratsionnykh reaktsii: metodicheskie rekomendatsii* [Experimental-psychological technique of studying frustration reactions: guidelines]. Leningrad: Izdatel'stvo psikhonevrologicheskogo instituta im. V.M. Bekhtereva; 1984. 21 p.]
50. Первичко ЕИ. Роль психологических факторов в возникновении минимальной морфофункциональной патологии сердца. Материалы Первой Всероссийской конференции «Психология сегодня». Москва: РПО; 1996. С. 16–7. [Pervichko EI. *Rol' psikhologicheskikh faktorov v vozniknovenii minimal'noi morfofunktsional'noi patologii serdtsa. Materialy Pervoi Vserossiiskoi konferentsii «Psikhologiya segodnya»* [The role of psychological factors in occurrence of minimal morphological and functional pathology of the heart. The materials of the First all-Russian conference «Psychology today.». Moscow: RPO; 1996. P. 16-7.]
51. Первичко ЕИ. Стратегии регуляции эмоций: процессуальная модель Дж. Гросса и культурно-деятельностный подход. Часть II. Культурно-деятельностный подход к проблеме стратегий и механизмов регуляции эмоций. Национальный психологический журнал. 2015;1(17):39-51. [Pervichko EI. *Emotion regulation strategies: procedure modeling of J. Gross and cultural activity approach. Part 2. Cultural activity approach to the issue of identifying strategies and mechanisms. Natsional'nyi psikhologicheskii zhurnal*. 2015; 1(17):39-51. (In Russ.)]. doi: 10.11621/npj. 2015.0105
52. Pervichko E, Zinchenko Y. Rosenzweig Picture-Frustration Test Modification for a Study of Emotion Regulation Strategies Among the Patients with Stress-Induced Hypertension. *European Psychiatry* 2016;33:S709-S710. doi 10.1016/j.eurpsy.2016.01.2115
53. Зинченко ЮП, Первичко ЕИ. Клинико-психологическое исследование регуляции эмоций: культурно-деятельностный подход. Вопросы психологии. 2016;(3):41–57. [Zinchenko YuP, Pervichko EI. *A clinical psychological study of emotional regulation: a cultural activity approach. Voprosy psikhologii*. 2016;(3):41–57. (In Russ.)].
54. Zinchenko Yu, Pervichko E, Ostroumova O. Psychophysiological mechanisms of mental stress reactions in patients with «hypertension at work» and patients with essential hypertension: a comparative analysis. *Psychology in Russia: State of the Art*. 2013;6(3):78-94. doi: 10.11621/pir.2013.0308
55. Остроумова ОД, Первичко ЕИ, Зинченко ЮП. «Гипертония на рабочем месте»: фокус на эмоционально-личностные особенности пациентов. Системные гипертензии. 2016;13(3):13-20. [Ostroumova OD, Pervichko EI, Zinchenko YuP. *«Hypertension at work»: focus on emotional and personal characteristics of patients. Sistemnye gipertenzii*. 2016; 13(3):13-20. (In Russ.)].
56. Pervichko E, Zinchenko Y, Ostroumova O. Emotion regulation in patients with essential hypertension: subjective-evaluative, physiological, and behavioral aspects. *Procedia – Social and Behavioral Sciences*. 2014;127:686-690. doi: 10.1016/j.sbspro.2014.03.336
57. Остроумова ОД, Первичко ЕИ, Зинченко ЮП. Психологические особенности больных со стресс-индуцированной артериальной гипертензией: нарушение регуляции эмоций как центральное звено патогенеза. Кардиология. 2016;56(9):40-49. [Ostroumova OD, Pervichko EI, Zinchenko YuP. *Psychological Characteristics of patients with stress-induced arterial hypertension: a violation of the regulation of emotions as a central link of pathogenesis. Kardiologiya*. 2016;56(9):40-49. (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2016.9.40-49
58. Pervichko EI, Zinchenko YP, Ostroumova OD. A violation of emotion regulation as a central link in pathogenesis of stress-induced hypertension. *European Psychiatry*. 2017;41:S317. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.02.231

Поступила 15.12.2017

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.

Пономарев Г.В., Скоромец А.А., Краснов В.С., Родионова О.В., Глистенкова Д.Д., Порхун Н.Ф., Дамбинова С.А.
Кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Сосудистая миелопатия: причины и механизмы, возможности диагностики и лечения

Сосудистая миелопатия — редкое тяжелое заболевание, вызываемое широким спектром причин, среди которых основное место занимают патология аорты и ее ветвей, операции на аорте, заболевания позвоночника и спинальная травма. В патогенезе миелоишемии ведущую роль играют процессы нейровоспаления и глутаматной нейротоксичности. Клиническая картина заболевания неспецифична, зависит от локализации и объема ишемического очага. «Золотым стандартом» диагностики является магнитно-резонансная томография. Однако данный метод остается малочувствительным в остром периоде и не позволяет выявлять ишемию спинного мозга на доклинических стадиях. Перспективными являются изучение и внедрение специфических биохимических маркеров нейротоксичности (рецепторы глутамата и антитела к ним), с помощью которых можно выявлять ишемию в развернутой стадии и предопределять ее развитие. Лечение сосудистой миелопатии в настоящее время не стандартизировано и носит в основном патогенетический и симптоматический характер.

Ключевые слова: спинной мозг; ишемия; причины; механизмы; клиническая картина; диагностика; лечение; биомаркеры; глутамат.

Контакты: Григорий Вячеславович Пономарев; grigoryponomarev@yandex.ru

Для ссылки: Пономарев ГВ, Скоромец АА, Краснов ВС и др. Сосудистая миелопатия: причины и механизмы, возможности диагностики и лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):12–16.

Vascular myelopathy: causes and mechanisms, possibilities of diagnosis and treatment

Ponomarev G.V., Skoromets A.A., Krasnov V.S., Rodionova O.V., Glistenkova D.D., Porkhun N.F., Dambinova S.A.

Department of Neurology, Academician 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

Vascular myelopathy is a rare severe disease caused by a broad spectrum of causes, among which pathology of the aorta and its branches, aortic surgery, spinal diseases, and spinal trauma occupy the main place. The processes of neuroinflammation and glutamate neurotoxicity play a leading role in the pathogenesis of myeloischemia. The clinical picture of the disease is nonspecific and depends on the location and volume of an ischemic focus. Magnetic resonance imaging is a gold standard for diagnosis. However, this method remains insensitive in the acute period and fails to detect spinal cord ischemia at preclinical stages. The investigation and introduction of specific biochemical markers (glutamate receptors and their antibodies) for neurotoxicity, which can identify ischemia in the advanced stage and predetermine its development, are promising. The treatment of vascular myelopathy has not currently been standardized and it is mainly pathogenetic and symptomatic.

Keywords: spinal cord; ischemia; causes; mechanisms; clinical picture; diagnosis; treatment; biomarkers; glutamate.

Contact: Grigory Vyacheslavovich Ponomarev; grigoryponomarev@yandex.ru

For reference: Ponomarev GV, Skoromets AA, Krasnov VS, et al. Vascular myelopathy: causes and mechanisms, possibilities of diagnosis and treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(1):12–16.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-12-16>

Ишемия спинного мозга (ИСМ), или сосудистая миелопатия (G95.1 в МКБ-10), — тяжелое заболевание с острым или подострым развитием. Диагноз ИСМ устанавливается в основном клинически, а существующие методы визуализации направлены в первую очередь на исключение других причин миелопатии [1, 2]. Нарушения спинального кровообращения представляют собой серьезную социально-экономическую проблему, а относительно низкая распространенность заболевания (1–2% всех острых нарушений мозгового кровообращения или 5–8% всех миелопатий) затрудняет проведение клинических и эпидемиологических исследований, направленных

на разработку современных методов диагностики и лечения. Таким образом, рекомендации и руководства по ведению пациентов с ИСМ остаются в стадии разработки [3].

Этиологии в клинической картине миелоишемии посвящено достаточное количество работ, однако информации о новых методах диагностики и лечения заболевания в настоящее время не так много. В обзоре изложены современные данные о функциональной сосудистой анатомии спинного мозга (СМ), патофизиологических процессах, основных причинах ИСМ, диагностических подходах и принципах лечения.

Гемодинамические аспекты

Клиническая картина и механизмы развития ИСМ во многом зависят от особенностей спинального кровоснабжения. Основными артериями, идущими вдоль всего СМ, являются непарная передняя спинальная артерия (ПСА) — анастомотическое образование, возникающее в результате слияния восходящих и нисходящих ветвей радикуломедуллярных артерий (РМА) и питающее передние две трети СМ, а также парная задняя спинальная артерия (ЗСА), снабжающая заднюю треть мозга [4]. Важное клинико-анатомическое значение имеет большая РМА, или артерия Адамкевича, которая является основным источником кровоснабжения пояснично-крестцового отдела СМ [5].

Венозная система спинного мозга представлена внутренней и наружной (передняя и задняя спинальная вены) сетями. Венозная система СМ функционирует по тем же принципам, что и венозное кровообращение головного мозга [6].

Вероятность развития и клиническая картина спинальных инсультов во многом зависят от низкой объемной скорости артериального кровотока в белом веществе СМ (22–26 и 15–24 мл/100 г/мин в шейном и поясничном отделах соответственно) [4], а также от типа кровоснабжения СМ, который, согласно классификации академика А.А. Скоромца [5], может быть магистральным (все сегменты СМ груднопоясничного отдела снабжаются одной большой РМА или имеется еще одна дополнительная РМА) либо рассыпным (грудопоясничный отдел СМ снабжается тремя и более РМА, одной из которых является артерия Адамкевича).

Этиология и факторы риска

К развитию ИСМ может приводить широкий спектр заболеваний и патологических состояний. Это затрудняет поиск причины ИСМ в каждом отдельном случае. К сожалению, практически у половины пациентов этиология ИСМ остается неизвестной [7]. Согласно классификации А.А. Скоромца [5], все патогенетические факторы ИСМ можно разделить на три основные группы: 1) сосудистые; 2) компрессионные; 3) ятрогенные.

Патология аорты и хирургические вмешательства на ней. Это наиболее частая причина ИСМ [1]. Острая аортальная патология (например, расслоение, травма, атеротромбоз и разрыв аневризмы аорты) может вызывать нарушение гемодинамики в спинальных артериях и гипоперфузию СМ [8].

Сосудистые факторы риска. Не менее частая причина нарушения спинального кровообращения — атеросклероз и артериальная гипертензия, сахарный диабет и сердечная патология, которые определяются у 33% пациентов с ИСМ [9].

Патология позвоночных артерий. Расслоение, компрессия и стеноз позвоночных артерий обычно приводят к ишемии в бассейне ПСА и часто проявляются двусторонней симптоматикой. Задние инфаркты описаны реже. Расслоение позвоночных артерий вызывает выраженную цервикалгию или церебральный инсульт, в результате чего развитие ИСМ нередко упускается из виду [1].

Сосудистые мальформации. Наибольшее значение имеет спинальная дуральная артериовенозная фистула (СДАФ). Чаше СДАФ располагается в нижнегрудном или верхнепоясничном отделах, в 80% случаев диагностируется у мужчин 50–60 лет [10]. Увеличение перимедуллярного венозного давления проявляется медуллярным венозным застоем, кото-

рый изменяет перфузию тканей с хроническим ишемическим повреждением и отеком спинного мозга [11, 12].

Системная гипотензия. Спинной мозг особенно уязвим для ишемического повреждения во время эпизодов системной гипотензии (сердечно-легочная патология, системное кровотечение и т. д.). Наиболее вероятной причиной спинальных инфарктов, происходящих после эпизодов гипотензии или артериальной недостаточности, является глобальная гипоперфузия СМ, восприимчивость к которой объясняется высокой плотностью мотонейронов в передних рогах СМ и частотой развития атеросклероза в аорте и подвздошных артериях [7].

Дегенеративные заболевания позвоночника. Патогенетическое значение в развитии расстройств спинномозгового кровообращения имеют грыжа межпозвоночного диска (МПД) — дискогенная миелопатия, деформирующий спондилоартрит и другие поражения позвоночника (шейный спондилез, гемангиомы позвонков, спондиломаляция) [5, 13].

Позвоночно-спинномозговая травма (ПСМТ). Именно ишемические процессы и микроциркуляторные расстройства при ПСМТ, сопровождающиеся отеком и нейровоспалением, приводят к развитию вторичного очага повреждения. Таким образом, существуют определенные клинические и патохимические параллели, позволяющие рассматривать ПСМТ как отдельный фактор, способствующий возникновению ИСМ [14, 15].

Фибринозно-хрящевая эмболия. Редкое заболевание, описано менее 30 его случаев, идентифицированных лишь при аутопсии [16]. У большинства пациентов отмечалось поражение шейного отдела СМ, реже — верхнегрудного отдела. Основным механизмом проникновения вещества МПД в сосудистую систему СМ считают боковой разрыв фибринозного кольца с последующим прямым попаданием вещества диска в соседнюю корешковую артерию, однако описаны и другие варианты [17].

Другие причины. Более редкие причины развития ИСМ включают: васкулит в результате бактериальной или сифилитической инфекции; системную красную волчанку и узелковый полиартериит; наследственную и приобретенную гиперкоагуляцию крови, а также серповидно-клеточную анемию; кокаин-обусловленную артериопатию; миелопатию при декомпрессионной (кессонной) болезни [2].

Спинальная транзиторная ишемическая атака. Встречается редко и ассоциирована с прогрессирующим течением мальформации, расслоением или атеросклерозом аорты, реже — с ее аневризмой, системной гипотензией или сифилитической инфекцией [6].

Основы патофизиологического повреждения

Несмотря на очевидное сходство механизмов развития спинальной и церебральной ишемии, недостаточно сведений о биохимических процессах в веществе СМ, происходящих в результате его ишемии. При этом установлено, что от 30 до 40% митохондрий в нейронах СМ имеют более низкую дыхательную активность при окислительном фосфорилировании и расщеплении. Низкая дыхательная активность, возможно, связана с меньшим содержанием ферментных комплексов, ответственных за электронный транспорт и синтез АТФ. Кроме того, митохондрии спинного мозга имеют значительно меньшее значение H^+/Ca^{2+} по

сравнению с митохондриями головного мозга [18]. Скорее всего, именно эти особенности определяют снижение восстановительного потенциала СМ.

Метаболическая дисфункция при ИСМ связана с ионным дисбалансом (притоком K^+ и Ca^{2+}), выделением возбуждающих аминокислот и их производных, гипергликозем и лактатным ацидозом в области очага ишемии [18].

Ионный дисбаланс приводит к увеличению внеклеточного K^+ , который инициирует деполяризацию мембраны и высвобождение возбуждающей аминокислоты глутамата. Высокие концентрации глутамата активируют α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовую кислоту (AMPA) и каинатные рецепторы в белом веществе СМ [19], в то время как активация рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) является основным механизмом гибели нейронов в сером веществе [20]. Соответственно, активация AMPA-/каинатных рецепторов может быть ассоциирована с обширным аксональным повреждением и развитием глубокого неврологического дефицита, а активация NMDA-рецепторов — преимущественно с сегментарными повреждениями без тяжелых проводниковых расстройств [20].

Таким образом, каскад биохимических реакций и процессов, обуславливающих возникновение сосудистой миелопатии, закономерно влияет на развитие клинической картины ИСМ и может быть основой для разработки современных диагностических и терапевтических подходов.

Клиническая картина

Выделяют острое, подострое и хроническое течение сосудистой миелопатии. Неврологические проявления ИСМ во многом зависят от уровня поражения и вовлеченного сосудистого бассейна, а тяжесть симптомов может варьировать от незначительной слабости до параплегии [1]. Развитию ишемии подвержен любой отдел СМ, что отчасти связано с основной причиной заболевания.

Одним из главных начальных симптомов является выраженная боль в спине, как правило, на уровне поражения, которая беспокоит около 70% пациентов [5].

Наиболее распространенный *синдром ПСА* (синдром Преображенского) проявляется двусторонним парезом или параличом, болевой и температурной анестезией ниже пораженного уровня, развитием нейрогенного мочевого пузыря. Синдром ЗСА характеризуется потерей проприоцептивной и вибрационной чувствительности ниже уровня поражения и общей анестезией на уровне ишемии. К менее распространенным клиническим синдромам относят *центральный синдром*, *синдром Броун-Секара* и *синдром полного поперечного поражения СМ* [2, 21].

Для венозных инфарктов СМ, например в результате СДАФ, характерны острое или чаще подострое развитие неврологического дефицита с неспецифической симптоматикой, предшествующей болью в спине и явлениями «миелогенной перемежающейся хромоты» [5, 12].

Диагностические подходы

Радиологическая диагностика. Как отмечалось ранее, общепризнанных стандартов диагностики сосудистой миелопатии не существует, что обуславливает индивидуальный подход в каждом случае спинальной ишемии. Хотя диагноз

зачастую устанавливается клинически, нейровизуализационное исследование СМ является обязательным, а магнитно-резонансная томография (МРТ) в режимах T1-, T2-взвешенного изображения (ВИ) с использованием программ с жироподавлением, таких как short T1 inversion recovery (STIR), служит «золотым стандартом» обследования [21]. При наличии противопоказаний к МРТ или недоступности метода выполняется компьютерная томография (КТ) или КТ-миелография с контрастным усилением, однако ее чувствительность значительно ниже.

ИСМ на сагиттальных T2-ВИ и STIR обычно представлена стержнеобразным гиперинтенсивным сигналом и охватывает более двух позвоночных сегментов. Из-за более высокой восприимчивости серого вещества к ишемии на осевых T2-ВИ может выявляться двусторонний гиперинтенсивный сигнал в области передних рогов, что приводит к типичной картине «змеиных глаз» или «глаз совы» [1, 21]. Характерным для мальформаций (СДАФ) является феномен «flow voids», обусловленный патологическим ходом сосудов [11, 12].

Диффузионно-взвешенные изображения при условии преодоления определенных технических трудностей могут стать важным методом оценки патологии СМ [21].

Селективная спинальная ангиография (ССА) остается «золотым стандартом» диагностики спинальных артериовенозных мальформаций, она дает информацию о точном месте свища, питающих артериях и венозном оттоке [5]. Тем не менее ССА — инвазивный метод, требующий катетеризации артерий СМ и зачастую проведения общей анестезии. Альтернативный метод спинальной МР-ангиографии является неинвазивным, относительно быстрым и более экономичным, а его потенциал в диагностике СДАФ сопоставим с таковым ССА [22].

Несмотря на преимущества МРТ в диагностике сосудистой миелопатии, в острейшем и остром периоде заболевания изменение интенсивности сигнала в веществе СМ может быть выявлено лишь в 45% случаев на T2-ВИ (1,5 T) [13]. При этом изменение МР-сигнала в ряде случаев трудно отличить от такового при других миелопатиях, поэтому в настоящее время МРТ проводится в первую очередь для исключения других компрессионных и некомпрессионных причин миелопатии [2].

Лабораторная диагностика. Необходим точный и чувствительный метод, способный выявлять ИСМ как в острой, так и в хронической фазе. Перспективными представляются гемотесты с определением специфических биомаркеров ишемии, однако пока они недостаточно изучены.

При этом значимое повышение уровня белка S100 β и нейрон-специфической енолазы (NSE) было отмечено в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у крыс в течение 6 ч после тяжелой травмы СМ по сравнению с легкой травмой [23]. Также высокие концентрации белка S100 β обнаружены у пациентов, перенесших эндоваскулярные вмешательства на грудной аорте, осложнившиеся инфарктом СМ, что позволяет считать данный белок маркером ИСМ [24]. Поскольку кальций-связывающий белок S100 β ассоциирован с поражением гематоэнцефалического барьера, вопрос о его специфичности в отношении ИСМ остается открытым.

Высокие уровни NSE, глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и тау-белка выявлялись в ЦСЖ после

эпизодов преходящей ИСМ в результате хирургических вмешательств по поводу аневризмы аорты, в то время как фосфорилированный нейрофиламент Н ассоциирован с операциями при грыжах МПД [24]. Однако данные маркеры были обнаружены и в биологических жидкостях пациентов, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму, внутримозговое и субарахноидальное кровоизлияние, и даже у лиц без поражения нервной системы [25].

Развитие концепции «нейрососудистой единицы» [26] позволяет оценить роль биомаркеров нейротоксичности — рецепторов глутамата и антител (АТ) к ним — в регуляции мозгового кровотока, а также в церебральной и спинальной ишемии. Синаптическая глутаматная передача в СМ осуществляется посредством NMDA-, AMPA-/каинатных рецепторов, при этом считается, что NMDA-рецепторы (NR2A, NR3B) рассредоточены по всему СМ, в то время как AMPA-рецепторы (GluR1—GluR4) преобладают в поясничном отделе [27], а каинатные рецепторы (GluR5a) — в шейном [28]. Сравнительные экспериментальные исследования показали, что нейроны СМ менее чувствительны к активации NMDA-рецепторов и более подвержены влиянию AMPA-/каинатных рецепторов [28]. Предполагается, что NMDA-рецепторы регулируют артериальное кровообращение, а AMPA-/каинатные — венозную гемодинамику [26]. Эти особенности спинальных глутаматных рецепторов позволяют рассматривать их в качестве перспективных биохимических маркеров с высоким уровнем чувствительности и специфичности.

Собственные наблюдения

Нами обследовано 73 пациента с признаками сосудистой миелопатии (средний возраст — 54,5 года, мужчин — 33, женщин — 40). В основном преобладали хронические формы миелопатии (50/68,5% пациентов), вызванные дисковым влиянием на СМ (36/49,3%). Реже наблюдались спинальные инсульты (23/31,5%), ассоциированные в 12 (16,4%) случаях с артериовенозной мальформацией и в 3 (4,1%) с тромбозом спинальных артерий. На момент исследования у 22 (30,1%) пациентов этиология заболевания оставалась невыясненной.

Поражение шейного отдела СМ диагностировано у 22 (30%) больных, грудного — у 18 (24%), пояснично-крестцового — у 14 (19%). В 10 (13,7%) случаях наблюдалось сочетанное поражение шейного и грудного отделов, в 9 (12,3%) — грудного и поясничного. При этом у большинства пациентов (59%) отмечалось тяжелое течение миелопатии с развитием признаков синдрома ПСА в виде умеренного тетрапареза, глубокого нижнего парапареза или параплегии.

У большинства обследованных очаг миелоишемии визуализировался при проведении МРТ спинного мозга. Иммуноферментный анализ сыворотки крови выявил у пациентов с сосудистой миелопатией значимое повышение концентрации АТ к NR2-субъединице NMDA-рецептора (в среднем — 2,50 нг/мл) по сравнению с показателями в группах сравнения и контроля ($p=0,0001$). У части пациентов с наиболее тяжелыми проводниковыми расстройствами

установлен повышенный титр АТ к AMPA-/каинатным рецепторам ($p>0,05$).

Принципы лечения

Отсутствие четких рекомендаций по ведению пациентов как с острой, так и с хронической ИСМ значительно осложняет и порой задерживает процесс лечения, что закономерно приводит к снижению реабилитационного потенциала. Положительный эффект некоторых биологически активных веществ и медикаментов, таких как простагландин, аденозин, нимодипин, ингибиторы NMDA-, опиатных рецепторов, показан в эксперименте, однако клинические их исследования не проводились [3]. В ретроспективных исследованиях не отмечено разницы в функциональном восстановлении при назначении антикоагулянтов либо больших доз глюкокортикоидов (пульс-терапия метилпреднизолоном), поэтому их использование в данном случае подвергается сомнению [14]. Показан потенциальный нейропротективный эффект умеренной гипотермии СМ и ее сочетания с различными медикаментозными агентами [29].

Описаны случаи успешного применения тромболитической терапии в остром периоде инфаркта СМ [30]. Эндovasкулярная эмболизация и облитерация артериовенозного шунта проводятся при выявлении СДАФ и сопровождаются улучшением неврологических функций [23]. Хирургическое лечение используется также при дискогенной миелопатии [13].

Заключение

Сосудистая миелопатия — тяжелое заболевание, вызываемое сосудистыми, компрессионными и ятрогенными причинами. Картина поражения зависит не только от гемодинамических особенностей и возможностей коллатерального кровообращения в спинном мозге, но и от локализации и объема ишемического очага. Данные современной литературы, посвященной ИСМ, свидетельствуют о том, что наибольшее значение в ее диагностике придается радиологическим методам, способным выявить сформировавшийся очаг ишемии, однако эти методы малочувствительны в остром и подостром периодах заболевания. Поэтому актуальными являются изучение и внедрение лабораторного экспресс-тестирования, основанного на выявлении биохимических маркеров нейротоксичности (рецепторы глутамата и АТ к ним), появляющихся в биологических жидкостях (кровь, ликвор) в первые часы заболевания. Проведенное нами исследование указывает на потенциально высокую специфичность сывороточных АТ к рецепторам глутамата, анализ которых в клинической практике позволит определять не только наличие самой миелопатии, но и ее характер (артериальный, венозный, смешанный) и объем поражения.

Новый комплексный подход к диагностике сосудистой миелопатии с использованием современных нейровизуализационных методов и лабораторного экспресс-тестирования будет способствовать выявлению ранних ишемических процессов в веществе спинного мозга, а также разработке новых принципов таргетной терапии миелоишемии.

1. Weidauer S, Nichtweil M, Hattingen E, Berkefeld J. Spinal cord ischemia: aetiology, clinical syndromes and imaging features. *Neuroradiology*. 2015 Mar;57(3):241-57. doi: <https://doi.org/10.1007/s00234-014-1464-6>
2. Gaillard F. Acute spinal cord ischaemia syndrome. <https://radiopaedia.org/articles/acute-spinal-cord-ischaemia-syndrome>
3. Novy J, Carruzzo A, Maeder P, Bogousslavsky J. Spinal Cord Ischemia: Clinical and Imaging Patterns, Pathogenesis, and Outcomes in 27 Patients. *Arch Neurol*. 2006 Aug;63(8):1113-20. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.63.8.1113>
4. Martirosyan NL, Feuerstein JS, Theodore N, et al. Blood supply and vascular reactivity of the spinal cord under normal and pathological conditions. *J Neurosurg Spine*. 2011 Sep;15(3):238-51. doi: <https://doi.org/10.3171/2011.4.spine.10543>
5. Скородец АА, Скородец АП, Скородец ТА, Тиссен ТП. Спинальная ангионеврология. Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2003. 608 с. [Skoromets AA, Skoromets AP, Skoromets TA, Tissen TP. *Spinal'naya angioneurologiya. Rukovodstvo dlya vrachei* [Spinal angioneurology. A guide for physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2003. 608 p.]
6. Hussain MS, Shuaib A, Siddiqi ZA. Spinal cord transient ischemic attacks: a possible role for abciximab. *Neurology*. 2005 Feb 22;64(4):761-2. doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000152051.18941.01>
7. Nedeltchev K, Lohrer TJ, Stepper F, et al. Long-term outcome of acute spinal cord ischemia syndrome. *Stroke*. 2004 Feb;35(2):560-5. Epub 2004 Jan 15. doi: <https://doi.org/10.1161/01.str.0000111598.78198.ec>
8. Hdiji O, Bouzidi N, Damak M, Mhiri C. Acute aortic dissection presenting as painless paraplegia: a case report. *J Med Case Rep*. 2016 Apr 5;10:99. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0881-z>
9. Wong JJ, Dufton J, Mior SA. Spontaneous conus medullaris infarction in a 79-year-old female with cardiovascular risk factors: a case report. *J Can Chiropr Assoc*. 2012 Mar;56(1):58-65
10. Amanieu C, Hermier M, Peyron N, et al. Spinal dural arteriovenous fistula. *Diagn Interv Imaging*. 2014 Sep;95(9):897-902. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.08.007>
11. Евзиков ГЮ, Бублиевский ДВ, Кондрашин СА и др. Спинальные дуральные артериовенозные фистулы: патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):4-9. [Evzikov GYu, Bublevskii DV, Kondrashin SA, et al. Spinal dural arteriovenous fistulas: Pathogenesis, clinical manifestation, diagnosis, treatment. *Neurologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(3):4-9 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-4-9>
12. Шулепова НВ, Скородец АА, Голиков КВ и др. Артериовенозные мальформации спинного мозга (классификация, клиническая картина, диагностика, принципы лечения). Санкт-Петербург; 2013. 22 с. [Shulepova NV, Skoromets AA, Golikov KV, et al. *Arteriovenoznye mal'formatsii spinnogo mozga (klassifikatsiya, klinicheskaya kartina, diagnostika, printsipy lecheniya)* [Arteriovenous malformations of the spinal cord (classification, clinical picture, diagnostics, principles of treatment)]. Saint-Petersburg; 2013. 22 p.]
13. Acker G, Schneider UC, Grodzanovic Z, et al. Cervical disc herniation as a trigger for temporary cervical cord ischemia. *J Spine Surg*. 2016 Jun;2(2):135-8. doi: <https://doi.org/10.21037/jss.2016.06.04>
14. Evaniew N, Belley-Cote EP, Fallah N, et al. Methylprednisolone for the Treatment of Patients with Acute Spinal Cord Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurotrauma*. 2016 Mar 1;33(5):468-81. doi: <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4192>
15. Grassner L, Maier D. Impact of surgery on the outcome after spinal cord injury – current concepts and an outlook into the future. *Neural Regen Res*. 2016 Dec;11(12):1928-9. doi: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.197132>
16. Duprez TP, Danvoye L, Hernalsteen D, et al. Fibrocartilaginous embolization to the spinal cord: serial MR imaging monitoring and pathologic study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Mar;26(3):496-501
17. Nelson JA, Ho CY, Golomb MR. Spinal Cord Stroke Presenting With Acute Monoplegia in a 17-Year-Old Tennis Player. *Pediatr Neurol*. 2016 Mar;56:76-79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.11.007>
18. Panov AV. Mitochondrial Dysfunction and Markers of Spinal Cord Injury. In: Dambinova SA, Hayes RL, Wang KK, editors. *Biomarkers for Traumatic Brain Injury*. The Royal Society of Chemistry: Cambridge; 2012. P. 107-9.
19. Barbon A, Fumagalli F, Caracciolo L, et al. Acute spinal cord injury persistently reduces R/G RNA editing of AMPA receptors. *J Neurochem*. 2010 Jul;114(2):397-407. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06767.x>
20. Kanellopoulos GK, Xu XM, Hsu CY, et al. White Matter Injury in Spinal Cord Ischemia: Protection by AMPA/Kainate Glutamate Receptor Antagonism. *Stroke*. 2000 Aug;31(8):1945-52. doi: <https://doi.org/10.1161/01.str.31.8.1945>
21. Vargas MI, Gariani J, Sztajzel R, et al. Spinal Cord Ischemia: Practical Imaging Tips, Pearls, and Pitfalls. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 May;36(5):825-30. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4118>
22. Amarouche M, Hart JL, Siddiqui A, et al. Time-resolved contrast-enhanced MR angiography of spinal vascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Feb;36(2):417-22. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4164>
23. Brunnekreef GB, Heijmen RH, Gerritsen WB, et al. Measurements of cerebrospinal fluid concentrations of S100beta protein during and after thoracic endovascular stent grafting. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007 Aug;34(2):169-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2007.01.013>
24. Hulme CH, Brown SJ, Fuller HR, et al. The developing landscape of diagnostic and prognostic biomarkers for spinal cord injury in cerebrospinal fluid and blood. *Spinal Cord*. 2017 Feb;55(2):114-25. doi: <https://doi.org/10.1038/sc.2016.174>
25. Albadawi H, Chen JW, Oklu R, et al. Spinal Cord Inflammation: Molecular Imaging after Thoracic Aortic Ischemia Reperfusion Injury. *Radiology*. 2017 Jan;282(1):202-11. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2016152222>
26. Дамбинова СА, Скородец АА, Скородец АП, редакторы. Биомаркеры церебральной ишемии (разработка, исследование и практика). Санкт-Петербург: ИПК КОСТА; 2013. [Dambinova SA, Skoromets AA, Skoromets AP, editors. *Biomarkery tserebral'noi ishemii (razrabotka, issledovanie i praktika)* [Biomarkers of cerebral ischemia (design, research and practice)]. Saint-Petersburg: IPK KOSTA; 2013.]
27. Pelkey KA, McBain CJ. Ionotropic Glutamate Receptors in Synaptic Plasticity. In: Gereau RW, Swanson GT, editors. *The Glutamate Receptors*. Humana Press; 2008. P. 179-247
28. Rozas JL. Metabotropic Actions of Kainate Receptors in Dorsal Root Ganglion Cells. In: Rodriguez-Moreno A, Sihra TS, editors. *Kainate Receptors. Novel Signaling Insights*. Landes Bioscience and Springer Science+ Business Media; 2011. P. 69-81
29. Kuffler DP. Maximizing neuroprotection: where do we stand? *The Clin Risk Manag*. 2012;8:185-94. doi: <https://doi.org/10.2147/term.s16196>
30. Müller KI, Steffensen LH, Johnsen SH. Thrombolysis in anterior spinal artery syndrome. *BMJ Case Rep*. 2012 Sep 7;2012. pii: bcr-2012-006862. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-006862>

Поступила 13.12.2017

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}, Перепелова Е.М.¹, Перепелов В.А.¹, Борисова Е.В.³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медикостоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11; ²127423, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;

³111399, Москва, Федеративный проспект, 17

Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии

Метод спиновой маркировки артериальной крови (Arterial Spin Labeling, ASL) — перспективный неинвазивный метод оценки перфузии головного мозга, который позволяет выявить снижение церебрального кровотока (Cerebral Blood Flow, CBF).

Цель исследования — оценка перфузии головного мозга у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени в сравнении с контрольной группой здоровых лиц того же возраста.

Пациенты и методы. Обследовано 33 больных эссенциальной АГ и 40 здоровых лиц (контрольная группа) в возрасте 40–59 лет. Проведены суточное мониторирование артериального давления (АД) и магнитно-резонансная томография головного мозга в разных режимах (T1 MPRAGE, T2 TSE, T2 FLAIR, DTI, ASL).

Результаты. Гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга выявлены у 7,5% здоровых и 51,5% больных АГ ($p=0,0002$). У больных АГ CBF в кортикальной пластинке передних лобных отделов головного мозга оказался достоверно ниже, чем в норме: справа — $39,1 \pm 5,6$ и $45,8 \pm 3,2$ мл/100 г/мин соответственно, слева — $39,2 \pm 6,2$ и $45,2 \pm 3,6$ мл/100 г/мин соответственно. У больных АГ с наличием гиперинтенсивных изменений белого вещества головного мозга CBF был достоверно ниже, чем в норме: справа — $38,5 \pm 5,9$ мл/100 г/мин ($p=0,0001$), слева — $39,2 \pm 6,7$ мл/100 г/мин ($p=0,002$), а при отсутствии этих изменений этот показатель составил справа $39,5 \pm 5,1$ мл/100 г/мин ($p=0,0002$), слева — $38,9 \pm 4,3$ мл/100 г/мин ($p=0,00002$). Корреляционный анализ выявил достоверные обратные взаимосвязи CBF с уровнем АД и вариабельностью систолического АД.

Заключение. Снижение перфузии головного мозга имеет место у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1–2-й степени даже при отсутствии очагов гиперинтенсивности в белом веществе.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; головной мозг; поражение органов-мишеней; средний возраст; магнитно-резонансная томография; поражение белого вещества головного мозга; спиновая маркировка артериальной крови; церебральный кровоток.

Контакты: Татьяна Максимовна Остроумова; T.ostroumova3@gmail.com

Для ссылки: Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД и др. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):17–23.

Possibilities of contrast-free magnetic resonance perfusion imaging for the detection of early brain damage in essential hypertension

Ostroumova T.M.¹, Parfenov V.A.¹, Ostroumova O.D.^{1,2}, Perepelova E.M.¹, Perepelov V.A.¹, Borisova E.V.³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³E.O. Mukhin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Moscow 119021; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127423; ³17, Federativnyi Prospekt, Moscow 111399

Arterial spin labeling (ASL) is a promising non-invasive method to assess cerebral perfusion, which identifies a decrease in cerebral blood flow (CBF).

Objective: to assess cerebral perfusion in middle-aged untreated patients with uncomplicated grade 1–2 hypertension compared to same-age healthy controls.

Patients and methods. 33 patients with essential hypertension and 40 healthy individuals (a control group) at the age of 40–59 years were examined. 24-hour blood pressure (BP) monitoring and brain magnetic resonance imaging were performed in different modes (T1 MPRAGE, T2 TSE, T2 FLAIR, DTI, and ASL).

Results. White matter hyperintensive changes were found in 7.5% of the healthy individuals and in 51.5% of the hypertensive patients ($p = 0.0002$). In hypertensive patients, CBF in the cortical plate of anterior frontal regions was significantly ($p < 0.001$) lower than that in the controls: right CBF, 39.1 ± 5.6 and 45.8 ± 3.2 ml/100 g/min, respectively; left CBF, 39.2 ± 6.2 and 45.2 ± 3.6 ml/100 g/min, respectively. In hypertensive patients with white matter hyperintensive changes, CBF was significantly lower than that in the controls: right CBF, 38.5 ± 5.9 ml/100 g/min ($p = 0.0001$); left CBF, 39.2 ± 6.7 ml/100 g/min ($p = 0.002$), and in those without these changes, right CBF was 39.5 ± 5.1 ml/100 g/min ($p = 0.0002$); left CBF was 38.9 ± 4.3 ml/100 g/min ($p = 0.00002$). Correlation analysis revealed significant inverse correlations of CBF with BP and systolic BP variability.

Conclusion. Lower cerebral perfusion occurs in middle-aged untreated patients with uncomplicated grade 1–2 hypertension even in the absence of white matter hyperintensity foci.

Keywords: hypertension; brain; target organ damage; middle age; magnetic resonance imaging; white matter lesion; arterial spin labeling; cerebral blood flow.

Contact: Tatiana Maksimovna Ostroumova; T.ostroumova3@gmail.com

For reference: Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD, et al. Possibilities of contrast-free magnetic resonance perfusion imaging for the detection of early brain damage in essential hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(1):17–23.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-17-23>

Артериальная гипертензия (АГ) — один из основных факторов риска развития инсульта, деменции, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности [1–4]. На величину общего риска развития тех или иных фатальных и нефатальных цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ влияет не только уровень артериального давления (АД), но и ряд других факторов, к которым прежде всего относят поражение органов-мишеней (ПОМ) [1, 2], т. е. тех органов и систем органов, которые избирательно поражаются при АГ. Именно на них в первую очередь и в большей степени распространяется негативное влияние повышенного АД. Такими органами-мишенями при АГ являются головной мозг, сердце, почки, сосуды [1, 2]. Поражение головного мозга как органа-мишени АГ выявляют при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1, 2, 5]. Проявлениями поражения головного мозга вследствие АГ считают очаги повышенной интенсивности в белом веществе и/или «немые» инфаркты, большинство из которых имеют небольшие размеры и располагаются в глубинных отделах мозга (лакунарные инфаркты) [2]. Наличие гиперинтенсивных очагов в белом веществе и «немых» церебральных инфарктов повышает риск развития инсульта, когнитивных нарушений и деменции [1, 2, 6, 7].

В настоящее время не прекращаются поиски новых маркеров более раннего поражения головного мозга как органа-мишени АГ (у больных, не имеющих поражения белого вещества головного мозга) при использовании рутинных режимов МРТ. Особый интерес представляют результаты, полученные с помощью метода спиновой маркировки артериальной крови (Arterial Spin Labeling, ASL) [5]. ASL — развивающийся неинвазивный метод оценки перфузии при различных заболеваниях ЦНС [5]. Для такой оценки используют несколько показателей: объем мозгового кровотока (Cerebral Blood Volume, CBV), церебральный кровоток (Cerebral Blood Flow, CBF) и среднее время циркуляции (Mean Transit Time, MTT). Последовательность ASL позволяет оценить значение CBF.

Результаты применения метода ASL у больных с АГ описаны в единичных исследованиях [8–11]. При этом представленные в них пациенты с АГ были неоднородны по возрасту, наличию осложнений со стороны головного мозга (инсульт, транзиторные ишемические атаки), сопутствующим заболеваниям (сахарный диабет — СД, фибрилляция предсердий), которые могут влиять на изучаемые параметры, отсутствию или наличию антигипертензивной терапии и достижения целевого АД, подобранным контрольным группам (не сопоставимы с основной группой по возрасту, наличию сопутствующих заболеваний). В этих работах не изучена взаимосвязь CBF с уровнем АД по данным суточного мониторирования (СМАД), как известно, они сильнее

коррелируют с поражением головного мозга как органа-мишени АГ и риском развития инсульта [1, 2], а также с вариабельностью АД в течение суток.

Цель настоящего исследования — оценка перфузии головного мозга методом ASL у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1–2-й степени в сравнении с группой здоровых лиц (контроль), сопоставимых по возрасту.

Пациенты и методы. Протокол исследования был утвержден локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» (Первый МГМУ) протокол № 11–16 от 14.12.2016. Все исследования были проведены в соответствии с утвержденными руководящими принципами проведения клинических исследований Первого МГМУ. Информированное согласие было получено от каждого участника исследования.

В исследование, которое проводится на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ, были последовательно включены 33 больных АГ в возрасте 40–59 лет (на момент включения в исследование), соответствующие критериям включения/исключения и подписавшие информированное согласие (13 мужчин и 20 женщин, средний возраст — $50,2 \pm 6,2$ года) и 40 практически здоровых лиц (15 мужчин, 25 женщин, средний возраст — $49,1 \pm 4,4$ года) с нормальным уровнем АД (контрольная группа).

Критерии включения в группу пациентов с АГ: мужчины и женщины в возрасте от 40–59 лет; офисное систолическое АД (САД) — 140–179 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) — 90–109 мм рт. ст.; наличие поражения хотя бы одного органа-мишени (сердце, сосуды, почки); отсутствие медикаментозной антигипертензивной терапии или нерегулярный прием антигипертензивных препаратов минимум за 12 нед до включения в исследование; подписание информированного согласия.

Критерии включения в контрольную группу: практически здоровые мужчины и женщины 40–59 лет; отсутствие АГ; подписание информированного согласия.

Критерии исключения: ожирение III степени; возраст до 40 лет или 60 лет и старше; беременность, лактация; уровень офисного АД $>180/110$ мм рт. ст.; клинически значимое заболевание сердца (перенесенный инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада 2-й и 3-й степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия), печени, почек (скорость клубочковой фильтрации — СКФ — по CKD-EPI <30 мл/мин/1,73 м², гемодиализ, анурия), органов дыхания (в том числе бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких);

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с АГ и здоровых лиц (контроль)

Показатель	Здоровые (n=40)	Пациенты с АГ (n=33)
Мужчины, n (%)	15 (37,5)	13 (39,4)
Женщины, n (%)	25 (62,2)	20 (60,6)
Возраст, годы	49,1±4,4	50,2±6,2
АГ 1-й/2-й степени, n (%)	—	30 (90,9)/3 (9,1)
Длительность АГ, годы	—	2,3±3,8
Впервые выявленная АГ, n (%)	—	13 (39,4)
МоСА, баллы	29,2±1,0	28,1±1,7 ^a
Курят в настоящее время, n (%)	5 (12,5)	4 (12,1)
Бросили курить более года назад, n (%)	5 (12,5)	6 (18,2)
САД, мм рт. ст.	119,2±7,8	145,24±5,8 ^b
ДАД, мм рт. ст.	76,6±4,9	91,76±4,6 ^b
ЧСС, уд/мин	70,0±7,0	72,6±8,2
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,0	5,6±0,8
СКФ по EPI, мл/мин/1,73 м ²	79,6±11,1	78,3±12,7
СКФ по EPI 30–60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	0 (0)	2 (6,1)
Гипертрофия миокарда левого желудочка, n (%)	0 (0)	17 (51,5%)

Примечание. Данные представлены в виде M±SD (здесь и в табл. 2).

^a — различия достоверны (p=0,002) по сравнению с контрольной группой;

^b — различия достоверны (p<0,001) по сравнению с контрольной группой.

МоСа — монреальский когнитивный тест; ЧСС — частота сердечных сокращений.

клинически значимое иммунологическое заболевание; клинически значимое эндокринное заболевание (включая СД); вторичная АГ; подагра; психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; тяжелые формы нарушения периферического кровообращения (в том числе синдром Рейно); метаболический ацидоз; рефрактерная гипокалиемия; клинически значимые неврологические заболевания (в том числе инсульт и транзиторная ишемическая атака в анамнезе); хирургическая операция в течение предшествовавших исследованию 3 мес (за исключением стоматологических или косметических операций); применение каких-либо лекарственных средств (включая регулярный прием антигипертензивных препаратов), которые могут повлиять на результаты исследования, в течение 12 нед до включения в исследование, на момент включения и до окончания исследования.

Характеристика обследованных представлена в табл. 1.

Между группой здоровых и группой пациентов с эссенциальной АГ не выявлено достоверных различий по полу, возрасту, статусу курения (см. табл. 1). Офисные значения САД и ДАД были достоверно (p<0,001) выше в группе пациентов с АГ.

Всем обследованным ранее (не более чем за 4 нед до включения в исследование) выполнено триплексное УЗИ

внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Атеросклеротические бляшки выявлены у 15 пациентов с АГ, ни в одном случае не обнаружено гемодинамически значимого стеноза внечерепных отделов брахиоцефальных артерий.

Всем пациентам проводили клинический осмотр и оценку неврологического статуса, СМАД (монитор Би-Пи-Лаб Н ВР2005-01.04.00.2540, «Петр Телегин», Россия), согласно Европейским рекомендациям [12]. Всем обследованным выполняли МРТ головного мозга на сверхвысокопольном МР-томографе (MAGNETOM Skyra 3.0T, Siemens AG, Германия). Использованы трехмерная T1-анатомическая импульсная последовательность (ИП) MPRAGE с величиной изотропного вокселя 0,9 мм и первичным сбором данных в аксиальной проекции, поле обзора — 280 мм, матрица — 320×320, TR — 2300 мс, TE — 2,41 мс, количество повторов сканирования — 1, толщина среза — 0,9 мм; T2 TSE ИП в сагитальной и аксиальной проекциях, поле обзора — 240 мм, матрица — 384×384, TR — 10 000 мс, TE — 100 мс, количество повторов сканирования — 2, толщина среза — 2 мм и T2 FLAIR ИП в аксиальной проекции, поле обзора — 220 мм, матрица — 320×320, TR — 9000 мс, TE — 81 мс, количество повторов сканирования — 2, толщина среза — 4 мм; диффузионно-тензорная импульсная последовательность SE EPI в аксиальной проекции, поле обзора — 220 мм, матрица — 128×128, TR — 3700 мс, TE — 92 мс, значения фактора диффузии b — 0,1000 с/мм², 32 направления диффузионных градиентов, количество повторов сканирования — 1, толщина среза — 4 мм; метод спиновой маркировки артериальной крови (Pulsed Arterial Spin Labeling, PASL), поле обзора — 250 мм, матрица — 64×64, TR — 2500 мс, TE — 12,0 мс, количество повторов сканирования — 1, толщина среза — 8 мм; а также артериальная времяпролетная ангиография TOF 3D и венозная времяпролетная ангиография TOF 2D.

Статистическую обработку данных выполняли в программных пакетах Microsoft Excel 2010 и SPSS Statistics 20 на персональном компьютере под управлением ОС Windows 7. Нормальность распределения полученных параметров оценивали с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Достоверность различий количественных данных определяли на основании однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2) для категориальных переменных. Для ненормально распределенных показателей применяли непараметрический критерий U Манна—Уитни и критерий знаковых рангов Вилкоксона. Парную взаимосвязь двух и более непрерывных признаков устанавливали методом корреляционного анализа. Корреляционную связь между выборками данных оце-

нивали с уровнем значимости 95%. Количественные показатели приведены в виде средних величин (М) с соответствующими им среднеквадратическими отклонениями (SD). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты. При рутинных импульсных последовательностях МРТ (T2 FSE, T2 FLAIR, T1 MPRAGE) гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга выявлены у 3 (7,5%) здоровых лиц (у всех Fazekas 1) и у 17 (51,5%) больных АГ: Fazekas 1 — у 15 (45,5%) и Fazekas 2 — у 2 (6,1%); $p = 0,0002$.

По данным метода ASL у больных АГ CBF в кортикальной пластинке передних лобных отделов головного мозга был достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем у здоровых лиц, как справа ($39,1 \pm 5,6$ и $45,8 \pm 3,2$ мл/100 г/мин соответственно), так и слева ($39,2 \pm 6,2$ и $45,2 \pm 3,6$ мл/100 г/мин соответственно).

CBF был достоверно ниже, чем в норме, у больных АГ как с наличием гиперинтенсивных изменений белого вещества головного мозга (справа — $38,5 \pm 5,9$ мл/100 г/мин; $p = 0,0001$, слева — $39,2 \pm 6,7$ мл/100 г/мин; $p = 0,002$), так и с их отсутствием (справа — $39,5 \pm 5,1$ мл/100 г/мин; $p = 0,0002$, слева — $38,9 \pm 4,3$ мл/100 г/мин; $p = 0,00002$).

Результаты СМАД у обследованных приведены в табл. 2. У пациентов с АГ уровень и вариабельность АД в течение суток были достоверно выше по сравнению с таковыми в контрольной группе (см. табл. 2).

Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 3. Показатель CBF достоверно коррелировал с уровнями САД и ДАД по данным офисного измерения и СМАД, а также с вариабельностью САД по данным СМАД за все анализируемые промежутки времени (в целом за сутки, в период бодрствования, в период сна; см. табл. 3). Показатель CBF имел более сильную корреляцию с уровнем САД, чем с уровнем ДАД (по данным как офисного измерения, так и СМАД), а также с уровнем САД и ДАД в период бодрствования, чем в период сна и в целом за сутки, и с уровнем САД по сравнению с вариабельностью САД (см. табл. 3).

Не обнаружено достоверной корреляции показателя CBF с вариабельностью ДАД, длительностью заболевания, уровнем общего холестерина.

Обсуждение. Очаги повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга считают наиболее типичными проявлениями поражения головного мозга при АГ [2]. Они обнаруживаются почти у всех пожилых пациентов с АГ [2]. В то же время их распространенность у пациентов с АГ более молодого возраста на самых ранних этапах заболевания изучена лишь в исследовании С. Sierra и соавт. [13], которые обследовали 60 нелеченых больных с эссенциальной АГ в возрасте 50–60 лет (средний возраст — $54,4 \pm 3,8$ года) без ПОМ. При МРТ головного мозга, которую проводили на томографе 1,5 Т в режимах T1, T2, очаги повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга обнару-

Таблица 2. Результаты СМАД (в мм рт. ст.) у пациентов с АГ и здоровых лиц (контроль)

Показатель	Здоровые (n=40)	Пациенты с АГ (n=33)
Среднее САД сутки	113,4±8,3	144,5±16,3 ^a
Среднее ДАД сутки	74,6±6,2	90,1±11,1 ^a
Среднее САД бодрствование	117,05±8,9	149±17,2 ^a
Среднее ДАД бодрствование	77,4±6,6	93,9±11,6 ^a
Среднее САД сон	102,5±8,7	132,4±16,9 ^a
Среднее ДАД сон	66,07±6,06	80,2±12,2 ^a
Вариабельность (SD) САД сутки	14,6±3,5	18,5±4,1 ^a
Вариабельность (SD) ДАД сутки	11,3±2,2	13,8±3,7 ^a
Вариабельность (SD) САД бодрствование	13,5±3,6	17,03±4,1 ^a
Вариабельность (SD) ДАД бодрствование	10,45±2,6	13,2±2,8 ^a
Вариабельность (SD) САД сон	10,6±3,04	14,1±3,99 ^a
Вариабельность (SD) ДАД сон	8,5±2,4	10,1±3,3 ^b

Примечание. Различия достоверны по сравнению с контрольной группой: ^a — $p < 0,001$;

^b — $p = 0,02$.

жены у 38% пациентов. Контрольной группы здоровых лиц, сопоставимых по возрасту, в данном исследовании не было, поэтому остается неясным вопрос о частоте изменений белого вещества головного мозга у практически здоровых лиц той же возрастной группы по сравнению с пациентами с АГ. Мы также обследовали нелеченых пациентов с неосложненной АГ без СД аналогичного возраста (средний возраст — $50,2 \pm 6,2$ года) и обнаружили очаги повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга в 52% случаев, что достоверно превышало частоту их выявления у здоровых с нормальным АД (7,5%). Большая распространенность изменений белого вещества в нашем исследовании, несмотря на включение пациентов более молодого возраста (40–59 лет), возможно, обусловлена тем, что мы проводили МРТ на томографе 3,0 Т, тогда как С. Sierra и соавт. — на томографе 1,5 Т. Кроме того, половина больных (52%) в нашем исследовании имели ПОМ (сердца — гипертрофия миокарда левого желудочка и почек — снижение СКФ до $30–60$ мл/мин/1,73 м²), что свидетельствовало о большей длительности АГ.

Очаги повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга возникают в условиях хронической его гипоперфузии, при этом истощаются механизмы компенсации, становится недостаточным энергетическое обеспечение мозга, в результате чего и развиваются данные морфологические повреждения [14]. Имеются противоречивые сведения о снижении церебрального кровотока при АГ (в абсолютном большинстве исследований принимали участие пациенты пожилого возраста с множественными сопутствующими заболеваниями и осложнениями), которые получены при использовании транскраниальной доплерографии или радиоизотопных методов [14]. Требуется дальнейшего исследования состояние перфузии головного мозга на ранних этапах эссенциальной АГ, в том числе у пациентов

Таблица 3. Корреляции CBF (в мл/100 г/мин) в кортикальной пластинке передних лобных отделов с уровнем и вариабельностью АД (в мм рт. ст.)

Показатель	CBF	
	слева	справа
Офисное САД	$r=-,529$ $p<0,0001$	$r=-,537$ $p<0,0001$
Офисное ДАД	$r=-,468$ $p<0,0001$	$r=-,503$ $p<0,0001$
Среднее САД сутки	$r=-,399$ $p<0,0001$	$r=-,401$ $p<0,0001$
Среднее ДАД сутки	$r=-,303$ $p=0,009$	$r=-,326$ $p=0,005$
Среднее САД бодрствование	$r=-,411$ $p<0,0001$	$r=-,412$ $p<0,0001$
Среднее ДАД бодрствование	$r=-,308$ $p=0,008$	$r=-,335$ $p=0,004$
Среднее САД сон	$r=-,362$ $p=0,002$	$r=-,358$ $p=0,002$
Среднее ДАД сон	$r=-,286$ $p=0,014$	$r=-,286$ $p=0,014$
Вариабельность САД (SD) сутки	$r=-,324$ $p=0,005$	$r=-,299$ $p=0,010$
Вариабельность САД (SD) бодрствование	$r=-,284$ $p=0,015$	$r=-,270$ $p=0,021$
Вариабельность САД (SD) сон	$r=-,290$ $p=0,013$	$r=-,229$ $p=0,052$

Примечание. Представлены коэффициенты корреляции Пирсона.

среднего возраста, особенно в отсутствие очагов повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга. Немаловажным остается вопрос и о методах исследования перфузии головного мозга, особенно неинвазивных. Именно поэтому в последние годы большое внимание привлечено к ASL как неинвазивному методу оценки перфузии головного мозга.

С помощью последовательности ASL у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной АГ нами выявлено достоверное снижение CBF в кортикальной пластинке передних лобных отделов головного мозга по сравнению с сопоставимыми по возрасту здоровыми лицами с нормальным АД. При этом достоверно более низкие значения CBF по сравнению с контролем в нашем исследовании обнаружены у больных АГ как с наличием, так и с отсутствием очагов повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга (по данным рутинных режимов МРТ). Сходные результаты получены в недавно опубликованной работе T. Wang и соавт. [8], которые также с помощью метода ASL изучали гемодинамические изменения в нормально выглядящем белом веществе у пациентов среднего возраста с АГ. В исследование был включен 41 пациент с АГ (средний возраст — $47,9 \pm 8,3$ года, среднее АД — $155 \pm 21 / 98 \pm 11$ мм рт. ст.), 80,5% из которых получали антигипертензивную терапию, и 32 здоровых добровольца (средний возраст — $46,6 \pm 8,4$ года).

Больные с АГ были разделены на две подгруппы в зависимости от степени АГ (1-я или 2-я). МРТ головного мозга была проведена на 3Т-томографе в режимах T1, T2, FLAIR, DWI, pCASL. По сравнению со здоровыми лицами у пациентов с АГ 1-й степени отмечены достоверные более низкие значения церебрального кровотока в семиовальном центре, белом веществе возле передних и задних рогов боковых желудочков, в валике мозолистого тела. Пациенты со 2-й степенью АГ имели достоверно более низкие показатели церебрального кровотока по сравнению с контролем во всех исследованных регионах. В отличие от нашей работы в исследовании T. Wang и соавт. [8] большинство пациентов получали антигипертензивную терапию, что повлияло на полученные результаты. Авторы не оценивали CBF у больных с АГ с наличием очагов повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга, поскольку это являлось критерием исключения из исследования.

Представляют также интерес результаты CARDIA brain MRI study [9], в котором 680 обследованным (средний возраст — $50,3 \pm 3,5$ года) была проведена МРТ головного мозга на томографе с мощностью магнитного поля 3 Т в режимах T1, T2, MPRAGE, FLAIR, DTI, pCASL. Среди участвовавших в этом подисследовании больных 32,2% имели АГ. На момент включения в CARDIA Brain MRI study в общей группе пациентов среднее АД находилось в пределах нормальных значений ($118/15/74/11$ мм рт. ст.), у 10,2% больных имелся СД. Авторы обнаружили, что у больных среднего возраста с АГ по сравнению с контрольной группой наблюдается достоверное снижение общей церебральной перфузии, однако оценка церебрального кровотока у больных АГ в зависимости от наличия очагов повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга при рутинной МРТ в CARDIA Brain MRI study не проводилась.

Возможная связь между наличием очагового поражения белого вещества головного мозга и церебральной перфузией при АГ изучена методом ASL в двух исследованиях [10, 11]. J.W. van Dalen и соавт. (подисследование preDIVA-M, preDIVA-MR imaging [10]) обследовали больных пожилого возраста с наличием сочетанной цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии. МРТ головного мозга выполнена в режимах T1, T2, FLAIR, PCASL на томографе Intera scanner 3Т. В это исследование был включен 181 пациент (средний возраст — 77 ± 2 года) с уровнем САД > 140 мм рт. ст. (среднее АД — $148/81$ мм рт. ст.), 60% этих пациентов получали антигипертензивную терапию, целевых значений АД достигли 26%. АГ 1-й степени выявлена у 41% пациентов, 2-й степени — у 21%, 3-й степени — у 11%. По данным анамнеза, 11% пациентов перенесли инсульт/транзиторные

ишемические атаки, у 11% был СД, у 23% — сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий). Обнаружено, что средние значения CBF в нормально выглядящем белом веществе были выше, чем в зонах очагового поражения белого вещества ($22,5 \pm 7,7$ и $10,6 \pm 6,3$ мл/100 г/мин; $p < 0,001$). Однако контрольная группа в данном исследовании отсутствовала, поэтому невозможно оценить, насколько полученные значения отличаются от таковых у здоровых пожилых лиц без АГ.

A.J. Bastos-Leite и соавт. [11] изучали показатели перфузии при различной степени выраженности поражения белого вещества. В работу был включен 21 пациент (средний возраст — 76 ± 5 лет), принимавший участие в проспективном лонгитудинальном исследовании LADIS (Leukoaraiosis And Disability Study), при этом 16 пациентов получали антигипертензивную терапию, 2 страдали болезнью Альцгеймера, 1 — сосудистой деменцией. Всем пациентам проведена МРТ головного мозга в режимах FLAIR и PASL на томографе Sonata Siemens 1,5 T. CBF оценивали в корковой и подкорковой областях, также рассчитывали показатель общей церебральной перфузии. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от степени выраженности очагового поражения белого вещества головного мозга: 1-я группа — Fazekas 1 и 2 ($n=14$), 2-я группа — Fazekas 3 ($n=7$). Во 2-й группе имелись достоверно более низкие значения общей перфузии и CBF в подкорковой и корковой областях, чем в 1-й группе.

Болезнь мелких сосудов головного мозга вследствие АГ — основная причина патологии белого вещества головного мозга [15]. Обнаруженное снижение перфузии при АГ может указывать на потенциальный механизм патогенеза очаговых изменений и лейкоареоза, связанный с гемодинамикой. Как известно, церебральный кровоток находится в прямой зависимости от величины перфузионного давления и обратно пропорционален сопротивлению мозговых сосудов [16]. При хроническом повышении АД в мозговых артериях диаметром < 1 мм, а также в артериолах в результате гипертрофии средней оболочки (медии) и утолщения интимы сужается просвет сосудов. В дальнейшем в сосудистой стенке происходят дегенерация гладкомышечных клеток и отложение гиалина и фибрина. Именно этими адаптивными и дегенеративными структурными изменениями в стенке резистивных артерий объясняется главная особенность мозгового кровообращения у больных АГ — повышенное мозговое сосудистое сопротивление, которое обуславливает снижение CBF. По мере прогрессирования сужения просвета артерий происходит и снижение перфузии капилляров, что впоследствии может привести к ишемии и формированию лакунарных инфарктов [17]. Кроме того, у пациентов с артериолосклерозом периодическое резкое снижение АД может вызвать

значительное уменьшение кровотока в белом веществе, что связано с неспособностью склерозированных сосудов расширяться [18]. Показано, что в белом веществе наиболее чувствительны к ишемии олигодендроциты, массовая гибель которых является предпосылкой для развития обширной демиелинизации [19, 20]. В случае перивентрикулярной локализации поражения белого вещества чаще обнаруживаются лакунарные инфаркты, спонгиоз, «незавершенные» инфаркты, обширные области демиелинизации и утраты аксонов. Множественные рассеянные мелкие зоны изменения интенсивности сигнала от глубинных отделов белого вещества («пунктирный» субкортикальный лейкоареоз) обычно обусловлены лакунарными инфарктами, мелкими очажками глиоза, ангиоэктазиями, расширением периваскулярных пространств.

Как показали результаты нашего исследования, у нелеченных больных среднего возраста с неосложненной АГ CBF достоверно коррелировал с уровнями АД (особенно САД) по данным офисного измерения, СМАД (главным образом в период бодрствования), а также с вариабельностью САД (в целом за сутки, в период бодрствования, в период сна по данным СМАД). Взаимосвязь снижения CBF, выявленного методом ASL, с вариабельностью АД в течение суток практически не изучена, а с уровнем АД оценивалась лишь в единичных исследованиях [8–10] и только с офисными измерениями АД. Так, в ранее описанном исследовании CARDIA повышение ДАД (но не САД) ассоциировалось со снижением CBF в сером веществе головного мозга ($p=0,01$). T. Wang и соавт. [8] при сравнении пациентов с АГ 1-й и 2-й степени обнаружили достоверные различия CBF в области колена мозолистого тела. A.J.W. van Dalen и соавт. [10] вообще не выявили взаимосвязи уровня как САД, так и ДАД с CBF.

Заключение. Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о снижении перфузии головного мозга уже на самых ранних стадиях эссенциальной АГ (небольшая длительность заболевания, 1–2-я степень АГ, отсутствие осложнений) даже у пациентов среднего возраста, что отличает их от здоровых лиц того же возраста. Учитывая, что снижение CBF имеется даже у пациентов с отсутствием очагов гиперинтенсивности в белом веществе головного мозга, метод ASL, использованный в дополнение к рутинным режимам МРТ, можно рассматривать в качестве информативного метода ранней диагностики поражения головного мозга как органа-мишени АГ. Принимая во внимание имеющиеся данные о разнонаправленном влиянии антигипертензивных препаратов на перфузию мозга [2], можно полагать, что использование данной импульсной последовательности МРТ позволит оценивать эффективность антигипертензивной терапии в отношении предотвращения развития и/или прогрессирования поражения белого вещества головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ, Бойцов СА и др. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2010;(3):5–26. [Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, et al. Diagnosis and treatment of hypertension. *Sistemnye gipertenzii*.

2010;(3):5–26. (In Russ.)].
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH)

and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281–357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
3. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic

- stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):112-23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3. Epub 2010 Jun 17.
4. Perrotta M, Lembo G, Carnevale D. Hypertension and dementia: epidemiological and experimental evidence revealing a detrimental relationship. *Int J Mol Sci*. 2016 Mar 8;17(3):347. doi: 10.3390/ijms17030347.
5. Пронин ИН, Фадеева ЛМ, Подопригра АЕ и др. Спinoвое маркирование артериальной крови (ASL) — метод визуализации и оценки мозгового кровотока. Лучевая диагностика и терапия. 2012;3(3):64-78. [Pronin IN, Fadeeva LM, Podoprigora AE, et al. Arterial spin labeling (ASL) — a method of visualization and evaluation of cerebral blood flow. *Lučevaya diagnostika i terapiya*. 2012; 3(3):64-78. (In Russ.)].
6. Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B, et al. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke*. 2009 Jul;40(7):2327-31. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.548222. Epub 2009 May 14.
7. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1229-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.532853. Epub 2009 Feb 26.
8. Wang T, Li Y, Guo X, et al. Reduced perfusion in normal-appearing white matter in mild to moderate hypertension as revealed by 3D pseudocontinuous arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging*. 2016 Mar;43(3):635-43. doi: 10.1002/jmri.25023. Epub 2015 Aug 10.
9. Launer LJ, Lewis CE, Schreiner PJ, et al. Vascular factors and multiple measures of early brain health: CARDIA brain MRI study. *PLoS One*. 2015 Mar 26;10(3):e0122138. doi: 10.1371/journal.pone.0122138. eCollection 2015.
10. Van Dalen JW, Mutsaerts HJ, Nederveen AJ, et al. White Matter Hyperintensity Volume and Cerebral Perfusion in Older Individuals with Hypertension Using Arterial Spin-Labeling. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Jun 9. [Epub ahead of print].
11. Bastos-Leite AJ, Kuijter JP, Rombouts SA, et al. Cerebral Blood Flow by Using Pulsed Arterial Spin-Labeling in Elderly Subjects with White Matter Hyperintensities. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Aug;29(7):1296-301. doi: 10.3174/ajnr.A1091. Epub 2008 May 1.
12. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al, on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2013 Sep;31(9):1731-68. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964.
13. Sierra C, de la Sierra A, Salameo M, et al. Silent Cerebral White Matter Lesions and Cognitive Function in Middle-Aged Essential Hypertensive Patients. *Am J Hypertens*. 2004 Jun;17(6):529-34.
14. Sierra C, Coca A. White Matter Lesions and Cognitive Impairment as Silent Cerebral Disease in Hypertension. *ScientificWorldJournal*. 2006 Apr 21;6:494-501.
15. Pantoni L. Cerebral small vessel disease. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
16. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 11th ed. Elsevier; 2006. 761 p.
17. Ostrow PT, Miller LL. Pathology of small artery disease. *Adv Neurol*. 1993;62:93-123.
18. Pantoni L, Garcia JH. Cognitive impairment and cellular/vascular changes in the cerebral white matter. *Ann N Y Acad Sci*. 1997 Sep 26;826:92-102.
19. Левин ОС. Патология белого вещества при дисциркуляторной энцефалопатии: диагностические и терапевтические аспекты. Трудный пациент 2011;9(12):16-23. [Levin OS. Pathology of white matter with dis-circulatory encephalopathy: diagnostic and therapeutic aspects. *Trudnyi patsient* 2011;9(12): 16-23. (In Russ.)].
20. Дамулин ИВ, Парфенов ВА, Скородец АА, Яхно НН. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Яхно НН, Штульман ДР, редакторы. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Москва; 2003. С. 231—302. [Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA, Yakhno NN. Circulatory disorders in the brain and spinal cord. In: Yakhno NN, Shtul'man DR, editors. *Bolezni nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlya vrachei* [Diseases of the nervous system. A guide for physicians]. Moscow; 2003. P. 231—302.]

Поступила 15.12.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Кулеш А.А.^{1,2}, Кайлева Н.А.², Горст Н.Х.¹, Шестаков В.В.¹¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»Минздрава России, Пермь, Россия; ²ГБУЗ Пермского края «Городская клиническая больница № 4», Пермь, Россия¹614990, Пермь, ул. Петровпавловская, 26; ²614107, Пермь, ул. Ким, 2

Связь между интегральной оценкой магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов, клиническим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта

Церебральная болезнь мелких сосудов (ЦБМС) является наиболее часто встречающимся патологическим процессом в неврологии и вносит вклад в процесс старения, развития деменции и инсульта. При этом роль ЦБМС как фактора, влияющего на течение острого периода ишемического инсульта (ИИ), изучена мало. Общепринятой магнитно-резонансной (МР) шкалы для интегральной оценки маркеров ЦБМС не существует.

Цель исследования — интегральная оценка МР-проявлений ЦБМС в остром периоде ИИ и анализ взаимосвязи как отдельных маркеров, так и итогового показателя с клиническим и функциональным статусом пациентов.

Пациенты и методы. Обследовано 100 пациентов в остром периоде ИИ. Всем больным выполняли стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, а также магнитно-резонансную томографию головного мозга с оценкой числа лакун, видимых периваскулярных пространств (ПВП) и лейкоареоза. У 57 пациентов дополнительно оценивали число церебральных микрокровоизлияний (ЦМК). Путем градации и суммирования четырех МР-маркеров ЦБМС рассчитан результат интегральной шкалы.

Результаты. Для пациентов в остром периоде ИИ характерна высокая представленность отдельных маркеров ЦБМС. Показатели МР-маркеров ЦБМС коррелируют с возрастом, уровнем образования и параметрами сердечно-сосудистого статуса пациентов. Разработана интегральная шкала оценки выраженности ЦБМС. Суммарные проявления ЦБМС, оцененные с помощью этой шкалы, связаны с выраженностью стенотического процесса в брахиоцефальных артериях, уровнем артериального давления при поступлении, фракцией выброса сердца, гипергликемией, индексом атерогенности липидов крови. Высокий балл по шкале ЦБМС соотносится также с низкой мобильностью пациентов и более грубым ограничением жизнедеятельности при выписке из стационара. Высокая степень выраженности ЦБМС ассоциирована с меньшим регрессом неврологического дефицита за время стационарного лечения. Подгрупповой анализ показал наибольшее негативное влияние ЦБМС на тяжесть инсульта у пациентов женского пола, молодого и среднего возраста, больных сахарным диабетом, а также у пациентов с некардиоэмболическим инсультом, малым размером очага и утолщением комплекса интима-медиа.

Заключение. Суммарные проявления ЦБМС, рассчитанные по оригинальной шкале на основе анализа выраженности лакун, ПВП, лейкоареоза и ЦМК, связаны с параметрами преморбидного сердечно-сосудистого статуса пациента и являются значимыми индикаторами неврологического, когнитивного и функционального исхода острого периода ИИ.

Ключевые слова: инсульт; церебральная болезнь мелких сосудов; микрокровоизлияния; исход.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Кайлева НА, Горст НХ, Шестаков ВВ. Связь между интегральной оценкой магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов, клиническим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):24–31.

A relationship between the integrated assessment of magnetic resonance imaging markers for cerebral small vessel disease and the clinical and functional status in the acute period of ischemic stroke

Kulesh A.A.^{1,2}, Kaileva N.A.², Gorst N.Kh.¹, Shestakov V.V.¹

¹Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia;

²City Clinical Hospital Four, Perm, Russia

¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990; ²2, Kim St., Perm 614107

Cerebral small vessel disease (CSVD) is the most common neurological pathological process and contributes to the process of aging and to the development of dementia and stroke. At the same time, the role of CSVD as a factor influencing the course of acute ischemic stroke (IS) has been little studied. There is no generally accepted magnetic resonance imaging (MRI) scale for the integrated assessment of CSVD markers.

Objective: to carry out an integrated assessment of the MRI manifestations of CSVD in acute ischemic stroke and to analyze a correlation of both individual markers and the final indicator with the clinical and functional status of patients.

Patients and methods. 100 patients with acute IS were examined. All patients underwent standard clinical, laboratory and instrumental examinations, as well as brain MRI estimating the number of lacunae, visible perivascular spaces (PVSs) and leukoaraiosis. The number of cerebral microbleeds (CMBs) was additionally calculated in 57 patients. Integral scale scores were calculated by gradation and summation of four MRI markers of CSVD.

Results. The patients with acute IS showed the high representativeness of individual markers for CSVD. The values of MRI markers for CSVD correlated with age, education level, and cardiovascular parameters in patients. An integrated CSVD severity assessment scale was developed. The overall manifestations of CSVD, which were assessed using this scale, were associated with the severity of a stenotic process in the brachycephalic arteries, with BP levels at admission, ejection fraction, hyperglycemia, and atherogenic index of blood lipids. The high CSVD score was also correlated with low mobility and more severe disability in patients being discharged from hospital. The high severity of CSVD was associated with lower neurological deficit regression during inpatient treatment. Subgroup analysis showed the greatest negative impact of CSVD on the severity of stroke in female patients, young and middle-aged ones, diabetics, as well as in patients with noncardioembolic stroke, a small-sized focus, and intima-media thickening.

Conclusion. The overall manifestations of CSVD calculated using the original scale based on the analysis of the degree of lacunae, PVSs, leukoaraiosis, and CMBs are associated with premorbid cardiovascular parameters in a patient and are important indicators for the neurological, cognitive, and functional outcomes of acute IS.

Keywords: stroke; cerebral small vessel disease; cerebral microbleeds; outcome.

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

For reference: Kulesh AA, Kaileva NA, Gorst NK, Shestakov VV. A relationship between the integrated assessment of magnetic resonance imaging markers for cerebral small vessel disease and the clinical and functional status in the acute period of ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(1):24–31.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-24-31>

Термин «церебральная болезнь мелких сосудов» (ЦБМС) характеризует различные патологические состояния и механизмы, которые приводят к поражению мелких сосудов (артерии, артериолы, капилляры и венулы) белого и серого вещества головного мозга, и используется для описания клинических, нейропсихологических и нейровизуализационных синдромов. ЦБМС является наиболее часто встречающимся патологическим процессом в неврологии и принимает участие в процессе старения, развитии инсульта и деменции [1]. Основные проявления ЦБМС по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) — острые лакунарные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (лейкоареоз), расширение периваскулярных пространств (ПВП), микроинфаркты и церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) [2].

С точки зрения патогенеза наиболее частым вариантом является ЦБМС 1-го типа (гипертензионная), по L. Pantoni [1], которая имеет возраст-ассоциированный характер и развивается под влиянием атеросклероза, гипертензии, сахарного диабета (СД), а также других сердечно-сосудистых факторов риска. Клиническое значение ЦБМС заключается в том, что она служит основной причиной сосудистых когнитивных нарушений, связана с постуральными, тазовыми расстройствами и депрессией, а также приводит к возраст-ассоциированной потере независимости [1, 3]. ЦБМС является непосредственной причиной каждого 5-го инсульта, в 2 раза повышает риск развития церебральной катастрофы, служит одной из причин геморрагических осложнений антитромботической терапии и системного тромбоза [2]. В литературе мы не обнаружили унифицированной и валидизированной шкалы нейровизуализационной оценки проявлений ЦБМС, хотя существует ряд подходов к ее созданию [4]. Роль ЦБМС как фактора, влияющего на течение острого периода ишемического инсульта (ИИ), изучена мало.

Цель исследования — интегральная оценка МР¹-проявлений ЦБМС в остром периоде ИИ и анализ взаимосвязи как отдельных маркеров, так и итогового показателя с клиническим и функциональным статусом пациентов.

Пациенты и методы. Обследовано 100 пациентов с ИИ и 10 лиц без инсульта и когнитивных нарушений, сопоставимых по основным характеристикам (контрольная группа). Возраст пациентов с ИИ варьировал от 32 лет до 91 года (в среднем — 66,6±11,0 лет), среди них было 57 мужчин и 43 женщины.

Критериями включения в исследование служили: острый период верифицированного при помощи DWI-режима МРТ ИИ, возможность проведения стандартной МРТ головного мозга и наличие качественных изображений.

Критерии исключения: в исследование не включали данные умерших пациентов.

Всем больным выполняли клиническое, лабораторное и инструментальное обследование согласно действующим порядком и стандарту оказания медицинской помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения.

Тяжесть инсульта оценивали по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), функциональный статус при выписке — при помощи индекса мобильности Ривермид (ИМР) и модифицированной шкалы Рэнкина (МШР), когнитивный статус — с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС).

Всем пациентам на 5–10-е сутки выполняли МРТ на магнитном томографе GE Healthcare Brivo MR 355 (1,5 T). Алгоритм сканирования включал в себя импульсные последовательности T1, T2, FLAIR и диффузионно-взвешенные изображения. Лакуны сосудистого происхождения определялись как круглые или овальные подкорково расположенные зоны размером от 3 до 15 мм, по сигнальным характе-

¹МР — магнитно-резонансные.

ристикам идентичные ликвору. Лейкоареоз идентифицировался как зоны гиперинтенсивности белого вещества головного мозга на T2-взвешенных изображениях без образования полостей. Под ПВП понимали пространства, следующие типичному ходу сосудов через серое или белое вещество головного мозга, по сигнальным характеристикам идентичные ликвору, диаметром не более 3 мм. ЦМК идентифицировали как маленькие (2–3 мм, максимально до 10 мм) области выпадения сигнала с «эффектом цветения» в T2*-взвешенном режиме МРТ с применением последовательности T2 Star Weighted ANgiography (SWAN) [5].

Градации нейровизуализационных проявлений ЦБМС проводили следующим образом. За основу был взят принцип, использованный в работах J. Staals и соавт. [4]. Эти авторы предложили 4-балльную шкалу, в соответствии с которой присваивается по 1 баллу за наличие каждого из четырех маркеров: ≥ 1 лакуна; ≥ 1 ЦМК; лейкоареоз 2-й или 3-й степени; умеренные и выраженные ПВП в базальных ганглиях. Данный принцип положен в основу дальнейшего ранжирования отдельных МР-маркеров.

Количество лакун оценивали в абсолютных числах, а также по шкале оценки лакунарных инфарктов [6]: 1 балл — до 2 лакун; 2 балла — 3–5 лакун; 3 балла — > 5 лакун. Для количественной оценки степени выраженности лейкоареоза использована визуальная шкала Fazekas. Для градации количества ПВП использовали шкалу MacLulich [7], согласно которой: 0 баллов — отсутствие ПВП; 1 балл — < 10 ПВП; 2 балла — от 10 до 20 ПВП; 3 балла — от 21 до 40 ПВП; 4 балла — > 40 ПВП. Количество ЦМК оценивали у 57 пациентов в абсолютных числах.

На основании анализа нейровизуализационных данных 57 пациентов, у которых были оценены все четыре маркера ЦБМС (лакуны, ПВП, лейкоареоз и ЦМК), разработана интегральная шкала ЦБМС. Расчет по данной шкале проводили следующим образом. Выраженность ПВП считали равной 0 или 1 баллу при оценке по шкале MacLulich 0–1 или 2–4 балла соответственно. 1 балл добавляли дополнительно при наличии ПВП в области лучистого венца. Выраженность лейкоареоза принимали равной 0 или 1 баллу при оценке по шкале Fazekas 0–1 или 2–3 балла соответственно независимо от локализации лейкоареоза. Для учета количества лакун добавляли балл по шкале A. Hassan и соавт. [6]. Рейтинговый балл для оценки количества ЦМК определяли аналогичным образом: 0 баллов — отсутствие ЦМК; 1 балл — до 2 ЦМК; 2 балла — 3–5 ЦМК; 3 балла — > 5 ЦМК независимо от их локализации.

Таким образом, суммарная оценка выраженности ЦБМС по предложенной шкале составляла от 0 до 9 баллов. Условно степень выраженности ЦБМС интерпретировали как низкую при сумме баллов 0–3, как умеренную — при сумме баллов 4–5 и как высокую — при сумме баллов 6–9.

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

Результаты. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов ($n = 100$)

Характеристика	Значение
Преморбидный статус	
Наследственная отягощенность по инсульту	35 (35)
Курение	32 (32)
АГ	86 (86)
ИБС	27 (27)
Фибрилляция предсердий	29 (29)
СД	28 (28)
Ожирение	32 (32)
Прием до поступления:	
антигипертензивных препаратов	59 (59)
антиагрегантов	26 (26)
оральных антикоагулянтов	5 (5)
статинов	9 (9)
Характеристики инсульта и терапии	
Повторный инсульт	33 (33)
NIHSS при поступлении, баллы	5 (3–8)
САД при поступлении, мм рт. ст.	150 (140–170)
Внутривенный тромболизис	18 (18)
Атеротромботический инсульт	41 (41)
Кардиоэмболический инсульт	29 (29)
Лакунарный инсульт	13 (13)
Инсульт неизвестной этиологии	17 (17)
Показатели исхода острого периода инсульта	
МШР 0–1 балл	40 (40)
NIHSS, баллы	2 (1–5)
ИМР	13 (7–14)

Примечание. Там, где не указано иначе, показатели представлены как n (%). АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; САД — систолическое артериальное давление.

Как следует из табл. 1, повторный инсульт наблюдался почти у каждого 3-го пациента. Преобладала легкая выраженность неврологического дефицита (по NIHSS). В проанализированной когорте имела место достаточно высокая частота (18%) проведения внутривенной тромболитической терапии. У большинства пациентов (41%) инсульт развился по атеротромботическому механизму. При этом у значимой доли больных (29%) имелся кардиоэмболический инсульт. 40% больных завершили первый этап лечения и реабилитации с «отличным» функциональным исходом по МШР.

Характеристика МР-маркеров ЦБМС представлена в табл. 2.

Пациенты с ИИ отличались от обследованных контрольной группы большим количеством ПВП в области базальных ядер обоих полушарий головного мозга, превосхо-

Таблица 2. Характеристика МР-маркеров ЦБМС

Основная группа		Контрольная группа***		р
ПВП, баллы				
	ИП*	КП**		
Базальные ганглии	2 (1–2)	2 (1–2)	0 (0–1)	<0,001*-***
Лучистый венец	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	<0,001**-***
Лакуны, абс.				
	ИП	КП		
	1 (0–2)	0 (0–2)	0 (0–0)	0,006*-*** 0,022**-***
Лейкоареоз, баллы				
	ИП	КП		
Передние рога	2 (1–2)	2 (1–2)	0 (0–0,5)	<0,001*-*** <0,001**-***
Задние рога	2 (1–2)	1 (1–2,5)	0 (0–0)	<0,001*-*** <0,001**-***
ЦМК, абс.				
	ИП	КП		
	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–0,5)	Н/д

Примечание. Здесь и в табл. 4: ИП – ипсилатеральное полушарие; КП – контралатеральное очагу полушарие; Н/д – различия недостоверны.

дующим числом лакун, особенно на стороне настоящего инсульта, и выраженным передним и задним перивентрикулярным лейкоареозом. Различий в количестве ЦМК между пациентами в остром периоде инсульта и лицами группы контроля не выявлено. Также не обнаружено различий в представленности рассмотренных МР-маркеров ЦБМС между ипси- и контралатеральным очагу полушариями.

У 12 (12%) пациентов наблюдалось >5 лакун. Максимальное количество лакун составило 14, при этом у 39 (39%) пациентов лакун не обнаружено. Лейкоареоз отсутствовал вовсе лишь в 1 (1%) наблюдении, у 27 обследованных (27%) наблюдалась 1-я степень лейкоареоза по Fazekas, у 43 (43%) – 2-я степень и у 29 (29%) – 3-я степень. Распределение количества ЦМК в основной группе представлено на рис. 1.

Как показано на рис. 1, у большинства пациентов (56%) ЦМК не обнаружено, при этом у 11% обследованных зафиксировано >10 ЦМК.

Результат шкалы ЦБМС варьировал от 0 до 9 баллов (в среднем – 4 балла; табл. 3). У 21 (37%) пациента результат шкалы ЦБМС составил от 0 до 3 баллов (1-я степень), у 23 (40%) – от 4 до 6 баллов (2-я степень) и у 13 (23%) – от 7 до 9 баллов (3-я степень).

Результаты анализа корреляции МР-маркеров ЦБМС с лабораторно-инструментальными данными представлены в табл. 4. Как видно из данных табл. 4, возраст пациентов ассоциирован с большей выраженностью переднего перивентрикулярного лейкоарео-

за. Более высокий уровень образования пациентов связан с меньшим количеством ЦМК на стороне очага инфаркта. Повышенное артериальное давление (АД) при поступлении в стационар сопряжено с большей выраженностью заднего лейкоареоза на стороне очага и высоким результатом шкалы ЦБМС. Утолщение КИМ коррелировало с числом базальных ПВП и лейкоареозом на стороне очага. Выраженность стенотического процесса в сонных артериях прямо связана с результатом шкалы ЦБМС. Снижение фракции выброса сердца сопровождалось большим количеством как базальных, так и подкорковых ПВП, а также высоким баллом по шкале ЦБМС. Гипергликемия ассоциирована с увеличением количества ЦМК в обоих полушариях и высоким баллом шкалы ЦБМС. Высокий индекс атерогенности соотносится с увеличением числа ПВП и результата разработанной шка-

лы. Различий в представленности МР-маркеров ЦБМС в зависимости от пола, статуса курения, наличия мерцательной аритмии, СД и повышенной массы тела не выявлено.

При анализе взаимосвязей результата шкалы ЦБМС с клиническим и функциональным статусом обнаружено, что высокий балл данной шкалы ассоциирован с низким показателем по ИМР ($r=0,54$; $p=0,024$) и ограничением жизнедеятельности по МШР ($r=0,54$; $p=0,024$).

Были проанализированы корреляции между суммарными показателями МР-маркеров, итоговой шкалой ЦБМС и клинко-функциональ-

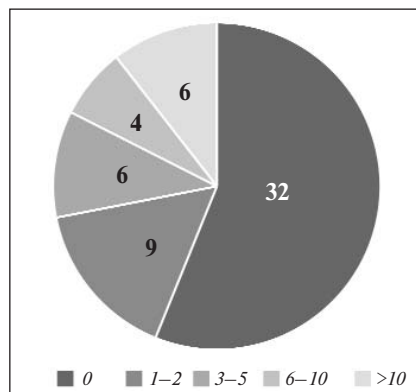


Рис. 1. Распределение количества ЦМК у пациентов с ИИ (n=57)

ными данными в отдельных подгруппах пациентов. Так, у женщин наблюдались взаимосвязи ИМР с выраженностью лейкоареоза ($r=-0,37$; $p=0,017$) и общим результатом шкалы ЦБМС ($r=-0,48$; $p=0,029$), а также КШОПС и количеством ЦМК ($r=-0,50$; $p=0,021$). У мужчин МР-маркеры ЦБМС не были ассоциированы с результатами клинических шкал. В группе пациентов до 65 лет включительно наблюдались ассоциации между результатом шкалы ЦБМС, NIHSS при выписке ($r=0,44$; $p=0,040$), КШОПС ($r=-0,48$; $p=0,044$) и МШР ($r=0,52$; $p=0,013$), тогда как в группе больных старше

Таблица 3. Составляющие интегральной шкалы ЦБМС (в баллах)

Основная группа (n=57)	Контрольная группа (n=10)	p
ПВП		
1 (1–1)	0 (0–1)	0,019
Лакуны		
1 (1–2)	0 (0–0)	0,002
Лейкоареоз		
1 (0–1)	0 (0–0)	<0,001
ЦМК		
1 (0–2)	0 (0–0,5)	0,19
Итоговая шкала		
4 (3–5)	0,5 (0–1)	<0,001

Таблица 4. Результаты анализа корреляции МР-маркеров ЦБМС с лабораторно-инструментальными данными

Показатель	ПВП		Лакуны		Лейкоареоз				ЦМК		Шкала ЦБМС	
	БГ ИП	КП	ЛВ ИП	КП	ИП	КП	ПР ИП	КП	ЗР ИП	КП	ИП	КП
Возраст	0	0	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0
Образование	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	0
АД при поступлении	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0
Размер очага	–	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
КИМ	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0
Каротидный стеноз максимальный	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
Фракция выброса	0	–	–	–	0	0	0	0	0	0	0	0
Глюкоза	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	+	+
Индекс атерогенности	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+

Примечание. БГ – базальные ганглии; ЛВ – лучистый венец; ПР – передние рога; ЗР – задние рога; КИМ – комплекс интима-медиа; 0 – зависимость статистически незначима; «+» – значимая положительная корреляционная зависимость; «–» – значимая отрицательная корреляционная зависимость.

65 лет результат шкалы ЦБМС был связан только с динамикой показателей NIHSS ($r=-0,36$; $p=0,044$), а также наблюдалась корреляция между динамикой неврологического дефицита и числом ЦМК ($r=-0,36$; $p=0,038$).

У пациентов без фибрилляции предсердий результат ЦБМС ассоциирован с ИМР ($r=-0,33$; $p=0,043$) и МШР ($r=0,32$; $p=0,047$). В подгруппе пациентов с фибрилляцией предсердий связи между МР-маркерами ЦБМС и клиническими данными не обнаружено. В подгруппе пациентов с СД наблюдались корреляции между результатом МРШ, числом ПВП ($r=0,38$; $p=0,048$) и баллом шкалы ЦБМС ($r=0,54$; $p=0,024$), тогда как в подгруппе пациентов без СД – только ассоциация между динамикой баллов по NIHSS и числом ЦМК ($r=-0,32$; $p=0,044$). Взаимосвязь МШР со шкалой ЦБМС сохранялась лишь у пациентов с размером острого ишемического очага до 20 мм включительно ($r=0,39$; $p=0,027$), тогда как у больных с более крупными очагами имели место ассоциации между ИМР и выраженностью лейкоареоза ($r=-0,30$; $p=0,034$), а также

динамикой показателей NIHSS и числом ЦМК ($r=-0,42$; $p=0,048$).

В группе пациентов с толщиной КИМ до 1 мм наблюдалась ассоциация между количеством ЦМК и параметрами КШОПС ($r=-0,48$; $p=0,039$), тогда как у больных с КИМ >1 мм число ЦМК было связано с динамикой показателей NIHSS ($r=-0,35$; $p=0,037$) и наблюдались ассоциации между шкалой ЦБМС, динамикой неврологического статуса ($r=-0,40$; $p=0,023$), мобильностью ($r=-0,39$; $p=0,029$) и уровнем зависимости от окружающих ($r=0,47$; $p=0,007$). Связь между результатом ЦБМС и МШР прослеживалась только у пациентов с содержанием липопротеинов низкой плотности <3 ммоль/л ($r=0,53$; $p=0,006$) и уровнем общего холестерина <5,2 ммоль/л ($r=0,49$; $p=0,028$). Также ассоциации между маркерами ЦБМС и клиническими данными терялись у пациентов с уровнем гликемии <5,6 ммоль/л. Примечательно, что у пациентов с содержанием глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л количество ЦМК четко ассоциировано с показателями КШОПС ($r=-0,57$; $p=0,001$).

Таблица 5. Клинический и функциональный статус пациентов в зависимости от результата итоговой шкалы

Показатель	Выраженность ЦБМС по результатам шкалы			p
	1-я степень*	2-я степень**	3-я степень***	
NIHSS _{пост.}	4 (2,5–8)	6 (4–8)	4 (3–6)	0,036**–***
NIHSS _{разн.}	2 (1,5–5)	2 (1–4)	1 (0–2)	0,042*–*** 0,016**–***
ИМП	14 (11–15)	12,5 (7–14)	11 (3–14)	0,046*–***
МШР	1 (0–3)	3 (1–3)	3 (2–4)	0,032*–*** 0,036*–***

Примечание. NIHSS_{пост.} — результат шкалы при поступлении в стационар; NIHSS_{разн.} — разность результатов шкалы при поступлении в стационар и выписке из стационара.

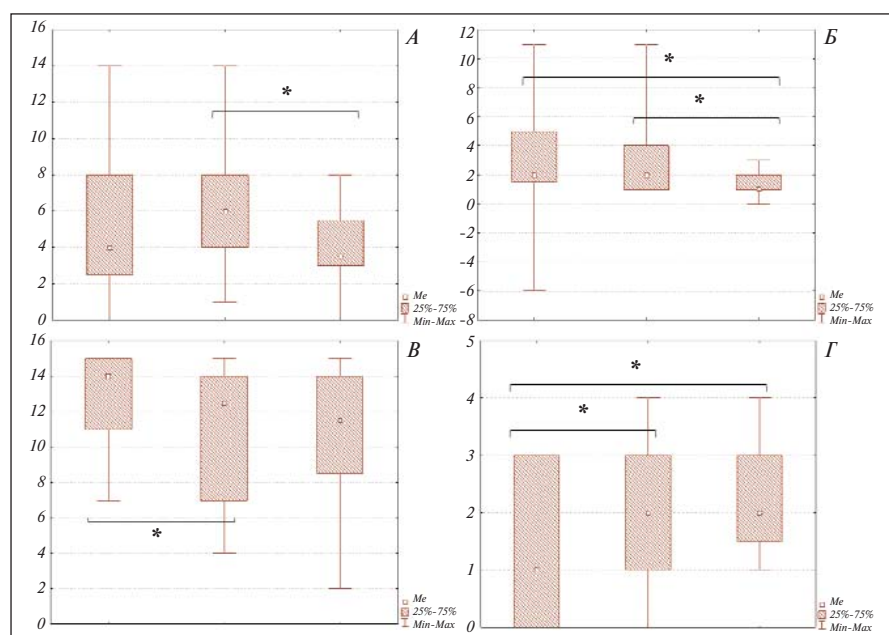


Рис. 2. Различия в результатах NIHSS при поступлении (А); между показателями NIHSS при поступлении и выписке (Б); ИМП (В) и значением МШР (Г) при выписке из стационара в зависимости от выраженности ЦБМС по разработанной шкале

Пациенты с 3-й степенью ЦБМС по разработанной шкале характеризовались меньшей выраженностью неврологического дефицита при поступлении в стационар по сравнению с пациентами со 2-й степенью ЦБМС, а также меньшим регрессом неврологического дефицита за время лечения в стационаре по сравнению с больными с 1-й и 2-й степенью ЦБМС. Пациенты с 1-й степенью ЦБМС отличались большей мобильностью по сравнению с больными со 2-й степенью заболевания и лучшим функциональным исходом по МШР, чем больные со 2-й и 3-й степенью, при завершении первого этапа лечения и реабилитации (табл. 5, рис. 2).

Обсуждение. В исследовании проанализирована связь между отдельными маркерами ЦБМС, результатом разработанной интегральной шкалы, лабораторными, инструментальными и клиническими данными в остром периоде ИИ.

У пациентов с ИИ наблюдается большая выраженность трех из четырех основных МР-маркеров ЦБМС (лакуны, ПВП и лейкоареоз) по сравнению с сопоставимой по

возрасту контрольной группы. Не зафиксировано различий лишь в количестве ЦМК. Важно отметить, что основным патогенетическим фактором развития ЦБМС является АГ и острым проявлением ишемического фенотипа заболевания служит лакунарный инфаркт [3]. Но в обследованной когорте доля пациентов с лакунарным инсультом составила лишь 13%, что указывает на универсальное значение ЦБМС в развитии ИИ. При этом не обнаружено различий в представленности рассмотренных МР-маркеров в зависимости от латерализации очага инфаркта мозга. Данные факты свидетельствуют о том, что ввиду интерференции патогенетических механизмов основных патогенетических типов ИИ, базирующейся на общности факторов риска, ЦБМС служит негативной церебральной предиспозицией для острого ишемического повреждения мозга как такового.

Наиболее распространенным МР-маркером ЦБМС служит лейкоареоз, выраженность которого достигает 2-й степени по шкале Fazekas у 43% пациентов. При этом сливные области гиперинтенсивности белого вещества головного мозга выявляются практически у трети больных. ЦМК обнаружены у 44% пациентов, что соответствует данным литературы, согласно которым маркер обнаруживается у 35–71% пациентов с ИИ [8]. Указанная частота выявления ЦМК значительно выше, чем в популяции, — 5% по данным обследованной когорты The Northern Manhattan Study (NOMAS) [9].

У каждого 10-го пациента в остром периоде ИИ обнаружено >10 ЦМК. Данный факт чрезвычайно важен ввиду того, что наличие ≥5 ЦМК в 2,7 раза повышает риск развития ИИ и в 14 раз увеличивает риск возникновения внутримозгового кровоизлияния [10]. Также следует отметить, что значительная доля пациентов в остром периоде ИИ получает двойную антиагрегантную терапию, хотя показания к данному режиму антитромботической терапии четко не установлены и являются результатом клинического решения

лечащего врача. Учет числа ЦМК может служить одним из факторов, способствующих патогенетически обоснованному выбору режима антиагрегантной терапии.

Несмотря на высокую актуальность проблемы, в литературе не существует унифицированной валидизированной шкалы нейровизуализационной оценки проявлений ЦБМС, ввиду этого нами предпринята попытка создания данного диагностического инструмента на основе принципа, предложенного J. Staals и соавт. [4]. Итоговая шкала представляет собой сумму четырех субшкал, оценивающих выраженность лакун, ПВП, лейкоареоза и ЦМК. Результат разработанной шкалы в группе пациентов с инсультом в 8 раз превосходил таковой в группе контроля. При этом у большинства пациентов отмечалась 2-я степень ЦБМС по указанной шкале.

Корреляционный анализ показал, что как результат итоговой шкалы ЦБМС, так и лежащие в ее основе МР-маркеры связаны с широким спектром факторов, характеризующих сердечно-сосудистый статус пациента. Наиболее значимыми факторами являлись: степень АГ при поступлении в стационар, выраженность каротидного стеноза, насосная функция сердца, гликемический статус и атерогенность липидного спектра. Таким образом, проявления ЦБМС у пациентов с ИИ ассоциированы с АГ, атеросклерозом, дислипидемией и гипергликемией, что в целом соответствует результатам, полученным J. Staals и соавт. [4]. В то же время часть выявленных взаимосвязей (с фракцией выброса и степенью стеноза) указывает на важную роль гипоперфузии в патогенезе ЦБМС, что соотносится с недавно предложенной I. Masafumi и Y. Yamamoto концепцией, согласно которой важным звеном в патогенезе ЦБМС является дисфункция гематоэнцефалического барьера, которая вызывается, в частности, гипоперфузией на фоне атеросклероза крупных церебральных артерий [11]. Тем не менее существует противоположная точка зрения, в соответствии с которой старение и лейкоареоз сопровождаются потерей вещества мозга, что приводит к уменьшению потребности в его перфузии [12].

Примечательно, что выявлена четкая связь между уровнем гликемии и количеством ЦМК, что указывает на роль гипергликемии в развитии геморрагического фенотипа ЦБМС. В литературе приводятся противоречивые данные о взаимосвязи СД 2-го типа с ЦМК [13]. Размер очага инфаркта практически не влияет на проявления ЦБМС, что позволяет рассматривать его лишь как индикатор результирующего механизма развития мозговой катастрофы.

В нашем исследовании не выявлено большей представленности ЦМК у пациентов с фибрилляцией предсердий, на которую указывают некоторые авторы [14], что может быть связано с малым размером обследованной подгруппы пациентов с мерцательной аритмией, а также с тем, что подавляющее большинство из них не принимали антикоагулянты до поступления в стационар.

Исследование показало, что чем более выражена ЦБМС по разработанной шкале, тем ниже мобильность пациентов и выше степень зависимости от окружающих по МШР. Схожих работ, в которых бы проводилась оценка взаимосвязи суммы четырех МР-маркеров ЦБМС с функциональным исходом острого периода ИИ нами не обнаружено. При сравнении клинических параметров пациентов с разной выраженностью ЦБМС установлено,

что пациенты с 1-й степенью ЦБМС отличались большей мобильностью по сравнению с больными со 2-й степенью заболевания и лучшим функциональным исходом по МШР в сравнении с больными со 2-й и 3-й степенью при завершении первого этапа лечения и реабилитации. В целом полученные данные соответствуют результатам исследований, продемонстрировавших негативную роль отдельных маркеров ЦБМС, в первую очередь лейкоареоза, в отношении функционального исхода восстановительного периода инсульта [15].

Интересны также результаты подгруппового анализа. Так, связь между маркерами ЦБМС и клиническими показателями была характерна для женщин и отсутствовала у мужчин. Значимые ассоциации проявлений ЦБМС с неврологическим, когнитивным и функциональным статусом отмечались у пациентов моложе 65 лет, тогда как в старшей возрастной группе обращала на себя внимание роль ЦМК как фактора, связанного с динамикой неврологического дефицита. При этом результат шкалы ЦБМС и ее субшкал не отличался у пациентов указанных возрастных групп. Данный факт позволяет предположить, что если у пациентов пожилого и старческого возраста ЦБМС является возраст-ассоциированным состоянием и не имеет столь важного клинического значения, то у больных более молодого возраста ЦБМС служит индикатором тяжелого течения цереброваскулярной болезни, низкого церебрального резерва и усугубляет течение ИИ.

Наличие СД опосредовало значительное количество клиничко-радиологических ассоциаций. У пациентов с гипергликемией количество ЦМК связано с когнитивными функциями. Хотя в гетерогенных популяциях наличие ЦМК сопряжено с некоторым снижением когнитивных функций, данный вопрос остается во многом нерешенным. Так, с одной стороны, значительная часть пациентов с долевыми ЦМК страдает церебральной амилоидной ангиопатией, которая сама по себе связана с развитием когнитивных нарушений; с другой стороны, взаимосвязь может быть опосредована влиянием сосудистых факторов риска, связанных с МР-маркером. Кроме того, непосредственный механизм влияния ЦМК на когнитивные функции остается неясным, так как они не вызывают значимого повреждения вещества мозга и проводящих путей [16].

Взаимосвязь результата разработанной шкалы с клиническими данными наблюдалась в подгруппе пациентов без фибрилляции предсердий, что согласуется с результатами исследований, показавших меньшую частоту ЦМК при кардиоэмболическом инсульте по сравнению с атеротромботическим [17]. Размер исследованной нами выборки не позволил оценить данные различия. Тем не менее можно предположить, что ввиду более высокой хрупкости сосудистой стенки ЦБМС служит важным звеном патогенеза некардиоэмболического ИИ и утяжеляет его клинические проявления [8].

Существенное значение результат интегральной шкалы имеет у пациентов с размером очага инфаркта до 2 см, тогда как у пациентов с более крупными очагами важными параметрами являются лейкоареоз и количество ЦМК. Таким образом, чем больше очаг, тем менее значимо влияние проявлений ЦБМС на исход, что может быть связано как с особенностями взаимодействия церебральной предрасположенности и очага инфаркта, так и с тем, что данный размер очага

(если он располагается в зонах кровоснабжения перфорирующих артерий) характерен для лакунарного инсульта.

Большое клиническое значение маркеры ЦБМС имеют для пациентов с утолщением КИМ, тогда как у больных с нормальным показателем КИМ число ЦМК зависит от когнитивного статуса. Полученные данные, с одной стороны, подтверждают ведущую роль сосудистых факторов риска в патогенезе ЦБМС [11], а с другой — указывают на то, что ЦБМС имеет клинические последствия при наличии других маркеров неблагоприятного сердечно-сосудистого статуса. Полученные данные согласуются с результатами исследований, выявивших корреляции между повышением жесткости артерий, в том числе сонных, и маркерами ЦБМС [18].

Примечательно, что ассоциации проявлений ЦБМС с клиническими параметрами терялись у пациентов с гиперхолестеринемией, что согласуется с позицией ряда авторов, согласно которой ЦБМС имеет преимущественно неатеросклеротическую природу [3]. Данная точка зрения косвенно

подтверждается результатами исследований, показавших неэффективность статинов для замедления прогрессирования ЦБМС [19], а также работ, продемонстрировавших отсутствие дополнительной пользы и повышение числа геморрагических осложнений при назначении двойной антиагрегантной терапии при лакунарном инсульте [20].

Таким образом, для пациентов в остром периоде ИИ характерна большая представленность маркеров ЦБМС и их суммы по сравнению с пожилыми лицами без инсульта. Суммарные проявления ЦБМС, рассчитанные по оригинальной шкале на основе анализа выраженности лакун, ПВП, лейкоареоза и ЦМК, ассоциированы с параметрами сердечно-сосудистого статуса пациента и являются значимым индикатором неврологического, когнитивного и функционального статуса на момент завершения первого этапа лечения. Наибольший негативный вклад ЦБМС в тяжесть инсульта отмечается у женщин, пациентов молодого и среднего возраста, больных СД, пациентов с некардиоэмболическим инсультом, малым размером очага и утолщением КИМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010 Jul;9(7):689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
2. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013 May;12(5):483-97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
3. The LADIS Study Group, Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, et al. 2001-2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And Disability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease? *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(6):577-588. Epub 2011 Dec 1.
4. Staals J, Makin SD, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology.* 2014 Sep 30;83(14):1228-34. doi: 10.1212/WNL.0000000000000837. Epub 2014 Aug 27.
5. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013 Aug;12(8):822-38. doi: 10.1016/S14744422(13)70124-8.
6. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain.* 2003 Feb;126(Pt 2):424-32.
7. MacLulich AM, Wardlaw JM, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Nov;75(11):1519-23.
8. Kim BJ, Lee SH. Cerebral microbleeds: their associated factors, radiologic findings, and clinical implications. *J Stroke.* 2013 Sep;15(3):153-63. doi: 10.5853/jos.2013.15.3.153. Epub 2013 Sep 27.
9. Caunca MR, Del Brutto V, Gardener H, et al. Cerebral Microbleeds, Vascular Risk Factors, and Magnetic Resonance Imaging Markers: The Northern Manhattan Study. *J Am Heart Assoc.* 2016 Sep 16;5(9). pii: e003477. doi: 10.1161/JAHA.116.003477.
10. Wilson D, Charidimou A, Ambler G, et al. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology.* 2016 Oct 4;87(14):1501-1510. Epub 2016 Sep 2.
11. Ihara M, Yamamoto Y. Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke.* 2016 Feb;47(2):554-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009627. Epub 2016 Jan 7.
12. Wardlaw JM, Doubal FN, Eadie E, et al. Little association between intracranial arterial stenosis and lacunar stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31(1):12-8. doi: 10.1159/000319773. Epub 2010 Oct 28.
13. Brundel M, Kappelle LJ, Biessels GJ. Brain imaging in type 2 diabetes. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014 Dec;24(12):1967-81. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.01.023. Epub 2014 Mar 15.
14. Selim M, Diener HC. Atrial Fibrillation and Microbleeds. *Stroke.* 2017 Oct;48(10):2660-2664. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017085. Epub 2017 Sep 15.
15. Kim BJ, Lee SH. Prognostic Impact of Cerebral Small Vessel Disease on Stroke Outcome. *J Stroke.* 2015 May;17(2):101-10. doi: 10.5853/jos.2015.17.2.101. Epub 2015 May 29.
16. Charidimou A, Werring DJ. Cerebral microbleeds and cognition in cerebrovascular disease: an update. *J Neurol Sci.* 2012 Nov 15;322(1-2):50-5. doi: 10.1016/j.jns.2012.05.052. Epub 2012 Jun 18.
17. Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, et al. Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke.* 2002 Jun;33(6):1536-40.
18. Sloten TT, Protogerou AD, Henry RM, et al. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 Jun;53:121-30. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.03.011. Epub 2015 Mar 28.
19. Ten Dam VH, van den Heuvel DM, van Buchem MA, et al. Effect of pravastatin on cerebral infarcts and white matter lesions. *Neurology.* 2005 May 24;64(10):1807-9.
20. The SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med.* 2012 Aug 30;367(9):817-25. doi: 10.1056/NEJMoa1204133.

Поступила 10.01.2018

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.

Воскресенская О.Н.¹, Захарова Н.Б.², Тарасова Ю.С.², Терешкина Н.Е.², Перепелов В.А.¹, Перепелова Е.М.¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

¹119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; ²410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

О возможных механизмах возникновения когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний

Когнитивные нарушения (КН) представляют собой основу клинической картины хронической ишемии мозга (ХИМ). Однако неясна роль механизмов воспаления и ангиогенеза в происхождении КН, а также связь КН с количеством и локализацией очагов при нейровизуализационном обследовании.

Цель исследования — изучение связи между наличием КН, очаговыми изменениями ткани головного мозга и уровнями фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1) в плазме и сыворотке крови у больных ХИМ.

Пациенты и методы. Обследовано 59 пациентов с ХИМ и 20 практически здоровых лиц. Проводили оценку когнитивного статуса (краткая шкала оценки психического статуса — КШОПС, тест рисования часов), магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, дуплексное сканирование сосудов мозга, определяли лабораторные показатели: MCP-1, СРБ в сыворотке крови, VEGF A в сыворотке и плазме крови.

Результаты. Установлено, что у пациентов с КН отмечаются более высокие значения маркеров воспаления и снижение факторов ангиогенеза как в сыворотке, так и в плазме крови, большее число очаговых изменений при МРТ по сравнению с пациентами без КН ($5,06 \pm 0,23$ и $2,36 \pm 0,3$ балла соответственно; $p < 0,05$). Нарушение баланса ангиогенных и антиангиогенных факторов может являться причиной прогрессирования заболевания и возникновения синдрома сосудистых умеренных КН у больных ХИМ.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга; ангиогенез; когнитивные нарушения; фактор роста эндотелия сосудов; моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; С-реактивный белок; магнитно-резонансная томография.

Контакты: Ольга Николаевна Воскресенская; vos-olga@yandex.ru

Для ссылки: О возможных механизмах возникновения когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний. Воскресенская ОН, Захарова НБ, Тарасова ЮС и др. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):32–36.

Possible mechanisms of cognitive dysfunction in patients with chronic forms of cerebrovascular diseases

Voskresenskaya O.N.¹, Zakharova N.B.², Tarasova Yu.S.², Tereshkina N.E.², Perepelov V.A.¹, Perepelova E.M.¹

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

²V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia

¹2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991; ²112, Bolshaya Kazachiya St., Saratov 410012

Cognitive impairment (CI) is a basis for the clinical presentation of chronic cerebral ischemia (CCI). However, the role of the mechanisms of inflammation and angiogenesis in the origin of CI is unclear, as is its relationship to the number and localization of foci during a neuroimaging examination.

Objective: to investigate the relationship between the presence of CI, focal brain tissue changes, and the plasma and serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in patients with CCI.

Patients and methods. Examinations were made in 59 patients with CCI and in 20 apparently healthy individuals. The investigators evaluated the cognitive status using the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the clock drawing test), performed brain magnetic resonance imaging (MRI), duplex scanning of cerebral vessels, and determined laboratory indicators: the serum levels of MCP-1 and C-reactive protein, and the serum and plasma concentrations of VEGF.

Results. The patients with CI were found to have higher values of inflammatory markers, lower serum and plasma concentrations of angiogenic factors, and a greater number of focal changes on MRI than those without CI (5.06 ± 0.23 and 2.36 ± 0.3 scores, respectively; $p < 0.05$). Imbalance of angiogenic and antiangiogenic factors can cause disease progression and moderate vascular CI in patients with CCI.

Keywords: chronic cerebral ischemia; angiogenesis; cognitive impairment; vascular endothelial growth factor; monocytic chemoattractant protein-1; C-reactive protein; magnetic resonance imaging.

Contact: Olga Nikolayevna Voskresenskaya; vos-olga@yandex.ru

For reference: Voskresenskaya ON, Zakharova NB, Tarasova YuS, et al. Possible mechanisms of cognitive dysfunction in patients with chronic forms of cerebrovascular diseases. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(1):32–36.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-32-36>

Высокая распространенность в популяции медленно прогрессирующих форм цереброваскулярной патологии, приводящих к нарушениям когнитивного функционирования, дезадаптации и ранней инвалидизации больных, определяет медицинскую и социальную значимость этой проблемы. По данным Научного центра неврологии, в нашей стране число пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) постоянно увеличивается и ориентировочно достигает 700 на 100 тыс. населения [1].

Наиболее частыми причинами, вызывающими ХИМ, являются артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз. При этом основу клинической картины, как правило, составляют когнитивные нарушения (КН) [2–6].

Развитие КН при АГ характеризуется снижением способности эндотелиальных клеток освобождать вазорелаксирующие факторы и увеличением образования сосудосуживающих факторов на фоне нарастания содержания маркеров Fas-опосредованного апоптоза, что, по-видимому, уменьшает резистентность нейронального эндотелия, ухудшая его избирательную проницаемость, способствует иммунной и оксидативной уязвимости головного мозга. Это сопровождается нарастанием ишемических и воспалительных процессов на церебральном уровне с участием цитокинов, катализацией нейроапоптоза и как следствие — развитием нейродегенеративных изменений, что в свою очередь служит одним из патоморфологических субстратов возникновения когнитивного дефекта [7].

Появление и прогрессирование ХИМ атеросклеротического генеза связано с активным воспалительным процессом, который наблюдается уже на первой стадии заболевания. У пациентов с ХИМ нарастание концентрации атерогенных липопротеинов и фактора некроза опухоли α сопровождается гиперкоагуляционными изменениями в системе гемостаза. Повышение содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов и СРБ выступает в качестве маркера выраженности воспалительного процесса, возможной дестабилизации атероматозной бляшки и предрасположенности к окклюзии сосудистого русла, что должно учитываться при оценке риска развития осложнений и прогнозе заболевания [8, 9].

Атеросклеротические поражения экстра- и интракраниальных артерий являются важным фактором риска развития ишемического инсульта. Ряд авторов считает, что у большинства пациентов на фоне атеросклероза брахиоцефальных артерий выявляются различной степени тяжести КН. Наиболее выраженные КН ассоциируются с поражением теменных и лобных долей и по мере нарастания степени стеноза, особенно в каротидной системе, их тяжесть усугубляется [10]. В противовес этому другая группа авторов считает, что стеноз сонных артерий не ассоциируется со снижением когнитивных функций [11]. На сегодняшний день также остается неясным вопрос, коррелируют ли КН с количеством и локализацией очагов, выявляемых при нейровизуализационном обследовании. Все чаще звучит мнение, что ХИМ — это не синдром и не процесс, а патологическое состояние мозга, которое наиболее целесообразно обозна-

чать как энцефалопатию, возникновение которой связано с дисциркуляцией и нарастающей гипоксией [12].

Ведущим патогенетическим механизмом процессов адаптации вещества головного мозга к гипоксии при физиологических и патологических состояниях становится ангиогенез, который через активатор транскрипции факторов ангиогенеза — запускаемый гипоксией фактор-1 (Hypoxia-Inducible factor-1, HIF-1) — индуцирует экспрессию многих ангиогенных факторов и прежде всего основного регулятора ангиогенеза — фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) и его рецепторов [13].

Целью настоящего исследования явилось изучение связи между наличием КН, очаговыми изменениями ткани головного мозга и уровнями VEGF и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) в плазме и сыворотке крови у больных ХИМ.

Пациенты и методы. В исследовании участвовали 59 пациентов с ХИМ в возрасте 50–70 лет, группу контроля составили 20 практически здоровых лиц 41 года — 60 лет.

Критерии включения в исследование: 1) пациенты с ХИМ в возрасте 50–70 лет; 2) подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: энцефалопатия другого генеза (дисметаболическая, посттравматическая и др.).

Обследование больных включало: сбор анамнеза, оценку неврологического статуса по общепринятой методике, нейропсихологическое тестирование (краткая шкала оценки психического статуса — КШОПС, тест рисования часов), дуплексное сканирование сосудов головы и шеи с использованием ультразвукового сканера PHILIPS HD 11 (Нидерланды), магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга на аппарате MAGNETOM Skyra 3T (Siemens, Германия). У всех пациентов и лиц группы контроля определяли также следующие лабораторные показатели: уровень MCP-1 и СРБ в сыворотке крови, VEGF A в сыворотке и плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Результаты выражали в пг/мл.

Протокол МРТ-исследования включал в себя следующие последовательности: T1 — для уточнения архитектоники головного мозга пациента, наличия индивидуальных особенностей развития, степени проявления атрофии (ее кортикального и подкоркового компонентов); T2 — для выявления очаговых изменений, их количества и суммарного объема; T2 FLAIR — для уточнения характера и объема перивентрикулярных изменений и уточнения размеров ликворосодержащих пространств. Диффузионно-взвешенные изображения (DWI) позволяли получить данные об ограничении изотропной диффузии в веществе головного мозга, выявить наличие внутриклеточного отека и участков с повышенным содержанием клеток. Артериальная и венозная ангиография (TOF 2D и TOF 3D) применялась для визуализации архитектоники сосудистой системы, а последовательность с получением изображений, взвешенных по неоднородности магнитного поля (SWI), — контрастные изображе-

ния, чувствительные к венозной крови, кровоизлияниям и накоплениям железа.

По данным МРТ отдельно изучали пять областей в правом и левом полушариях головного мозга (лобная доля, теменно-затылочная доля, височная доля, инфратенториальная область и область базальных ганглиев). Оценивали изменения белого вещества головного мозга: 0 баллов — нет изменений; 1 балл — локальные изменения ткани головного мозга; 2 балла — наличие «сливных» участков; 3 балла — наличие участков диффузного повреждения всей области. Оценивали также изменения базальных ганглиев: 0 баллов — нет изменений; 1 балл — локальное повреждение ≥ 5 мм; 2 балла — >1 локального повреждения ткани головного мозга; 3 балла — сливающиеся изменения ткани головного мозга. Кистозно-глиозные изменения в результате перенесенных инсультов расценивали как «старые», предшествующие изменения и не учитывали при текущей оценке формирующихся новых очагов [14]. Таким образом, были подсчитаны количество баллов для каждой области в каждом полушарии головного мозга и общее количество баллов в обоих полушариях.

На основании результатов нейропсихологического тестирования, согласно критериям диагностики умеренных КН (УКН) [15], все пациенты были распределены на две группы: с выявленными КН (1-я группа) и без них (2-я группа; табл. 1). 1-я группа включала 29 пациентов (средний возраст — $66,4 \pm 1,13$ года). Наиболее часто пациентов беспокоили шаткость при ходьбе, шум в ушах, колебания артериального давления (АД), снижение памяти, а также последствия инсульта (слабость и неловкость в паретичных конечностях, выпадение полей зрения). У всех пациентов повышалось АД (давность АГ составляла от 10 до 30 лет). У 10 пациентов в анамнезе имелось указание на перенесенные инсульты или транзиторные ишемические атаки (ТИА), у 1 — на инфаркт миокарда, у 6 диагностированы ишемическая болезнь сердца (ИБС) и различные формы аритмии (преимущественно пароксизмальная форма фибрилляции предсердий). Курили 6 пациентов (в течение 5–40 лет). Средний уровень общего холестерина — $5,33 \pm 0,36$ ммоль/л, триглицеридов — $2,12 \pm 0,16$ ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — $1,45 \pm 0,07$ ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — $2,92 \pm 0,21$ ммоль/л. Антиагрегантную терапию получали 21 (72%) пациент (ацетилсалициловая кислота 50–100 мг/сут); не прямые антикоагулянты (ривароксабан) — 2. Гипотензивная комбинированная терапия проводилась 18 (62%) пациентам, в виде монотерапии ее получали 7 пациентов и систематически не лечились 4. Гиполипидемическая терапия проводилась 12 (41%) пациентам. В неврологическом статусе выявлялись последствия перенесенных инсультов в виде гемипареза, синдромов чувствительных расстройств, гемипареза. При дуплексном исследовании брахиоцефальных сосудов отмечался атеросклероз с различной степенью стенозирования (от 35 до 70%) в различных сосудистых бассейнах. Средний балл по МРТ — $5,06 \pm 0,23$. При нейропсихологическом исследовании средний балл по КШОПС — $25,8 \pm 0,21$, средний балл по тесту рисования часов —

Таблица 1. Результаты нейропсихологического тестирования здоровых лиц и пациентов с ХИМ ($M \pm m$)

Тест	Контроль (n=20)	1-я группа (n=29)	2-я группа (n=30)
КШОПС, баллы	$29,3 \pm 0,24$	$25,8 \pm 0,21^*$	$28,9 \pm 0,16^{**}$
Тест рисования часов, баллы	$9,6 \pm 0,21$	$7,8 \pm 0,25^*$	$9,2 \pm 0,24^{**}$

Примечание. Достоверные различия ($p < 0,05$): * — между 1-й и контрольной группами; ** — между 1-й и 2-й группами.

$7,8 \pm 0,25$. Полученные результаты указывали на наличие у пациентов этой группы УКН.

Во 2-ю группу вошли 30 пациентов (средний возраст — $60,8 \pm 1,4$ года). Они также предъявляли жалобы на шаткость походки, шум в ушах и голове, снижение памяти, нарушение сна и последствия инсульта (неловкость и слабость в конечностях, нарушение полей зрения, нечеткость речи). Преобладали женщины (67%). Пациенты этой группы имели длительный анамнез АГ — от 5 до 15 лет. Перенесли инсульт 12 пациентов, ТИА — 3, инфаркт миокарда — 2, страдали ИБС и различными видами аритмией 2. Курили 2 больных (стаж курения — от 24 до 40 лет). Средний уровень общего холестерина — $5,4 \pm 0,11$ ммоль/л, ЛПВП — $1,45 \pm 0,08$ ммоль/л, ЛПНП — $3,02 \pm 0,14$ ммоль/л. Антиагрегантные препараты (ацетилсалициловая кислота 50–100 мг/сут) получали 26 пациентов, не прямые антикоагулянты (варфарин 2,5 мг) — 1, ривароксабан — 1. Гипотензивная терапия была комбинированной у 9 пациентов, в виде монотерапии — у 18. У 23 пациентов гиполипидемическая терапия не проводилась. В неврологическом статусе констатированы последствия инсультов в виде чувствительных, двигательных нарушений, гемипареза. При дуплексном исследовании брахиоцефальных сосудов выявлялся стенозирующий и стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных сосудов (от 30 до 50%) в различных сосудистых бассейнах. При МРТ средний балл составлял $2,36 \pm 0,3$. При проведении когнитивных тестов средний балл по КШОПС — $28,9 \pm 0,16$, средний балл по тесту рисования часов — $9,2 \pm 0,24$, что указывало на отсутствие у обследованных этой группы КН.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования маркеров воспаления и ангиогенеза представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что у пациентов с КН отмечаются более высокие значения маркеров воспаления и снижение факторов ангиогенеза как в сыворотке, так и в плазме крови. Кроме этого, у них выявляется достоверно больше очаговых изменений при МРТ по сравнению с группой пациентов без КН ($5,06 \pm 0,23$ и $2,36 \pm 0,3$ балла; $p < 0,05$).

Таким образом, у больных ХИМ КН формируются на фоне активации процессов внутрисосудистого воспаления и снижения уровня VEGF в сыворотке и плазме крови. Уменьшение содержания VEGF в плазме крови указывает на снижение регенераторных свойств циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток. Нарастание содержания MCP-1 и CRP в сыворотке крови одновременно со снижением уровня VEGF в сыворотке и плазме крови коррелирует с увеличением количества очаговых изменений вещества головного мозга у больных ХИМ.

Установленные изменения можно считать одними из проявлений сниженной активности процессов ангиогенеза, приводящих к недостаточному образованию коллатералей и

Таблица 2. Результаты исследования маркеров воспаления и ангиогенеза у здоровых лиц и пациентов с ХИМ (Ме [25-й; 75-й процентиля])

Группа обследованных	Уровень VEGF, пг/мл в сыворотке	Уровень VEGF, пг/мл в плазме	Уровень MCP-1 в сыворотке, пг/мл	Уровень CRP в сыворотке, мг/л
Здоровые (n=20)	501,0 [480,2; 545,3]	255,6 [223,1; 303,9]	143,3 [128,4; 167,7]	1,4 [1,2; 1,8]
Больные ХИМ + КН (1-я группа; n=29)	158,4 [137,9; 261,8]*	62,5 [49,8; 108,3]*	327,7 [194,2; 426,8]*	4,7 [3,4; 6,3]*
Больные ХИМ без КН (2-я группа; n=30)	300,0 [176,4; 368,4]*, **	174,2 [96,5; 245,0]*, **	285,0 [185,5; 453,9]*	4,3 [2,9; 7,4]*, **

Примечание. Достоверные различия ($p < 0,05$): * – с группой здоровых; ** – с пациентами 1-й группы.

формированию новых участков ишемии ткани головного мозга. Нарушение баланса ангиогенных и антиангиогенных факторов может являться причиной прогрессирования заболевания и появления синдрома сосудистых УКН у больных ХИМ.

В нескольких исследованиях продемонстрировано, что клинические проявления умеренных сосудистых КН

могут быть обратимыми. «Обратимый» компонент связывали с коррекцией многих факторов риска их возникновения [16]. Как показали полученные нами результаты, одним из наиболее перспективных направлений терапии КН у больных ХИМ можно считать стимуляцию ангиогенеза и создание условий для репарации эндотелия микроциркуляторного русла.

ЛИТЕРАТУРА

- Шутеева ТВ. Современные подходы к вопросам коррекции когнитивных и эмоциональных расстройств пациентов с хронической ишемией мозга. Российский медицинский журнал. 2017;(21):1507-1510.
- Парфёнов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией – начальные проявления сосудистой патологии головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):27-33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27-33. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-130
- Захаров ВВ, Вахнина НВ, Парфёнов ВА. Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии. Медицинский совет. 2017;(1):6-12. [Zakharov VV, Vakhnina NV, Parfenov VA. Cognitive disorders and their treatment in hypertension. *Meditsinskii sovet*. 2017;(1):6-12. (In Russ.)].
- Парфёнов ВА, Локшина АБ, Гришина ДА и др. Применение нафтидрофурила при умеренных сосудистых когнитивных нарушениях. Медицинский совет. 2017;(1):22-6. [Parfenov VA, Lokshina AB, Grishina DA, et al. Application of naftidrofuryl at moderate vascular cognitive impairment. *Meditsinskii sovet*. 2017;(1):22-6. (In Russ.)].
- Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;(2):13-7. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. The syndrome of moderate cognitive disorders at dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;(2):13-7. (In Russ.)].
- Кулеш АА, Шестаков ВВ. Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):68-75. [Kulesh AA, Shestakov VV. Diagnosis, treatment, and rehabilitation in patients with dizziness and cognitive impairment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):68-75. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-76-80
- Иванов МВ, Воскресенская ОН, Захарова НБ. Показатели эндотелиальной дисфункции и апоптоза при хронической ишемии головного мозга, обусловленной артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;109(9):71-2. [Ivanov MV, Voskresenskaya ON, Zakharova NB. Indicators of endothelial dysfunction and apoptosis in chronic cerebral ischemia due to arterial hypertension. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;109(9):71-2. (In Russ.)].
- Гусев ЕИ, Чуканова ЕИ. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(3):4-8. [Gusev EI, Chukanova EI. Modern pathogenetic aspects of chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(3):4-8. (In Russ.)].
- Ераносян РР, Емельянова НВ, Захарова НБ, Воскресенская ОН. Особенности нарушения цитокинового баланса у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Клиническая лабораторная диагностика. 2005;(9):72. [Eranosyan RR, Emel'yanova NV, Zakharova NB, Voskresenskaya ON. Particularly violations of the cytokine balance in patients with chronic cerebral ischemia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2005;(9):72. (In Russ.)].
- Хасанова ДР, Житкова ЮВ, Гаспарян АА. Значение атеросклеротического стенозирующего поражения брахиоцефальных артерий в формировании когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):43-8. [Khasanova DR, Zhitkova YuV, Gasparyan AA. Importance of atherosclerotic stenotic lesion of the brachiocephalic arteries in the development of cognitive impairments. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):43-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-43-48
- Мушба АВ, Цветкова АА, Денисенко-Канкия ЕТ и др. Церебральная гемодинамика и состояние когнитивных функций у пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий. Материалы конгресса, посвященного Всемирному дню инсульта. Москва; 2017. С. 608-9. [Mushba AV, Tsvetkova AA, Denisenko-Kankiya ET, et al. *Tserebral'naya gemodinamika i sostoyanie kognitivnykh funktsii u patsientov s ateroskleroticheskim porazheniem brachiotsefal'nykh arterii. Materialy kongressa, posvyashchennogo Vsemirnomu dnyu insul'ta* [Cerebral hemodynamics and the state of cognitive functions in patients with atherosclerotic lesions of the brachiocephalic arteries. The proceedings of the Congress on World stroke day]. Moscow; 2017. P. 608-9.]
- Чуканова ЕИ. Контраверсии в неврологии: дисциркуляторная энцефалопатия. Лечение заболеваний нервной системы. 2014;(2): 38-43. [Chukanova EI. Contraversion in neurology: dyscirculatory encephalopa-

thy. *Lechenie zabolevanii nervnoi sistemy*. 2014;(2): 38-43. (In Russ.).

13. Парфёнова ЕВ, Ткачук ВА. Терапевтический ангиогенез: достижения, проблемы, перспективы. Кардиологический вестник. 2007;II(XIV)2:5-15. [Parfenova EV, Tkachuk VA. Therapeutic angiogenesis: achievements, problems, prospects. *Kardiologi-*

cheskii vestnik. 2007;II(XIV)2:5-15. (In Russ.)].

14. 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.

15. Petersen RS, Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment. Research and practice in Alzheimer's disease. E.A.D.C. — A.D.C.S. *Joint*

meeting. 2005;10:24-32.

16. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.

Поступила 17.01.2018

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.

ПИСЬМО РЕДАКТОРУ

Глубокоуважаемый Владимир Анатольевич!

Прошу Вас принять это письмо как официальное обращение.

В России наблюдается устойчивая тенденция к игнорированию собственных научных достижений. Против этого я многократно выступал на наших научных форумах и несколько лет назад на заседании президиума правления Всероссийского общества неврологов. Но пока это неустребимо.

В журнале «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика» (спецвыпуск № 1) за 2017 г. опубликована статья А.С. Котова и соавторов «Суперрефрактерный эпилептический статус и ишемический инсульт: описание клинического случая». Привожу цитату из этой статьи: «Учитывая патофизиологические изменения, возникающие во время эпилептического статуса, в его течении выделяют фазу компенсации (первые 30 мин) и фазу декомпенсации (после 30 мин) [14, 15]». Смотрим ссылки: 14. Palmieri A, Lüders HO. Classification issues in malformations caused by abnormalities of cortical development. *Neurosurg Clin N Am*. 2002 Jan;13(1):1-16, vii. 15. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, et al. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004 May 25;62(10): 1743-8. Получается, что цитируемые авторы описали фазы эпилептического статуса. В действительности компенсированная, субкомпенсированная и декомпенсированная стадии эпилептического статуса были выделены мной более чем за 30 лет до них, еще в 1969 г., в докторской диссертации, и затем они обсуждались в монографии «Эпилептический статус» (М., 1974) и во всех последующих монографиях по этой проблеме, включая руководство по эпилепсии 2010 г. Замечу, что критерий времени, использованный цитируемыми авторами, не выдерживает критики, так как длительность стадий различна у каждого больного, она зависит от целого ряда факторов, что проанализировано в моих работах.

Искренне Ваш В.А. Карлов.

Редакция обратилась к авторам упомянутой в письме статьи с просьбой ответить академику В.А. Карлову. К сожалению, они отказались от комментариев.

Вербицкая С.В.¹, Парфенов В.А.¹, Решетников В.А.², Козлов В.В.², Кабаева А.Р.¹

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии; ²кафедра общественного здоровья и здравоохранения ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия

¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11; ²119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2

Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения)

Перенесенный инсульт играет важную роль в развитии когнитивных нарушений (КН), предупреждение которых требует детального изучения.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 350 пациентов (49% мужчин, средний возраст — $65 \pm 17,7$ года), перенесших инсульт с небольшой степенью неврологического дефицита. Когнитивные функции оценивали по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС), шкале деменции Маттиса, тестам рисования часов, запоминания 12 слов и пробе Шульте. За 5 лет наблюдения умер 61 (17,4%) больной, в том числе 45 (12,8%) пациентов от повторного инсульта; развилось 89 повторных инсультов.

Результаты. При первом обследовании у 59 (17%) больных не выявлено КН, у 73 (21%) обнаружены выраженные КН (легкая или умеренная деменция). Через 1 год наблюдения доля пациентов с выраженными КН увеличилась до 23,2%, через 3 года — до 29,5% и через 5 лет — до 34,5%. В течение 5 лет отмечено снижение по КШОПС в среднем на 2 балла. Максимальным снижением когнитивных функций было у больных, перенесших повторный инсульт, но оно имело место и при отсутствии инсульта. Когнитивные функции были существенно лучше в группе пациентов с нормализацией артериального давления (АД).

Заключение. 5-летнее наблюдение показало, что постинсультные КН постепенно нарастают, что связано с прогрессированием как сосудистого заболевания, так и сопутствующего нейродегенеративного процесса. Нормализация АД на фоне антигипертензивной терапии способствует предупреждению прогрессирования постинсультных КН.

Ключевые слова: постинсультные когнитивные нарушения; повторный инсульт; профилактика инсульта; профилактика когнитивных нарушений.

Контакты: Светлана Викторовна Вербицкая; verbickay75@mail.ru

Для ссылки: Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Решетников ВА и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):37–42.

Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up)

Verbitskaya S.V.¹, Parfenov V.A.¹, Reshetnikov V.A.², Kozlov V.V.², Kabaeva A.R.¹

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery; ²Department of Public Health and Health Care, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Moscow 119021; ²2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991

Prior stroke plays an important role in the development of cognitive impairment (CI), the prevention of which requires detailed study.

Patients and methods. A total of 350 patients (mean age, 65 ± 17.7 years; 49% men) who had experienced a stroke with a small degree of neurological deficit were followed up. Cognitive functions were evaluated using the Mini-Mental State Examination (MMSE), Mattis dementia rating scale, the clock drawing test, the test on memorizing 12 words, and the Schulte table. During 5 years of follow-up, 61 (17.4%) patients died, including 45 (12.8%) from recurrent stroke; 89 recurrent strokes developed.

Results. The first examination did not reveal CI in 59 (17%) patients; 73 (21%) were found to have marked CI (mild or moderate dementia). After 1, 3, and 5 years of follow-up, the proportion of patients with marked CI increased up to 23.2, 29.5, and 34.5%, respectively. Within 5 years, there was an average decline of 2 MMSE scores. The maximum decrease in cognitive functions was seen in patients who had experienced a recurrent stroke, but this also occurred in the absence of a stroke. Cognitive functions were substantially better in a group of patients with blood pressure (BP) normalization.

Conclusion. The 5-year follow-up has shown that post-stroke CI gradually progresses, which is associated with the progression of both vascular disease and a concomitant neurodegenerative process. BP normalization during antihypertensive therapy contributes to the prevention of progressive post-stroke CI.

Keywords: post-stroke cognitive impairment; recurrent stroke; prevention of stroke; prevention of cognitive impairment.

Contact: Svetlana Viktorovna Verbitskaya; verbickay75@mail.ru

For reference: Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(1):37–42.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-37-42>

Перенесенный инсульт — основной фактор развития когнитивных нарушений (КН) [1–4]. По данным разных исследований, частота КН после инсульта существенно различается, что может быть связано как с разницей в возрасте и сочетанных заболеваниях у включенных в исследования пациентов, так и с применением разных критериев диагностики, наборов нейропсихологических тестов [5, 6]. В проведенном в 12 странах исследовании 30% больных имели КН (<27 баллов по краткой шкале оценки психического статуса, КШОПС) [7]. В исследованиях, выполненных в Швеции и Великобритании, показано, что по данным КШОПС КН обнаруживаются у 24–39% больных, а при развернутом нейропсихологическом обследовании — у подавляющего большинства пациентов (96%) через 3 мес после развития инсульта [8, 9]. Исследователи из Финляндии установили, что спустя 3 мес после инсульта нарушение хотя бы одной когнитивной функции можно выявить у 83% пациентов, при этом у половины из них КН относится к полифункциональному типу [10]. Во Франции у пациентов, перенесших первый в жизни инсульт и не имевших признаков деменции до его развития, КН были обнаружены в половине (47%) наблюдений через 3 мес после возникновения инсульта [11].

Ведущую роль в генезе КН играет не объем инфаркта или кровоизлияния, а поражение стратегических для когнитивных функций областей головного мозга [12, 13]. Постинсультные КН бывают вызваны не только очаговым сосудистым поражением головного мозга, но и наличием сопутствующих сосудистых и дегенеративных либо других поражений, которые могут усилиться (декомпенсироваться) после развития инсульта [1, 2, 14]. Частота КН повышается с увеличением возраста, при повторных инсультах, артериальной гипертензии (АГ), фибрилляции предсердий, сахарном диабете, депрессии и снижается при высоком образовательном уровне пациента [5, 15, 16].

Большое значение имеют выяснение частоты, выраженности и динамики КН у больных, перенесших инсульт, при длительном наблюдении, а также влияния КН на смертность и инвалидность. Ранее нами были опубликованы результаты профилактики инсульта у 350 больных, перенесших инсульт [17]. В настоящей статье представлены данные о динамике КН в этой группе пациентов.

Пациенты и методы. С 2005 по 2013 г. с целью профилактики повторного инсульта в поликлинике № 151 Москвы под наблюдением находились 350 пациентов (49% мужчин, средний возраст — $65 \pm 17,7$ года), перенесших инсульт. У 93% больных был ишемический, у 7% — геморрагический инсульт, с момента развития заболевания прошло от 3 мес до 7 лет (в среднем — 4 года и 5 мес). Диагноз и характер инсульта у всех пациентов был подтвержден результатами рентгеновской компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии головного мозга. Пациенты исходно имели относительно небольшую степень неврологического дефицита (1–3 балла по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США — National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) и степени инвалидности (60–100 баллов по индексу Бартел).

Когнитивные функции оценивали с помощью КШОПС, шкалы деменции Маттиса, тестов рисования часов, запоминания 12 слов и пробы Шульте (ПШ). Наличие депрессии определяли по шкалам Бека и Гамильтона. Пов-

торные исследования через 1 год проведены у 337 пациентов, через 3 года — у 305, через 5 лет — у 275.

За время наблюдения развилось 89 повторных инсультов (75 ишемических, 5 геморрагических и 9 неустановленного характера), 45 (12,8%) больных умерли от повторного инсульта. Всего умер 61 (17,4%) из 350 пациентов.

Описательная статистика результатов исследования представлена для количественных признаков средними арифметическими (M) и средними квадратическими (m) отклонениями, для качественных — абсолютными значениями и процентными долями.

Для сравнения количественных показателей использовали двухвыборочный t -тест Стьюдента с одинаковыми и различными дисперсиями; для сравнения качественных признаков — критерий χ^2 , точный критерий Фишера.

При сравнении различий показателей в динамике для количественных признаков применяли критерий Стьюдента для связанных выборок, для качественных признаков — критерий Мак-Немара.

Риск развития КН после инсульта под влиянием независимых факторных переменных оценивали с помощью регрессионного анализа Кокса методом пошагового включения предикторных переменных. Формула регрессионной модели Кокса может быть представлена следующей формулой:

$$h(t/x_1, x_2 \dots x_p) = h_0(t) \cdot e^{\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p},$$

где $h_0(t)$ — базовая функция интенсивности; t — исследуемый момент времени; e — основание натурального логарифма; x — предикторная переменная; β — коэффициент регрессии предикторной переменной (показывает, на сколько в среднем изменится натуральный логарифм функции риска при изменении фактора на единицу своего измерения). Определение статистической значимости полученной модели проводили при помощи критерия χ^2 .

Для изучения длительности выживания пациентов после перенесенного инсульта применяли метод анализа дожития Каплана–Мейера, для оценки статистической значимости различий выживаемости при разбивке исследуемой группы по категориальным признакам — логранговый критерий Мантела–Кокса и критерий Бреслау.

Результаты. При первом обследовании у 59 (17%) пациентов не выявлено КН, у 218 (62%) установлены умеренные КН (УКН), у 73 (21%) — выраженные КН, соответствующие деменции легкой или умеренной степени выраженности. Депрессивные симптомы отсутствовали у 70 (20%) пациентов, легкая депрессия (субдепрессия) отмечалась у 46 (13%), умеренная — у 35 (10%) и выраженная — у 199 (57%).

Ведущее значение для развития КН у больных, перенесших инсульт, имели увеличение возраста, наличие ≥ 2 инсультов, АГ и ее степень (табл. 1). Инвалидность по индексу Бартел была более выражена при наличии КН. Не обнаружено существенного влияния на развитие КН пола пациентов, степени неврологических нарушений, а также характера инсульта (ишемический и геморрагический) и подтипа ишемического инсульта.

Через 1 год у 313 больных проведено повторное нейропсихологическое обследование, при котором отмечены тенденции к ухудшению показателей когнитивных функций (табл. 2) и нарастание тяжести КН (табл. 3).

Через 3 года нейропсихологическое обследование проведено у 305 больных, при этом наблюдались ухудшение

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с отсутствием и различной степенью КН

Показатель	Отсутствие КН, n=59	УКН, n=218	Выраженные КН, n=73
Возраст, годы (M±m)	48,28±2,7	65,45±1,9*	74,2±1,1*,**
Женщины (n=179)	28 (15,6)	115 (64,2)	36 (20,1)
Мужчины (n=171)	31 (18,1)	103 (60,2)	37 (21,6)
1 инсульт (n=284)	59 (20,8)	183 (64,4)	42 (14,8)
≥2 инсульта (n=66)	0 (0)	35 (53,3)*	31 (46,7)*
Индекс Бартел (M±m)	82,12±0,9	77,5±1,1*	75,48±1,21*
Тяжесть неврологического дефицита (M±m)	1,78±0,27	2,17±0,19	2,27±0,21
АГ:			
отсутствие (n=8)	8 (100)	0 (0)*	0 (0%)*
1-я степень (n=118)	4 (3,3)	79 (67)*	35 (29,7)*
2-я степень (n=41)	1 (2,4)	20 (48,8)*	20 (48,8)*

Примечание. *p<0,01 в сравнении с группой без КН; **p<0,01 в сравнении с группой с УКН. В скобках — процент больных (здесь и в табл. 3, 5, 7).

Таблица 2. Показатели когнитивных функций у 313 больных, перенесших инсульт, исходно и через 1 год наблюдения (M±m)

Показатели	Исходно	Через 1 год	p
КШОПС, баллы	25,03±5,72	24,58±4,96	>0,05
Шкала деменции Маттиса	15,0±2,9	14,72±2,8	>0,05
Тест рисования часов	8,72±1,31	7,87±1,01	>0,05
ПШ, с	122±0,53	125±0,39	>0,05

Таблица 3. Наличие и степень КН у больных, перенесших инсульт, исходно и через 1 год (n=313)

КН	Исходно	Через 1 год	p
Отсутствие	53 (16,9)	42 (14)	<0,05
Умеренные	196 (62,6)	195 (62,5)	>0,05
Выраженные	64 (20,5)	76 (23,5)	<0,05

Таблица 4. Показатели когнитивных функций у больных, перенесших инсульт, исходно и через 3 года (n=305; M±m)

Когнитивные функции (баллы)	Исходно	Через 3 года
КШОПС, баллы	25,03±5,72	24,49±3,74
Шкала деменции Маттиса, баллы	15,0±2,9	14,48±1,8
Тест рисования часов, баллы	8,72±1,31	7,62±1,47
Проба Шульте, с	122±0,53	129±0,38

Примечание. Здесь и в табл. 5–7: p<0,05.

когнитивных функций по данным различных тестов (табл. 4) и нарастание тяжести КН (табл. 5).

Через 5 лет нейропсихологическое обследование проведено у 275 больных, при этом отмечены ухудшение когнитивных функций по данным различных тестов (табл. 6) и нарастание тяжести КН (табл. 7).

В регрессионной модели Кокса с включением показателей статистически значимых предикторов, оказывающих влияние на развитие КН после ишемического инсульта, были определены степень инвалидности по индексу Бартел (p=0,049), достижение оптимального артериального давления (АД, p=0,015), наличие в анамнезе АГ (p=0,002), наличие и степень депрессии (p=0,0001). Когнитивные функции были существенно лучше у пациентов, достигших нормального АД, чем у пациентов с АГ (табл. 8).

Кривая Каплана–Мейера (рис. 1, 2) показывает, что вероятность дожития до повторного инсульта в течение всего срока наблюдения у всех пациентов составляет почти 74,6%, при отсутствии КН — 89,8%, при наличии КН она достоверно меньше — 71,5% (p<0,001), при отсутствии деменции — 78,3%, при наличии деменции этот показатель также достоверно меньше — 60,3% (p<0,001). В отличие от КН наличие депрессии достоверно не влияло на время развития повторного инсульта (p>0,05). Средняя длительность выживания у больных инсультом при отсутствии деменции достигала 53,3±0,91 мес, при наличии деменции — 53,0±1,83 мес (p>0,05).

Обсуждение. Оценка когнитивных функций — важное направление ведения больных, перенесших инсульт, поскольку прогрессирование КН часто служит причиной инвалидности [4, 14, 18].

В наблюдаемой нами группе пациентов, имеющих небольшую степень неврологического дефицита, наличие КН служило одной из причин инвалидности, оцененной по индексу Бартел. Факторами, влияющими на развитие КН у больных после инсульта, были увеличение возраста, наличие АГ, повторные инсульты в анамнезе, что согласуется с данными других авторов [5, 19–21]. В нашем исследовании не обнаружено достоверного влияния на КН сахарного диабе-

та, что, вероятно, обусловлено относительно небольшой (350 пациентов) группой наблюдения.

Выделено несколько механизмов развития выраженных КН после инсульта: 1) одиночный инфаркт «стратегических зон», непосредственно участвующих в регуляции и поддержании когнитивных процессов (префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, зрительный бугор, структуры лимбической системы, базальные ганглии, в первую очередь хвостатое ядро, угловая извилина); 2) множественное очаговое поражение серого и белого вещества головного мозга при повторных инсультах, как клинически явных, так и «немых», выявляемых при рентгеновской КТ или МРТ; 3) сопутствующее инфаркту головного мозга поражение белого вещества (лейкоэнцефалопатия) различного генеза (сосудистого, токсического, дисметаболического); 4) декомпенсация (актуализация) существовавшей до развития инсульта нейродегенеративной патологии, преимущественно болезни Альцгеймера (БА) [1]. В нашем исследовании не было пациентов с поражением «стратегических зон», относительно редко встречались больные с повторными инсультами, преобладали пациенты с лейкоэнцефалопатией, преимущественно на фоне АГ, и с сочетанной нейродегенеративной патологией. Вероятно, часть пациентов имели выраженные КН еще до развития инсульта, потому что у трети пациентов с выраженными постинсультными КН деменция предшествует инсульту [22]. О важной роли нейродегенеративных изменений в развитии постинсультных КН свидетельствует снижение объема гиппокампа у этих пациентов в сравнении с возрастной нормой [23].

В наблюдаемой когорте перенесших инсульт через 1 год отмечена тенденция к ухудшению когнитивных функций по данным нейропсихологического обследования, увеличилась доля больных с выраженными КН (с 20,5 до 23,2%) и уменьшилось количество пациентов без КН (с 16,9 до 13,4%). Через 3 года отмечено более выраженное ухудшение когнитивных функций, до 29,5% увеличилась доля пациентов с выраженными КН, значительно (до 12%) уменьшилась группа пациентов без КН. Через 5 лет выявлено дальнейшее ухудшение когнитивных функций, до 34,5% увеличилось количество пациентов с выраженными КН, отсутствовали пациенты без КН. В среднем в течение 5 лет отмечено снижение по КШОПС примерно на 2 балла. Снижение когнитивных функций было максимальным у больных, перенесших повторный инсульт, но оно отмечалось и у па-

Таблица 5. *Наличие и степень КН у больных, перенесших инсульт, исходно и через 3 года наблюдения (n=305)*

КН	Исходно	Через 3 года
Отсутствие	42 (13,7)	39 (12)
Умеренные	195 (62)	175 (56)
Выраженные	68 (21,8)	91 (32)

Таблица 6. *Показатели когнитивных функций у больных, перенесших инсульт, исходно и через 5 лет наблюдения (n=275; M±m)*

Показатели	Исходно	Через 5 лет
КШОПС, баллы	25,03±2,72	23,25±2,42
Шкала деменции Маттиса, баллы	15,00±2,9	13,89±2,7
Тест рисования часов, баллы	8,72±1,31	6,72±1,83
ПШ, с	122±0,53	133±0,67

Таблица 7. *Наличие и степень КН у больных, перенесших инсульт, исходно и через 5 лет наблюдения (n=275)*

КН	Исходно	Через 5 года
Отсутствие	32 (11,6)	0 (0)
Умеренные	175 (63,6)	180 (65,5)
Выраженные	68 (24,8)	96 (34,5)

Таблица 8. *Показатели когнитивных функций у 275 больных, перенесших ишемический инсульт, в зависимости от уровня АД через 5 лет наблюдения (M±m)*

Показатели	Нормальное АД	АГ	
		1-я степень	2-я степень
КШОПС, баллы	25,25±4,21	22,68±3,32	19,75±3,15*
Шкала деменции Маттиса, баллы	14,7±0,95	13,1±0,78	12,0±0,9*
Тест рисования часов, баллы	7,8±1,11	6,8±0,93	6,1±1,23
ПШ, с	123±0,73	136±0,89*	144±0,87*

*p<0, 05 в сравнении с группой с нормальным АД.

циентов, у которых не было повторного инсульта за весь период наблюдения. Полученные данные согласуются с результатами ряда других исследований, в которых также наблюдалось ухудшение когнитивных функций у пациентов после инсульта; у больных, у которых с момента развития инсульта прошло от 3 мес до 20 лет, показана высокая частота развития деменции — от 6 до 32% [24]. Аналогичные результаты получены в недавнем исследовании, проведенном в Новой Зеландии [25]. В ходе 4-летнего наблюдения за пациентами выявлено прогрессирование КН: через 2 года после возникновения инсульта установлено снижение когнитивных функций по монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) на 2,8 балла по сравнению с результатами в начале исследования, а через 4 года у 84% пациентов определялись КН (средний балл по MoCA — 20±4,7).

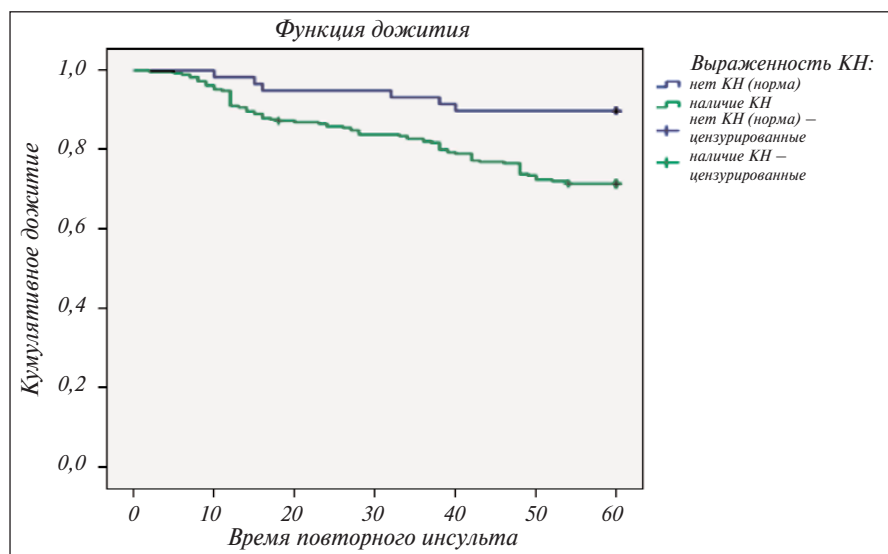


Рис. 1. Кривая Каплана—Мейера оценки функции дожития пациентов с различной степенью выраженности КН от момента перенесенного инсульта до повторного инсульта

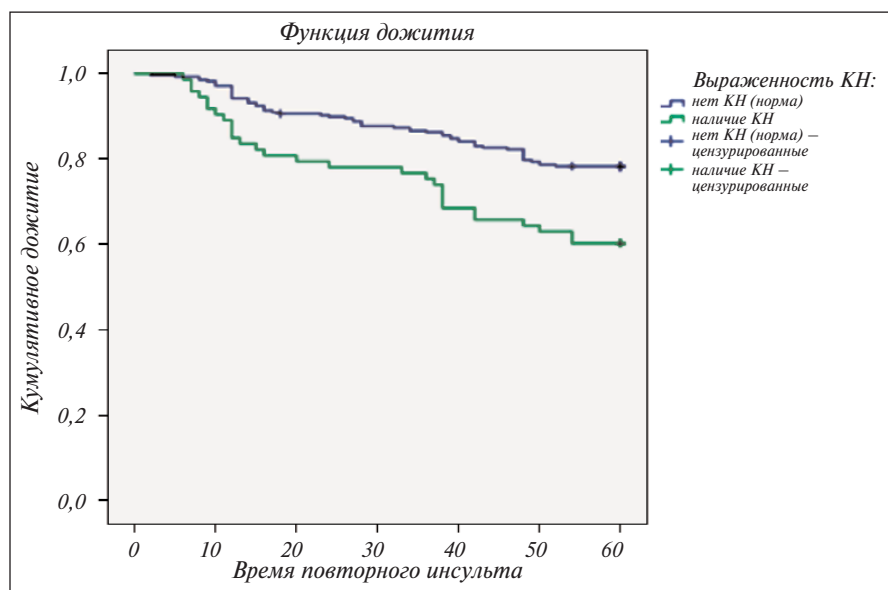


Рис. 2. Кривая Каплана—Мейера оценки функции дожития пациентов с деменцией и без деменции от момента перенесенного инсульта до повторного инсульта

Особенность нашего исследования заключается в том, что пациенты имели минимальные речевые и двигательные нарушения, их инвалидизация во многом была обусловлена КН, при этом прогрессирование КН со временем могло иметь большое значение для нарастания степени инвалидности и ухудшения качества жизни.

У наших пациентов нормализация АД ассоциировалась с замедлением прогрессирования КН. Через 5 лет у пациентов, достигших нормального АД, показатель когнитивных функций по КШОПС был на 5,5 балла выше, чем у пациентов с АГ 2-й степени. Полученные данные согласуются с результатами метаанализа, показавшего, что у больных, перенесших инсульт, снижение АД на фоне антигипертензивной терапии ассоциируется с замедлением развития КН и тенденцией к снижению случаев деменции [26]. В другом

метаанализе, включавшем 19 рандомизированных ($n=18\,515$) и 11 обычных ($n=831\,674$) исследований, отмечено, что снижение АД на фоне антигипертензивной терапии позволяет уменьшить частоту всех случаев деменции на 9% [27]. Эффективность антигипертензивной терапии как средства профилактики развития и прогрессирования КН показана в нескольких исследованиях [28–31]. Достижение нормального АД у пациентов с АГ, цереброваскулярным заболеванием рассматривается как ведущее направление профилактики развития и прогрессирования КН [32–34].

В нашем исследовании у многих пациентов можно было предположить наличие БА, при которой также возможен небольшой эффект от нормализации АД [1]. В настоящее время АГ рассматривается как фактор, усугубляющий реализацию генетической предрасположенности к БА: около 8% случаев БА ассоциируется с АГ, возникшей в среднем возрасте [32].

При наличии КН необходимо не допускать чрезмерного снижения АД, потому что у пациентов старческого возраста с КН низкий уровень дневного систолического АД (≤ 128 мм рт. ст.) повышает вероятность прогрессирования КН [35, 36]. Высокая частота чрезмерного снижения АД у пациентов пожилого возраста может служить одной из причин того, что наличие АГ и ее лечение в пожилом возрасте (65 лет и старше) оказывают менее существенное влияние на КН по результатам длительного (20-летнего) наблюдения [37]. У пациентов, перенесших ишемический инсульт, стратегия значительного снижения систолического АД (<125 мм рт. ст.) не имеет преимуществ в отношении улучшения когнитивных функций перед его умеренным (<140 мм рт. ст.) снижением [38].

Ограничениями данного исследования служат отсутствие повторных МРТ-исследований у большинства пациентов с нарастанием КН при отсутствии инсульта, относительно небольшой объем нейропсихологического обследования, а также то, что не изучались биологические маркеры деменции, характерные для БА.

Таким образом, постинсультные КН постепенно нарастают, что связано не только с перенесенным повторным инсультом, но и с прогрессированием как сосудистого заболевания, так и сопутствующего нейродегенеративного процесса. Нормализация АД на фоне антигипертензивной терапии с избеганием чрезмерного его снижения — эффективное направление предупреждения прогрессирования постинсультных КН.

1. O'Brien J, Ames D, Gustafson L, et al, editors. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Cerebrovascular disease and dementia. 2nd ed. London; New York: Martin Dunitz; 2004.
2. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
3. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
4. Гусев ЕИ, Боголепова АН. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 180 с. [Gusev EI, Bogolepova AN. *Kognitivnye narusheniya pri tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh* [Cognitive impairment in cerebrovascular diseases]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 180 p.]
5. Sun JH, Tan L, Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med*. 2014 Aug;2(8):80. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.05.
6. Delavaran H, Jonsson AC, Lovkvist H, et al. Cognitive function in stroke survivors: a 10-year follow-up study. *Acta Neurol Scand*. 2017 Sep;136(3):187-194. doi: 10.1111/ane.12709. Epub 2016 Nov 1.
7. Rist PM, Chalmers J, Arima H, et al. Baseline cognitive function, recurrent stroke, and risk of dementia in patients with stroke. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):1790-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.680728. Epub 2013 May 16.
8. Gutierrez Perez C, Savborg M, Pahlman U, et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Jun;26(6):622-9. doi: 10.1002/gps.2573. Epub 2010 Oct 4.
9. Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995-2010. *Stroke*. 2013 Jan;44(1):138-45. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.670844. Epub 2012 Nov 13.
10. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol*. 2015 Sep;22(9):1288-94. doi: 10.1111/ene.12743. Epub 2015 Jun 4.
11. Jacquin A, Binquet C, Rouaud O, et al. Post-stroke cognitive impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke. *J Alzheimers Dis*. 2014;40(4):1029-38. doi: 10.3233/JAD-131580.
12. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, et al. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy. *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):213-9.
13. Munsch F, Sagnier S, Asselineau J, et al. Stroke location is an independent predictor of cognitive outcome. *Stroke*. 2016 Jan;47(1):66-73. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011242. Epub 2015 Nov 19.
14. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 224 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive impairment]. Moscow: Remedium; 2014. 224 p.]
15. Mohd Zulkifly MF, Ghazali SE, Che Din N, et al. The influence of demographic, clinical, psychological and functional determinants on post-stroke cognitive impairment at day care stroke center, Malaysia. *Malays J Med Sci*. 2016 Mar;23(2):53-64.
16. Arba F, Quinn T, Hankey GJ, et al. Determinants of post-stroke cognitive impairment: analysis from VISTA. *Acta Neurol Scand*. 2017 Jun;135(6):603-607. doi: 10.1111/ane.12637. Epub 2016 Jul 13.
17. Вербицкая СВ, Парфенов ВА. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях. Неврологический журнал. 2011;16(1):17-21. [Verbitskaya SV, Parfenov VA. Secondary prevention of stroke in the outpatient setting. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2011;16(1):17-21. (In Russ.).]
18. Cumming TB, Brodtmann A, Darby D, et al. The importance of cognition to quality of life after stroke. *J Psychosom Res*. 2014 Nov;77(5):374-9. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.08.009. Epub 2014 Aug 29.
19. Qu Y, Zhuo L, Li N, et al. Prevalence of post-stroke cognitive impairment in China: a community-based, cross-sectional study. *PLoS One*. 2015 Apr 13;10(4):e0122864. doi: 10.1371/journal.pone.0122864. eCollection 2015.
20. Chen X, Duan L, Han Y, et al. Predictors for vascular cognitive impairment in stroke patients. *BMC Neurol*. 2016 Jul 26;16:115. doi: 10.1186/s12883-016-0638-8.
21. Yamamoto Y, Nagakane Y, Yasuhiro T, et al. High morning and bedtime home blood pressures strongly predict for post-stroke cognitive impairment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Aug;25(8):1856-63. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.001. Epub 2016 May 2.
22. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009 Nov;8(11):1006-18. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4. Epub 2009 Sep 24.
23. Gemmell E, Tam E, Allan L, et al. Neuron volumes in hippocampal subfields in delayed post-stroke and aging-related dementias. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014 Apr;73(4):305-11. doi: 10.1097/NEN.0000000000000054.
24. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 2004 Jun;35(6):1264-8. Epub 2004 Apr 29.
25. Mahon S, Parmar P, Barker-Collo S, et al. Determinants, prevalence, and trajectory of long-term post-stroke cognitive impairment. Results from a 4-year follow-up of the ARCOS-IV study. *Neuroepidemiology*. 2017 Nov 16;49(3-4):129-134. doi: 10.1159/000484606. [Epub ahead of print].
26. Ankollekar S, Geeganage C, Anderton P, et al. Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2010;299(1-2):168-74. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.052. Epub 2010 Sep 19.
27. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013 Jun;31(6):1073-82. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
28. Staessen J, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*. 1997 Sep 13;350(9080):757-64.
29. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001 Sep 29;358(9287):1033-41.
30. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al; HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*. 2002 Mar 23;324(7339):699-702.
31. Skoog I, Lithell H, Hansson L, et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). *Am J Hypertens*. 2005 Aug;18(8):1052-9.
32. Gorelick PB. Blood Pressure and the Prevention of Cognitive Impairment. *JAMA Neurol*. 2014 Oct;71(10):1211-3. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2014.
33. Solomon A, Mangialasche F, Richard E, et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med*. 2014 Mar;275(3):229-50. doi: 10.1111/joim.12178.
34. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Fagerland MW, et al. Blood pressure control to prevent decline in cognition after stroke. *Vasc Health Risk Manag*. 2015 Jun 9;11:311-6. doi: 10.2147/VHRM.S82839. eCollection 2015.
35. Peng J, Lu F, Wang Z, et al. Excessive lowering of blood pressure is not beneficial for progression of brain white matter hyperintensive and cognitive impairment in elderly hypertensive patients: 4-year follow-up study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014 Dec;15(12):904-10. doi: 10.1016/j.jamda.2014.07.005. Epub 2014 Sep 18.
36. Mossello E, Pieraccioni M, Nesti N, et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med*. 2015 Apr;175(4):578-85. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8164.
37. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol*. 2014 Oct;71(10):1218-27. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1646.
38. Bath PM, Scutt P, Blackburn DJ, et al. Intensive versus guideline blood pressure and lipid lowering in patients with previous stroke: Main results from the pilot 'Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial' (PODCAST) Randomised Controlled Trial. *PLoS One*. 2017 Jan 17;12(1):e0164608. doi: 10.1371/journal.pone.0164608. eCollection 2017.

Поступила 21.12.2017

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.

Гагулин И.В.^{1,2}, Громова Е.А.^{1,2}, Гафарова А.В.^{1,2}, Гафаров В.В.^{1,2}¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБОУ «Федеральный исследовательский центр Институт 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

Полиморфизм G308A гена фактора некроза опухоли α и депрессия в открытой популяции мужчин 25–64 лет г. Новосибирска (эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ MONICA-psycho-social)

Цель исследования — изучение ассоциации rs1800629 полиморфизма фактора некроза опухоли α (ФНО α) G308A с депрессией в открытой популяции мужчин 25–64 лет г. Новосибирска.

Пациенты и методы. Работа выполнена в рамках программы ВОЗ MONICA-psycho-social (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) с использованием материала III скрининга репрезентативной выборки мужчин 25–64 лет открытой популяции г. Новосибирска, проведенного в 1994 г. ($n=657$, средний возраст — $44,3 \pm 0,4$ года, отклик — 82,1%). Для оценки депрессии использовали бланк шкалы депрессии (тест MOPSY). Оценивали выраженность депрессии: нет депрессии, умеренная (УД) или большая (БД) депрессия.

Результаты. Распространенность депрессии в мужской популяции 25–64 лет составила: 29% (УД — 25,9%, БД — 3,1%). Генотип G/G гена ФНО α выявлен в 79,1% случаев, генотип G/A — в 19% и генотип A/A — только в 1,9%. У 88,6% мужчин присутствовал аллель G и только у 11,4% — аллель A. Сравнительный анализ показал, что генотип G/A чаще встречался у мужчин с УД (28,8%) по сравнению с обследованными без депрессии (14,8%): $\chi^2=6,486$; $df=1$; $p=0,011$; отношение шансов (ОШ) — 2,316; 95% доверительный интервал (ДИ) — 1,202–4,463. Генотип G/A также чаще наблюдался у лиц с депрессией (УД и БД; 26,5%), чем у мужчин без депрессии (14,8%): $\chi^2=5,256$; $df=1$; $p=0,022$; ОШ — 2,072; 95% ДИ — 1,103–3,892 по сравнению с носителями генотипа G/G. Носительство аллеля A чаще отмечалось у лиц с УД (17,4%), чем у обследованных без депрессии (8%): $\chi^2=9,67$; $df=1$; $p=0,002$; ОШ — 2,43; 95% ДИ — 1,371–4,307; аналогично носители аллеля A чаще встречались среди лиц с УД и БД (163,6%), чем среди мужчин без депрессии (8%): $\chi^2=9,122$; $df=1$; $p=0,003$; ОШ — 2,296; 95% ДИ — 1,325–3,98.

Обсуждение. Анализ ассоциации полиморфизма G308A гена ФНО α с депрессией показал, что хотя наиболее часто выявляемым генотипом G308A полиморфизма гена ФНО α оказался G/G, гетерозиготный генотип G/A и гомозиготный генотип A/A, аллель A чаще обнаруживались при депрессии. Последующий сравнительный анализ подтвердил, что у лиц с генотипом G/A ОШ развития УД повышается в 2,3 раза, а депрессии (УД и БД) — в 2 раза.

Заключение. Выявлена достоверная ассоциация между уровнем депрессии и полиморфизмом G308A гена ФНО α .

Ключевые слова: мужская популяция; депрессия; полиморфизм G308A гена ФНО α .

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

Для ссылки: Гагулин ИВ, Громова ЕА, Гафарова АВ, Гафаров ВВ. Полиморфизм G308A гена фактора некроза опухоли α и депрессия в открытой популяции мужчин 25–64 лет г. Новосибирска (эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ MONICA-psycho-social). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):43–46.

G308A tumor necrosis factor- α gene polymorphism and depression in an open male population aged 25–64 years from Novosibirsk (an epidemiological study according to the WHO MONICA-psycho-social program)

Gagulin I.V.^{1,2}, Gromova E.A.^{1,2}, Gafarova A.V.^{1,2}, Gafarov V.V.^{1,2}¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch, Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; ²Collaborative Laboratory for Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Novosibirsk, Russia^{1,2}175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk 630089

Objective: to investigate the association of G308A tumor necrosis factor- α (TNF- α) (rs1800629) gene polymorphism with depression in an open male population aged 25–64 years in Novosibirsk.

Patients and methods. The investigation was conducted within the framework of the WHO MONICA-psycho-social (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) program using the material of Screening III of a representative sample of 25–64-year-old men ($n=657$; mean age, 44.3 ± 0.4 years; response rate, 82.1%) from an open Novosibirsk population in 1994. The depression scale (Mopsy Test) form was used to assess depression. Depression was assessed as none, moderate (MD), or severe (SD).

Results. The prevalence of depression in the 25–64-year-old male population was 29% (MD, 25.9%; SD, 3.1%). There were TNF- α G/G, G/A, and A/A genotypes in 79.1, 19, and 1.9% of cases, respectively. The G allele was present in 88.6% of the men and the A allele was only in 11.4%. Comparative analysis showed that the G/A genotype was more common in men with MD (28.8%) than in those without depression

(14.8%): $\chi^2=6.486$; $df=1$; $p=0.011$; odds ratio (OR), 2.316; 95% confidence interval (CI), 1.202–4.463. The G/A genotype was also more frequently observed in individuals with depression (MD and SD, 26,5%) than in men without depression (14.8%): $\chi^2=5.256$; $df=1$; $p=0.022$; OR, 2.072; 95% CI, 1.103–3.892 compared with G/G genotype carriers. Carriage of the A allele was more often noted in individuals with MD (17.4%) than in those without depression (8%) ($\chi^2=9.67$; $df=1$; $p=0.002$; OR=2.43; 95% CI, 1.371–4.307; similarly, A allele carriers were more common among the individuals with MD and SD (163.6%) than among the examinees without depression (8%) ($\chi^2=9.122$; $df=1$; $p=0.003$; OR=2.296; 95% CI, 1.325–3.98).

Discussion. Analysis of the association of G308A TNF- α gene polymorphism with depression showed that although the G/G genotype proved to be most frequently found in the G308A TNF- α gene polymorphism, the heterozygous G/A genotype and the homozygous A/A genotype, the A allele were more often detected in depression. Subsequent comparative analysis confirmed that the OR for the development of MD and depression (MD and SD) in individuals with the G/A genotype was increased by 2.3 and 2 times, respectively.

Conclusion. A significant association was found between depression and G308A TNF- α gene polymorphism.

Keywords: male population; depression; G308A TNF- α polymorphism.

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

For reference: Gagulin IV, Gromova EA, Gafarova AV, Gafarov VV. G308A tumor necrosis factor- α gene polymorphism and depression in an open male population aged 25–64 years from Novosibirsk (an epidemiological study according to the WHO MONICA-psychosocial program). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(1):43–46.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-43-46>

В современном мире депрессия считается одним из наиболее распространенных заболеваний [1] — с этим состоянием связано около 10% всех обращений к врачу общей практики [2]. Есть мнение, что депрессия представляет собой клиническую загадку и затрагивает людей множеством различных способов [3]. Антидепрессанты не всегда эффективны при депрессии [4]. Она может быть обусловлена как наследственностью, так и воздействием внешних факторов [5]. Биологические механизмы, лежащие в основе заболевания, остаются неуловимыми, что лишает нас возможности решить проблему депрессии, в то же время причиной депрессии может быть нарушение работы иммунной системы [6]. Во многих исследованиях сообщалось о повышении уровня воспалительных цитокинов и их рецепторов в периферической крови и цереброспинальной жидкости у пациентов с большой депрессией (БД). Кроме того, у этих пациентов в периферической крови обнаружено увеличение концентрации белков острой фазы, хемокинов, молекул адгезии и медиаторов воспаления, таких как простагландины [7, 8]. По одной из гипотез, совместное возникновение депрессии и воспаления связано с необходимостью быстрого превентивного воспалительного ответа после стресса. Это было спасением для наших предков, у которых инфекция часто оказывалась фатальной [8]. Воспаление могло возникнуть при внешней угрозе и физической атаке, которая приводила к заражению. Как депрессия, так и иммунная активация могли быть результатом социального конфликта, приводившего к активации воспалительного комплекса [9, 10]. Одним из возможных объяснений этой постоянной комбинации является то, что гены фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10 имеют отношение и к иммунной активации, и к депрессии [11–13].

ФНО α является провоспалительным цитокином, который секретируется в основном моноцитами и макрофагами, а его продукция микроглией контролирует гомеостаз в ЦНС [12]. Ген ФНО α расположен на 6-й хромосоме в высоковариабельном участке генома бр21.3 и в регуляторной области имеет ряд однонуклеотидных полиморфизмов. Наибольший интерес представляет замена гуанина на аденин в позиции 308(G/A) (*rs1800629*), которая влияет на уровень продукции белка ФНО [14].

Цель исследования — изучение ассоциации *rs1800629* полиморфизма гена ФНО α G308A с депрессией в открытой популяции мужчин 25–64 лет г. Новосибирска.

Пациенты и методы. Изучение ассоциации полиморфизма G308A гена ФНО α в популяции мужчин 25–64 лет, жителей одного из районов г. Новосибирска, с депрессией проводили на материале крупномасштабного эпидемиологического исследования, выполненного в рамках III скрининга программы ВОЗ MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) в 1994 г.

Репрезентативная выборка была сформирована согласно требованиям протокола программы MONICA [15] на основе избирательных списков с использованием таблицы случайных чисел. В исследование вошли 657 мужчин, средний возраст — $44,3 \pm 0,4$ года. Отклик составил 82,1%. Для оценки депрессии использовали бланк шкалы депрессии (тест MOPSY) [15], включавший 15 утверждений, который испытуемые заполняли самостоятельно. Для ответа на каждое утверждение предлагалось два варианта: «согласен», «не согласен». Определяли выраженность депрессии: нет депрессии (НД), умеренная депрессия (УД), БД. Методики были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протокола MONICA.

Обработка материала произведена в Хельсинки (Финляндия). Контроль качества осуществлялся в центрах контроля качества MONICA: Данди (Шотландия), Прага (Чехия), Будапешт (Венгрия). Представленные результаты признаны удовлетворительными [15]. Генотипирование изучаемого полиморфизма G308A гена ФНО α проводилось по опубликованным методикам [16] в лаборатории молекулярно-генетических исследований Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины (филиал Института цитологии и генетики), Новосибирск. Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ SPSS-11,5 [17]. Анализировали распределение признаков и их числовых характеристик. Проводили оценку простых связей между переменными. Гипотезу о независимости факторов А и В или однородности фактора В по отношению к уровням фактора А проверяли методом построения таблиц сопряженности. Достоверность независимости факторов оценивали по критерию χ^2 [17].

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей полиморфизма гена *ФНОα* в популяции мужчин 25–64 лет Новосибирска, *n* (%)

Показатель	Частота
Генотип:	
<i>G/G</i>	204 (79,1)
<i>G/A</i>	49 (19)
<i>A/A</i>	5 (1,9)
Аллель:	
<i>G</i>	457 (88,6)
<i>A</i>	59 (11,4)
Соответствие равновесию Харди–Вайнберга $\chi^2=1,000$, $\chi^2_{05}=3,841$	

Результаты. По нашим данным, распространенность депрессии в мужской популяции 25–64 лет составила: 29% (УД – 25,9%, БД – 3,1%). Частоты генотипов *G308A* полиморфизма гена *ФНОα* в популяции мужчин г. Новосибирска находятся в равновесии Харди–Вайнберга. Генотип *G/G* гена *ФНОα* встречался у 79,1% лиц, генотип *G/A* – у 19% и генотип *A/A* – только у 1,9%. У 88,6% мужчин присутствовал аллель *G* и только у 11,4% – аллель *A* (табл. 1).

Гетерозиготный генотип *G/A* чаще отмечался у лиц с БД (15,8%) и УД (27,7%), чем у мужчин без депрессии (14,7%). Гомозиготный генотип *A/A* также чаще выявлялся при УД (3,6%) и БД (5,3%): $\chi^2=10,29$; $df=4$; $p=0,036$. Наиболее распространенным у всех обследованных был аллель *G*, в то время как аллель *A* чаще всего встречался у мужчин с УД (17,5%): $\chi^2=9,96$; $df=2$; $p=0,008$ (табл. 2).

Таблица 2. Распределение носителей различных генотипов и аллелей гена *ФНОα* по уровню депрессии, *n* (%)

Показатель	Нет депрессии	УД	БД
Генотип:			
<i>G/G</i>	132 (84,6)	57 (68,7)	15 (78,9)
<i>G/A</i>	23 (14,7)	23 (27,7)	3 (15,8)
<i>A/A</i>	1 (0,6)	3 (3,6)	1 (5,3)
$\chi^2=10,29$; $df=4$; $p=0,036$			
Аллель:			
<i>G</i>	287 (92)	137 (82,5)	33 (86,8)
<i>A</i>	25 (8)	29 (17,5)	5 (13,2)
$\chi^2=9,96$; $df=2$; $p=0,008$			

Сравнительный анализ в группах, отличающихся по уровню депрессии, показал, что носители генотипа *G/A* чаще обнаруживались среди мужчин с УД (28,8%), чем среди лиц без депрессии (14,8%) в сравнении с носителями генотипа *G/G*: $\chi^2=6,486$; $df=1$; $p=0,011$; отношение шансов (ОШ) – 2,316; 95% доверительный интервал (ДИ) – 1,202–4,463. Также сравнительный анализ носителей разных генотипов гена *ФНОα* показал, что генотип *G/A* чаще наблюдался у лиц с депрессией (УД и БД; 26,5%), чем у лиц без депрессии

(14,8%), по сравнению с носителями генотипа *G/G*: $\chi^2=5,256$; $df=1$; $p=0,022$; ОШ – 2,072; 95% ДИ – 1,103–3,892. Сравнительный анализ носителей аллелей *G* и *A* *ФНОα* среди мужчин с депрессией и без нее показал, что аллель *A* в генотипе чаще выявляется при УД (17,4%), чем в ее отсутствие (8%): $\chi^2=9,67$; $df=1$; $p=0,002$; ОШ – 2,43; 95% ДИ – 1,371–4,307; аналогично носители аллеля *A* чаще встречались среди лиц с депрессией (УД и БД; 63,6%), чем среди мужчин без депрессии (8%): $\chi^2=9,122$; $df=1$; $p=0,003$; ОШ – 2,296; 95% ДИ – 1,325–3,98.

Обсуждение. В изученной популяции почти треть мужчин испытывали депрессию, поэтому была предпринята попытка проанализировать ассоциацию полиморфизма *G308A* гена *ФНОα* с депрессией в открытой популяции мужчин 25–64 лет г. Новосибирска. Наиболее часто выявляемым генотипом *G308A* полиморфизма гена *ФНОα* оказался *G/G*: он наблюдался почти у 80% мужчин, кроме того, этот же генотип преобладал во всех группах, отличающихся по уровню депрессии. Однако установлено, что гетерозиготный генотип *G/A* и гомозиготный генотип *A/A*, аллель *A* чаще обнаруживались при депрессии. В дальнейшем с помощью сравнительного анализа мы смогли подтвердить, что у лиц с генотипом *G/A* ОШ развития УД повышается в 2,3 раза, а депрессии (УД и БД) – в 2 раза. Носительство аллеля *A* в генотипе также повышает шанс развития депрессии более чем в 2 раза. Хотя в мировой литературе мы нашли противоположные результаты [18], наши данные находят подтверждение в работе Т.У. Јун и соавт. [19], которые показали, что у лиц с БД в генотипе гена *ФНОα* чаще встречается аллель *A*. В другом исследовании было установлено, что аллель *ФНОα 308A* ассоциирован с постинсультной депрессией [20].

Заключение. Таким образом, распространенность депрессии в мужской популяции 25–64 лет составила 29% (УД – 25,9%, БД – 3,1%). Генотип *G/G* гена *ФНОα* встречался у 79,1% лиц, генотип *G/A* – у 19% и генотип *A/A* – только у 1,9%. У 88,6% мужчин присутствовал аллель *G* и лишь у 11,4% – аллель *A*. Генотип *G/A* гена *ФНОα* чаще встречался у лиц с БД (15,8%) и УД (27,7%). Гомозиготный генотип *A/A* также чаще выявлялся у лиц с УД (3,6%) и БД (5,3%). У лиц с депрессией и без нее отмечена наибольшая частота аллеля *G*, в то время как аллель *A* чаще всего присутствовал только у мужчин с УД. Генотип *G/A* гена *ФНОα* чаще обнаруживался у лиц с БД (15,8%) и УД (27,7%). Гомозиготный генотип *A/A* также чаще встречался у лиц с УД (3,6%) и БД (5,3%). Наиболее распространен среди лиц с депрессией и без таковой аллель *G*, в то время как аллель *A* чаще всего определялся только при УД. Носительство аллеля *ФНОα 308A* увеличивает шанс развития депрессии у мужчин в открытой популяции 25–64 лет. Полученные данные открывают дальнейшие перспективы для исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berg AO, Allan JD, Frame PS, et al. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for depression: recommendations and rationale. *Ann Intern Med.* 2002 May 21;136(10):760-4. doi: 10.7326/0003-4819-136-10-200205210-00012
2. Топчий НВ. Депрессивные расстройства в практике поликлинического врача. Фарма-тека. 2005;(10):36–41. [Topchiy NV Depressive disorders in the outpatient practice of a physician. *Farmateka.* 2005;(10):36-41. (In Russ.)].
3. Pariante C, Nemeroff C. Unipolar depression. *Handb Clin Neurol.* 2012;106:239-49. doi: 10.1016/B978-0-444-52002-9.00014-0.
4. Pigott H, Leventhal A, Alter G, et al. Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychother Psychosom.* 2010;79(5):267-79. doi: 10.1159/000318293. Epub 2010 Jul 9.
5. Sullivan P, Neale M, Kendler K. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2000 Oct;157(10):1552-62. doi:10.1176/appi.ajp.157.10.1552
6. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, et al. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011 Apr 29;35(3):722-9. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.04.011. Epub 2010 Apr 18.
7. Valkanova V, Ebmeier K, Allan C. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord.* 2013 Sep 25;150(3):736-44. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.004. Epub 2013 Jul 17.
8. Miller A, Raison C. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* 2016 Jan;16(1):22-34. doi: 10.1038/nri.2015.5.
9. Iwata M, Ota K, Duman R. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun.* 2013 Jul;31:105-14. doi: 10.1016/j.bbi.2012.12.008. Epub 2012 Dec 20.
10. Maslanik T, Mahaffey L, Tannura K, et al. The inflammasome and danger associated molecular patterns (DAMPs) are implicated in cytokine and chemokine responses following stressor exposure. *Brain Behav Immun.* 2013 Feb;28:54-62. doi: 10.1016/j.bbi.2012.10.014. Epub 2012 Oct 24.
11. Barnes J, Mondelli V, Pariante CM. Genetic Contributions of Inflammation to Depression. *Neuropsychopharmacology.* 2017 Jan;42(1):81-98. doi: 10.1038/npp.2016.169. Epub 2016 Aug 24.
12. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010 Mar 1;67(5):446-57. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033. Epub 2009 Dec 16.
13. Postal M, Lapa AT, Sinicato NA, et al. Depressive symptoms are associated with tumor necrosis factor alpha in systemic lupus erythematosus. *J Neuroinflammation.* 2016 Jan 6;13:5. doi: 10.1186/s12974-015-0471-9.
14. Hajeer AH, Hutchinson IV. Influence of TNF alpha gene polymorphisms on TNF alpha production and disease. *Hum Immunol.* 2001 Nov;62(11):1191-9.
15. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki; 2003. 237 p.
16. Warzocha K, Ribeiro P, Jacques B, et al. Genetic polymorphisms in the Tumor Necrosis Factor Locus Influence Non-Hodgkin's Lymphoma Outcome. *Blood.* 1998 May 15;91(10):3574-81.
17. Бююль А, Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Санкт-Петербург: DiaSoftЮПИ; 2015. 608 с. [Byuyul' A, Tsefel' P. *SPSS: iskusstvo obrabotki informatsii. Analiz statisticheskikh dannykh i vosstanovlenie skrytykh zakonov* [SPSS: the art of information processing. The analysis of statistical data and restoration of hidden patterns]. Saint-Petersburg: DiaSoftYuP; 2015. 608 p.]
18. Clerici M, Arosio B, Mundo E, et al. Cytokine polymorphisms in the pathophysiology of mood disorders. *CNS Spectr.* 2009 Aug;14(8):419-25. doi: 10.1017/S1092852900020393
19. Jun TY, Pae CU, Hoon-Han, et al. Possible association between -G308A tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism and major depressive disorder in the Korean population. *Psychiatr Genet.* 2003 Sep;13(3):179-81. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02602.x
20. Kim JM, Stewart R, Kim SW, et al. Associations of cytokine gene polymorphisms with post-stroke depression. *World J Biol Psychiatry.* 2012 Dec;13(8):579-87. doi: 10.3109/15622975.2011.588247. Epub 2011 Jul 27.

Поступила 14.12.2017

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.

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.¹, Федотова Л.Э.², Громов А.Н.¹¹Лаборатория фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия
¹119333, Москва, ул. Вавилова, 40; ²153000, Иваново, Шереметевский пр., 8

Сравнительный хемореактомный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака

Основным таргетным белком нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) является циклооксигеназа 2 (ЦОГ2), тем не менее НПВП существенно различаются по фармакологическим свойствам.

Цель исследования — с помощью хемореактомного анализа установить спектр фармакологического действия декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака.

Материал и методы. В процессе хемоинформационного анализа определяли список наиболее близких к декскетопрофену химических структур. Для каждой молекулы из баз данных извлекали результаты экспериментального измерения биологических свойств этой молекулы и проводили хемореактомный анализ. Сравнительный хемореактомный анализ молекулы декскетопрофена и контрольных молекул (кетопрофен, диклофенак) позволил оценить биологические активности исследуемой молекулы.

Результаты и обсуждение. Установлено, что декскетопрофен в отличие от молекул сравнения может накапливаться преимущественно в мышцах, жировой ткани и надпочечниках. Противовоспалительное и анальгетическое действие декскетопрофена может осуществляться посредством модулирования не только метаболизма простагландинов, но и лейкотриенов и энкефалинов, а также ингибирования металлопротеиназ и глутаматных рецепторов. Кроме того, анализ показал существенное различие профилей взаимодействия декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака с ферментами цитохрома P450. Декскетопрофен может повышать эффективность антиаритмических и антиадренергических средств, тогда как кетопрофен и диклофенак способны негативно влиять на метаболизм омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и витамина D.

Заключение. Хемореактомный анализ позволил выявить, помимо основного действия, перспективные вазодилаторные, антиагрегантные, противодиабетические и противоопухолевые эффекты декскетопрофена.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; декскетопрофен; кетопрофен; диклофенак; системы искусственного интеллекта.

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

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Сравнительный хемореактомный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):47–54.

Comparative chemoreactome analysis of dexketoprofen, ketoprofen, and diclofenac

Torshin I.Yu.¹, Gromova O.A.¹, Fedotova L.E.², Gromov A.N.¹¹Laboratory of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Control», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;²Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia¹40, Vavilov St., Moscow 119333; ²8, Sheremetevsky Pr., Ivanovo 153000

Cyclooxygenase-2 (COX-2) is the main targeted protein of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID); nevertheless, the latter substantially differ in pharmacological properties.

Objective: to establish the spectrum of pharmacological actions of dexketoprofen, ketoprofen, and diclofenac, by using a chemoreactome analysis.

Material and methods. A chemoinformation analysis was used to determine a list of the chemical structures closest to dexketoprofen. For each molecule, the investigators extracted the results of experimental measurements of the rheological properties of this molecule from databases and a chemoreactome analysis was carried out. The comparative chemoreactome analysis of the molecule of dexketoprofen and control molecules (ketoprofen, diclofenac) could assess the biological activity of the studied molecule.

Results and discussion. Unlike the molecules of comparison, dexketoprofen was found to be able to accumulate mainly in muscles, adipose tissue, and adrenal glands. The anti-inflammatory and analgesic effect of dexketoprofen can be carried out via modulation not only of the metabolism of prostaglandins, but also that of leukotrienes and enkephalins, as well as via inhibition of metalloproteinases and glutamate receptors. In addition, the analysis showed a considerable difference in the interaction profiles of dexketoprofen, ketoprofen, and diclofenac with cytochrome P450 enzymes. Dexketoprofen can enhance the efficacy of anti-arrhythmic and antiadrenergic agents, whereas ketoprofen and diclofenac are able to negatively affect the metabolism of omega-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin D.

Conclusion. The chemoreactome analysis could identify the promising vasodilatory, antiplatelet, antidiabetic, and antitumor effects of dexketoprofen in addition to its main action.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; dexketoprofen; ketoprofen; diclofenac; artificial intelligence systems.

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

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Comparative chemoreactome analysis of dexketoprofen, ketoprofen, and diclofenac. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(1):47–54.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-47-54>

Механизм действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) связан с ингибированием фермента циклооксигеназа (ЦОГ) 2 и в меньшей степени ЦОГ1. Ингибируя ЦОГ, НПВП тормозят синтез провоспалительных простагландинов (ПГ) и, следовательно, способствуют уменьшению воспаления и боли. ЦОГ2 — основной, но не единственный таргетный белок НПВП. Поэтому препараты данной группы имеют существенные различия как в фармакологическом действии, так и в побочных реакциях.

Считается, что основными для декскетопрофена (АТХ M01AE17 «Декскетопрофен») являются анальгетический и жаропонижающий эффекты [1]. Кетопрофен весьма близок по структуре к декскетопрофену и, как и декскетопрофен, оказывает анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Однако в отличие от декскетопрофена кетопрофен характеризуется выраженной селективностью в отношении ЦОГ1, что считается одной из причин его ulcerогенных свойств [2]. Диклофенак характеризуется мощным противовоспалительным и анальгетическим эффектом, кроме того, у этого препарата предполагается наличие противоопухолевого действия (обусловленного, в частности, повышением экспрессии гена *15-PGDH* [3]). В то же время прием диклофенака ассоциирован с повышением риска головной боли, головокружения, высыпаний на коже (до 10% пациентов). Долговременный прием диклофенака парадоксальным образом увеличивает вероятность возникновения инфаркта миокарда [4]. Как видим, эти три НПВП существенно различаются по спектру фармакологических эффектов.

В современной фармакологии нет общепринятого и унифицированного способа установления упомянутого выше «спектра» фармакологического действия препаратов, который позволял бы объективно сравнивать разные лекарственные средства по комплексному влиянию на организм. Информация о фармакологических эффектах того или иного препарата собирается в отдельных сериях экспериментов, зачастую без адекватного сравнения с другими действующими началами и т. п.

Цель настоящей работы — сравнительный хемотреактивный анализ свойств декскетопрофена и контрольных молекул (кетопрофен, диклофенак). Исследование проводилось с использованием новейшего направления постгеномной фармакологии — хемотреактивного моделирования. В соответствии с постгеномной парадигмой молекула любого лекарственного средства «мимикрирует» под определенные метаболиты (вследствие наличия того или иного сходства в химической структуре) и, связываясь с теми или иными белками протеома, осуществляет соответствующие эффекты (как желательные, так и нежелательные) [5].

Анализ фармакологических «возможностей» декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака был проведен на основе хемотреактивного подхода, т. е. сравнения химической структуры этих молекул со структурами миллионов других молекул, молекулярно-фармакологические свойства которых известны. Такой анализ основан на новейших технологиях машинного обучения, разрабатываемых в рамках теории комбинаторного анализа разрешимости и теории метрического анализа признаков описаний [6–9].

Материал и методы. Хемотреактивная — область исследований на стыке структурной химии, фармакологии и биоинформатики, в которой взаимосвязи типа «химическая

структура» — «свойство вещества» исследуются методами современной информатики. Хемотреактивный анализ позволяет найти молекулы, схожие с исследуемой, и, соответственно, предположить физиологические, фармакологические и другие свойства исследуемой молекулы на основе имеющейся информации о свойствах молекул, наиболее близких к ней по структуре.

Особый подраздел хемотреактивной информатики — хемотреактивный анализ, с помощью которого проводится оценка биологических активностей исследуемой молекулы (в частности, моделирование профиля сродства этой молекулярной структуры к различным белкам протеома). В настоящей работе был проведен сравнительный хемотреактивный анализ молекулы декскетопрофена и контрольных молекул (рис. 1).

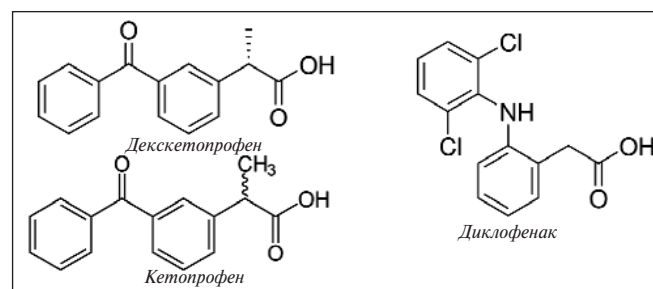


Рис. 1. Химические формулы исследованных молекул

Для хемотреактивного анализа был разработан новый математический метод, основанный на комбинаторной теории разрешимости [9–12]. Комбинаторная теория разрешимости, представляющая собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания, — современный инструмент исследования признаков описаний объектов. Если стоит задача установления молекул, химическая структура которых схожа с заданной, объектами исследования являются хемотреактивные (х-графы). В рамках комбинаторной теории разрешимости х-графы рассматриваются как объекты, а их инварианты (или кортежи инвариантов) — как признаки описания объектов [7–9].

Тестирование проводилось на случайных выборках по 50 000 попарно различных структур молекул из базы данных PubChem [10]. В результате вычислений аккуратность отличия одной молекулы от другой составила до 99,4%. С использованием полученного множества х и метрики Хэмминга функция расстояния между хемотреактивными (d_х) отражала «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами и была использована для поиска молекул, структурно схожих с декскетопрофеном.

Таким образом, на первом этапе хемотреактивного анализа с учетом расстояния d_х устанавливается список наиболее близких к декскетопрофену химических структур. На втором этапе для каждой молекулы из баз данных извлекаются результаты экспериментального измерения биологических свойств этой молекулы и проводится хемотреактивный анализ.

В процессе хемотреактивного анализа из баз данных выбираются все схожие молекулы, для которых это свойство было измерено, и строится эмпирическая функция распределения значений биологической константы (IC₅₀, EC₅₀ и др.). Представленные в табл. 1–3 оценки значений

Таблица 1. Соединения, полученные в результате хемоинформационного поиска, структурно схожие с декскетопрофеном

D _x	Соединение	Комментарий
0.00	Кумариновая кислота	Содержится в гранате, относится к гидроксикоричным кислотам
0.00	4-гидроксифенил-2-пропеналь	Компонент альпийской галанги (<i>Cucurbita maxima</i>)
0.00	Авеналумовая кислота	Компонент овса (<i>Avena sativa</i>)
0.00	Кортикроцин	Компонент паприки (<i>Capsicum annuum</i>)
0.00	4-гидроксихалкон	Компонент корней лакрицы (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)
0.00	4-ОН-2-дифенилкарбоновая кислота	Компонент белого клевера (<i>Trifolium repens</i>)
0.00	2-гидроксифенил-2-пропеналь	Компонент коры китайской корицы (<i>Cinnamomum cassia</i>)
0.00	Цис-р-кумариновая кислота	Компонент кориандра (<i>Coriandrum sativum</i>)
0.00	2-гидроксикоричная кислота	Компонент помидоров, моркови, чеснока; антиоксидант с противоопухолевыми свойствами
0.00	Бензойная кислота	Компонент большинства съедобных ягод (в количестве ~0,05%), в том числе клюквы (300–1300 мг/кг); противогрибковые свойства
0.14	4-гидроксibenзоат-4-О-сульфат	Противоопухолевая активность посредством ингибирования гистондеацетилазы, активации PPAR
0.14	Иренолон	Компонент банана райского (<i>Musa paradisiaca</i>)
0.14	2,4-дигидроксихалкон	Компонент плода личи (<i>Litchi chinensis</i>)
0.14	2',4'(ОН) ₂ -2-бифенилкарбоновая кислота	Компонент белого клевера (<i>Trifolium repens</i>)
0.14	Гидроксинигоруфон	Компонент банана (<i>Musa acuminata</i>)
0.14	2-гидроксibenзальдегид	Компонент гречневой крупы, корицы (<i>Cinnamomum verum</i>)
0.14	3,3'- бис-юглон	Компонент грецкого ореха (<i>Juglans regia</i>)
0.14	Кассиастеароптен	Компонент китайской корицы (<i>Cinnamomum cassia</i>)
0.14	3', 4'-дигидроксихалкон	Антиоксидант
0.14	4-гидроксианигоруфон	Компонент банана (<i>Musa acuminata</i>)
0.14	Кофейная кислота	Полифенол кофе
0.14	Протокатехиновая кислота	Кардиопротектор, противоопухолевый агент
0.14	Р-анисовая кислота	Ингибитор окисления дофамина
0.25	Салициловая кислота	Противовоспалительное, противоопухолевое, антисептическое, фунгицидное действие
0.25	Гентисовая кислота	Противовоспалительные, противоревматические, антиоксидантные свойства
0.33	1-нафталдегид	Фунгицидные свойства
0.33	Атропальдегид	Противоэпилептические свойства
0.33	Мусанолон Е	Компонент банана (<i>Musa acuminata</i>)
0.33	Ванилин	Ароматизатор
0.33	Кверцетин	Противовоспалительное, антигистаминное, антиоксидантное действие
0.40	Ликохалкон В	Компонент корней лакрицы (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)
0.40	Генистеин	Изофлавоны сои, слабый эстрогенный эффект, активатор PPAR
0.40	Апигенин	Флавоноид, противовоспалительное, противоопухолевое действие

D _x	Соединение	Комментарий
0.43	Ресвератрол	Противоопухолевое, противовирусное, фитоэстрогенное, нейропротекторное, противовоспалительное действие

Примечание. Соединения упорядочены в соответствии со значением d_x («химическое расстояние» от молекулы декскетопрофена). Более низкие значения d_x соответствуют большей структурной близости молекулы вещества к декскетопрофену. PPAR – peroxisome proliferator-activated receptors.

различных констант были получены как математическое ожидание и дисперсия соответствующей эмпирической функции распределения, которая использовалась после соответствующей фильтрации посредством i -спектров с образованием непрерывной дифференцируемой функции и анализа модальности (числа пиков).

Результаты. С помощью хемоинформационного анализа было проведено сравнение химической структуры декскетопрофена с молекулами в базе данных метаболома человека и с молекулами в базах данных лекарственных средств. В качестве модели метаболома человека использовано 114 000 соединений, зарегистрированных в базах данных метаболома человека HMDB (Human Metabolome Database) [11]. Большинство соединений в этой модели метаболома были действительно найдены в плазме крови человека и включают не только эндогенные метаболиты, но и компоненты пищи, лекарственные средства и продукты их биотрансформаций. В табл. 1 представлены наиболее интересные результаты анализа сходства декскетопрофена с известными молекулами, найденными в составе метаболома.

Основная часть перечисленных в табл. 1 соединений представляет собой компоненты растительных экстрактов, в том числе полифенольные антиоксиданты (такие как гидроксикоричные кислоты), входящие в состав граната, галанги, овса, паприки, лакрицы, клевера, корицы, кориандра, банана, кофе и др. У каждой из молекул, наиболее близких по химической структуре к декскетопрофену, проанализированы биологические функции. Для этого из баз данных HMDB и PubChem были извлечены ссылки на оригинальные исследования, в которых описаны свойства молекул. Затем был проведен частотный анализ ключевых слов в этих текстовых описаниях молекул и установлены «расстояния» от декскетопрофена до молекул, соответствующих ключевым словам (рис. 2). Частотный анализ показал, что наиболее близкими к декскетопрофену терминологическими описаниями являлись «кумаровая кислота», «гидроксикоричные кислоты», «корица» и «лакрица».

Распределение исследуемых НПВП в тканях организма

Хемореактомный анализ позволил оценить вероятности накопления анализируемых молекул в различных тканях, т. е. их биораспределение. Полученные оценки вероят-

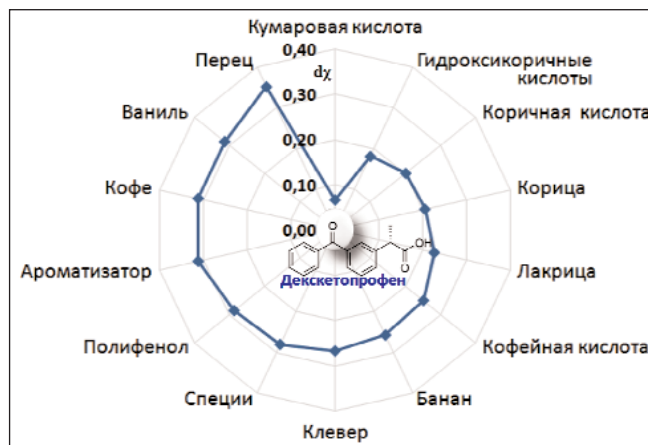


Рис. 2. Ключевые слова в текстовых описаниях молекул, структурно схожих с декскетопрофеном. Расстояние точек от центра диаграммы 0,00 отражает среднее «химическое расстояние» (d_x) между молекулами, описываемыми соответствующей группой терминов, и декскетопрофеном

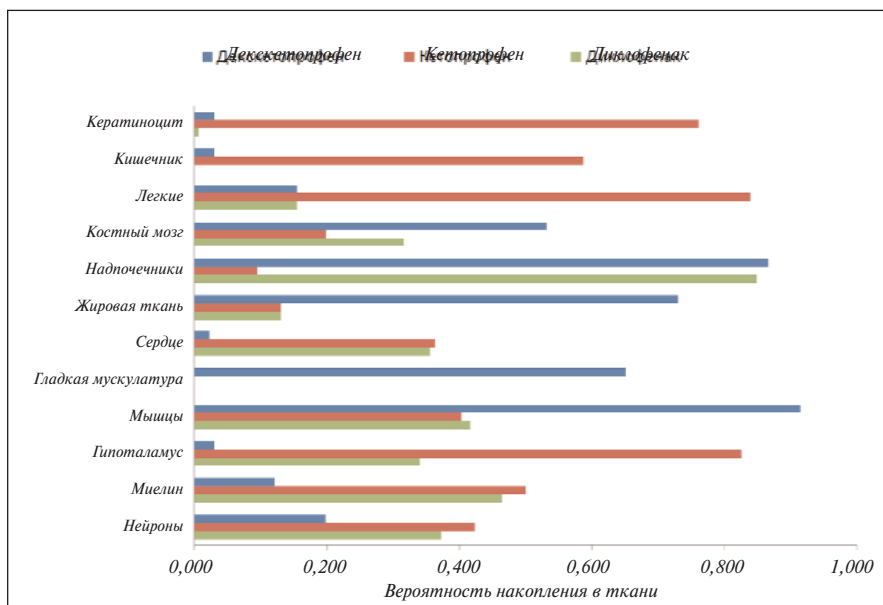


Рис. 3. Оценки вероятностей накопления декскетопрофена и молекул сравнения в различных тканях

ностей накопления сравниваемых молекул в различных тканях (рис. 3) показывают, что декскетопрофен может накапливаться в большей степени в мышечной ткани (в том числе в гладкой мускулатуре), жировой ткани и надпочечниках. Кетопрофен может определяться преимущественно в нервной ткани, гипоталамусе, легких и клетках кожи (кератиноциты). Не выявлено преимущественного накопления дик-

лофенака в какой-либо ткани (за исключением надпочечников, вероятность накопления — 0,85).

Специфические виды активности

С помощью хемореактомного анализа определены молекулярные механизмы, которые указывают не только на противовоспалительные, но и на перспективные вазодилаторные, антиагрегантные, противодиабетические (гипогликемические) и противоопухолевые эффекты декскетопрофена (табл. 2, 3). В частности, по данным хемореактомного анализа, противовоспалительное действие декскетопрофена может осуществляться как посредством модуляции метаболизма ПГ, так и с помощью других молекулярных механизмов (модуляция метаболизма лейкотриенов, ингибирование матриксных металлопротеиназ, ММП; см. табл. 2).

Действительно, все три молекулы НПВП ингибируют ЦОГ1 и ЦОГ2, снижая тем самым уровни провоспалительных ПГ (см. табл. 2). Однако только для декскетопрофена показана возможность конкурентного ингибирования D₂-рецептора ПГ ($IC_{50}=1235\pm 913$ нМ), который непосредственно опосредует эффекты провоспалительного ПГD₂.

И лишь для декскетопрофена было характерно *ингибирование метаболизма провоспалительных лейкотриенов* посредством угнетения активности 5-липоксигеназы ($IC_{50}=1324\pm 633$ нМ), лейкотриенового рецептора B₄ ($IC_{50}=454\pm 368$ нМ, снижение активности на 98% при концентрации 10 мкМ) и лейкотриен-D₄-вызыванной бронхоконстрикции у анестезированных морских свинок после введения 10 мг/кг (на 87%).

Среди исследованных НПВП ингибирование ММП прогнозировалось только для декскетопрофена, который потенциально сдерживает выработку ММП3 ($IC_{50}=513\pm 418$ нМ), ММП8 ($IC_{50}=294\pm 283$ нМ) и ММП13 ($IC_{50}=165\pm 145$ нМ). Избыточная активность ММП соответствует ускоренной деградации соединительной ткани при воспалении.

Изучение моделирования экспериментальных эффектов исследуемых молекул показало, что в концентрации 10 мкМ декскетопрофен может ингибировать избыточный уровень паратгормона (стимулированную резорбцию кости) на 100±32%, а диклофенак — не более чем на 35±32% (см. табл. 2).

Анальгетический эффект НПВП обусловлен прежде всего влиянием на метаболизм ПГ и лейкотриенов (в том числе участвующих в процессах ноцицепции). Хемореактомный анализ указал на альтернативные механизмы анальгетического действия молекулы декскетопрофена, в частности на возможное участие в *ингибировании метаболитного рецептора глутамата 5-го типа* ($IC_{50}=2357\pm 1741$ нМ).

Дополнительно, декскетопрофен способен активировать рецепторы ГАМК_A¹ (α_3 , β_3 , γ_3). По данным анализа, потенциальный ГАМКергический эффект у декскетопрофена был существенно выше (81±34%), чем у молекул сравнения (кетопрофен — 38±34%, диклофенак — 60±34%).

Декскетопрофен может *ингибировать дипептидиламинопептидазу мозга* ($IC_{50}=25\pm 23$ нМ) и *нейтральную эндонептидазу* ($IC_{50}=217\pm 139$ нМ) — ферменты, которые *деградируют Леи-энкефалин, проявляющий обезболивающие свойства*. Соответственно, при ингибировании этих ферментов

уровень эндогенного *Леи-энкефалина будет повышаться*. У молекул сравнения такой активности не выявлено.

Хемореактомное моделирование экспериментальных свойств исследуемых молекул подтвердило выраженный *анальгетический эффект декскетопрофена*. В модели фенилхинон-вызванной боли этот эффект декскетопрофена может наблюдаться при его концентрации 83±46 мг/кг (для молекул сравнения дозы были гораздо выше — 250 мг/кг и более). В тесте на отдергивание хвоста в ответ на болевое воздействие декскетопрофен уменьшал боль на 68% (молекулы сравнения — на 20% и менее).

Модуляция метаболизма ПГ не только снижает воспаление и влияет на процессы восприятия боли, но и способствует *расширению сосудов и снижению агрегации тромбоцитов*. Сосудорасширяющая активность декскетопрофена потенциально ассоциирована с ингибированием рецептора ангиотензина II ($IC_{50}=213\pm 147$ нМ), ангиотензинпревращающего фермента ($IC_{50}=334\pm 149$ нМ) и ренина ($IC_{50}=293\pm 259$ нМ). Потенциальные антиагрегантные эффекты декскетопрофена обусловлены угнетением синтеза тромбоксан-A₂-синтазы ($IC_{50}=453\pm 257$ нМ, на 72±49%) и тромбина (константа ингибирования, $K_i=1157\pm 735$ нМ).

При хемореактомном анализе установлена возможность существования *антидиабетических (гипогликемических) эффектов* декскетопрофена, обусловленных увеличением активности секреции инсулина (на 63±51%) и активацией рецептора инсулина (на 24±24%). Антигипергликемическая активность подтверждается моделированием эффекта молекулы декскетопрофена в стрептозотоциновой модели (снижение уровня глюкозы в крови на 17±10% при приеме препарата в дозе 100 мг/кг) и потенциальным снижением содержания триглицеридов в сыворотке крови.

В табл. 3 представлены хемореактомные оценки *противоопухолевых эффектов* декскетопрофена и молекул сравнения. Потенциальная противоопухолевая активность молекулы *in vitro* включает торможение роста эстроген-зависимых клеток рака толстой кишки ($GI_{50}=408\pm 187$ нМ), ингибирование эстроген-зависимой пролиферации культуры клеток рака молочной железы (на 27±23,7%). Данные эффекты могут быть обусловлены слабым антиэстрогенным действием декскетопрофена: вытеснением эстрадиола из β -рецептора эстрогенов ($K_i=1096\pm 782$ нМ).

Воздействие на протеом (хемопротеомный анализ)

Хемореактомное моделирование позволило оценить вероятность активации и ингибирования более чем 220 белков протеома человека. Результаты хемопротеомного анализа совпадают с приведенными выше данными хемореактомного анализа и дают дополнительную информацию о различиях между декскетопрофеном и молекулами сравнения.

Хемопротеомный анализ подтвердил следующие эффекты декскетопрофена:

— связывание с рецептором глюкагона ($IC_{50}=735\pm 553$ нМ) и высокую вероятность (0,87) активации глюкагонового рецептора GCGR;

— ингибирование ММП3 (вероятность — 0,57), 5-липоксигеназы (0,96) и цистеинового лейкотриенового рецептора 1 (0,60), а также такой специфический механизм про-

¹Гамма-аминомасляная кислота.

Таблица 2. Противовоспалительные эффекты декскетопрофена и молекул сравнения (по результатам хемотректорного анализа)

Константа	Ошибка	Единицы	Активность	ДКТП	КТП	ДКФ
Модуляция метаболизма ПГ						
IC ₅₀	245	нМ	Ингибирование синтеза ПГЕ2 при стимуляции клеток арахидоновой кислотой	121	56	53
IC ₅₀	42,5	%	Ингибирование отека, индуцированного арахидоновой кислотой	22	НЭ	НЭ
IC ₅₀	165	нМ	Ингибирование ЦОГ2	218	101	97
IC ₅₀	47,5	%	Ингибирование ЦОГ2 (10 мкМ)	59	24	56
IC ₅₀	372	нМ	Ингибирование ЦОГ1 в клетках U-937	143	118	138
IC ₅₀	28	%	Ингибирование ЦОГ1 (10 мкМ)	36	11	17
IC ₅₀	913	нМ	Конкурентное ингибирование D2-рецептора ПГ	1235	НЭ	НЭ
Модуляция метаболизма лейкотриенов						
IC ₅₀	633	нМ	Ингибирование 5-липоксигеназы в клетках линии (гранулоциты крыс) RBL-1	1324	НЭ	НЭ
IC ₅₀	368	нМ	Ингибирование рецептора лейкотриена D4	454	НЭ	НЭ
IC ₅₀	59	%	Ингибирование рецептора лейкотриена D4 (10 мкМ)	98	НЭ	НЭ
—	63,4	%	Ингибирование лейкотриен-D4-вызванной бронхоконстрикции у анестезированных морских свинок после в/в введения 10 мг/кг	87	НЭ	НЭ
Ингибирование ММП						
IC ₅₀	418	нМ	Ингибирование MMP3	513	НЭ	НЭ
IC ₅₀	283	нМ	Ингибирование MMP8	294	НЭ	НЭ
IC ₅₀	145	нМ	Ингибирование MMP13	165	НЭ	НЭ
Моделирование экспериментальных эффектов						
—	25	%	Подавление синтеза ФНОα в цельной крови человека (10 мкМ)	41	21	15
IC ₅₀	801	нМ	Ингибирование синтеза ФНОα при воздействии бактериальных липополисахаридов	819	2953	1280
IC ₅₀	46,2	%	Противовоспалительная активность у крыс линии «Вистар» как ингибирование вызванного каррагенаном отека лапы при использовании за 1 ч до введения каррагинана	58	25,8	38,17
—	22	%	Антиоксидантная активность эритроцитов крыс Sprague-Dawley, оцененная как гемолиз, индуцированный пероксильным радикалом	21	8	9,3
IC ₅₀	37	мкг/мл	Ингибирование секреции ИЛ6 в клетках линии MC3T3 (предшественники остеобластов)	39	НЭ	НЭ
—	32	%	Ингибирование паратгормон-стимулированной резорбции кости в концентрации 10 мкМ	100	НЭ	35

Примечание. Здесь и в табл. 3: константа — параметр биологической активности, обозначенный в соответствии с международной номенклатурой; ошибка — погрешность значения параметра; НЭ — нет эффекта. ДКТП — декскетопрофен; КТП — кетопрофен; ДКФ — диклофенак; ФНОα — фактор некроза опухоли α; ИЛ — интерлейкин; в/в введение — внутривенное введение.

тивовоспалительного действия, как ингибирование провоспалительного хемокина «С-х-с мотив 13» (CXCL13).

— ингибирование рецептора эстрогена ESR1 (вероятность — 0,92), возможность ингибирования фермента эстрадиол-17β-дегидрогеназы 1 (ген *HSD17B1*), осуществляющего биосинтез эстрадиола;

— отсутствие (в отличие от молекул сравнения) ингибирования рецептора нейротрофических факторов BDNF/NT-3 (ген *NTN3*) и аденилатциклазы (ADCY6 и ADCY7). Соответственно, при использовании декскетопро-

фена можно ожидать меньше побочных эффектов со стороны нервной системы, в частности снижения когнитивных способностей и памяти;

— существенно разные профили взаимодействия декскетопрофена, кетопрофена, диклофенака с различными ферментами цитохрома P450, которые метаболизируют поступающие в организм вещества (рис. 4).

Декскетопрофен может снижать активность только четырех ферментов цитохрома: CYP17A1, CYP3A5, CYP4B1 (метаболизм глюкокортикоидов, ГК) и CYP2D6 (метаболизм

Таблица 3. Противопухолевые эффекты декскетопрофена и молекул сравнения (по результатам хемореактомного анализа)

Константа	Ошибка	Единицы	Активность	ДКТП	КТП	ДКФ
GI ₅₀	187	нМ	Противопухолевая активность <i>in vitro</i> , линия клеток рака толстой кишки НСТ116	408	3757	НЭ
—	23,7	%	Ингибирование пролиферации культуры клеток MCF-7 (рак молочной железы), вызванной 0,1 нМ эстрадиола	27	13,6	12,9
—	56,9	%	Торможение эстрадиол-индуцированной пролиферации клеток	90	НЭ	НЭ
Ki	782	нМ	Вытеснение эстрадиола из β-рецептора эстрогенов	1096	НЭ	НЭ
—	51	%	Связывание с β-рецептором эстрогенов человека	54	12,83	11,07

антиаритмиков, антагонистов адренорецепторов, антидепрессантов) и тем самым замедлять метаболизм соответствующих лекарств, усиливая их действие.

В то же время кетопрофен и диклофенак воздействуют на гораздо более широкий диапазон цитохрома P450, в том числе на CYP19A1 (синтез эстрогенов), CYP2A13 (метаболизм кумарина), CYP2B6 (метаболизм глюкокортикоидов и жирных кислот), CYP2C8 и CYP2J2 (синтез эйкозаноидов и докозаноидов из омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, ПНЖК или арахидоновой кислоты, метаболизм таксола), CYP2R1, CYP39A1 (метаболизм витамина D), CYP3A43 (тестостерон, гидроксилаза). Соответственно, эти молекулы будут негативно влиять на метаболизм омега-3 ПНЖК и витамина D.

Обсуждение. Результаты анализа сходства декскетопрофена с известными молекулами, найденными в составе метаболома (см. табл. 1), показывают, что *схожие с декскетопрофеном молекулы характеризуются антиоксидантными, противовоспалительными, антибактериальными, фунгицидными, противопухолевыми, фитостероидными и другими свойствами*. Интересно отметить близость между молекулой декскетопрофена и изофлавоном сои генистеином ($d_x=0,40$), который проявляет слабый эстрогенный эффект, а также является кардиопротектором [12]. Также отмечено сходство структуры и свойств декскетопрофена и ресвератрола ($d_x=0,43$), оказывающего противопухоле-

вое, противовирусное, нейропротективное, противовоспалительное действие.

Показана возможность конкурентного ингибирования декскетопрофеном D₂-рецептора ПГ (IC₅₀=1235±913 нМ), который непосредственно опосредует эффекты провоспалительного ПГD₂. Как известно, ПГD₂ обнаруживается преимущественно в тучных клетках и мозге [13], являясь основным медиатором вазомоторной гиперемической реакции верхней части тела в ответ на прием никотиновой кислоты (ниацин). Избыточная активация D₂-рецепторов характерна для бронхиальной астмы и стимулирует развитие алопеции [14]. Отметим, что D₂-рецептор ПГ является важным таргетным белком при разработке лекарств для лечения алопеции. Известно также, что некоторые НПВП, наоборот, могут стимулировать развитие алопеции [15].

Хемореактомное моделирование экспериментальных эффектов декскетопрофена (см. табл. 2) показало, что он может одновременно способствовать снижению и острого, и хронического воспаления. СРБ как один из белков острой фазы секретируется под воздействием продуцируемого макрофагами ИЛ6, который затем стимулирует синтез СРБ и фибриногена печени [16]. По данным хемореактомного анализа, декскетопрофен (но не молекулы сравнения) может ингибировать секрецию ИЛ6 в остеобластах линии MC3T3 (IC₅₀=39±37 мкг/мл), что вызывает снижение уровня СРБ в плазме крови. Кроме того, анализ показал воз-

можность подавления декскетопрофеном синтеза ФНОα в цельной крови человека (на 41±25% при концентрации 10 мкМ). Как известно, ФНОα является маркером хронического воспаления и наряду с ММП, ИЛ6 и СРБ – маркером разрушения хряща.

Хемореактомный анализ подтвердил также альтернативные механизмы анальгетического действия молекулы декскетопрофена (ингибирование метаболитического рецептора глутамата 5-го типа, IC₅₀=2357±1741 нМ, ГАМКергический эффект – 81±34%). Снижение глутаматной нейротрансмиссии и активация ГАМКергической нейротрансмиссии способствуют уменьшению болевых ощущений [17].

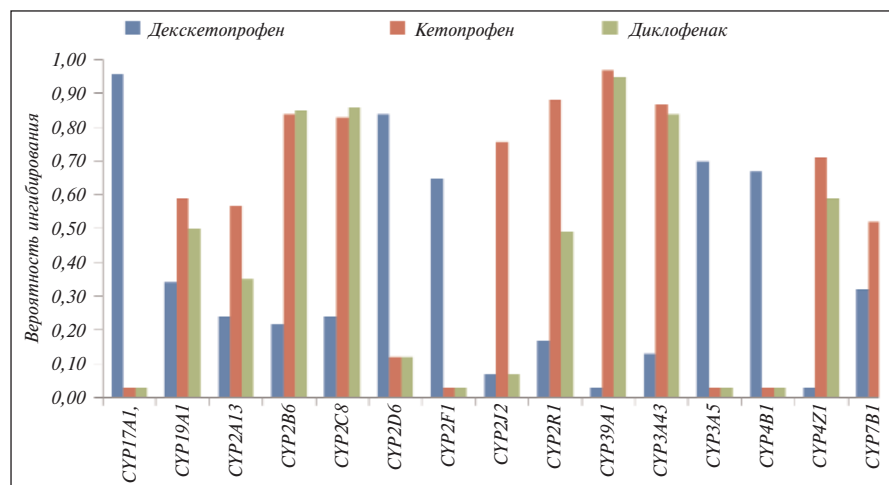


Рис. 4. Влияние декскетопрофена и молекул сравнения на активность цитохрома P450 (по данным хемореактомного анализа)

Заключение. Хотя основным таргетным белком НПВП является ЦОГ2, препараты этой группы существенно различаются по спектру действия на другие таргетные белки. Хемореактомный анализ декскетопрофена (Фламадекс®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения)¹, кетопрофена, диклофенака показал существенные различия в компарментализации и метаболизме рассматриваемых молекул. Декскетопрофен может накапливаться преимущественно в мышечной, жировой ткани и надпочечниках.

Противовоспалительное действие декскетопрофена может осуществляться посредством модулирования метаболизма ПГ и лейкотриенов, а также ингибирования ММП.

Хемореактомный анализ выявил перспективные противоболевые, сосудорасширяющие, антиагрегантные, противодиабетические и противоопухолевые эффекты декскетопрофена, его положительное воздействие на активность волосных фолликулов.

Модуляция метаболизма ПГ не только снижает воспаление, но и способствует расширению сосудов за счет ингибирования ангиотензинпревращающего фермента ($IC_{50}=334\pm149$ нМ), рецептора I ангиотензина II ($IC_{50}=213\pm147$ нМ) и ренина ($IC_{50}=293\pm259$ нМ). Антиагрегантные эффекты декскетопрофена могут быть обусловлены ингиби-

рованием тромбосан-А2-синтазы ($IC_{50}=453\pm257$ нМ, на $72\pm49\%$).

С помощью хемореактомного анализа установлена возможность существования у декскетопрофена гипогликемических (обусловленных активацией рецептора инсулина) и противоопухолевых (торможение роста эстроген-зависимых клеток посредством ингибирования рецепторов эстрогенов) эффектов.

Показано также, что декскетопрофен в отличие от молекул сравнения не ингибирует рецептор нейротрофических факторов BDNF/NT-3 (ген *NTKR2*) и аденилатциклазы (ADCY6 и ADCY7), а, следовательно, не оказывает негативного влияния на когнитивную сферу и память. Повышенное накопление в нейронах кетопрофена и диклофенака будет усугублять блокаду нейротрофических факторов, стимулируя нейротоксичность. Кроме того, выявлены существенные различия в профилях взаимодействия декскетопрофена и молекул сравнения с различными видами ферментов цитохрома P450, которые метаболизируют поступающие в организм вещества. И если декскетопрофен может снижать активность всего четырех ферментов цитохрома (CYP17A1, CYP3A5, CYP4B1, CYP2D6), то молекулы сравнения — восемь ферментов цитохрома, что может негативно влиять на метаболизм омега-3 ПНЖК и витамина D.

ЛИТЕРАТУРА

1. Халикова ЕЮ. Декскетопрофена трометамол в амбулаторном обезболивании. *Consilium Medicum. Хирургия*. 2011;(1):5-10. [Khalikova EYu. Dextketoprofen trometamol in outpatient anesthesia. *Consilium Medicum. Khirurgiya*. 2011;(1):5-10. (In Russ.)].
2. Moore RA, Barden J. Systematic review of dextketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008 Oct 31;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.
3. Wakimoto N, Wolf I, Yin D, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Suppress Glioma via 15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase. *Cancer Res*. 2008 Sep 1;68(17):6978-86. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5675.
4. Graham DJ. COX-2 inhibitors, other NSAIDs, and cardiovascular risk: the seduction of common sense. *JAMA*. 2006 Oct 4;296(13):1653-6. Epub 2006 Sep 12.
5. Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. New York: NovaBiomedicalBooks; 2007.
6. Журавлёв 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 of local solvability and regularity as a tool for studying the morphology of amino acid sequences. *Trudy MFTI*. 2011;3(4):67-76. (In Russ.)].
7. Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. *ДАН*. 2011;(1):1-5. [Rudakov KV, Torshin IYu. About selection of informative values of signs on the basis of solvability criteria in the problem of recognition of secondary structure of protein. *DAN*. 2011;(1):1-5. (In Russ.)].
8. Журавлев ЮИ. Об алгебраическом подходе к решению задач распознавания или классификации. *Проблемы кибернетики*. 1978;(3):5-68. [Zhuravlev YuI. On an algebraic approach to solving recognition or classification problems. *Problemy kibernetiki*. 1978;(3):5-68. (In Russ.)].
9. 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.]
10. Cheng T, Pan Y, Hao M, Wang Y, Bryant SH. PubChem applications in drug discovery: a bibliometric analysis. *Drug Discov Today*. 2014 Nov;19(11):1751-1756.
11. Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007 Jan;35(Database issue):D521-6.
12. Si H, Liu D. Phytochemical genistein in the regulation of vascular function: new insights. *Curr Med Chem*. 2007;14(24):2581-9.
13. Onaka Y, Shintani N, Nakazawa T, et al. Prostaglandin D2 signaling mediated by the CRTH2 receptor is involved in MK-801-induced cognitive dysfunction. *Behav Brain Res*. 2016 Nov 1;314:77-86. doi: 10.1016/j.bbr.2016.07.050. Epub 2016 Jul 29.
14. Joo HW, Kang YR, Kwack MH, Sung YK. 15-deoxy prostaglandin J2, the nonenzymatic metabolite of prostaglandin D2, induces apoptosis in keratinocytes of human hair follicles: a possible explanation for prostaglandin D2-mediated inhibition of hair growth. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2016 Jul;389(7):809-13. doi: 10.1007/s00210-016-1257-z. Epub 2016 May 17.
15. Meyer HC. Alopecia associated with ibuprofen. *JAMA*. 1979 Jul 13;242(2):142.
16. Tang Y, Fung E, Xu A, Lan HY. C-reactive protein and ageing. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017 Dec;44 Suppl 1:9-14. doi: 10.1111/1440-1681.12758. Epub 2017 Aug 24.
17. Benson C, Mifflin K, Kerr B, et al. Biogenic Amines and the Amino Acids GABA and Glutamate: Relationships with Pain and Depression. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*. 2015;30:67-79. doi: 10.1159/000435933. Epub 2015 Sep 18.

¹ ЗАО «ФармФирма «Сотекс».

Поступила 10.01.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование поддержано ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Дума С.Н.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБОУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»,
Новосибирск, Россия
630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Лечение головокружения у пожилых пациентов с хронической цереброваскулярной патологией

У пожилых пациентов головокружение может быть вызвано различными причинами, возможности лекарственной терапии ограничены, наиболее часто используется бетагистин дигидрохлорид.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности комплексной терапии препаратом Мексидол® и бетагистином у пациентов с головокружением по данным шкалы глобальной оценки эффективности лечения.

Пациенты и методы. В исследование включено 89 пожилых пациентов (средний возраст — 73,7 года) с хронической цереброваскулярной патологией и жалобами на головокружение. У всех пациентов оценивали неврологический, отоневрологический (пробы ортостатическая, с форсированной гипервентиляцией, Дикса—Холлпайка, Тинетти, визуальная аналоговая шкала головокружения), соматический, когнитивный и эмоциональный статус. Пациенты были рандомизированы на две группы. В основную группу вошли пациенты, получавшие бетагистин 48 мг/сут, Мексидол® 5,0 мл внутривенно в течение 10 дней, затем таблетки по 375 мг/сут 50 дней; в группу сравнения — больные, использовавшие только бетагистин 48 мг/сут на протяжении 60 дней. Оценку эффективности лечения проводили по глобальной шкале на 60-й день терапии в обеих группах с учетом мнения врача и пациента.

Результаты. У пожилых пациентов головокружение в большинстве случаев (75%) было вызвано несколькими причинами. В группе комбинированного лечения (бетагистин + Мексидол®) отмечено более существенное (более чем в два раза) уменьшение симптомов головокружения, чем в группе сравнения.

Заключение. У пожилых пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием и головокружением комбинированная терапия препаратом Мексидол® и бетагистином, обладающим нейропротективными свойствами, улучшает результаты лечения.

Ключевые слова: головокружение; пожилой возраст; хроническая ишемия головного мозга; Мексидол®.

Контакты: Светлана Николаевна Дума; duma.svetlana@yandex.ru

Для ссылки: Дума С.Н. Лечение головокружения у пожилых пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):55–59.

Treatment of vertigo in elderly patients with chronic cerebrovascular disease

Duma S.N.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch, Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia
175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk 630089

Dizziness can be caused by different problems in elderly patients; the possibilities of drug therapy are limited; betahistine dihydrochloride is most commonly used.

Objective: to investigate the efficiency and safety of combination therapy with mexidol and betahistine in patients with vertigo according to the global assessment scale for treatment efficiency.

Patients and methods. The investigation enrolled 89 elderly patients (mean age, 73.7 years) with chronic cerebrovascular disease and complaints of dizziness. Neurological, otoneurological (the orthostatic test, the forced hyperventilation test, the Dix—Hallpike test, the Tinetti test, and the visual vertigo analogue scale), somatic, cognitive and emotional statuses were evaluated in all the patients. The patients were randomized into two groups. A study group included patients who took betahistine 48 mg/day, intravenous Mexidol® 5.0 ml for 10 days, then 375 mg tablets daily for 50 days; a comparison group consisted of patients who used only betahistine 48 mg/day for 60 days. The efficiency of treatment in both groups was evaluated using the global scale on day 60 of therapy, by taking into account the opinion of a physician and a patient.

Results. In the elderly patients, vertigo was caused by several problems in the majority (75%) of cases. The combined (betahistine + mexidol) treatment group showed a more significant (more than double) reduction in the symptoms of vertigo than the comparison group.

Conclusion. In elderly patients with chronic cerebrovascular disease and vertigo, combined therapy with betahistine and mexidol, which has neuroprotective properties, improves the results of treatment.

Keywords: vertigo; elderly age; chronic cerebral ischemia; Mexidol®.

Contact: Svetlana Nikolaevna Duma; duma.svetlana@yandex.ru

For reference: Duma S.N. Treatment of vertigo in elderly patients with chronic cerebrovascular disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(1):55–59.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-55-59>

Трудно найти более разнообразно трактуемый симптом, чем головокружение, которое может существенно ухудшать качество жизни пожилого пациента, быть причиной падений и травм, приводить к инвалидизации [1, 2]. Обычно врачи неохотно берутся за лечение пожилых пациентов, у которых «кружится голова», так как диагностика этого состояния трудоемка и требует времени и есть множество причин для возникновения головокружения. В нашей стране очень мало специализированных центров, в которых проводятся диагностика и лечение головокружения. В амбулаторной неспециализированной практике в качестве причины головокружения обычно рассматривается хроническое цереброваскулярное заболевание, определяемое как хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) [3]. При описании своих ощущений пациенты говорят не столько об истинном вращении, сколько о покачивании, неуверенности при ходьбе и т. п. Неопределенное описание жалоб связано с тем, что система равновесия опирается на взаимодействие сразу нескольких сенсорных систем: зрительной, вестибулярной и мышечно-суставной. Большой объем информации, поступающей в мозг, обеспечивает высокую надежность и приспособляемость системы ориентировки. В то же время дисфункция одной из трех сенсорных систем порождает настолько разные ощущения, что описания пациентами с одинаковым заболеванием своего состояния редко совпадают. Обычно в условиях непродолжительного амбулаторного приема врач оценивает симптомы вестибулярной дисфункции по времени их возникновения и выраженности.

Вестибулярное головокружение носит вращательный характер, сопровождается нистагмом, тошнотой, рвотой, чувством страха и другими вегетативными нарушениями. Наиболее распространенные причины вестибулярного головокружения у пожилых пациентов — доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), болезнь Меньера, инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА). При инсульте или ТИА головокружение, как правило, возникает остро и сопровождается другими очаговыми неврологическими симптомами; редко (0,4–0,7% случаев) встречается изолированное вестибулярное головокружение [1]. Головокружение как симптом ортостатической гипотензии наблюдается при болезни Аддисона, амилоидозе почек, при использовании лекарственных препаратов (ганглиоблокаторы, гипотензивные и противопаркинсонические средства), при заболеваниях сердца (аортальный стеноз, желудочковые аритмии) [4–6]. Нарушение устойчивости, обусловленное церебральной микроангиопатией (сосудистая лейкоэнцефалопатия), отмечается почти у половины пациентов (40%) с когнитивными нарушениями [7, 8]. Неустойчивость и падения в пожилом возрасте ассоциированы также с другими соматическими заболеваниями, такими как сахарный диабет, остеопороз, сердечная недостаточность. Множественная сенсорная (мультисенсорная) недостаточность — частая причина жалоб у пациентов с головокружением, она вызвана сочетанием множественной патологии: зрительных расстройств, проприоцептивных нарушений, снижения слуха [1].

Тревога и страх падения усугубляют заболевание и ухудшают адаптацию пожилых пациентов путем избегания рисков (мелкие шаги, медленные движения). Головокружение нередко вызвано тревожными расстройствами [9]. Диагностика психогенного головокружения часто затрудни-

тельна в связи с тем, что психопатологические симптомы нередко отрицаются пожилыми пациентами, а головокружение связывается с колебаниями артериального давления (АД) [8, 10, 11]. При наличии подобных жалоб у пожилых пациентов на приеме у невролога часто наблюдается гипердиагностика когнитивных нарушений вплоть до деменции, а терапевты в большом числе случаев интерпретируют эти жалобы как проявление ХИГМ с астено-невротическим синдромом [12].

Выделяют фобическое постуральное головокружение, при котором несистемное головокружение — основная и часто единственная жалоба [9]. В дальнейшем заболевание было переименовано в «персистирующее постурально-перцептивное головокружение», которое ВОЗ включила в МКБ-11 [13].

Лечение головокружения проводится в зависимости от его причины. Например, в случае ДППГ эффективны репозиционные маневры [2, 9]. При вестибулярном головокружении наиболее часто используется бетагистин. В нашей стране у таких пациентов широко применяются ноотропные средства, однако нередко они вызывают раздражительность, слабость и нарушение сна [14]. Пациентам с диагнозом ХИГМ нередко назначают этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол®), который обладает антиоксидантными, анксиолитическими, антиагрегантными и вегетотропными свойствами [14], что позволяет рассматривать его как патогенетически обоснованное средство в комплексной терапии пациентов с ХИГМ и головокружением. Мексидол® мало токсичен, не оказывает седативного, миорелаксирующего, стимулирующего, эйфоризирующего действия. Применение одного нейротропного препарата, обладающего несколькими механизмами действия и минимальным количеством побочных эффектов, крайне важно в лечении пожилых пациентов [14].

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности Мексидола® в комплексной терапии пожилых пациентов с ХИГМ и жалобами на головокружение.

Пациенты и методы. В открытое сравнительное контролируемое исследование было включено 89 пожилых пациентов (49 женщин и 40 мужчин) в возрасте 70–85 лет (средний возраст — 73,7 года) с диагнозом «хроническая ишемия мозга», ведущей жалобой у которых было головокружение. По МКБ-10 ХИГМ квалифицируется как «Другие уточненные поражения сосудов мозга с гипертензией» (рубрика I67.8) [5]. Диагноз ХИГМ подтверждали или устанавливали на основании результатов стандартизированного клинического неврологического обследования, а также лабораторных данных (общий анализ мочи и крови, биохимическое исследование крови трехмесячной давности) и инструментальных исследований (дуплексное сканирование сонных артерий, магнитно-резонансная томография — МРТ — головного мозга), представленных в амбулаторной карте пациента.

Критерии включения в исследование: I–II стадия ХИГМ в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного мозга Е.В. Шмидта и соавт. (1985).

Критерии исключения: III стадия ХИГМ с наличием деменции по классификации Е.В. Шмидта и соавт.; нестабильные сопутствующие заболевания, требующие лечения изменяющимися дозами лекарств; наличие признаков депрессии (>7 баллов по шкале Гамильтона) и деменции

Таблица 1. Вопросы, позволяющие выяснить характер головокружения

Характеристика головокружения	
Точное описание головокружения	1. Кружились ли предметы вокруг вас? 2. Как они кружились? 3. Можете ли вы воспроизвести головокружение и указать рукой его скорость и направление? 4. Как долго длилось головокружение? 5. Был ли этот приступ головокружения первый? 6. Связано ли головокружение с колебаниями АД и пульса?
Укажите симптомы, связанные с головокружением	1. Беспокоила ли вас головная боль одновременно с головокружением или после него? 2. Были ли у вас «пелена перед глазами», дурнота, обмороки? 3. Возникали ли слуховые симптомы в это время? 4. Был ли гул или свист? 5. Было ли ощущение заложенности ушей и глухоты?

Таблица 2. Причины головокружения у пожилых пациентов (n=89)

Причина головокружения	Частота, %
Сердечно-сосудистые заболевания	39
Побочные эффекты препаратов	14
Периферические вестибулярные нарушения (ДППГ, болезнь Меньера и др.)	18,6
Психические заболевания (психогенное головокружение)	17,2
Нейросенсорная тугоухость I–II стадии	11,2
Снижение остроты зрения (катаракта, макулодистрофия I–II стадии)	68,2
Несколько причин	74,8

(≤ 24 баллов по краткой шкале оценки психического статуса, КШОПС).

Характер головокружения оценивали с помощью специализированного опроса (табл. 1).

Выясняли анамнез заболевания, а также какие лекарственные средства принимал пациент (по поводу других заболеваний). Оценивали соматический статус: АД, частоту сердечных сокращений и дыхания. Когнитивный статус определяли по КШОПС. Для характеристики психического статуса использовали шкалу Гамильтона. Неврологический статус изучали с использованием стандартного набора провокационных проб на головокружение и равновесие. Проводили ортостатическую пробу и ее стандартизированную оценку, форсированную гипервентиляцию в течение 3 мин для диагностики панических атак [15]. Применяли следующие тесты: резкие повороты во время ходьбы, тандемную ходьбу или круговое вращение в вертикальном положении (фрагмент шкалы Тинетти), пробу Дикса–Холлпайка [15]. Использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) 10 см для субъективной оценки пациентом выраженности головокружения в 1-й и на 60-й день терапии.

Все пациенты были рандомизированы на две группы, между которыми не было статистически значимых различий по полу и возрасту. Основная группа включала 50 пациентов, которым назначали бетажистин по 48 мг/сут в сочетании с препаратом Мексидол® 5,0 мл внутривенно в течение 10 дней, а затем перорально по 375 мг/сут еще 50 дней. Группу

для сравнения составили 49 пациентов, которые получали только бетажистин по 48 мг/сут на протяжении 60 дней. Всем пациентам дополнительно проводили антигипертензивную терапию под контролем АД.

Все участники исследования подписали информированное согласие на участие в нем.

Результат лечения оценивал врач по глобальной шкале эффективности лечения в обеих группах (в %): очень хороший; хороший; минимальный; нет изменений; минимальное ухудшение. Проводилась также оценка лечения пациентом по шкале общего впечатления: значительное улучшение; улучшение; незначительное улучшение; минимальное улучшение (с момента начала исследования). Кроме того, регистрировали побочные эффекты.

Для статистической обработки данных используемых тестов и шкал применяли компьютерную программу SPSS версия 11.5. Для обработки данных использовали непараметрический критерий Уилкоксона–Манна–Уитни. При сравнении вариационных рядов учитывали достоверные различия ($p < 0,001$). Различия долей в группах рассчитывали по критерию Пирсона.

Результаты. Все пациенты

предъявляли жалобы на головокружение: флюктуирующая неустойчивость в форме приступов (секунды или минуты) или иллюзорное нарушение устойчивости тела (часы или минуты) при ходьбе. Головокружение возникало спонтанно, но чаще было связано с такими провоцирующими факторами, как повороты в постели и подъем с нее, подъем по лестнице, пребывание в лифте, метро и т. д.). Пациенты часто указывали на ощущение «тумана в голове», чувства легкого опьянения; головокружение имело место в положении стоя и во время ходьбы.

Наиболее частыми (39%) причинами головокружения у пожилых пациентов были сердечно-сосудистые заболевания, которые сопровождались колебаниями АД, нарушением ритма сердца, ортостатическими состояниями (табл. 2). На втором месте по распространенности были побочные эффекты лекарственных препаратов. Причиной ортостатических нарушений часто являлась ятрогенная гипотензия (прием гипотензивных препаратов в сочетании с другими средствами, усиливающими артериальную гипотензию), вызывающая постуральное головокружение и падения у пожилых. К артериальной гипотензии приводил прием комбинации гипотензивных препаратов (чаще всего бета-адреноблокатор + диуретик, сартан + диуретик – 3% случаев) или комбинации гипотензивного препарата с миорелаксантами, противопаркинсоническими средствами, нитратами, анксиолитиками или снотворными (11% случаев). На рецидивирующие периферические вестибулярные нарушения приходилось 18,6% причин головокружения; на психоген-

ное головокружение (после перенесенного ранее периферического вестибулярного головокружения) — 17,2%. Неустойчивость могла быть вызвана снижением слуха (11,2% пациентов) и (или) зрения (68,2%). Более чем 74,8% пациентов имели несколько причин головокружения.

В обеих группах на 60-й день лечения статистически достоверно уменьшилась выраженность головокружения ($p < 0,001$; рис. 1). В группе комбинированного лечения (беттагистин + Мексидол®) она уменьшилась более чем в 2 раза. В основной группе за 60 дней лечения показатели тревоги по шкале Гамильтона снизились с 21,2 до 11,2 балла ($p < 0,001$), в контрольной группе — с 20,6 до 18,2 балла (рис. 2).

Оценка результатов лечения (к 60-му дню) врачом была следующей. В основной группе очень хороший результат зафиксирован у 24,5% пациентов, хороший — у 42,4%, минимальное улучшение — у 27,6%, не отмечено изменений у 5,5%; в контрольной группе очень хороший результат отмечен у 18,4% больных, хороший — у 36,4%, минимальное улучшение — у 32,6%, не было изменений у 12,6%. По мнению пациентов (на 60-й день лечения), в основной группе существенное улучшение наблюдалось в 27,8% случаев, незначительное улучшение — в 44,5%, состояние не изменилось в 27,7%; в контрольной группе на существенное улучшение указали 19,2% обследованных, на незначительное улучшение — 37,5%, не отметили изменений 42,3% и сообщил о незначительном ухудшении 1%. Суммарно положительная динамика на фоне лечения зафиксирована в основной группе, по мнению врача, у 66,9% пациентов, а по мнению пациентов — у 72,3% (в контрольной группе — соответственно у 54,8 и 56,7%). Переносимость препарата была хорошей. Связанных с препаратом нежелательных явлений не отмечено.

Обсуждение. У пожилых пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием (ХИГМ) эмоциональные и когнитивные расстройства играют важную роль в нарушении устойчивости, на что указывают высокий балл тревожности по шкале Гамильтона (на момент включения в исследование в основной группе — 21,2, в контрольной группе — 20,6) и наличие умеренных когнитивных нарушений (средний балл по КШОПС в основной группе — 26,4, в контрольной группе — 25,8). Установлены различные патологические состояния, снижающие возможности центральных механизмов равновесия. Несколько причин головокружения выявлено у 74,8% пациентов. Ведущей причиной головокружения были сердечно-сосудистые заболевания, которые сопровождались нарушением ритма сердца, ортостатическими состояниями. В отличие от других авторов, которые в качестве ведущих причин головокружения выделяют периферические вестибулярные нарушения и эмоциональные расстройства [2, 9], в нашем исследовании рецидивирующее периферическое головокружение выявлено только у 18,6% пациентов, психогенное головокружение — у 17,2%.

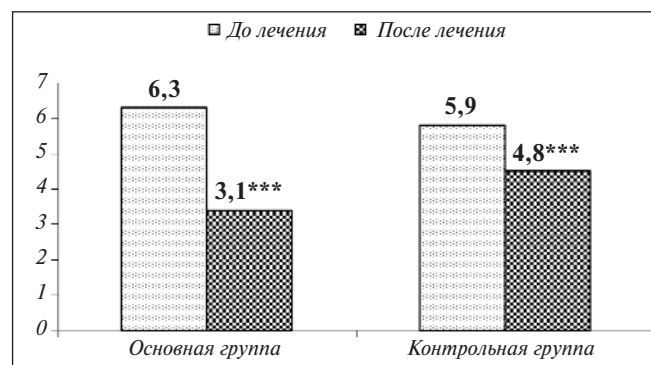


Рис. 1. Выраженность головокружения по ВАШ (в баллах) в 1-й и на 60-й день терапии в основной и контрольной группах. Здесь и на рис. 2: *** — $p < 0,001$

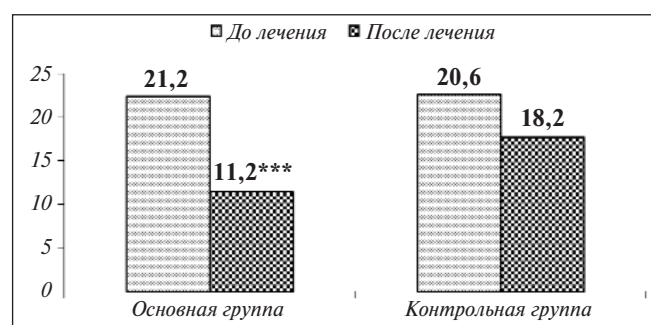


Рис. 2. Динамика тревожности по шкале Гамильтона (в баллах)

В настоящее время у пациентов с вестибулярным головокружением в качестве лекарственной терапии используется беттагистин, который наиболее эффективен при болезни Меньера [2, 9]. Результаты нашего исследования показывают, что у пожилых пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием и головокружением присоединение к беттагистину препарата Мексидол®, оказывающего нейропротективное действие, улучшает результаты лечения. Фармакологические эффекты Мексидола®, по мнению авторов, позволяют рассматривать его как патогенетически обоснованное средство в комплексной терапии пациентов с ХИГМ и головокружением.

Заключение. Таким образом, нейропротективный препарат Мексидол®, обладающий антиоксидантным, анксиолитическими, антиагрегантными и вегетотропными эффектами, в комбинации с беттагистином улучшает результаты лечения у пожилых пациентов, страдающих хроническим цереброваскулярным заболеванием и головокружением.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы № ГЗ 0324-2018-0002.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева НС. Головокружение. Отоневрологические аспекты. Москва: МЕДпресс-информ; 2014. С. 22-36. [Alekseeva NS. *Golovokruzhenie. Otonevrologicheskie aspekty* [Dizziness. Otoneurological aspects]. Moscow: MEDpress-inform; 2014. P. 22-36.]

2. Парфенов ВА, Замерград МВ, Мельников ОА. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. Москва: МИА; 2009. С. 31-125. [Parfenov VA, Zamergrad MV, Mel'nikov OA. *Golovokruzhenie: diagnostika i*

lechenie, rasprostranennye diagnosticheskie oshibki [Dizziness: diagnosis and treatment, common diagnostic errors]. Moscow: MIA; 2009. P. 31-125.]

3. Кадыков АС, Манвелов ДС, Шахпаронов ЯВ. Хронические сосудистые

- заболевания головного мозга. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. С. 85-112. [Kadykov AS, Manvelov DS, Shakhparonov YaV. *Khronicheskie sosudistye zabolevaniya golovnogogo mozga* [Chronic vascular diseases of the brain]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. P. 85-112.]
4. Путилина МВ. Головокружение как проявление церебральной ишемии. Поликлиника. 2015;(1):14-9. [Putilina MV. Dizziness as a manifestation of cerebral ischemia. *Poliklinika*. 2015;(1):14-9. (In Russ.)].
5. Алексеева НС. Ишемические кохлеовестибулярные синдромы. Лечащий врач. 2009;(7):36-45. [Aleksееva NS. Ischemic cochleovestibular syndromes. *Lechashchii vrach*. 2009;(7):36-45. (In Russ.)].
6. Шулешова НВ, Голиков КВ, Чев ЛП. Острая и хроническая венозная патология головного мозга. Москва: МЕДпресс-информ; 2017. С. 30-6. [Shuleshova NV, Golikov KV, Chev LP. *Ostraya i khronicheskaya venoznaya patologiya golovnogogo mozga* [Acute and chronic venous pathology of the brain]. Moscow: MEDpress-inform; 2017. P. 30-6.]
7. Антоненко ЛМ. Диагностика, лечение и реабилитация пациентов с головокружением и когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):76-80. [Antonenko LM. Diagnosis, treatment, and rehabilitation in patients with dizziness and cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):76-80. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-76-80
8. Остроумова ОН. Когнитивные функции — новая «мишень» для терапии у пациентов с гипертонической болезнью. Врач. 2011;(5):1-4. [Ostroumova ON. Cognitive functions are a new "target" for therapy in patients with hypertension. *Vrach*. 2011;(5):1-4. (In Russ.)].
9. Брандт Т, Дитерих М, Штрupp М. Головокружение. Москва: Практика; 2011. С. 156-65. [Brandt T, Diterikh M, Shtrupp M. *Golovokruzhenie* [Dizziness]. Moscow: Praktika; 2011. P. 156-65.]
10. Ромасенко ЛВ. Психосоматические расстройства в общей медицинской практике: диагностика, терапия. Москва: Умный доктор; 2016. С. 55-87. [Romasenko LV. *Psikhosomaticheskie rasstroistva v obshchei meditsinskoi praktike: diagnostika, terapiya* [Psychosomatic disorders in general medical practice: diagnostics, therapy]. Moscow: Umnyi doktor; 2016. P. 55-87.]
11. Смулевич АБ. Лекции по психосоматике. Москва: МИА; 2014. С. 101-17. [Smulevich AB. *Leksii po psikhosomatike* [Lectures on psychosomatics]. Moscow: MIA; 2014. P. 101-17.]
12. Дума СН, Щербакoва ЛВ. Диагностика и лечение психогенного головокружения у больных артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(2):62-6. [Duma SN, Shcherbakova LV. Diagnosis and treatment of psychogenic dizziness in patients with hypertension. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2):62-6. (In Russ.)].
13. Есин РГ, Хайруллин ИХ, Мухаметова ЭР и др. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(4):28-33. [Esin RG, Khairullin IKh, Mukhametova ER, et al. Persistent postural-perceptual dizziness. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(4):28-33. (In Russ.)].
14. Дума СН, Рагино ЮИ. Роль антиоксидантов в коррекции психо-вегетативных, астенических и когнитивных нарушений. Трудный пациент. 2011;(10):12-8. [Duma SN, Ragino YuI. Role of antioxidants in correction of psychovegetative, asthenic and cognitive disorders. *Trudnyi patsient*. 2011;(10):12-8. (In Russ.)].
15. Пальчун ВТ, Гусева АЛ, Левина ЮВ, Чистов СД. Клиническое обследование пациентов с головокружением. Москва; 2015. С. 27-65. [Pal'chun VT, Guseva AL, Levina YuV, Chistov SD. *Klinicheskoe obsledovanie patsientov s golovokruzheniem* [Clinical examination of patients with dizziness]. Moscow; 2015. P. 27-65.]

Поступила 18.02.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Векторфарм». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Токарева Ю.В., Котов А.С., Пантелеева М.В., Бунак М.С.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
Москва, Россия
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Расстройства из спектра оптиконевромиелита у пациентов детского возраста

Расстройства из спектра оптиконевромиелита (ОНМ — neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) — воспалительное демиелинизирующее заболевание ЦНС с избирательным поражением зрительных нервов и спинного мозга. В основе патогенеза заболевания лежит образование аутоантител NMO-IgG к белку водопроводящих каналов клеточных мембран аквапорины 4 (AQP4). В статье описана клиническая картина заболевания у пациентов детского возраста, находившихся под наблюдением авторов. Представлены критерии диагностики расстройств из спектра ОНМ и схемы их терапии.

Ключевые слова: болезнь Девика; оптиконевромиелит; расстройства из спектра оптиконевромиелита.

Контакты: Алексей Сергеевич Котов; alex-013@yandex.ru

Для ссылки: Токарева ЮВ, Котов АС, Пантелеева МВ, Бунак МС. Расстройства из спектра оптиконевромиелита у пациентов детского возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):60–64.

Neuromyelitis optica spectrum disorders in pediatric patients

Tokareva Yu.V., Kotov A.S., Panteleeva M.V., Bunak M.S.

*M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
61/2, Shchepkin St., Moscow 129110*

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system with a selective injury of the optic nerves and spinal cord. The formation of neuromyelitis optica ((NMO)-IgG autoantibodies against the cell membrane water channel protein aquaporin 4 (AQP4) underlies the pathogenesis of the disease.

The article describes the clinical presentation of the disease in pediatric patients followed up by the authors. It presents the criteria for diagnosing NMOSDs and their therapy regimens.

Keywords: Devic disease; neuromyelitis optica; neuromyelitis optica spectrum disorders.

Contact: Aleksey Sergeevich Kotov; alex-013@yandex.ru

For reference: Tokareva YuV, Kotov AS, Panteleeva MV, Bunak MS. Neuromyelitis optica spectrum disorders in pediatric patients. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018; 10(1):60–64.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-60-64>

Расстройства из спектра оптиконевромиелита (ОНМ — neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) — воспалительное демиелинизирующее заболевание ЦНС с избирательным поражением зрительных нервов и спинного мозга. Ранее расстройство носило название «оптиконевромиелит» (neuromyelitis optica, NMO), или «болезнь Девика» [1].

Распространенность и эпидемиология. Расстройства из спектра ОНМ занимают 2-е место по частоте среди воспалительных демиелинизирующих заболеваний после рассеянного склероза (РС). Заболевание распространено преимущественно среди лиц азиатского и африканского происхождения, у которых встречаемость РС невысока. Средний возраст начала заболевания — 39 лет, однако описаны случаи в разных возрастных группах, включая детей и пожилых людей [2]. В Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) наблюдаются 3 пациента детского возраста с подтвержденным диагнозом «расстройство из спектра оптиконевромиелита»: у одной пациентки заболевание дебютировало в возрасте 6 лет, у другой — в 12 лет и еще у одного ребенка — в 16 лет [3]. По данным эпидемиологических исследований, среди заболев-

ших преобладают девочки (соотношение — 9:1) и, как показано в недавнем исследовании, больные до 18 лет составляют всего 5% серопозитивных по NMO-IgG пациентов. Средний возраст начала заболевания у детей — 12–14 лет [4], однако описан случай его дебюта в возрасте до 2 лет [5]. В европейских странах и США доля ОНМ среди демиелинизирующих заболеваний ЦНС составляет 1–5% [2, 6]. Распространенность ОНМ у представителей европеоидной расы, по данным различных эпидемиологических исследований, — от 0,3 до 4,5 на 100 тыс. населения [7]. Однако многие случаи ОНМ нередко ошибочно трактуются как РС, рецидивирующий поперечный миелит, рецидивирующий ретробульбарный неврит [8]. Данная проблема особенно актуальна для азиатского (так называемого оптикоспинального) варианта РС, для которого также характерно сочетание поражения зрительных нервов и спинного мозга [9].

Патогенез. В основе патогенеза заболевания лежит образование аутоантител NMO-IgG к белку водопроводящих каналов клеточных мембран аквапорины 4 (AQP4). Он представляет собой гомотетрамерный белок, экспрессированный вентрикулярной эпендимой и межнейронным синап-

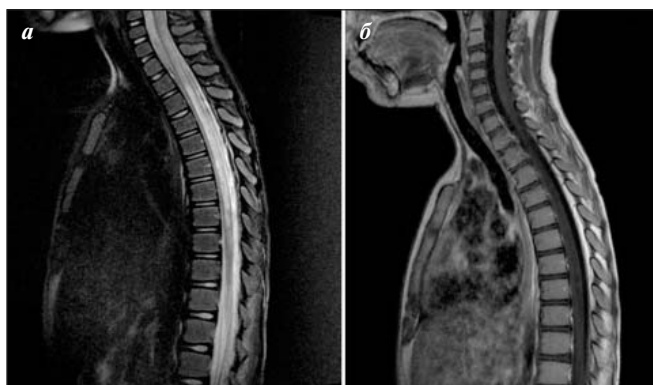


Рис. 1. Контрольная МРТ головного мозга, шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника с внутривенным контрастным усилением, выполненная у пациентки К., 6 лет

сом в поляризованной плазматической мембране астроцитарного нервного окончания, связанного с микрососудами ЦНС [10]. AQP4 активно выделяется астроцитарным нервным окончанием, образующим вместе с базальной оболочкой эндотелия гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). NMO-IgG, которые продуцируются периферическими плазмодитами, проникают через ГЭБ, вызывают эндоцитоз и направление антигена по эндолизосомальному пути (антигенная модуляция). В результате модуляции разрушается транспортер глутамата, что ведет к нейротоксичности. NMO-IgG активируют каскад реакций комплемента, в результате чего нарушаются осморегуляция, функция ГЭБ, захват гранулоцитов. Проникновение воспалительных клеток через поврежденный ГЭБ приводит к повреждению нейронов, демиелинизации и некрозу [11]. NMO-IgG выявляются у 73–91% пациентов с ОНМ [12].

Более чем в 50% случаев развитию ОНМ предшествуют инфекции, вызванные вирусом эпидемического паротита (особенно часто), Эпштейна–Барр, *Herpes zoster*, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Перенесенные ОРВИ отмечались также и у наших пациентов перед дебютом заболевания (в 2 случаях заболевание дебютировало через 7 дней после перенесенного ОРВИ) или очередным его обострением. По данным М. Кога и соавт. [13], острые вирусные инфекции встречались у пациентов со сравнительно небольшими сроками заболевания или неполной клинической картиной (только оптический неврит или только миелит). У пациентов с выраженным и длительно существующим ОНМ предшествующие вирусные инфекции не выявлены. Эти наблюдения позволяют предположить, что, как правило, вирусные инфекции ассоциированы с ранними стадиями заболевания и могут служить триггером развития ОНМ.

Клиническая картина. Клиническая картина ОНМ наиболее часто представлена оптическим невритом, обширным поперечным миелитом (>3 сегментов спинного мозга) или эпизодом икоты, тошноты и рвоты (синдромом *area postrema*). Однако у 60% пациентов также наблюдается поражение головного мозга, которое локализуется чаще перивентрикулярно, в таламусе, гипоталамусе или в мозолистом теле.

Поражение спинного мозга возникает остро, во многих случаях с развитием полного поперечного миелита, сопровождается грубыми двигательными, чувствительными и сфинктерными нарушениями. Нередко отмечается кореш-

ковая боль, симптом Лермита, тонические мышечные спазмы, которые в большей степени характерны для рецидивирующего течения. Протяженность поражения вещества спинного мозга при ОНМ обычно определяется на уровне трех и более сегментов шейного или грудного отделов спинного мозга [12].

Клинические наблюдения

Мы наблюдали **пациентку К.**, 6 лет, поступившую в реанимационное отделение МОНИКИ 30.01 2016 г. с диагнозом: «Поперечный миелит на уровне Т₁₁–L₁. Нижний парапарез. Нарушение функции тазовых органов по типу задержки мочи и кала». После перенесенного ОРВИ у ребенка появились резкая слабость в ногах, затруднение мочеиспускания и дефекации. На следующий день температура тела поднялась до 37,8 °С. По месту жительства проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) грудного и поясничного отделов позвоночника, выявлена картина миелита на уровне грудного отдела. Из анамнеза известно, что пациентка длительно наблюдалась у офтальмолога по поводу сходящегося косоглазия, в декабре 2015 г. развилась атрофия диска зрительного нерва слева.

Неврологический статус при поступлении в реанимационное отделение: сходящееся косоглазие, активные движения ограничены в ногах, большие в проксимальных отделах, в ответ на болевые раздражители подтягивала ноги к туловищу, положение тела — на спине в позе «лягушки». Отмечались снижение силы мышц ног до 1 балла, высокие симметричные коленные и ахилловы рефлексы, двусторонний стопный рефлекс Бабинского, без чувствительных нарушений. При осмотре офтальмологом выявлены частичная атрофия зрительного нерва и непостоянное сходящееся косоглазие левого глаза.

При выписке 04.02 проведена контрольная МРТ головного мозга, шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника с внутривенным контрастным усилением: в режиме T2 с жироподавлением визуализируется протяженная патологическая зона повышенного МР-сигнала в веществе спинного мозга (5 сегментов; рис 1, а). На T1-взвешенных изображениях с контрастным усилением (рис. 1, б) признаков нарушения ГЭБ не выявлено.

2.10 на фоне благополучия в обоих глазах возникло резкое снижение зрения до светоощущения, различала лишь контуры предметов. Консультирована офтальмологом: частичная атрофия зрительного нерва справа, полная атрофия зрительного нерва слева, VIS OD=0,02 эксцентрично, OS — 0.

6.10 при МРТ в сравнении с исследованием от 11.08 2015 г. отмечено появление очага в правом зрительном нерве, накапливающего контрастный препарат.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) выявила уменьшение толщины перипапиллярных волокон во всех квадрантах левого глаза.

Был проведен анализ крови на антитела к AQP4: их титр составил 1:160 (при норме <1:10).

Больная была выписана из неврологического стационара 11.10 с диагнозом: «Оптикомиелит Девика. Частичная атрофия зрительного нерва справа, полная атрофия зрительного нерва слева».

Этот случай демонстрирует достаточно типичную картину ОНМ: острый поперечный миелит на большом протяжении, не менее острая симптоматика двустороннего оптического неврита, промежуток в несколько месяцев между описанными эпизодами [3].

Возникновение неврита зрительного нерва одновременно с двух сторон или последовательного с одной и другой стороны в короткий срок свидетельствует о высокой вероятности наличия ОНМ.

В 80% случаев заболевание начинается с поражения зрительных нервов, что проявляется одно- или двусторонним снижением остроты зрения и болезненностью при движении глазных яблок. Оптический неврит характерен как для ОНМ, так и для РС, но при ОНМ симптомы оптического неврита намного выраженнее: потеря зрения, полная или частичная, односторонняя или двусторонняя; болевой синдром в области орбит; позитивные зрительные феномены (мерцающие вспышки, пятна, линии) [14].

Пациентка П., 12 лет, заболевание дебютировало с оптического неврита. В октябре 2016 г. девочка отметила болезненность при прикосновении к левому глазу, желто-белые вспышки, отклонение глазного яблока кнаружи, через день в левом глазу резко снизилась острота зрения до светоощущения, возникла болезненность при движении глазом. Эпизод нарушения зрения в виде вспышек перед левым глазом отмечался годом ранее, когда после курса сосудистой терапии через 1,5 мес зрение восстановилось.

Осмотрена офтальмологом: острота зрения правого глаза — 1,0, на левом глазу определялось только светоощущение, справа выявлена деколорация диска зрительного нерва (ДЗН), слева ДЗН деколорирован, границы несколько ступеваны, артерии сужены, вены полнокровны, макулярный рефлекс сохранен в обоих глазах. В неврологическом статусе отмечались отклонение левого глазного яблока кнаружи, а также разница в фотореакциях — OD прямая и содружественная живые, OS прямая и содружественная практически отсутствуют.

20.10 проведена МРТ головного мозга и орбит с внутривенным введением контрастного вещества: выявлялось очаговое поражение левого зрительного нерва с нарушением целостности ГЭБ (рис. 2).

Для более детальной оценки офтальмологического статуса 21.10 выполнены статическая компьютерная периметрия и ОКТ, а также проверены острота зрения и состояние глазного дна в динамике. Острота зрения в правом глазу не изменилась — 1,0, в левом глазу оставалась низкой — неправильная светопроекция. На глазном дне в динамике сохранялась легкая ступеванность границ ДЗН слева. По данным компьютерной периметрии левым глазом пациентка не отметила ни одного из 113 объектов.

При ОКТ выявлено уменьшение толщины перипапиллярных нервных волокон во всех квадрантах правого глаза и височном, нижнем и носовом квадрантах левого глаза. При оценке макулярной области определялось уменьшение толщины внутренних слоев сетчатки с обеих сторон, в частности комплекса ганглиозных клеток.

Амбулаторно проведен анализ на антитела к НМО: титр 1:80 (норма <1:10).

В конце ноября 2016 г. ребенок госпитализирован повторно: вновь появились яркие серо-белые вспышки перед глазами и болезненность в области правого глазного яблока при движении,

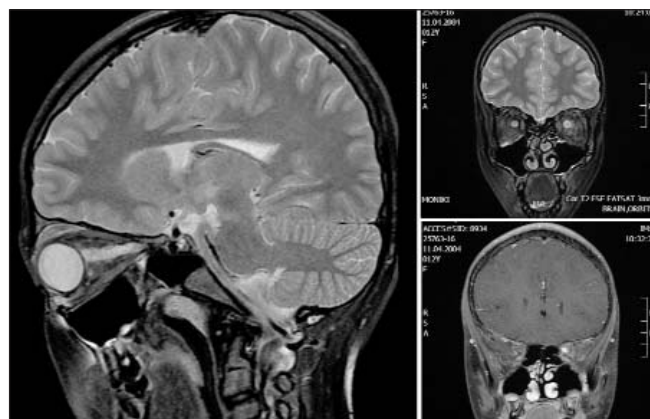


Рис. 2. МРТ головного мозга и орбит с внутривенным введением контрастного вещества, выполненная у пациентки П., 12 лет

на следующий день значительно снизилась острота зрения правого глаза.

Повторно проведена МРТ головного мозга, шейного и грудного отделов позвоночника с внутривенным введением контрастного вещества: картина очагового поражения правого зрительного нерва с нарушением целостности ГЭБ и протяженного очага в структуре спинного мозга шейного отдела позвоночника без нарушения целостности ГЭБ.

При офтальмологическом осмотре выявлено выраженное снижение остроты зрения правого глаза до 0,01 эксцентрично и левого глаза до 0,02 эксцентрично. При осмотре глазного дна отека ДЗН не отмечено, ДЗН были деколорированы с четкими границами в обоих глазах. В сравнении с данными ОКТ от 21.10 общая толщина перипапиллярных нервных волокон увеличилась на 7 мк на правом глазу и на 20 мк на левом глазу (рис. 3).

Диагностика. На основании только клинических данных достоверно судить о наличии или отсутствии ОНМ невозможно. В 2006 г., после открытия биомаркера заболевания НМО-IgG, были впервые предложены современные диагностические критерии ОНМ, пересмотренные Национальным обществом рассеянного склероза США и Международной рабочей группой в 2008 г., а затем в 2010 и 2015 гг.

Последние включают в себя основные и дополнительные характеристики.

Основные клинические характеристики:

1. Неврит зрительного нерва.
2. Острый миелит.

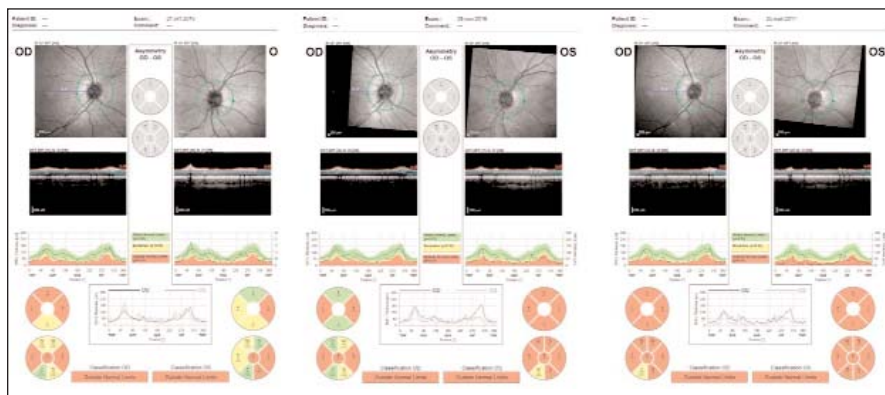


Рис. 3. ОКТ, выполненная у пациентки П., 12 лет

3. Синдром *area postrema* (эпизод иначе не объяснимой икоты, тошноты и рвоты).

4. Острый стволовой синдром.

5. Симптоматическая нарколепсия или острый дизэнцефальный клинический синдром с типичным дизэнцефальным поражением, выявляемым при МРТ.

6. Симптоматический церебральный синдром с типичными поражениями головного мозга.

Дополнительные требования к МРТ для NMOSD без AQP4-IgG и NMOSD с неизвестным статусом AQP4-IgG:

1. Острый неврит зрительного нерва: необходима МРТ головного мозга, показывающая: а) нормальные результаты или только неспецифическое (резидуально-органическое) поражение белого вещества и б) гиперинтенсивный очаг на Т2-взвешенных изображениях или поражение зрительного нерва на протяжении более 1/2 длины зрительного нерва или с участием области хиазмы на Т1-взвешенных гадолиний-контрастируемых изображениях.

2. Длинные очаги в спинном мозге, занимающие ≥3 сегментов и обнаруживаемые на Т2-взвешенных изображениях, отражающие относительно большое вовлечение вещества спинного мозга;

3. Синдром поражения *area postrema*: очаговое поражение продолговатого мозга в *area postrema*.

4. Острый стволовой синдром: признаки периепендимального поражения ствола мозга.

При положительном тесте на AQP4-IgG для установления диагноза необходимо наличие как минимум 1 из абсолютных критериев, а также отсутствие данных, указывающих на другие заболевания.

В случае, если тест на AQP4-IgG оказался отрицательным, для установления диагноза NMOSD необходимо наличие как минимум 2 ключевых клинических критериев, возникших в результате ≥1 обострений, причем одним из двух критериев обязательно должен быть либо неврит, либо миелит с выраженным поражением спинного мозга или синдром *area postrema*. Обязательное условие — распространенное поражение; диагностике помогают также наличие дополнительных МР-критериев и отсутствие данных, указывающих на другие заболевания [15]. В настоящее время диагностические критерии ОНМ продолжают уточняться.

Дифференциальная диагностика. Клиническая комбинация неврита зрительных нервов и миелита может наблюдаться при типичном РС, при системных аутоиммунных заболеваниях (например, системная красная волчанка, синдроме Шёгрена), в качестве параинфекционного феномена, в ассоциации с инфекционными процессами (туберкулез легких, различные вирусные заболевания). Дифференциальный диагноз следует проводить также с ишемическим и токсическим поражением, болезнью Лебера, токсической и травматической оптической невропатией.

Дифференциальная диагностика расстройств спектра ОНМ с другими формами демиелинизирующих заболеваний ЦНС — актуальная проблема. Дифференциальную диагностику РС и расстройств спектра ОНМ значительно облегчает идентификация аутоантител к AQP4-Ab в сыворотке большинства пациентов с NMOSD. Однако аутоантитела обнаруживаются у 73–91% пациентов, что не исключает этого диагноза в остальных случаях, так как существуют критерии диагностики серонегативного NMOSD [3].

Как потенциальный биомаркер у пациентов с воспалительными демиелинизирующими заболеваниями ЦНС недавно стали рассматривать антитела к гликопротеину миелина олигодендроцитов (MOG-Ab). Гликопротеин миелина олигодендроцита (MOG) является компонентом миелина и встречается исключительно в ЦНС. Он локализуется на внешней поверхности миелина и плазматической мембраны олигодендроцитов и, следовательно, является подходящей антигенной мишенью для аутоантител.

Антитела обнаруживались в сыворотке детей и взрослых с различными формами демиелинизирующих заболеваний, включая серонегативный NMOSD, острый диссеминированный энцефаломиелит (ADEM), идиопатический зрительный неврит, идиопатический миелит и атипичный РС [16].

Возможность рутинного использования MOG-Ab в дифференциальной диагностике демиелинизирующих заболеваний ЦНС в настоящее время продолжает активно изучаться. К сожалению, в нашей стране анализ на эти антитела не проводится по техническим причинам.

Лечение. Правильная диагностика ОНМ принципиально важна для определения тактики ведения пациента. У таких пациентов терапия препаратами, изменяющими течение РС, не только неэффективна, но и может вызвать ухудшение состояния. В качестве поддерживающего лечения используют ритуксимаб, микофенолата мофетил, азатиоприн и другие иммуносупрессивные препараты [3].

Основой лечения острых эпизодов NMOSD являются высокие дозы глюкокортикоидов (ГК). Как правило, назначают метилпреднизолон внутривенно 1000 мг в течение 3–5 дней на основе стандартной терапии других острых клинических проявлений демиелинизации. ГК оказывают иммуносупрессивный и противовоспалительный эффект за счет уменьшения уровня периферических лимфоцитов и провоспалительных цитокинов [17]. Пульс-терапия метилпреднизолоном обычно переносится хорошо, но важно обеспечить профилактику язвенной болезни желудка и мониторинг общих психических побочных эффектов, таких как бессонница и возбуждение.

Для купирования болевого симптома при движении глазного яблока нашим пациентам проводилась парабульбарная инъекция бетаметазона. Кроме того, терапия оптического неврита включала пульс-терапию метилпреднизолоном, ретробульбарные инъекции триамцинолона — у всех пациентов отмечалась положительная динамика в виде улучшения остроты зрения, восстановления фотореакций.

Пациентка К., у которой заболевание дебютировало в виде поперечного миелита, получала комплексное лечение: пульс-терапию метилпреднизолоном, ступенчатую поддерживающую терапию преднизолоном, цефалоспорины и антимикотический препарат, а также препараты тиоктовой кислоты, витамины группы В, курсы физиотерапии, гипербарической оксигенации и лечебной физкультуры. На фоне обширной терапии отмечалась положительная динамика: сила мышц в ногах выросла до 4 баллов, восстановились тазовые функции; больная смогла стоять и ходить с поддержкой.

При неэффективности пульс-терапии рекомендовано проведение плазмафереза (курс из 5 процедур, выполняемых через день). При очагах в шейном отделе спинного мозга из-за риска дыхательных нарушений рекомендуется начинать терапию с плазмафереза. В некоторых публикациях послед-

них лет предлагается изначально проводить плазмаферез наряду с терапией ГК, особенно у пациентов с рецидивом после предыдущего хорошего ответа на плазмаферез [17].

Для поддерживающей терапии используется ритуксимаб — химерные мышиные/человеческие моноклональные антитела к CD-20 антигену В-лимфоцитов и их предшественников. Терапию начинают с 1000 мг 1 раз в неделю в течение 2 нед или 375 мг/м² еженедельно в течение 4 нед, с последующим приемом 375 мг/м² или 1000 мг/нед в течение 2 нед, пока содержание CD-19-лимфоцитов не превысит 1% по данным проточной цитометрии. Возможен вариант применения ритуксимаба в качестве терапии первого ряда у пациентов с более агрессивным течением заболевания, чтобы предотвратить развитие стойкой инвалидизации. Ритуксимаб противопоказан при тяжелых заболеваниях печени, предшествующей химиотерапии или прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) в анамнезе. К основным побочным эффектам терапии относятся: сепсис, инфекции, лейкопения, повышение уровня трансаминаз, редко — ПМЛ.

Микофенолата мофетил назначается в дозе 1000–2000 мг/сут с одновременным приемом преднизолона (5–60 мг/сут), механизм действия препарата основан на ингибировании инозин-монофосфат-дегидрогеназы, что ухуд-

шает синтез Т- и В-лимфоцитов. Азатиоприн применяется в дозе 2–3 мг/кг/сут с сопутствующей терапией преднизолоном (5–60 мг/сут) в течение 6–12 мес, он представляет собой антагонист эндогенных пуринов в ДНК и РНК, препятствует пролиферации лимфоцитов.

Терапия требует контроля с помощью проточной цитометрии лимфоцитов, в показаниях к назначению некоторых препаратов (например, азатиоприна) отсутствуют расстройства спектра ОНМ, что тоже потенциально может вызывать значительные трудности.

Прогноз при NMOSD вариабельный, при развитии заболевания в детском возрасте отмечается преимущественно монофазное течение без повторных рецидивов. При своевременном назначении ГК и иммуносупрессивной терапии прогноз ОНМ более благоприятный [18].

Заключение. Расстройства из спектра ОНМ являются актуальной проблемой современной неврологии, встречаются в различных возрастных группах, распространены во всем мире и требуют дифференциальной диагностики с нозологиями различного генеза. Особенно важно отличать ОНМ от РС для выбора оптимальной тактики поддерживающей терапии. Возможность определения антител к AQP4 и наличие современных критериев диагностики значительно упрощают диагностику ОНМ и улучшают прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

- Oh J, Levy M. Neuromyelitis optica: an antibody-mediated disorder of the central nervous system. *Neurol Res Int.* 2012;2012:460825. doi: 10.1155/2012/460825. Epub 2012 Jan 29.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007 Sep;6(9):805–15.
- Луцик ВН, Котов АС, Борисова МН и др. Оптикомиелит Девика у ребенка. Неврологический журнал. 2017;(4):205–10. [Lutsik VN, Kotov AS, Borisova MN, et al. Devic's neuromyelitis optica in child. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2017;(4):205–10. (In Russ.)].
- Banwell B, Tenenbaum S, Lennon VA, et al. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology.* 2008 Jan 29;70(5):344–52. Epub 2007 Dec 19.
- Yüksel D, Senbil N, Yilmaz D, et al. Devic's neuromyelitis optica in an infant case. *J Child Neurol.* 2007 Sep;22(9):1143–6.
- Cabrera-Gomez JA, Kurtzke JF, Gonzalez-Quevedo A, Lara-Rodriguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol.* 2009 Jan;256(1):35–44. doi: 10.1007/s00415-009-0009-0. Epub 2009 Feb 9.
- Ettemadifar M, Nasr Z, Khalili B, Taherioun M, Vosoughi R. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mult Scler Int.* 2015;2015:174720. doi: 10.1155/2015/174720.
- Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol.* 2014 Jan;261(1):1–16. doi: 10.1007/s00415-013-7169-7. Epub 2013 Nov 23.
- Eikelenboom MJ, Killestein J, Uitdehaag BM, Polman CH. Opticospinal multiple sclerosis: a pathogenetically distinct form? *Mult Scler.* 2004 Jun;10(3):334–5.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG-merker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med.* 2005 Aug 15;202(4):473–7. Epub 2005 Aug 8.
- Satoh J, Obayashi S, Misawa T, et al. Neuromyelitis optica/Devic's disease: gene expression profiling of brain lesion. *Neuropathology.* 2008 Dec;28(6):561–76. doi: 10.1111/j.1440-1789.2008.00915.x. Epub 2008 Apr 7.
- Matiello M, Jacob A, Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Opin Neurol.* 2007 Jun;20(3):255–60. doi: 10.1097/WCO.0b013e32814f1c6b
- Koga M, Takahashi T, Kawai M, et al. A serological analysis of viral and bacterial infections associated with neuromyelitis optica. *J Neurol Sci.* 2011 Jan 15;300(1–2):19–22. doi: 10.1016/j.jns.2010.10.013. Epub 2010 Nov 5.
- Pandit L. Neuromyelitis optica spectrum disorders: An update. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015;18(Suppl S1):11–5.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015 Jul 14;85(2):177–89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.
- Mariotto S, Ferrari S, Monaco S. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of anti myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated syndromes: a multicenter study. *J Neurol.* 2017 Dec;264(12):2420–30. doi: 10.1007/s00415-017-8635-4. Epub 2017 Oct 23.
- Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Mar 15;335(1):2–13. doi: 10.1016/j.mce.2010.04.005. Epub 2010 Apr 14.
- Котов АС, Андрюхина ОМ, Матюк ЮВ и др. Оптический неврит и миелит у подростка: оптикомиелит Девика или рассеянный склероз? Неврологический журнал. 2015;(6):37–42. [Kotov AS, Andryukhina OM, Matyuk YuV, et al. Optic neuritis and myelitis in teenager: Devic's neuromyelitis optica or multiple sclerosis? *Nevrologicheskii zhurnal.* 2015;(6):37–42. (In Russ.)].

Поступила 15.12.2017

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.

Максимова Т.Н., Прохорова С.В., Демидова В.А.

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

К вопросу о диссоциативной амнезии

Представлено клиническое наблюдение диссоциативной амнезии у пациента 22 лет. В преморбиде наблюдался выраженный истерический радикал. В результате психотравмирующей ситуации пациент дважды утрачивал воспоминания о событиях своей жизни, не мог вспомнить своего имени, места жительства. При этом сохранялись способность к запоминанию новой информации, учебные знания и некоторые танцевальные навыки. Органической патологии при проведении инструментальных методов исследования не обнаружено. Память в обоих случаях полностью восстанавливалась в течение нескольких месяцев.

В практике психиатров все чаще встречаются пациенты со схожими симптомами. При этом существуют различные точки зрения на возникновение подобной симптоматики. Очевидно, что проблема диссоциативной амнезии актуальна и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: диссоциативное расстройство; психогенная амнезия; истерическое расстройство; «биографическая амнезия».

Контакты: Светлана Владимировна Прохорова; mmasvetlana@yandex.ru

Для ссылки: Максимова ТН, Прохорова СВ, Демидова ВА. К вопросу о диссоциативной амнезии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):65–69.

On dissociative amnesia

Maksimova T.N., Prokhorova S.V., Demidova V.A.

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

The paper describes a clinical case of dissociative amnesia in a 22-year-old patient. A marked hysterical radical was observed in premorbid. As a result of the psychotraumatic situation, the patient twice lost memories of the events of his life, could not remember his name, place of residence. At the same time, his ability to memorize new information, training knowledge, and some dance skills were preserved. Instrumental examinations detected no organic pathology. Memory in both cases was fully restored within a few months.

Patients with similar symptoms were increasingly encountered in psychiatric practice. At the same time, there are different viewpoints on the occurrence of such symptoms. It is obvious that the problem of dissociative amnesia is relevant and requires further investigation.

Keywords: dissociative disorder; psychogenic amnesia; hysterical disorder; biographical amnesia.

Contact: Svetlana Vladimirovna Prokhorova; mmasvetlana@yandex.ru

For reference: Maksimova TN, Prokhorova SV, Demidova VA. On dissociative amnesia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(1):65–69.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-65-69>

В практике психиатров все чаще встречаются пациенты с утратой памяти исключительно на автобиографические события. При этом сохраняются способность восприятия новой информации, общие знания и профессиональные навыки [1–3]. Это вступает в противоречие с классическими представлениями о потере памяти, сформулированными в законе Т. Рибо (1882): прогрессирующая амнезия характеризуется сочетанием фиксационной амнезии и нарушения воспроизведения от настоящего к прошлому с последующей утратой эмоциональных впечатлений и навыков. Таким образом, диссоциативное расстройство имеет психогенное происхождение [4–6]. Сегодня эта проблема остается актуальной и требует дополнительного изучения [7, 8]. Представленный в настоящей статье клинический случай поможет улучшить диагностику и подходы к терапии подобных расстройств.

Пациент М., 22 лет¹, наследственность отягощена психическими расстройствами: дед и бабушка по линии матери злоупотребляли алкоголем. Брат матери однократно проходил стационарное лечение в Научном центре психического здоровья по поводу острого психотического состояния. У тетки по материнской линии был эпизод истерической слепоты. Мать — военнослужащая, спокойная, пунктуальная, коммуникабельная, заботливая, всегда старается найти компромисс и уладить любой конфликт. Отец — также военнослужащий, вспыльчивый, возбудимый, скрытный.

Пациент — единственный ребенок в семье. Родился в срок, беременность и роды у матери протекали без патологии. В первый год жизни мало плакал, хорошо спал. Ходить начал в полтора года, фразовая речь сформировалась к 2 годам. С 3 лет посещал детский сад, охотно общался с детьми, был «заводи-лой». С удовольствием занимался физкультурой, плавал в бас-

¹Данные анамнеза собраны со слов больного, его родственников и имеющейся медицинской документации.

сейне. Участвовал в коллективных играх, хорошо контактировал с воспитателями, выступал на детских утренниках. В школу пошел с 7 лет, в начальных классах интересовался математикой, учился на «4» и «5». Учителя были им довольны. Рос веселым и общительным. Занимал призовые места в школьных конкурсах. В средних классах интересовался точными науками: алгеброй, физикой и информатикой, участвовал в олимпиадах по этим предметам. Учителя выделяли его на уроках. Много общался с одноклассниками, легко заводил новых друзей. Любил одеваться в яркие цвета, выделяться «индивидуальным» стилем, быть в центре внимания.

В 8-м классе, поскользнувшись в ванной, ударился затылком, отмечалась кратковременная потеря сознания, на непродолжительное время полностью утратилось зрение. Был госпитализирован в Морозовскую больницу, но утром был выписан, так как зрение восстановилось.

В старших классах продолжал увлекаться информатикой и физикой, играл в компьютерные игры. В свободное время посещал спортивные секции, вел здоровый образ жизни. После окончания школы поступил в Московский технический университет на факультет защиты информации. Учеба нравилась, был уверен в правильном выборе специальности. С одноклассниками сложились доброжелательные отношения, продолжал дружить и со школьными товарищами. Увлёкся танцами в стиле «поп», уделял им все свободное время и быстро добился успеха. Участвовал в соревнованиях, подрабатывал преподавателем танцев для детей. Много времени проводил в тренажерном зале, использовал биодобавки для роста мускулатуры, «чтобы усовершенствовать свое тело».

На III курсе института влюбился в девушку. Отношения складывались доброжелательные, построенные на взаимопонимании, доверии. Хотел создать с ней семью, поэтому через несколько месяцев предложил жить вместе у его родителей. Девушка занималась модельным бизнесом и через несколько месяцев уехала в длительную командировку в Японию. Сначала молодые люди часто перезванивались, общались в социальных сетях. Затем девушка написала, что встретила другого мужчину. Предложила расстаться, однако дружеские отношения хотела сохранить. Эту новость пациент воспринял тяжело, ухудшилось настроение, стал замкнутым, ничего не хотел делать.

9.10. 2015 г. девушка возвратилась из командировки, встретил ее в аэропорту и пригласил в ресторан, где подарил обручальное кольцо и предложил выйти за него замуж, но она отказалась. Вернувшись вечером домой, о произошедшем никому не рассказал, рано лег спать. На следующее утро сообщил отцу, что едет заправить автомобиль. С автозаправочной станции прислал сообщение: указал место, в котором оставил записку, в ней говорилось, что намерен покончить жизнь самоубийством. Отец обнаружил его недалеко от автозаправочной станции. Заметив отца, начал от него убегать, затем остановился и упал, потеряв сознание. Очнувшись через несколько секунд, был растерян, на вопросы отвечал кратко, отца не узнавал. Говорил о себе в третьем лице: «С Алексеем все в порядке, об этом говорить я ни с кем не буду», «У него остался всего лишь один сон, чтобы раздать инструкции». Утверждал, что его миссия заключается в том, чтобы воссоединить влюбленных. Говорил, что его психикой овладело мифологическое существо «Кон Вагдир», что «Алексей выйдет на связь через несколько часов». Бригадой скорой помощи больной был доставлен в психиатрическую больницу.

По данным выписки из психиатрической больницы: при осмотре был напряжен, встревожен, не шел на диалог, периодически спрашивал, «кто он», озирался по сторонам, был дезориентирован в месте, времени. Заявлял, что видел трех людей, от которых получил инструкции. В клинике было назначено лечение галоперидолом, аминазином внутримышечно, циклодолом, кордамином, клозастеном.

20.10, спустя десять дней после госпитализации, проснувшись утром, стал называть себя Алексеем. Был удивлен, что находится в психиатрической больнице. Утверждал, что последнее, что запомнил, — это предложение руки и сердца девушке, однако ее ответ забыл. В дальнейшем после отмены всех психотропных препаратов состояние оставалось стабильным, общался с другими больными, играл в шашки, много времени проводил в коридоре. 23.10 был выписан с улучшением с диагнозом: «диссоциативное расстройство (истерическое, бредоподобное фантазирование)».

После выписки из стационара чувствовал себя хорошо. Через некоторое время вспомнил подробности произошедшей ситуации. Решил, что возобновлять отношения с девушкой не будет, продолжал заниматься танцами, преподавал детям, учился. Через месяц после того, как девушка позвонила ему с предложением начать отношения «с чистого листа», простил ей все обиды и согласился. Встречались несколько месяцев, однако отношения ухудшились, нередко возникали ссоры. Девушка часто уезжала в командировки, поэтому в основном переписывались в социальных сетях.

В сентябре 2016 г. поступил в магистратуру по своей специальности, учился с энтузиазмом. В октябре девушка опять предложила расстаться, отреагировал на это внешне спокойно, сказал, что хотел бы сохранить дружеские отношения. В день расставания отец застал его дома сидящим на кухне с бутылкой рома. Рассказал отцу, что сильно обеспокоен расставанием, девушка задела его чувства, «не мог поверить в происходящее». Заявил, что «родители добились своего». После этого лег спать.

На следующий день был напряжен, родителям ничего не рассказывал, не общался с друзьями. Резко решил поменять планы на будущее — бросить учебу в институте и пойти в армию, чтобы забыть девушку. На возражения родителей отвечал грубо либо игнорировал их. Утром 20 октября уехал из дома на автомобиле, чтобы пройти комиссию в военкомате, где был признан годным к воинской службе. Позвонил отцу, сказал, что возвращается домой. Спустя час прислал видеоролик: «Если вы смотрите это видео, значит, меня уже нет». Где находится, не сообщал. Видеоролик отправил отцу и своей бывшей девушке, которые в этот момент были на работе и не могли его посмотреть.

Двигался в сторону Рязанской области (там похоронен его дед). Спустя 2 ч произошла авария — пациент врезался в столб и получил сочетанные травмы: закрытую черепно-мозговую травму с потерей сознания, перелом VII ребра слева, ожоги 3-й степени (до 15% кожных покровов). В основном обгорели лицо, волосистая часть головы, шея, грудная клетка и кисти рук. Спустя час после аварии в тяжелом состоянии, без сознания был доставлен бригадой скорой помощи в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу. Через 2 дня был переведен в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Когда очнулся, не узнавал родителей, не понимал, как оказался в больнице, был дезориентирован в месте и времени. Не помнил событий своей жизни, все запоминал со слов матери

и отца «как существующий факт». Каждый день его навещали друзья, писали ободряющие сообщения. 12.12 после стабилизации соматического состояния был выписан из стационара.

Вернувшись домой, не узнал свой дом и квартиру, часто задавал вопросы, касающиеся его биографии. Интересовался, чем занимался раньше, не узнавал родных, «как будто новые люди». Не мог самостоятельно выходить за пределы квартиры, передвигаться на метро, потому что боялся заблудиться, не помнил названий станций. При этом настроение было хорошим, ровным. Вспоминал все со слов других людей, но «так как голова была пустая, новую информацию впитывала, как губка». Просматривал видеоролики с записью своих танцевальных выступлений, повторял движения. По его словам, «мышечная память и пластика позволяли все вспомнить». Однако в памяти сохранились некоторые профессиональные знания, законы физики. Постепенно в сопровождении друзей начал передвигаться на метро. Был эпизод, когда вдруг вспомнил все станции и переходы, появилась уверенность в том, что он знает, как дальше ехать, затем это ощущение также быстро исчезло.

С просьбой восстановить память обратился в Клинику психиатрии им. С.С. Корсакова, был госпитализирован в первое общепсихиатрическое отделение.

Соматический статус: нормостенического телосложения, нормального питания. Кожа лица, спины, грудной клетки и кистей рук неровная, покрыта послеожоговыми рубцами. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненны. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания — 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений — 70 ударов в минуту. Артериальное давление — 120/75 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Клинический и биохимический анализы крови в норме. Электрокардиография патологии не выявила.

Консультация невролога: неврологических нарушений нет.

При электроэнцефалографии (ЭЭГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы изменений не обнаружено.

Консультация психолога: на первый план выступают индивидуальные особенности больного — истероидный радикал в структуре личности. Ведущие защитные механизмы — подавление и вытеснение. Сниженная способность к формированию устойчивых установок к построению поведения на основе предшествующего опыта. Переживания больше ориентированы на внешнего наблюдателя. Склонность к формированию симбиотических отношений. Исследование мыслительной деятельности: темп работоспособности соответствует норме, однако отмечаются трудности включения в задания. Умеренное снижение уровня общения, лабильность мышления. Не выявлено нарушения отдельных психических функций, таких как память и внимание. Мотивационный компонент сохраняется на всем протяжении обследования.

Психический статус: в кабинет проходит уверенной походкой. Одета ярко. Сидит в удобной позе, закинув ногу на ногу. Активно жестиккулирует. Говорит громко, речь внятная, ясная. Свободно вступает в разговор. Ориентирован в месте, времени и собственной личности. На вопросы отвечает развернуто, подробно. Охотно общается на темы, которые ему интересны. Просит восстановить воспоминания о его жизни, чтобы свободно общаться на встрече выпускников. Рассказывает, что не мог вспомнить друзей: «Как будто передо мной все люди новые, незнакомые, всех воспринимаю как факт». Говорит, что опасается выходить из дома без сопровождения родственников, так как не помнит улиц и станций метро. Отмечает, что учебные

знания сохранились в памяти, некоторые танцевальные движения удается восстановить, когда просматривает свои концертные выступления и повторяет танец. При опросе легко воспроизводит законы физики и знания по своей специальности. Хорошо помнит художественную литературу, пересказывает содержание произведений. Легко запоминает имена докторов, утверждает, что всю информацию «впитывает, как губка». Охотно соглашается на госпитализацию.

В клинике проведена следующая терапия. Учитывая органический фон сложного генеза (перенесенные черепно-мозговые травмы, кома, отравление продуктами горения) и колебания настроения со склонностью к депрессии с суицидальными действиями был назначен нормотимик депакин до 750 мг/сут, с целью коррекции форм поведения истерического круга — нейролептик кветиапин до 50 мг/сут. Кроме того, проводилась психотерапия.

Отмечена положительная динамика состояния. Сразу запомнил имя и отчество своего лечащего врача, имена других больных. Быстро познакомился с соседями по палате, охотно общался со студентами и докторами отделения. Большую часть времени проводил в палате, занимаясь с компьютером, в коридор выходил по необходимости. На 3-й день госпитализации обнаружил в компьютере видеоролик, где он прощается с родными. Резко ухудшилось настроение. Потребовал выписки, заявил, что не хочет ничего вспоминать. После психотерапевтической беседы согласился остаться. Не стал обсуждать с родителями обнаруженный видеоролик. В дальнейшем вел себя спокойно, снова хотел восстановить сведения своей биографии. Спустя 2 мес пребывания в стационаре полностью вернулась память, потребовал немедленной выписки, чтобы продолжить учебу и занятия танцами. Был выписан на терапии депакином 750 мг/сут.

Обсуждение. Состояния, схожие с представленным случаем, по-разному рассматриваются в современной психиатрической литературе. Одни авторы описывают это явление в рамках органических расстройств, ретроградной амнезии [1, 9–11], другие относят его к деперсонализационным расстройствам, в том числе и бредового уровня [12, 13]. Ряд авторов считает, что это симулятивно-установочное поведение [14]. Также встречаются указания на то, что это одно из проявлений малопрогредиентной шизофрении [7].

У пациента главной патологией, выступающей на первый план, является диссоциативная амнезия (шифр в МКБ-10 — F44.0).

Диагностические критерии для установления данного диагноза следующие:

- характерная «конверсия» — трансформация в симптомы неприятного аффекта, порожденного конфликтной ситуацией, которую больной не в состоянии разрешить;
- частичная или полная утрата памяти на прошлое, осознание собственной личности и собственных ощущений;
- «психогенный» характер расстройства, напрямую связанного с конфликтной ситуацией, которая была объективно доказана, даже если она отрицается больным;
- внезапные начало и регресс, объем и генерализованность амнезии варьируются день ото дня.

Болезнь возникла у личности с выраженными истерическими чертами в преморбиде, склонной использовать такие защитные психологические механизмы, как вытеснение и подавление. Амнезия дважды была спровоцирована психогенно, в обоих случаях конфликтной ситуацией слу-

жил отказ девушки выйти за пациента замуж. Невозможность разрешить ситуацию и при этом сохранить высокую самооценку привела к тому, что все воспоминания о неприятных моментах стерлись из памяти вместе с событиями жизни пациента, но оба раза достаточно быстро (в течение нескольких месяцев) память восстанавливалась.

Так как у пациента в анамнезе имелись черепно-мозговая травма, ожоги, интоксикация угарным газом, указания на нахождение в коме в течение 5 дней, необходимо было проведение дифференциальной диагностики с органической амнезией. При органической патологии не наблюдается связи амнезии со стрессом. Снижение памяти происходит по закону Т. Рибо, суть которого в том, что страдает в первую очередь кратковременная, а не долговременная память, а нарушение воспроизведения развивается от настоящего к прошлому. В данном случае память утрачена избирательно, только на события жизни пациента. При проведении инструментальных методов исследования (МРТ, ЭЭГ) не выявлено патологии, характерной для органической амнезии. Быстрая положительная динамика на фоне лечения также свидетельствует в пользу диагноза психогенной амнезии [15–17].

Описания подобных случаев встречаются еще в классических работах европейских психиатров XIX в. В 1882 г. Т. Рибо в классификации амнезии выделил понятие «периодические амнезии», развивающиеся внезапно у истерических личностей под влиянием различных психогенных факторов. В 1886 г. основатель психоанализа З. Фрейд и его последователи установили роль положительных и отрицательных эмоций в запоминании и забывании материала, а в 1895 г. З. Фрейд указывал, что под влиянием сильных эмоций человек не способен описать фактические события. Автор считал, что воспоминания, не поддающиеся контролю, приводят к «фобии памяти» — боязни воспоминаний. Эти вторгающиеся воспоминания мешают синтезу опыта, что и заставляет их диссоциироваться, тем самым уменьшая их негативное влияние на психику человека [1]. В соответствии с этим в основе проявлений данной симптоматики лежит истерическое вытеснение [4].

В 1888 г. С.С. Корсаков описал «временные, или сопутствующие», формы амнезии, возникающие внезапно у истерических личностей в условиях стрессовых ситуа-

ций. Он отмечал, что чаще всего забывается какое-либо одно событие или сравнительно небольшой период жизни. С.С. Корсаков указывал, что под влиянием «переживания или без того, чтобы такое могло быть констатировано, часто после более или менее кратковременного расстройства сознания, наступает амнезия на ограниченный период времени». А в 1887 г. он также утверждал, что введение пациента в гипноз или применение некоторых лекарственных препаратов позволит выявить сохранность воспоминаний [1].

В 1898 г. П. Жане в книге «Неврозы и фиксированные идеи» в главе «Непрерывная амнезия» писал, что «памятью уничтожаются все воспоминания за какую-нибудь эпоху жизни». Автор рассматривал диссоциацию как способ избавления от травмирующих ситуаций из жизненного опыта [18]. В 1913 г. К. Ясперс впервые выделил такое понятие, как «психогенная амнезия», память при ней избирательна по эмоциональному содержанию [1]. В 1938 г. В.А. Гиляровский в учебнике «Психиатрия» описал случай полного забвения личной жизни пациенткой — от самого начала и до момента госпитализации. Причиной этого ученый считал «волнующие события» [7, 19]. Такого же рода расстройством неоднократно описывал А. Якубик в книге «Истерия» [20]. В 1946 г. В.А. Гиляровский также выделил психогенные амнезии, которые имеют место в период выраженного аффективного состояния, и как их разновидность — системные амнезии, при которых период забывания касается совокупности воспоминаний психотравмирующего характера [21]. В современной литературе это явление описано З.И. Кекелидзе и А.В. Милехиной, которые предложили термин «биографическая амнезия» [1]. Много работ посвяtil подобной патологии, обозначенной как «аутоперсонамнезия», В.Г. Остроглазов [7, 22].

Указанные состояния достаточно сложно диагностировать, что связано с патопсихологическими особенностями пациентов, которые не способны сообщить достаточно информации о себе и обстоятельствах, предшествовавших амнезии [14].

Таким образом, «биографическая амнезия» до конца не изучена, существуют различные точки зрения на ее природу, что требует проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Милехина АВ. Синдром биографической амнезии (клинико-психопатологические особенности и лечение). Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2009. [Milekhina AV. Biographical amnesia syndrome (clinical-psychopathological characteristics and treatment). Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 2009.]
2. Jeste DV, Lieberman AJ, Fassler D, Peele R. American Psychiatric Association: Dissociative disorders. Desk reference to the diagnostic criteria from Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition. Washington; 2013. 156 p.
3. Jelinek L, Randjbar S, Seifert D, et al. The organization of autobiographical and nonautobiographical memory in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *J Abnorm Psychol.* 2009 May;118(2):288–98. doi: 10.1037/a0015633.
4. Иванец ИИ, Тюльпин ЮГ, Кинкулькина МА. Психиатрия и медицинская психология: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. С. 255–6. [Ivanets II, Tyul'pin YuG, Kinkul'kina MA. *Psikhiatriya i meditsinskaya psikhologiya: uchebnik* [Psychiatry and medical psychology: textbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. P. 255–6.]
5. Rubin DC, Dennis MF, Beckham JC. Autobiographical Memory for Stressful Events: The Role of Autobiographical Memory in Posttraumatic Stress Disorder. *Conscious Cogn.* 2011 Sep;20(3):840–56. doi: 10.1016/j.concog.2011.03.015. Epub 2011 Apr 13.
6. McNally RJ, Litz BT, Prassas A, et al. Emotion priming of autobiographical memory in post-traumatic stress disorder. *Cognition and Emotion.* 1994;8:351–67.
7. Остроглазов ВГ. О проблеме «биографической амнезии». Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2009; (6):56–60. [Ostroglazov VG. On the problem of "biographical amnesia". *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina.* 2009;(6): 56–60. (In Russ.)].
8. Williams JM, Barnhofer T, Crane C, et al. Autobiographical memory specificity and emotional disorder. *Psychol Bull.* 2007 Jan;133(1): 122–48.
9. Олейников АН, Тунев ВМ. К вопросу о феномене «аутоперсонамнезии». Независимый психиатрический журнал. 2006;(3): 40–3. [Oleinikov AN, Tunev VM. To the question about the phenomenon of "autopersonamnesia". *Nezavisimyi psikhiatricheskii zhurnal.* 2006;(3):40–3. (In Russ.)].
10. Markowitsch, HJ. Organic and psychogenic retrograde amnesia: two sides of the same coin?

Neurocase. 1996;(2):357-71.

11. Markowitsch, HJ. Functional retrograde amnesia — mnestic block syndrome. *Cortex*. 2002 Sep;38(4):651-4.

12. Григорьева ЕА, Хохлов ЛК. Еще раз о биографической амнезии. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2011;(1):51-2. [Grigor'eva EA, Khokhlov LK. Again about biographical amnesia. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2011;(1):51-2. (In Russ.)].

13. Остроглазов ВГ. Аутоперсонамнезия как дежавю. Расстройство памяти или деперсонализация? Независимый психиатрический журнал. 2007;(2):38-56. [Ostroglazov VG. Autopersonamnesia like deja vu. A memory disorder or depersonalization? *Nezavisimyi psikhiatricheskii zhurnal*. 2007;(2):38-56. (In Russ.)].

14. Солдаткин ВА, Остроглазов ВГ, Агафонова ДС. Аутоперсонамнезия (биографическая амнезия): Деперсонализация? Конверсия? Симмуляция? Органическая амнезия? Независимый психиатрический журнал. 2013;(1):34-57. [Soldatkin VA, Ostroglazov VG,

Agafonova DS. Autopersonamnesia (biographical amnesia): Depersonalization? Conversion? Simulation? Organic amnesia? *Nezavisimyi psikhiatricheskii zhurnal*. 2013;(1):34-57. (In Russ.)].

15. Staniloiu A, Markowitsch HJ. The remains of the day in dissociative amnesia. *Brain Sci*. 2012 Apr 10;2(2):101-29. doi: 10.3390/brainsci202101.

16. Ferree NK, Cahill L. Post-event spontaneous intrusive recollections and strength of memory for emotional events in men and women. *Conscious Cogn*. 2009 Mar;18(1):126-34. doi: 10.1016/j.concog.2008.11.008. Epub 2009 Jan 7.

17. Rubin DC, Dennis MF, Beckham JC. Autobiographical Memory for Stressful Events: The Role of Autobiographical Memory in Posttraumatic Stress Disorder. *Conscious Cogn*. 2011 Sep;20(3):840-56. doi: 10.1016/j.concog.2011.03.015. Epub 2011 Apr 13.

18. Жане П. Неврозы и фиксированные идеи. Санкт-Петербург; 1898. 428 с. [Zhane P. *Nevrozy i fiksirovannnye idei* [Neuroses and fixed ideas]. Saint-Petersburg; 1898. 428 p.]

19. Пиляровский ВА. Психиатрия. Москва: Медгиз; 1938. 82 с. [Gilyarovskii VA. *Psikhiatriya* [Psychiatry]. Moscow: Medgiz; 1938. 82 p.]

20. Якубик А. Истерия. Москва: Медицина; 1982. 224 с. [Yakubik A. *Isteriya* [Hysteria]. Moscow: Meditsina; 1982. 224 p.]

21. Анторопов ЮА, Анторопов АЮ, Незнанов НГ. Основы диагностики психических расстройств. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 65 с. [Antoropov YuA, Antoropov AYU, Neznarov NG. *Osnovy diagnostiki psikhicheskikh rassstroistv* [Basics of diagnosis of mental disorders]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 65 p.]

22. Остроглазов ВГ. Аутоперсонамнезия. Новый психопатологический феномен? Независимое сравнительное исследование. Часть 1. Независимый психиатрический журнал. 2004;(4):51-8. [Ostroglazov VG. Autopersonamnesia. New psychopathological phenomenon? Independent comparative study. Part 1. *Nezavisimyi psikhiatricheskii zhurnal*. 2004;(4):51-8. (In Russ.)].

Поступила 12.12.2017

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.

Бойко А.Н., Лащ Н.Ю., Гусева М.Е.

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Новые препараты для анти-В-клеточной терапии рассеянного склероза

В обзоре представлены данные, характеризующие механизм действия анти-В-клеточной терапии при рассеянном склерозе (РС), а также результаты клинических исследований окрелизумаба — первого препарата из этой группы, разрешенного для применения при РС. В многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях показана эффективность этого препарата как при течении РС с обострениями, так и при первично-прогрессирующем РС. В настоящее время окрелизумаб является единственным препаратом, который может быть использован в качестве патогенетического лечения при таком типе течения РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; терапия; анти-В-клеточная терапия; окрелизумаб

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Лащ НЮ, Гусева МЕ. Новые препараты для анти-В-клеточной терапии рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):70–73.

New drugs for anti-B-cell therapy of multiple sclerosis

Boyko A.N., Lashch N.Yu., Guseva M.E.

*Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997*

The review presents the data characterizing the mechanism of action of anti-B-cell therapy for multiple sclerosis (MS) and the results of clinical trials of ocrelizumab, the first drug of this group, which has been approved for use in MS. Multicenter randomized controlled studies have shown that this drug is effective in treating both MS with exacerbations and primary progressive MS. Currently ocrelizumab is the only drug that can be used as a pathogenetic treatment for this MS course type.

Keywords: multiple sclerosis; therapy; anti-B-cell therapy, ocrelizumab.

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN, Lashch NYu, Guseva ME. New drugs for anti-B-cell therapy of multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(1):70–73.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-70-73>

Рассеянный склероз (РС) — одна из наиболее актуальных проблем современной неврологии, что связано с увеличением числа таких пациентов во всем мире. Рост заболеваемости объясняется в том числе и улучшением методов диагностики РС, внедрением в рутинную практику магнитно-резонансной томографии (МРТ), разработкой ранних уточняющих диагностических критериев заболевания, а также повышением настороженности различных специалистов в отношении развития демиелинизирующих заболеваний [1–3].

Увеличение числа пациентов с РС, уточнение вариантов его развития диктуют необходимость тщательного изучения патогенетических механизмов повреждения ткани мозга и поиска новых более эффективных и безопасных препаратов для лечения этой патологии. С конца прошлого века при РС активно используются иммуномодулирующие и иммуносупрессивные препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). Их эффективность показана в многочисленных международных клинических исследованиях, проведенных на основе принципов доказательной медицины. Это инъекционные препараты бета-интерферона и глатирамера

ацетата, препараты для внутривенного введения митоксантрон, натализумаб, алемтузумаб, пероральные препараты терфлуномид, финголимод, диметилфумарат.

Современные ПИТРС при правильном и своевременном назначении позволяют существенно снизить, а иногда и практически полностью контролировать активность демиелинизирующего процесса у пациентов. Основная задача врача при назначении ПИТРС — индивидуальный подбор терапии, которая наилучшим образом подходит данному пациенту, постоянный мониторинг эффективности и безопасности этой терапии, а при ее неэффективности или повышении риска нежелательных явлений (НЯ) — назначение другого лечения [4]. Полностью остановить патологический процесс при РС невозможно. У части пациентов, несмотря на терапию, сохраняются обострения, клинические и МРТ-признаки активности РС, прогрессирует инвалидизация.

Доказано, что в иммунопатогенезе РС важную роль играют и Т-, и В-клетки. В-клетки участвуют в патогенезе РС путем презентации антигена, образования аутоантител или продукции активационных цитокинов. Кроме того, В-клетки задействованы в формировании эктопических лим-

фоидных фолликулоподобных агрегатов в менингеальной оболочке мозга. Образование этих агрегатов связывают с развитием кортикальных очагов демиелинизации, локальной и диффузной нейродегенерации [5–7]. В этих агрегатах также находятся короткоживущие плазматические клетки, образующиеся из В-клеток, которые вырабатывают специфические для РС олигоклональные иммуноглобулины, участвующие в гуморальных реакциях в ЦНС [6].

Достаточно давно разрабатываются подходы к лечению РС, основанные на анти-В-клеточной терапии [7]. Первые обнадеживающие результаты были получены при использовании моноклональных антител (МАТ) к поверхностному рецептору В-клеток CD20. Этот мембранный белок состоит из 297 аминокислотных остатков и экспрессируется на пре-В-клетках, зрелых В-клетках и В-клетках памяти, но не на более ранних предшественниках В-клеток или плазматических клетках. МАТ к CD20 селективно уменьшают количество В-клеток посредством антителозависимого клеточного фагоцитоза, антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплемент-зависимой цитотоксичности и апоптоза. Так как истощение популяции касается определенного пула В-клеток, сохраняются способность к восстановлению В-клеток и существующий гуморальный иммунитет. Уменьшение пула данных клеток и ведет к стиханию иммунопатологического воспаления при РС, при этом не страдает врожденный иммунитет и практически не изменяется общее количество Т-клеток [8, 9].

Первым МАТ к CD20, эффективность которого в отношении снижения частоты обострений и замедления прогрессирования при различных формах РС доказана в клинических исследованиях, стал окрелизумаб¹. В марте 2017 г. окрелизумаб был зарегистрирован в Северной Америке, а в октябре 2017 г. одобрен к применению в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов с различными формами РС: 1) РС с обострениями или рецидивирующий РС (РРС) и 2) первично-прогрессирующий РС (ППРС). В конце 2017 г. препарат зарегистрирован в странах Европейского Союза и многих других странах. Его регистрация проводилась на основании трех больших клинических исследований 3-й фазы: OPERA I, OPERA II (РРС) и ORATORIO (ППРС).

Окрелизумаб при РРС

Эффективность и безопасность окрелизумаба оценивали у пациентов с РС с обострениями (РРС) в двух рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях с одинаковым дизайном, двойной имитацией и использованием активного препарата сравнения (высокодозный интерферон бета-1а — стандартный препарат первой линии ПИТРС), длительностью 96 нед (OPERA I и OPERA II). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на две группы: в группе окрелизумаба (n=827) они получали препарат в дозе 600 мг каждые 24 нед и плацебо подкожно 3 раза в неделю; в группе сравнения (n=829) — интерферон бета-1а в дозе 44 мкг подкожно 3 раза в неделю и плацебо в виде внутривенных (в/в) инфузий каждые 24 нед. В качестве первичной конечной точки оценивали среднегодовую частоту обострений (СЧО) на 96-й неделе исследования.

Также были установлены вторичные конечные точки, характеризующие скорость нарастания инвалидизации по

шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale) и динамику показателей МРТ.

Результаты исследований показали, что в группе окрелизумаба СЧО была достоверно ниже, чем в группе сравнения (0,155 и 0,156 против 0,290 и 0,292; $p < 0,0001$), т. е. относительное снижение частоты обострений в течение двухлетнего периода исследований составило 46 и 47% по сравнению с таковой при использовании высокодозного интерферона бета-1а. Также достоверно снижались риск прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS, что подтверждено как на 12-й, так и на 24-й неделе (9,1 и 6,9% в группе окрелизумаба и 13,6 и 10,5% в группе интерферона бета-1а). Относительное снижение скорости прогрессирования по шкале EDSS составило 40% [10]. Статистически значимые изменения отмечались и в отношении показателей МРТ. Выявлено практически полное подавление активности, характеризующей аутоиммунное воспаление: к 96-й неделе исследования общее количество очагов на Т1-изображениях, которые накапливают контрастное вещество, оказалось на 94 и 95% ниже в группе окрелизумаба, чем в группе интерферона бета-1а ($p < 0,0001$). Более того, такое снижение отмечалось и на начальных этапах (на 24-й неделе исследования), т. е. уже после использования первой дозы препарата. Общее количество новых и/или увеличившихся очагов на Т2-взвешенных изображениях снизилось на 77 и 83% в группе окрелизумаба в сравнении с группой интерферона бета-1а ($p < 0,0001$) [10].

У пациентов оценивали также достижение статуса NEDA (No Evidence of Disease Activity), при котором фактически нет клинических и нейровизуализационных признаков активности или прогрессирования заболевания: обострений, нарастания инвалидизации, активных (накапливающих контрастное вещество) на Т1-взвешенных изображениях и новых/увеличившихся очагов на Т2-взвешенных изображениях [11]. К 96-й неделе лечения статус NEDA чаще отмечался у 48% пациентов в группе окрелизумаба в обоих исследованиях, что существенно выше, чем в группе интерферона бета-1а (29 и 25% пациентов). Таким образом, относительное увеличение числа пациентов со статусом NEDA при терапии окрелизумабом составило 64 и 89% ($p < 0,001$) [10].

Самыми частыми НЯ на фоне терапии окрелизумабом в клинических исследованиях OPERA I и OPERA II были инфузионные реакции (34,3% в группе окрелизумаба против 9,9% в группе интерферона бета-1а, в которой в/в вводилось плацебо). Частота инфузионных реакций была максимальной (27,5%) во время первой инфузии первой дозы окрелизумаба и снижалась до $< 10\%$ к моменту введения четвертой дозы. Большинство инфузионных реакций в обеих группах были легкой или умеренной степени тяжести. Наблюдались следующие симптомы, связанные с инфузионными реакциями: зуд, сыпь, крапивница, эритема, приливы, снижение артериального давления, повышение температуры тела, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, раздражение горла, боль в ротоглотке, одышка, отек глотки или гортани, тошнота, тахикардия. Случаев фатальных инфузионных реакций не было.

Важно отметить, что на фоне анти-В-клеточной терапии в исследованиях II и III фазы с участием большого ко-

¹Окревус (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария).

личества пациентов не наблюдалось увеличения частоты серьезных инфекций [10, 12]. В то же время в группе окрелизумаба несколько чаще отмечались нетяжелые инфекции верхних дыхательных путей (15,2% в сравнении с 10,2% при введении интерферона бета-1а). Частота герпетической инфекции у пациентов с PPC была также выше на фоне терапии окрелизумабом по сравнению с использованием интерферона бета-1а: опоясывающий лишай (Herpes Zoster; 2,1 и 1,0% соответственно), простой герпес (0,7 и 0,1%), герпес ротовой полости (3,0 и 2,2%) [10]. Герпетические инфекции были преимущественно легкой и умеренной степени тяжести и проходили после стандартного лечения. Случаев диссеминированного герпеса не наблюдалось.

Окрелизумаб при ППРС

Эффективность и безопасность окрелизумаба при ППРС оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании ORATORIO длительностью 120 нед [13]. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 на группы, получавшие окрелизумаб 600 мг в/в каждые 24 нед или плацебо. Результаты исследования показали, что окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 6 мес статистически достоверно замедляет прогрессирование инвалидизации по шкале EDSS на 24% по сравнению с плацебо. Также отмечено, что в группе окрелизумаба медленнее нарастало замедление скорости ходьбы в сравнении с группой плацебо: доля пациентов с ухудшением ходьбы в группе окрелизумаба составила 38,9%, а в группе плацебо — 55,1% ($p=0,04$). Были выявлены статистически значимые различия и в отношении конечных точек, связанных с показателями MPT. Так, общий объем T2-очагов в ходе исследования увеличился на 7,4% в группе плацебо, тогда как в группе окрелизумаба он уменьшился на 3,4% ($p<0,001$). В группе окрелизумаба менее выраженной была атрофия головного и спинного мозга (0,90% в сравнении с 1,09% в группе плацебо; $p=0,02$) [13].

В исследовании ORATORIO была использована новая комплексная конечная точка оценки эффективности лечения — NEP (No Evidence of Progression). NEP предложена для оценки прогрессирования заболевания у пациентов с ППРС по аналогии с NEDA, которую применяют для характеристики течения заболевания у пациентов с PPC. Под NEP понимали отсутствие прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS, ухудшения ходьбы (по тесту ходьбы на 25 футов) и ухудшения движений в руках (по тесту с 9 кольшками). Оказалось, что в группе окрелизумаба к 120-й неделе исследования статус NEP имели 42,7% пациентов, тогда как в группе плацебо — только 29,1% (относительный риск 1,47; $p=0,0006$) [13, 14].

В исследовании ORATORIO самыми частыми НЯ также были инфузионные реакции (39,9% в группе окрелизумаба и 25,5% в группе плацебо). Частота инфузионных реакций была максимальной (27,4%) во время первой инфузии первой дозы окрелизумаба и снижалась при введении последующих доз, достигнув <10% к моменту введения четвертой дозы. Большинство инфузионных реакций были легкой или умеренной степени тяжести. Также в группе окрелизумаба несколько чаще встречались инфекции верхних дыхательных путей (10,9% в сравнении с 5,9% в группе плацебо), однако частота серьезных инфекционных НЯ была сопоставимой (6,2 и 5,9% соответственно). Герпес слизи-

стой оболочки полости рта возник у 2,7 и 0,8% пациентов на фоне лечения окрелизумабом и в группе плацебо [13].

В этих клинических исследованиях случаи малигнизации наблюдались несколько чаще у пациентов, получавших окрелизумаб, чем у леченных интерфероном бета-1а или плацебо. Так, в исследованиях OPERA I и OPERA II было отмечено 6 случаев малигнизации: 4 случая в группе окрелизумаба и 2 в группе интерферона бета-1а; в рамках исследования ORATORIO в сумме было доложено о 13 случаях малигнизации: 2 случая в группе плацебо (0,8%) и 11 (2,3%) в группе окрелизумаба [10, 13]. При объединении данных трех исследований оказалось, что рак молочной железы диагностирован у 6/781 пациенток в группе окрелизумаба и 0/668 пациенток в группах сравнения. Чтобы оценить риск малигнизации у пациентов, получающих окрелизумаб, сравнивали заболеваемость злокачественными новообразованиями у пациентов во всех исследованиях окрелизумаба при РС (в расчете на количество пациенто-лет) с имеющимися данными датского, шведского и канадского регистров РС. Было выявлено, что частота малигнизации у пациентов с РС, леченных окрелизумабом, находится в пределах эпидемиологических показателей, в том числе и частота случаев рака молочной железы [14]. Исследователи продолжают анализировать частоту случаев малигнизации при применении окрелизумаба и в расширенной фазе OPERA I, OPERA II и ORATORIO, и в клинической практике: к февралю 2017 г. уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями, в том числе раком молочной железы, также оставался в пределах эпидемиологических значений. Пациенткам, получающим окрелизумаб, рекомендовано следовать стандартным скрининговым процедурам для рака молочной железы [14].

Доза, способ применения, противопоказания, управление рисками во время терапии окрелизумабом

Рекомендуемая доза окрелизумаба составляет 600 мг каждые 6 мес в виде в/в инфузии. Начальную дозу пациенты получают в виде двух отдельных в/в введений: во время первой инфузии — 300 мг препарата, через 2 нед — еще 300 мг. Далее все последующие дозы препарата вводятся в виде однократной в/в инфузии в дозе 600 мг каждые 6 мес. Первую из последующих доз препарата следует вводить через 6 мес после первой начальной дозы. Минимальный интервал между каждым введением лекарства должен составлять 5 мес.

Введение препарата осуществляют в/в капельно через отдельный катетер с фильтром, под тщательным наблюдением опытного медицинского работника и при наличии доступа к средствам оказания экстренной помощи в случае возникновения тяжелых реакций (например, серьезные инфузионные реакции). Необходимо наблюдать за пациентом не менее 1 ч после завершения инфузии, чтобы исключить НЯ. Перед каждым введением окрелизумаба (приблизительно за 30 мин) проводят премедикацию метилпреднизолоном (или эквивалентным лекарственным препаратом) в дозе 100 мг в/в для снижения частоты и тяжести инфузионных реакций. С целью дальнейшего уменьшения частоты и тяжести побочных реакций рекомендуется при необходимости применять антигистаминные препараты или антипиретики приблизительно за 30–60 мин перед каждым введением препарата.

Среди противопоказаний в инструкции по применению препарата указаны: гиперчувствительность к окрелизумабу или любому компоненту препарата, активный гепатит В, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность окрелизумаба у детей и подростков моложе 18 лет не изучались), а также жизнеугрожающие инфузионные реакции при использовании окрелизумаба в анамнезе.

Таким образом, в двухлетних исследованиях эффективности и безопасности окрелизумаба при РРС было показано, что препарат превосходит по эффективности стандартную терапию РС (высокодозный интерферон бета-1а) в отношении снижения частоты обострений, замедления

прогрессирования, уменьшения МРТ-признаков активности заболевания, а также позволяет у 48% пациентов достичь статуса NEDA (отсутствие активности заболевания). При этом окрелизумаб обладает приемлемым профилем безопасности и удобством применения (в/в введение 1 раз в 6 мес). При ППРС лечение окрелизумабом позволяет добиться замедления инвалидизации пациентов. Окрелизумаб является первым препаратом с доказанной эффективностью при ППРС, одобренным для применения у данной категории пациентов, что указывает на важное медико-социальное значение его широкого внедрения в повседневную практику неврологов, особенно для терапии активного течения ППРС у молодых пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Noserworthy J, Miller D, Compston A. Disease-modifying treatments in multiple sclerosis. In: Compaston A, editor. Multiple sclerosis. 4th edition. Elsevier: 2006. P. 729-802
2. Бойко АН, Гусев ЕИ. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2017;117(2):92-106. [Boiko AN, Gusev EI. Modern algorithms for diagnosis and treatment of multiple sclerosis, based on individual assessment of the patient's condition. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova*. 2017;117(2):92-106. (In Russ.)].
3. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan;13(1):25-36. doi: 10.1038/nrneurol.2016.187. Epub 2016 Dec 9.
4. Soerensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2014 Jun;27(3):246-59. doi: 10.1097/WCO.0000000000000096.
5. Haider L, Zrzavy T, Hametner S, et al. The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Brain*. 2016 Mar;139(Pt 3):807-15. doi: 10.1093/brain/awv398. Epub 2016 Feb 8.
6. Michel L, Touil H, Pikor N, et al. B Cells in the multiple sclerosis central nervous system: trafficking and contribution to CNS-compartmentalized inflammation. *Front Immunol*. 2015 Dec 24;6:636. doi: 10.3389/fimmu.2015.00636. eCollection 2015.
7. Milo R. Therapeutic strategies targeting B-cells in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2016 Jul;15(7):714-8. doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.006. Epub 2016 Mar 9.
8. Ireland SJ, Blazek M, Harp CT, et al. Antibody-independent B cell effector functions in relapsing remitting multiple sclerosis: clues to increased inflammatory and reduced regulatory B cell capacity. *Autoimmunity*. 2012 Aug;45(5):400-14. doi: 10.3109/08916934.2012.665529. Epub 2012 Apr 18.
9. Bittner S, Ruck T, Wiendl H, et al. Targeting B cells in relapsing-remitting multiple sclerosis: from pathophysiology to optimal clinical management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Jan;10(1):51-66. doi: 10.1177/1756285616666741. Epub 2016 Sep 2.
10. Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21.
11. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Sep;22(10):1297-305. doi: 10.1177/1352458515616701. Epub 2015 Nov 19.
12. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011 Nov 19;378(9805):1779-87. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61649-8. Epub 2011 Oct 31.
13. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468. Epub 2016 Dec 21.
14. Hauser SL, Belachew S, Kappos L. Ocrelizumab in Primary Progressive and Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Apr 27;376(17):1694. doi: 10.1056/NEJMc1702076.

Поступила 25.01.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование поддержано ЗАО «Рош-Москва». 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.

Боголепова А.Н.

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Нарушения сна и болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА), одна из ведущих причин развития деменции во всем мире, часто сопровождается поведенческими и психопатологическими расстройствами. К самым ранним наблюдаемым симптомам БА относятся нарушения сна, частота которых варьирует от 25 до 60%. Проблемы со сном и нарушения сна могут развиваться как один из симптомов, сопровождающих когнитивное расстройство, но могут быть связаны и с повышенным риском когнитивного снижения и более высоким риском развития деменции. При профилактике и лечении нарушений сна у пациентов с БА большое значение имеет назначение противодementной терапии. Одним из препаратов с доказанной эффективностью у таких пациентов является акатинол мемантин.

Ключевые слова: нарушения сна; болезнь Альцгеймера; β -амилоид; нейродегенерация.

Контакты: Анна Николаевна Боголепова; annabogolepova@yandex.ru

Для ссылки: Боголепова А.Н. Нарушения сна и болезнь Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):74–77.

Sleep disorders and Alzheimer's disease

Bogolepova A.N.

*Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997*

Alzheimer's disease (AD), one of the leading causes of dementia worldwide, is commonly accompanied by behavioral and psychopathological disorders. The earliest observed symptoms of AD include sleep disorders, the incidence of which varies from 25 to 60%. Sleep problems and sleep disorders can develop as one of the symptoms accompanying cognitive impairment, but can also be associated with an increased risk of cognitive decline and with a higher risk of dementia. Anti-dementia therapy is of great importance in preventing and treating sleep disorders in patients with AD. Akatinol memantine is one of the drugs with proven efficacy in such patients.

Keywords: sleep disorders; Alzheimer's disease; β -amyloid; neurodegeneration.

Contact: Anna Nikolaevna Bogolepova; annabogolepova@yandex.ru

For reference: Bogolepova A.N. Sleep disorders and Alzheimer's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(1):74–77.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-74-77>

В 2017 г. в США зарегистрировано 5,5 млн пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), среди них 5,3 млн — лица в возрасте 65 лет и старше и примерно 200 тыс. — больные моложе 65 лет с ранним началом БА. По статистическим данным, примерно 1 из 10 жителей США старше 65 лет страдает БА, при этом каждые 66 секунд кому-то впервые ставят этот диагноз [1]. Заболевание сопряжено с огромными социальными потерями — только в США более 15 млн жителей вовлечены в мероприятия по уходу и бесплатной помощи таким пациентам.

Поведенческие и психопатологические расстройства сопровождают развитие БА на разных этапах ее формирования. На начальных стадиях заболевания у 92% пациентов выявляется хотя бы один из поведенческих или психотических симптомов, а у 80% в дальнейшем наблюдается два и более таких симптома. Эти симптомы не являются постоянными, длительное время могут флюктуировать, а риск их повторения достаточно высок. Учитывая столь значительную распространенность поведенческих нарушений, даже минимальное уменьшение их приведет к существенному улучшению качества жизни и больного, и ухаживающих за ним лиц.

Поведенческие нарушения являются одним из факторов, определяющих тяжесть и прогрессирование БА. В 5-летнем наблюдении, включавшем 236 больных с исходно легкой БА, показано, что тяжесть БА во многом определялась наличием галлюцинаций, иллюзий, ажитации, апатии, аберратного моторного поведения, нарушений сна и аппетита, а предиктором более быстрого прогрессирования болезни было возникновение иллюзий, ажитации, аберратного моторного поведения [2].

Нарушения сна при БА

Нарушения сна, по-видимому, относятся к самым ранним наблюдаемым симптомам БА, появляющимся задолго до диагностики когнитивного снижения и деменции [3]. Нейродегенеративные заболевания часто связаны с более выраженными расстройствами сна, чем при нормальном старении. Пациенты с БА жалуются в основном на субъективные проблемы со сном по сравнению с пожилыми людьми без когнитивных нарушений — КН (18,3 против 27,6%) [4]. У большого числа пациентов с БА отмечаются прерывистый ночной сон, уменьшение фазы медленноволнового сна и неоднократные эпизоды дремоты в дневное

время. Наиболее распространенными являются частые ночные пробуждения (23%), раннее утреннее пробуждение (11%), повышенная дневная сонливость (10%) и дремота более 1 ч в течение дня (14%) [5].

Распространенность нарушения сна у пациентов с БА, по данным разных исследований, колеблется от 25 до 60%, что делает их весьма частым проявлением БА. D.J. Hart и соавт. [6] выявили расстройства сна у 56% пациентов с БА, в другом исследовании этот показатель был несколько ниже — 36%. Нарушения сна были ассоциированы с депрессией, расстройственностью и аберрантным моторным поведением [7].

Расстройства сна ухудшают качество жизни больных БА. В кросс-секционном исследовании (n=217) на неудовлетворенность сном указали 17,5% пациентов с БА. Длительность сна ($p=0,011$) и поведенческие симптомы ($p=0,009$) были тесно связаны с удовлетворенностью сном. Длительность сна положительно коррелировала с апатией ($p=0,014$) и оценками в тесте рисования часов ($p=0,015$), обратная корреляция выявлена с тревожностью ($p=0,015$) и независимостью инструментальной активности повседневной жизни ($p=0,003$) [8].

Нарушение сна — частое проявление нормального процесса старения, который сопровождается ухудшением качества сна (трудности засыпания, поддержания сна, раннее утреннее пробуждение). Сон затрагивает различные области когнитивных функций, в том числе внимание и консолидацию памяти. Медленноволновой сон играет важнейшую роль в консолидации долговременной памяти [9]. По данным японских ученых, чрезмерная дневная сонливость была значимым предиктором субъективного нарушения памяти (отношение шансов, ОШ 6,06; 95% доверительный интервал, ДИ 3,06–12,03) [10].

Расстройства сна при БА могут настолько существенно влиять на поведенческие, функциональные и когнитивные способности пациентов, что становятся основным фактором, определяющим необходимость постороннего ухода [7].

Расстройства сна как фактор риска КН

Существует двунаправленная связь между нарушениями сна и деменцией, которая была продемонстрирована в клинических и экспериментальных исследованиях. Так, проблемы со сном и нарушения сна могут быть симптомом КН, а могут быть связаны с повышенным риском когнитивного снижения и более высоким риском развития деменции. У людей с нормальными когнитивными функциями при наличии предрасположенности к БА (аллель *e4 ApoE*) в 7 раз выше риск развития умеренного КН и деменции, если у них нарушен сон [11]. Лишение сна снижает уровень обучения, производительность в когнитивных тестах, увеличивает время реакции и является общей причиной эпилептических приступов [12]. В популяционном исследовании 2386 мужчин 42–62 лет с частыми нарушениями сна риск развития деменции составлял 1,58 (95% ДИ 1,10–2,27) после корректировки других факторов риска [13].

Проведено большое количество работ, посвященных изучению взаимосвязи продолжительности сна и когнитивного снижения. Оказалось, что как небольшая (≤ 6 ч), так и значительная (≥ 8 ч) продолжительность сна ассоциирована с развитием когнитивного снижения и деменции [14].

Полисомнографическое исследование, проведенное в рамках The Sleep Heart Health Study, установило наибольшее

влияние параметров REM-фазы сна на риск развития деменции. Каждое процентное снижение показателей REM-фазы сна было связано с увеличением риска развития деменции приблизительно на 9% (коэффициент риска 0,91; 95% ДИ 0,86–0,97) [15].

Систематический анализ огромного числа исследований, включавших в целом 246 786 пациентов, показал, что бессонница повышала риск развития БА, но при этом не была причиной сосудистой деменции [16].

Нарушения сна рассматриваются как предиктор БА. Метаанализ 27 обсервационных исследований (n=69 216), опубликованных в PubMed, Embase, Web of Science и Кокрановской библиотеке, позволил установить, что у лиц с нарушениями сна относительный риск развития БА, КН и доклинической стадии БА по сравнению с лицами без проблем со сном составлял соответственно 1,55 (95% ДИ 1,25–1,93), 1,65 (95% ДИ 1,45–1,86) и 3,78 (95% ДИ 2,27–6,30). Приблизительно 15% случаев БА в популяции могут быть связаны с расстройствами сна [17].

Патогенез

Связь между нарушенным сном и деменцией может быть обусловлена накоплением амилоида β (A β) в отделах мозга, регулирующих сон. Это было подтверждено как экспериментально, так и с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [18]. Повреждение этих областей приводит к появлению симптомов нарушения сна.

У больных БА расстройства сна также могут быть обусловлены изменениями в нейротрансмиттерных системах, в первую очередь в холинергической системе, которая участвует в осуществлении восходящих активирующих влияний ретикулярной формации. Холинергическая дисфункция, связанная с отложением A β , приводит к дефициту REM-фазы сна. Серьезные изменения затрагивают норадренергическую систему, что также вызывают снижение показателей REM-фазы сна. Нарушение норадренергической нейротрансмиссии в свою очередь обуславливает уменьшение уровня мелатонина [19]. У пациентов с БА наблюдаются низкий уровень рецепторов мелатонина в супрахиазматическом ядре гипоталамуса и изменение ритмичности продуцирования мелатонина [20].

В экспериментах с нарушением сна, которые осуществляются почти исключительно на моделях грызунов и позволяют оценить накопление A β и тау-протеина в головном мозге, наблюдались повышение окислительного стресса ЦНС и снижение структурной и функциональной целостности гематоэнцефалического барьера, связанные с расстройством суточных ритмов [21].

Одним из возможных механизмов развития когнитивной дисфункции при нарушениях сна является изменение обмена A β и других маркеров нейродегенерации. Предполагается несколько механизмов, объясняющих ускорение накопления A β при расстройствах сна. Один из них заключается в том, что нарушение сна препятствует клиренсу A β . В последние годы появляется все больше доказательств того, что продуцирование A β в головном мозге тесно связано с 24-часовым циклом сон-бодрствование, с высоким внеклеточным уровнем A β во время бодрствования и низким во время сна. Основным регулятором выработки A β становится активность нейронов, которая выше во время бодрствования, чем в период сна [21].

Экспериментальные данные указывают на то, что нарушения сна изменяют накопление Аβ и это может играть определенную роль в патогенезе БА [22]. При ПЭТ-сканировании у испытуемых с БА установлено отсутствие суточной вариации Аβ, которая должна наблюдаться в норме [23].

Во время естественного сна происходит 60% увеличение интерстициального пространства, что приводит к повышению конвективного обмена между цереброспинальной и интерстициальной жидкостью и увеличивает выведение Аβ [12]. Таким образом, восстановительная функция сна связана с удалением потенциально нейротоксичных веществ, которые накапливаются в активной ЦНС. При бодрствовании в мозге повышается внеклеточный уровень метаболитов, в том числе Аβ. Однако, когда цикл сон-бодрствование нарушается, клиренс внеклеточных метаболитов уменьшается.

Другой рассматриваемый механизм заключается в том, что нарушение сна увеличивает синаптическую активность и способствует накоплению Аβ. Синаптическая активность в наибольшей степени снижена в медленноволновую фазу сна. Сокращение этой фазы вызывает увеличение синаптической активности. Кроме того, повышение синаптической активности способствует высвобождению Аβ в интерстициальную жидкость.

Третий возможный механизм заключается в том, что нарушение сна ухудшает реакцию эндоплазматического ретикула на клеточный стресс, приводящий к накоплению Аβ [19].

Установлено, что 6-недельное ограничение сна до 6 ч в сутки увеличивало кортикальный уровень Аβ и тау-протеина примерно в 2 раза по сравнению с таковым у контрольных животных [24]. По данным одной из подгрупп Baltimore Longitudinal Study of Aging, более короткая продолжительность сна ассоциировалась с большим отложением Аβ в мозге [23]. В экспериментах нарушения сна, связанные с увеличением светового времени (20/4-часовой цикл день/ночь), более чем на 50% повышают выработку нерастворимой фракции тау-протеина [25].

Еще одна гипотеза рассматривает нарушение обмена гипокретинов (орексина), которые могут играть определенную роль в регуляции уровня Аβ. Гипокретины – класс возбуждающих нейротрансмиттерных гормонов, которые, как считается, способствуют бодрствованию. Посмертные исследования гипоталамуса у пациентов с БА показали 40% снижение содержания гипокретин-положительных нейронов по сравнению с таковым в контроле [26]. Кроме того, уровень гипокретина в цереброспинальной жидкости у пациентов с БА был ниже, чем в контроле, что дополнительно указывало на значение этого нейротрансмиттера в развитии нарушений сна при БА [20]. В экспериментах с длительной депривацией сна у *APP*-трансгенных мышей наблюдалась активация формирования амилоидных бляшек, в то время как антагонист рецепторов орексина (который индуцирует сон) снижал их образование.

Таким образом, актуальность лечения расстройств сна у пациентов с БА подтверждается следующими положениями:

- 1) нарушения сна связаны с нарастанием расстройств памяти и КН;
- 2) ночные поведенческие расстройства (блуждание, дезориентация в дневное и ночное время, постоянное вставание в ночное время, ночные кошмары или галлюцинации)

вызывают значительную нагрузку на ухаживающих лиц и являются частой причиной госпитализации пациентов;

3) существуют доказательства роли нарушений сна в патофизиологии БА [27].

Лечение

Фармакологическое лечение указанной категории пациентов гипнотиками весьма ограничено. В то же время нефармакологические методы, такие как формирование правильного поведенческого стереотипа (уменьшение времени, проведенного в постели в дневное время) и световая терапия (увеличение дневного воздействия солнечного света), способствовали значительному улучшению сна [6].

Правильно подобранная антидементная терапия позволяет избежать развития нарушений сна либо скорректировать их. В экспериментальной модели нейродегенеративных заболеваний (грызуны вида *Octodon degus*) оценивали влияние мемантина на ухудшение памяти после депривации сна у молодых и старых особей. Исследование выявило более тяжелые изменения у старых животных. Премедикация мемантином предотвращала КН, вызванные депривацией сна, в обеих возрастных группах [28].

Результаты экспериментальных работ показывают, что длительное использование мемантина снижает уровень Аβ как в моделях БА, так и у пожилых животных, при этом мемантин влияет на путь эндоцитоза *APP*, который необходим для его расщепления β-секретазой. Это приводит к уменьшению образования Аβ. Таким образом, снижается активность нейродегенеративного процесса и, вероятно, уменьшается негативное влияние нарушения биологических ритмов [29].

Пациенты, которые получали акатинол мемантин, имели большую продолжительность сна [8].

В метаанализе, включавшем 11 исследований (n=4261), в 4 из которых акатинол мемантин сравнивали с плацебо (n=1500), а в 7 – с ингибиторами холинэстеразы (n=2761), подтверждена эффективность препарата в отношении поведенческих и нейропсихиатрических расстройств. По сравнению с контролем на фоне терапии акатинолом мемантином отмечено достоверное уменьшение нарушений суточных ритмов (Standardized Mean Difference, SMD=-0,10; 95% ДИ= от -0,18 до -0,02; p=0,02) [30].

В ранее выполненных метаанализах отмечалось превосходство монотерапии акатинолом мемантином над плацебо в отношении когнитивных функций (SMD= -0,27; 95% ДИ от -0,39 до -0,14) и поведенческих нарушений (SMD= -0,12; 95% ДИ от -0,22 до -0,01) [31].

Оценка влияния противодementной терапии у 125 больных БА продемонстрировала достоверно менее выраженные нарушения сна на фоне терапии этим препаратом [7].

В небольшом исследовании эффективности акатинола мемантина 20 мг/сут на протяжении 4 нед у 12 пациентов с БА и расстройствами сна (средний возраст 79,0±4,1 года) наблюдалось клиническое улучшение в виде уменьшения показателя по опроснику NPI (Neuropsychiatric Inventory) до 5,8±4,3 (p<0,01), выраженного уменьшения тревоги (p=0,04) и раздражительности/лабильности (p=0,04). Полисомнографическое исследование продемонстрировало увеличение общего времени сна, эффективности сна, продолжительности II стадии сна, уменьшение количества ночных пробуждений, периодического индекса движений конечностей и продолжительности I стадии сна. Наряду с положи-

тельным влиянием на поведенческие нарушения акаинол мемантин нормализовал структуру сна [32].

Таким образом, нарушения сна могут быть как серьезным фактором риска развития когнитивного снижения, так и симптомом, часто осложняющим течение БА.

При профилактике и лечении нарушений сна у пациентов с БА большое значение имеет назначение противодementia терапии, в частности препарата с доказанной эффективностью у таких пациентов — акаинола мемантина в дозе 20 мг/сут.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alzheimer's Association. 2017 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement* 2017;13:325-73.
2. Hallikainen I, Hongisto K, Välimäki T, et al. The Progression of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease During a Five-Year Follow-Up: Kuopio ALSOVA Study. *J Alzheimers Dis*. 2018;61(4):1367-1376. doi: 10.3233/JAD-170697.
3. Mander BA, Winer JR, Jagust WJ, Walker MP. Sleep: A novel mechanistic pathway, biomarker, and treatment target in the pathology of Alzheimer's disease? *Trends Neurosci*. 2016 Aug;39(8):552-66. doi: 10.1016/j.tins.2016.05.002. Epub 2016 Jun 17.
4. Tractenberg RE, Singer CM, Kaye JA. Symptoms of sleep disturbance in persons with Alzheimer's disease and normal elderly. *J Sleep Res*. 2005 Jun;14(2):177-85. doi: 10.1111/j.1365-2869.2005.00445.x].
5. Urrestarazu E, Iriarte J. Clinical management of sleep disturbances in Alzheimer's disease: current and emerging strategies. *Nat Sci Sleep*. 2016 Jan 14;8:21-33. doi: 10.2147/NSS.S76706. eCollection 2016.
6. Hart DJ, Craig D, Compton SA, et al. A retrospective study of the behavioural and psychological symptoms of mid and late phase Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 Nov;18(11):1037-42. doi: 10.1002/gps.1013.
7. Garcia-Alberca JM, Lara JP, Cruz B, et al. Sleep disturbances in Alzheimer's disease are associated with neuropsychiatric symptoms and antidementia treatment. *J Nerv Ment Dis*. 2013 Mar;201(3):251-7. doi: 10.1097/NMD.0b013e3182848d04.
8. DeOliveira FF, Bertolucci PH, Chen ES, Smith MA. Assessment of sleep satisfaction in patients with dementia due to Alzheimer's disease. *J Clin Neurosci*. 2014 Dec;21(12):2112-7. doi: 10.1016/j.jocn.2014.05.041. Epub 2014 Sep 4.
9. Born J, Wilhelm I. System consolidation of memory during sleep. *Psychol Res*. 2012 Mar;76(2):192-203. doi: 10.1007/s00426-011-0335-6. Epub 2011 May 4.
10. Okamura T, Ura C, Miyamae F, et al. Excessive daytime sleepiness is related to subjective memory impairment in late life: a cross-sectional community-based study. *Psychogeriatrics*. 2016 May;16(3):196-201. doi: 10.1111/psyg.12139. Epub 2015 Jul 16.
11. Burke SL, Maramaldi P, Cadet T, Kukull W. Associations between depression, sleep disturbance, and apolipoprotein E in the development of Alzheimer's disease: dementia. *Int Psychogeriatr*. 2016 Sep;28(9):1409-24. doi: 10.1017/S1041610216000405. Epub 2016 Mar 29.
12. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*. 2013 Oct 18;342(6156):373-7. doi: 10.1126/science.1241224.
13. Luojus MK, Lehto SM, Tolmunen T, et al. Self-reported sleep disturbance and incidence of dementia in ageing men. *J Epidemiol Community Health*. 2017 Apr;71(4):329-335. doi: 10.1136/jech-2016-207764. Epub 2016 Oct 18.
14. Chen JC, Espeland MA, Brunner RL, et al. Sleep duration, cognitive decline, and dementia risk in older women. *Alzheimers Dement*. 2016 Jan;12(1):21-33. doi: 10.1016/j.jalz.2015.03.004. Epub 2015 Jun 15.
15. Pase MP, Himali JJ, Grima NA, et al. Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. *Neurology*. 2017 Sep 19;89(12):1244-1250. doi: 10.1212/WNL.0000000000004373. Epub 2017 Aug 23.
16. Shi L, Chen SJ, Ma MY, et al. Sleep disturbance increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017 Jul 6. pii: S1087-0792(17)30011-4. doi: 10.1016/j.smrv.2017.06.010. [Epub ahead of print]
17. Bubu OM, Brannick M, Mortimer J, et al. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. 2017 Jan 1;40(1). doi: 10.1093/sleep/zsw032.
18. Mander BA, Marks SM, Vogel JW, et al. β -amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nat Neurosci*. 2015 Jul;18(7):1051-7. doi: 10.1038/nn.4035. Epub 2015 Jun 1.
19. Kang DW, Lee CH, Lim HK. Role of Sleep Disturbance in the Trajectory of Alzheimer's Disease. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017 May 31;15(2):89-99. doi: 10.9758/cpn.2017.15.2.89.
20. Rothman SM, Mattson MP. Sleep Disturbances in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Neuromolecular Med*. 2012 Sep;14(3):194-204. doi: 10.1007/s12017-012-8181-2. Epub 2012 May 3.
21. Cedernaes J, Osorio RS, Varga AW, et al. Candidate mechanisms underlying the association between sleep-wake disruptions and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev*. 2017 Feb;31:102-111. doi: 10.1016/j.smrv.2016.02.002. Epub 2016 Feb 11.
22. Lucey BP, Bateman RJ. Amyloid- β diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiol Aging*. 2014 Sep;35 Suppl 2:S29-34. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.035. Epub 2014 May 15.
23. Spira AP, Gamaldo AA, An Y, et al. Self-reported sleep and β -amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurol*. 2013 Dec;70(12):1537-43. doi: 10.1001/jama-neurol.2013.4258.
24. Rothman SM, Herdener N, Frankola KA, et al. Chronic mild sleep restriction accentuates contextual memory impairments, and accumulations of cortical A β and pTau in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res*. 2013 Sep 5;1529:200-8. doi: 10.1016/j.brainres.2013.07.010. Epub 2013 Jul 13.
25. DiMeco A, Joshi YB, Pratico D. Sleep deprivation impairs memory, tau metabolism, and synaptic integrity of a mouse model of Alzheimer's disease with plaques and tangles. *Neurobiol Aging*. 2014 Aug;35(8):1813-20. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.011. Epub 2014 Feb 15.
26. Fronczek R, van Geest S, Fröhlich M, et al. Hypocretin (orexin) loss in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2012 Aug;33(8):1642-50. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.014. Epub 2011 May 5.
27. Urrestarazu E, Iriarte J. Clinical management of sleep disturbances in Alzheimer's disease: current and emerging strategies. *Nat Sci Sleep*. 2016 Jan 14;8:21-33. doi: 10.2147/NSS.S76706. eCollection 2016.
28. Tarragon E, Lopez D, Estrada C, et al. Memantine prevents reference and working memory impairment caused by sleep deprivation in both young and aged Octodondegus. *Neuropharmacology*. 2014 Oct;85:206-14. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.05.023. Epub 2014 May 27.
29. Ito K, Tatebe T, Suzuki K, et al. Memantine reduces the production of amyloid- β peptides through modulation of amyloid precursor protein trafficking. *Eur J Pharmacol*. 2017 Mar 5;798:16-25. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.02.001. Epub 2017 Feb 4.
30. Kishi T, Matsunaga Sh, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Jul 20;13:1909-1928. doi: 10.2147/NDT.S142839. eCollection 2017.
31. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 10;10(4):e0123289. doi: 10.1371/journal.pone.0123289. eCollection 2015.
32. Ishikawa I, Shinno H, Ando N, et al. The effect of memantine on sleep architecture and psychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neuropsychiatr*. 2016 Jun;28(3):157-64. doi: 10.1017/neu.2015.61.

Поступила 12.02.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование поддержано ООО «Мерц Фарма». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Волець Б.А.^{1,2}, Петелин Д.С.^{1,2}, Ахапкин Р.В.³, Малютин А.А.⁴

¹Кафедра психиатрии и психосоматики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴Международный институт психосоматического здоровья, Москва, Россия
¹119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²115552, Москва, Каширское шоссе, 34; ³119034, Москва, Кротоцкий пер., 23; ⁴107031, Москва, ул. Неглинная, 14, стр. 1

Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах

Тревожные расстройства являются важной биомедицинской проблемой в связи с высокой распространенностью, значительным негативным влиянием на качество жизни и течение сопутствующих соматических и неврологических заболеваний. Одним из наиболее активно изучаемых аспектов патологической тревоги являются когнитивные нарушения (КН). При тревожных расстройствах выделяют нарушения в сфере внимания и исполнительных функций, памяти, когнитивный дефицит, а также аномальные когнитивные и метакогнитивные установки. При этом лечение тревожных расстройств с помощью наиболее часто применяемых препаратов (антидепрессанты, атипичные нейролептики, антиконвульсанты, транквилизаторы) не приводит к значительному улучшению когнитивных функций, а зачастую и способствует их утяжелению. Поэтому в терапии тревожных расстройств, сопряженных с когнитивной дисфункцией, помимо психотерапии, используются средства, улучшающие когнитивные функции. Особого внимания заслуживает экстракт растения Гинкго Билоба (EGb 761®, Танакан®), который положительно влияет на когнитивные функции, особенно в сфере памяти, концентрации и внимания.

Ключевые слова: тревога; когнитивные нарушения; генерализованное тревожное расстройство; посттравматическое стрессовое расстройство; обсессивно-компульсивное расстройство; паническое расстройство; социофобия; экстракт Гинкго Билоба (EGb 761®).

Контакты: Беатриса Альбертовна Волець; beatrice.volel@gmail.com

Для ссылки: Волець БА, Петелин ДС, Ахапкин РВ, Малютин АА. Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):78–82.

Cognitive impairment in anxiety disorders

Volel B.A.^{1,2}, Petelin D.S.^{1,2}, Akhapkin R.V.³, Malyutina A.A.⁴

¹Department 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; ²Mental Health Research Center, Moscow, Russia;

³V.P. Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁴International Institute for Psychosomatic Health, Moscow, Russia

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ²34, Kashirskoye Shosse, Moscow 115552; ³23, Kropotkinsky Lane, Moscow 119034;

⁴14, Neglinnaya St., Build. 1, Moscow 107031

Anxiety disorders are an important biomedical problem due to the high prevalence and significant negative impact on the quality of life and the course of concomitant somatic and neurological diseases. Cognitive impairment (CI) is one of the most intensively studied aspects of pathological anxiety. Impairments in attention, executive functions, memory, cognitive deficit, as well as abnormal cognitions and metacognitions are identified in anxiety disorders. Moreover, the treatment of the latter with the most frequently used drugs (antidepressants, atypical antipsychotics, anticonvulsants, tranquilizers) does not lead to a significant improvement in cognitive functions, and often contributes to their worsening.

In this connection, in addition to psychotherapy, cognitive function-improving agents play a large role in treating anxiety diseases associated with cognitive dysfunction. Ginkgo Biloba extract (EGb 761, Tanakan®) that positively affects cognitive functions, especially in the domains of memory, concentration and attention deserves special attention.

Keywords: anxiety; cognitive impairment; generalized anxiety disorder; posttraumatic stress disorder; obsessive-compulsive disorder; panic disorder; social anxiety, Ginkgo Biloba extract (EGb 761).

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

For reference: Volel BA, Petelin DS, Akhapkin RV, Malyutina AA. Cognitive impairment in anxiety disorders. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(1):78–82.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-78-82>

Результаты крупномасштабных популяционных исследований свидетельствуют о том, что распространенность тревожных расстройств в общей популяции весьма велика. Так, различные формы патологической тревоги в течение жизни отмечаются более чем у трети населения в мире

(в среднем у 33,7% [1]), а вероятность развития того или иного отчетливого тревожного расстройства в течение 12 мес жизни, по данным метаанализа 27 эпидемиологических исследований, составляет 11–13% [2]. При этом наблюдается отчетливая тенденция к увеличению числа пациентов с тревожными на-

рушениями не только в психиатрическом звене, но и в общемедицинской сети, где на их долю приходится до 40–60% [3]. Поэтому диагностика и лечение тревожных расстройств во многом становятся задачей врачей первичного звена.

Тревожным расстройствам подвержены люди любого пола и возраста, однако женщины в среднем заболевают в два раза чаще, чем мужчины [2], а пик заболеваемости отмечается преимущественно в среднем возрасте. По другим данным, возрастное распределение некоторых тревожных расстройств, в первую очередь генерализованного тревожного расстройства (ГТР), имеет «двугорбый» характер: первичные тревожные расстройства чаще дебютируют в юношеском возрасте, а тревожные расстройства, коморбидные другой психической патологии, — после 30 лет [4].

На примере ГТР было продемонстрировано, что тревога ухудшает течение многих хронических заболеваний, в первую очередь таких, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, сосудистая деменция, сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка и т. д. [5–7]. Так, коморбидность с ГТР повышает риск развития инфаркта миокарда в 1,9 раза, язвенной болезни желудка в 2,2 раза, значительно утяжеляет течение сахарного диабета [8, 9].

Значимость тревожных расстройств определяется не только их высокой распространенностью, но и выраженным негативным влиянием на социальное функционирование и качество жизни пациентов. По данным T. Baghera и P. Norton [10], ГТР, паническое расстройство и социофобия приводят к сопоставимому негативному воздействию на большинство доменов качества жизни, причем в первую очередь нарушается повседневное функционирование. В метаанализе 23 исследований была прослежена прямая связь между тяжестью тревожной симптоматики и степенью нарушения социального функционирования [11]. Вместе с тем имеются данные, свидетельствующие о том, что даже после успешного купирования симптомов тревоги показатели качества жизни у больных остаются ниже, чем у здоровых [12], что является фактором риска рецидива тревожного расстройства и в то же время обуславливает необходимость поиска причин социального неблагополучия. Среди множества факторов, опосредующих снижение социального функционирования и качества жизни пациентов с тревожными

расстройствами, все большее внимание уделяется когнитивным нарушениям (КН), а их коррекция рассматривается как новый и перспективный подход к повышению эффективности анксиолитической терапии.

Тревога и КН

Связь когнитивной дисфункции и различных психических расстройств, в том числе тревожных, — одна из наиболее обсуждаемых проблем в современной психиатрии и нейробиологии [13]. Между тревогой и КН наблюдается разнонаправленная зависимость. С одной стороны, тревожные расстройства приводят к ухудшению когнитивных функций, а, по некоторым данным, — и к развитию или утяжелению течения таких хронических неврологических заболеваний, как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера [6, 7]. С другой стороны, сами КН выступают в качестве биологического маркера и важного звена патогенеза тревожных расстройств [14–16].

Существует точка зрения, согласно которой когнитивные функции можно условно разделить на «горячие» и «холодные» (hot and cold cognition). «Холодные» когнитивные функции лишены связи с эмоциональным состоянием человека и отражают рациональное функционирование, сопоставимое с таковым у вычислительных систем (память, внимание, способность к формулированию логичных умозаключений). «Горячие» когнитивные функции обусловлены аффективным состоянием индивида и отражают способность выделять эмоционально-значимые стимулы, различать эмоции и формировать отношение к ним. Концепция «горячих» и «холодных» когнитивных функций наиболее интенсивно исследуется при непсихотических депрессиях [17], однако данное деление используется и при изучении КН при тревоге [18]. Считается, что нарушение «горячих» когнитивных функций — важное звено патогенеза тревожных расстройств. В первую очередь речь идет о так называемых систематических ошибках восприятия стимулов, связанных с угрозой (attentional bias).

По данным современных нейробиологических исследований, в патогенезе тревожных расстройств активно участвуют зоны мозга, одновременно ответственные и за когнитивные функции. В связи с этим можно предположить, что тревога и когнитивная дисфункция хотя бы отчасти имеют общую природу. В табл. 1 обобщены сведения о зонах

мозга, патология которых приводит к развитию как тревожной, так и когнитивной дисфункции. В табл. 2 представлены КН, наблюдаемые при различных тревожных расстройствах.

Нарушения внимания и исполнительных функций

По современным данным, когнитивная дисфункция при тревожных расстройствах делится на три основные группы: 1) нарушения внимания и исполнительных функций; 2) расстройства памяти и 3) когнитивный и метакогнитивный дефицит и уязвимости [15]. При любой форме тревожного расстройства отмечаются КН всех трех групп, однако их характер различен.

Таблица 1. Структуры головного мозга, задействованные в патогенезе тревожных расстройств и когнитивной дисфункции

Расстройство	Структура головного мозга
Паническое расстройство	Миндалевидное тело, гиппокамп, таламус, ствол мозга, лобная кора
Социофобия	Миндалевидное тело, префронтальная кора
ГТР	Миндалевидное тело, медиальная префронтальная кора
ОКР	Таламо-кортико-стриарная петля, особенно орбитофронтальная кора и передняя поясная кора, возможно также соучастие теменной и затылочной коры
ПТСР	Миндалевидное тело, медиальная префронтальная кора, гиппокамп

Примечание. ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство; ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство.

Ж.М. Cisler и Е.Н. Koster [19] выделили три варианта нарушений функции внимания при тревоге: обостренное внимание к пугающим стимулам, приводящее к тому, что они обнаруживаются быстрее, чем нейтральные стимулы; трудности отвлечения и отклонение внимания от пугающих стимулов. Показано, что у пациентов с социофобией отмечаются как отчетливые трудности в отвлечении внимания от угрожающих стимулов (эмоционально заряженные слова, лицо с выражением страха и гнева), так и отклонение внимания от пугающих ситуаций, особенно лиц. При ГТР наблюдается отчетливое снижение скорости переработки информации, касающейся неприятных или пугающих (аверсивных) стимулов. Нарушение исполнительных функций при ОКР представляется первичным когнитивным дефицитом, лежащим в основе этого расстройства.

Нарушения памяти

При социофобии страдает в первую очередь воспроизведение воспоминаний, связанных с ситуациями оценки поступков пациента и его социальных взаимодействий. При этом такие пациенты склонны оценивать по памяти реакцию окружающих на свои действия менее положительно, чем действия окружающих. Также у них выявляется дефицит автобиографической памяти. Для ГТР нарушения памяти нехарактерны, но есть данные об определенном ухудшении в этих случаях невербальной памяти. При ОКР наиболее выражены нарушения запоминания в области зрительной памяти, а также отмечается достоверно регистрируемый дефицит оперативной памяти. У пациентов с ПТСР наблюдаются многочисленные нарушения памяти, причем это касается как собственно травматических воспоминаний (типичны расстройства забывания, подавления памяти о стрессе, постоянная актуализация воспоминаний), так и событий прошлого в целом. В последнем случае у больных ПТСР описано снижение вербальной, автобиографической и оперативной памяти.

Когнитивные и метакогнитивные установки

Важнейший когнитивный фактор развития всех тревожных расстройств – непереносимость неопределенности. Пациенты с данной когнитивной установкой не переносят двойственной и неоднозначной ситуации и более склонны оценивать двусмысленные средовые стимулы как угрожающие. При социофобии, помимо непереносимости неопределенности, отмечаются также катастрофизирующий когнитивный стиль (склонность к выраженному усилению тревоги) и страх негативной оценки со стороны окружающих. Для ОКР более характерно наличие таких когнитивных установок, как перфекционизм и повышенная ответственность (представление о том, что для предотвращения неприятностей следует всегда предпринимать те или иные активные действия). Кроме того, при ОКР отмечается пониженное доверие собственной памяти, проявляющееся перепроверками и тревожными сомнениями [20]. При ПТСР описаны когнитивные установки в виде негативного атрибутивного стиля (тенденция относить неблагоприятные события по отношению к себе), руминаций (тенденция многократно думать об одном и том же стрессовом событии), чувствительности к тревоге и катастрофизации.

Лечение

Важнейшим и до настоящего времени недостаточно разработанным аспектом проблемы когнитивной дисфункции при тревожных расстройствах является лечение. Установлено, что лекарственные препараты, эффективно купирующие тревогу, не оказывают значимого воздействия на когнитивный дефицит или даже усиливают его. Так, в обзоре I. Hindmarch [21] оценено негативное влияние препаратов, применяемых при социофобии, на когнитивные функции. Наиболее выраженным оно оказалось у бензодиазепиновых производных, особенно у лоразепама и оксазепама, а также у миансерина и оланзапина. Наименьшим негативным эффектом характеризуются антидепрессанты из групп

Таблица 2. КН при различных тревожных расстройствах (по данным [15], с дополнениями и уточнениями)

Расстройство	Дисфункция внимания и исполнительных функций	Дисфункция памяти	Аномальные когнитивные и метакогнитивные установки
Социофобия	Нарушение отвлечения	Дефицит автобиографической памяти	Непереносимость неопределенности, страх негативной оценки, катастрофизирующий когнитивный стиль, негативная интерпретация позитивных социальных ситуаций, внимания от негативных социальных стимулов, избегание пугающих социальных стимулов
ГТР	Нарушение обработки аверсивных стимулов	Ухудшение невербальной памяти	Непереносимость неопределенности
ОКР	Нарушение исполнительных функций, дефицит внимания, патология обработки вербальных стимулов	Нарушение кодирования информации, снижение зрительно-пространственной и оперативной памяти	Непереносимость неопределенности, перфекционизм, преувеличенное восприятие угрозы, недоверие к своей памяти
ПТСР	Нарушение исполнительных функций, дефицит внимания	Дезорганизация воспоминаний о травмирующем событии, снижение невербальной, оперативной и автобиографической памяти	Негативный атрибутивный стиль, руминативный тип мышления, катастрофизирующий когнитивный стиль, чувствительность к тревоге

пы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), причем внутри этой группы отмечаются отчетливые различия между отдельными препаратами: так, наиболее «безопасен» для когнитивных функций флувоксамин, а наименее желательно назначение сертралина.

В этой ситуации возникает необходимость в поиске методов коррекции когнитивной дисфункции при тревожных расстройствах. Особое внимание в связи с этим привлекают к себе психотерапия и улучшающие когнитивные функции средства.

Психотерапия. Психокоррекция может проводиться как в индивидуальной, так и групповой форме в рамках основных подходов, соответствующих современным направлениям психотерапевтической помощи: когнитивно-поведенческая терапия, психодинамическая терапия, межличностная терапия и поддерживающее консультирование.

На вводном этапе необходима комплексная оценка состояния пациента с учетом возрастных, социокультурных и личностных особенностей. Проводится исследование КН (их нестабильность и вероятная близость к нормативному уровню), а также регуляторных аспектов познавательной деятельности. Актуализация нарушений возможна в особых условиях дезорганизации привычного способа выполнения деятельности и взаимодействия с окружающими, как было показано при пограничных состояниях, в частности у пациентов с расстройствами личности [22]. Оценка возрастных особенностей важна для определения целей и мишеней психотерапии. Так, для более молодых пациентов трудоспособного возраста преодоление КН становится необходимым для восстановления возможности продолжать работу. Для пациентов старшего возраста, имеющих более грубые нарушения, в структуре которых доминируют расстройства памяти и регуляторных функций, первоочередным является продление периода активной, не требующей посторонней помощи жизни с использованием их собственных когнитивных ресурсов [23].

Основной этап психотерапии состоит в оказании помощи пациентам с тревогой, ассоциированной с легкой степенью КН. Проводится интегративная психотерапия расстройств аффективного спектра на нескольких уровнях: от когнитивно-ориентированных методик (коррекция КН и развитие рефлексивных способностей пациентов) до глубинно-ориентированных (проработка травматического опыта и межперсональных отношений с опорой на новообразования предшествующего этапа) [24]. В рамках групповых занятий возможно использование программ когнитивного тренинга, цель которых — воздействие на КН (активизация процессов произвольного и произвольного внимания, увеличение объема активного словарного запаса, направленное на совершенствование вербальных навыков, развитие образного мышления и навыков построения развернутых, целенаправленных, последовательных и гибких умозаключений, тренировка регуляторных функций в результате соблюдения режима умственной активности, чередующейся с отдыхом), а также снижение интенсивности тревожных переживаний пациентов через получение ими эмоциональной поддержки в группе и накопление опыта удовлетворенности выполненной работой [23].

Лекарственные средства, улучшающие когнитивные функции. Помимо психотерапии, большую роль в коррекции КН при тревожных расстройствах играет назначение тех или иных улучшающих когнитивные функции препаратов. При этом их роль в терапии тревожных расстройств представляется неоднозначной. Например, при развернутых патологических состояниях, таких как паническое расстройство, социофобия, ГТР, ПТСР, ведущую роль должны играть препараты с противотревожным действием, согласно существующим международным стандартам терапии, основанной на доказательствах. В первую очередь это антидепрессанты из группы СИОЗС и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, антиконвульсанты (прегабалин, габапентин и др.), атипичные антипсихотики (кветиапин, оланзапин), а также бензодиазепиновые транквилизаторы [25]. Однако при наиболее часто встречающихся в общей медицинской практике легких тревожных расстройствах, а также при отдельных симптомах тревоги на первый план выходят препараты, способствующие постепенному улучшению когнитивных функций.

Особого внимания заслуживает Танакан®, действующим веществом которого является стандартизованный и титрованный экстракт растения Гинкго двулопастный (*Ginkgo biloba*) EGb 761®. Препарат оказывает нормализующее влияние на реологические свойства крови, обмен веществ в нейрональных клетках, вазомоторные реакции сосудов головного мозга.

В ряде исследований, в том числе двойных слепых, было показано, что этот препарат отчетливо улучшает когнитивные функции как при выраженных, так и при умеренных КН [26]. Наиболее значимый эффект Танакана® зафиксирован в отношении памяти, концентрации и внимания, при его курсовом приеме в течение 4–6 нед наблюдалось улучшение когнитивных функций приблизительно на 25%. При этом в более поздних работах установлено, что препарат специфическим образом действует на наиболее мягкие, невыраженные проявления когнитивной дисфункции [27], что оправдывает его использование при тревожных расстройствах, сопряженных с КН.

Заключение

Как показывают многочисленные исследования, КН — довольно частый и стойкий симптом при тревожных расстройствах, оказывающий негативное влияние на повседневную жизнь пациентов. В последние годы достигнуты существенные успехи в понимании структурных и функциональных механизмов когнитивных функций. Получены новые данные о нейробиологических и психосоциальных причинах КН при разных видах тревожных расстройств, а также биологических и психологических субстратах терапевтического воздействия. Это позволяет надеяться, что в будущем нам удастся корректировать нарушенные когнитивные функции у больных с тревожными расстройствами. Необходимы дальнейшие клинические исследования, которые позволят оценить существующие концепции и потенциальные мишени прокогнитивной терапии. Однако какой бы подход ни был выбран, самым важным остается улучшение функционирования в социуме и качества жизни пациента.

1. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Sep;17(3):327-35.
2. Kessler RC, Ruscio AM, Shear K, Wittchen HU. Epidemiology of anxiety disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010;2:21-35.
3. Kyrios M, Mouding R, Nedeljkovic M. Anxiety disorders – assessment and management in general practice. *Aust Fam Physician*. 2011 Jun;40(6):370-4.
4. Kessler R, Berglund P, Demler O. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jun;62(6):593-602. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.593
5. Balhara Y. Diabetes and psychiatric disorders. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011 Oct;15(4):274-83. doi: 10.4103/2230-8210.85579.
6. Dissanayaka NNW, Lawson RA, Yarnall AJ, et al. Anxiety is associated with cognitive impairment in newly-diagnosed Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Mar;36:63-68. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.01.001. Epub 2017 Jan 4.
7. Sinoff G, Werner P. Anxiety disorder and accompanying subjective memory loss in the elderly as a predictor of future cognitive decline. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 Oct;18(10):951-9. doi: 10.1002/gps.1004
8. Culpepper L. Generalized anxiety disorder and medical illness. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 2:20-4.
9. Tully P, Harrison N, Cheung P, et al. Anxiety and Cardiovascular Disease Risk: a Review. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(12):120. doi: 10.1007/s11886-016-0800-3
10. Barrera T, Norton P. Quality of life impairment in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder. *J Anxiety Disord*. 2009 Dec;23(8):1086-90. doi: 10.1016/j.janxdis.2009.07.011. Epub 2009 Jul 14.
11. Olatunji BO, Cisler JM, Tolin DF. Quality of life in the anxiety disorders: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2007 Jun;27(5):572-81. doi: 10.1016/j.cpr.2007.01.015. Epub 2007 Feb 7.
12. Safren SA, Heimberg RG, Brown EG, et al. Quality of life in patients with social phobia. *Depress Anxiety*. 1996-1997;4(3):126-33. doi: 10.1002/(SICI)1520-6394(1996)4:3<126::AID-DA5>3.0.CO;2-E
13. Millan M, Agid Y, Brune M, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Feb 1;11(2):141-68. doi: 10.1038/nrd3628.
14. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry*. 2017 Apr;18(3):162-214. doi: 10.1080/15622975.2016.1190867. Epub 2016 Jul 15.
15. Ferreri F, Lapp L, Peretti C. Current research on cognitive aspects of anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2011 Jan;24(1):49-54. doi: 10.1097/YCO.0b013e32833f5585.
16. Mirza S, Ikram MA, Bos D, et al. Mild cognitive impairment and risk of depression and anxiety: A population-based study. *Alzheimers Dement*. 2017 Feb;13(2):130-139. doi: 10.1016/j.jalz.2016.06.2361. Epub 2016 Aug 9.
17. Roiser J, Sahakian B. Hot and cold cognition in depression. *CNS Spectr*. 2013 Jun;18(3):139-49. doi: 10.1017/S1092852913000072. Epub 2013 Mar 12.
18. Robinson O, Vytal K, Cornwell B, et al. The impact of anxiety upon cognition: perspectives from human threat of shock studies. *Front Hum Neurosci*. 2013 May 17;7:203. doi: 10.3389/fnhum.2013.00203. eCollection 2013.
19. Cisler JM, Koster EH. Mechanisms of attentional biases towards threat in anxiety disorders: an integrative review. *Clin Psychol Rev*. 2010 Mar;30(2):203-16. doi: 10.1016/j.cpr.2009.11.003. Epub 2009 Dec 14.
20. Волель БА. Навязчивые сомнения по контрасту. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002;102(9):14-20. [Volel' BA. Obsessive doubts. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2002;102(9):14-20. (In Russ.)].
21. Hindmarch I. Cognitive toxicity of pharmacotherapeutic agents used in social anxiety disorder. *Int J Clin Pract*. 2009 Jul;63(7):1085-94. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02085.x.
22. Виноградова МГ, Тхостов АШ. Смысловая регуляция познавательной деятельности при истерическом расстройстве личности. Медицинская психология в России. Электронный научный журнал. 2010;2. http://medpsy.ru. [Vinogradova MG, Tkhostov AS. Semantic regulation of cognitive activity in the hysterical personality disorder. *Meditinskaya psikhologiya v Rossii. Elektronnyi nauchnyi zhurnal*. 2010;2. http://medpsy.ru. (In Russ.)].
23. Рыжова ИА. Когнитивный тренинг как психокоррекционный метод в психиатрии. Медицинская психология в России. Электронный научный журнал. 2017;5. http://mpj.ru. [Ryzhova IA. Cognitive training as a method of psycho-correction in psychiatry. *Meditinskaya psikhologiya v Rossii. Elektronnyi nauchnyi zhurnal*. 2017;5. http://mpj.ru. (In Russ.)].
24. Холмогорова АБ. Интегративная психотерапия расстройств аффективного спектра. Москва: МЕДПРАКТИКА-М; 2011. 480 с. [Kholmogorova AB. *Integrativnaya psikhoterapiya rasstroistv affektivnogo spectra* [Integrative psychotherapy of affective spectrum disorders]. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2011. 480 p.]
25. Koen N, Stein D. Pharmacotherapy of anxiety disorders: a critical review. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(4):423-37.
26. Soholm B. Clinical improvement of memory and other cognitive functions by Ginkgo biloba: review of relevant literature. *Adv Ther*. 1998 Jan-Feb;15(1):54-65.
27. Grass-Kapanke B, Busmane A, Lasmanis A, et al. Effects of Ginkgo Biloba Special Extract EGb 761® in Very Mild Cognitive Impairment (vMCI). *Neuroscience and Medicine*. 2011;2(1):48-56. doi: 10.4236/nm.2011.21007

Поступила 16.02.2018

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.

Пизова Н.В.

Кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия
150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Хронические цереброваскулярные заболевания: патогенетические механизмы, клинические проявления и подходы к терапии

В статье представлены данные о частоте, патогенетических механизмах развития цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) при различных распространенных соматических болезнях, таких как артериальная гипертензия, атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы, сахарный диабет. Рассмотрены данные о возникновении цереброваскулярной патологии при более редких заболеваниях: наследственных болезнях, гипергомоцистеинемии, мигрени. Отмечено, что имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о гетерогенности патогенетических механизмов ЦВЗ, существовании разнообразных вариантов ишемического поражения вещества головного мозга и их клинических проявлений. Поэтому терапевтические стратегии при ЦВЗ должны учитывать не только клинические особенности, но и механизмы развития заболевания. Освещены основные направления терапии. Обсуждаются вопросы применения препарата вазобрал при ЦВЗ.

Ключевые слова: хронические цереброваскулярные заболевания; вазобрал.

Контакты: Наталья Вячеславовна Пизова; pizova@yandex.ru

Для ссылки: Пизова Н.В. Хронические цереброваскулярные заболевания: патогенетические механизмы, клинические проявления и подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):83–89.

Chronic cerebrovascular diseases: pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, and approaches to therapy

Pizova N.V.

*Department of Nervous System Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University,
Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia
5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000*

The paper gives data on the incidence of cerebrovascular diseases (CVD) and the pathogenetic mechanisms of their development in various common somatic diseases, such as hypertension, atherosclerotic lesions in the great arteries of the head, and diabetes mellitus. It considers data on the occurrence of CVD in more rare diseases, such as hereditary diseases, hyperhomocysteinemia, and migraine. It is noted that the currently available data suggest that the pathogenetic mechanisms of CVD are heterogeneous and that there are diverse types of cerebral ischemic lesions and their clinical manifestations. Therefore, therapeutic strategies for CVD should take into account not only the clinical features of the disease, but also the mechanisms of its development. The main areas of therapy are highlighted. The use of vasobral to treat CVD is discussed.

Key words: chronic cerebrovascular diseases; vasobral.

Contact: Natalia Vyacheslavovna Pizova; pizova@yandex.ru

For reference: Pizova NV. Chronic cerebrovascular diseases: pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, and approaches to therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10 (1):83–89.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-83-89>

В последние годы отмечается возросший интерес к проблеме цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), что связано с высокой заболеваемостью, инвалидностью и смертностью населения от этой патологии [1, 2]. Считается, что сосудистые заболевания наносят огромный ущерб экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства.

К настоящему времени остаются открытыми вопросы диагностики и терминологии хронических ЦВЗ, поскольку имеются различия, не противоречащие друг другу, между отечественными и зарубежными подходами к их диагностике и лечению. В отечественной литературе используются термины «дисциркуляторная энцефалопатия», «ишемиче-

ская болезнь головного мозга», «ангиоэнцефалопатия». Для этих состояний характерным является диффузное поражение головного мозга, обусловленное нарушением гемодинамики, имеющее хроническое прогрессирующее течение, на фоне которого могут развиваться эпизоды острой церебральной ишемии в виде транзиторных ишемических атак (ТИА), инсультов. МКБ-10 позволяет формулировать диагноз в зависимости от преимущественного поражения сосудистой системы мозга, что отражено в соответствующих рубриках: I65 — Закупорка и стеноз прецеребральных артерий, приводящие к инфаркту мозга (имеется возможность более точного указания пораженного сосуда); I66 — Закупорка и стеноз церебральных артерий, не приводящие к инфаркту

мозга (также возможно уточнение локализации области сте-ноза или закупорки). Кроме того, хронические ЦВЗ могут быть классифицированы в зависимости от ведущего клини-ческого синдрома, обозначенного в следующих рубриках. I67 — Другие цереброваскулярные болезни: I67.2 — Цереб-ральный атеросклероз; I67.3 — Прогрессирующая сосуди-стая лейкоэнцефалопатия; I67.3 — Болезнь Бинсвангера; I67.4 — Гипертензивная энцефалопатия; I67.8 — Другие уточненные поражения сосудов мозга (острая церебровас-кулярная недостаточность, ишемия мозга хроническая). Синдромологическое многообразие клинической картины хронических ЦВЗ не ограничено только когнитивными рас-стройством того или иного генеза. Основными клиниче-скими синдромами дисциркуляторной энцефалопатии яв-ляются: когнитивные нарушения, астенический синдром, нарушения сна, эмоциональные нарушения (тревога и де-прессия), очаговый неврологический дефицит. В основе всех синдромов лежит разобщение связей вследствие диф-фузного аноксически-ишемического повреждения белого вещества мозга [3]. В связи с этим с точки зрения синдромо-логического подхода целесообразно при установлении диаг-ноза у каждого конкретного пациента с хроническим ЦВЗ или хронической ишемией головного мозга выделять тот синдром, который является ведущим в данной конкретной ситуации, что позволит оптимизировать подход к терапии.

В последние годы рассматривают два основных пато-генетических варианта хронической недостаточности моз-гового кровообращения [4–6]. В их основу положены мор-фологические признаки — характер повреждения и преиму-щественная локализация. При диффузном двустороннем поражении белого вещества выделяют лейкоэнцефалопати-ческий, или субкортикальный бинсвангеровский, вариант энцефалопатии. Второй вариант — лакунарный, с наличием множественных лакунарных очагов. Однако на практике нередко встречаются смешанные варианты. На фоне диффуз-ного поражения белого вещества обнаруживают множест-венные мелкие инфаркты и кисты, в развитии которых, по-мимо ишемии, важную роль могут играть повторные эпизо-ды церебральных гипертонических кризов. При гипертони-ческой ангиоэнцефалопатии лакуны могут быть расположе-ны в белом веществе лобной и теменной долей, скорлупе, мосте, таламусе, хвостом ядра [7]. Лакунарный вариант чаще всего обусловлен непосредственной окклюзией мел-ких сосудов. В патогенезе же диффузного поражения бело-го вещества ведущую роль играют повторные эпизоды ухуд-шения системной гемодинамики — артериальной гипотен-зии. Причиной падения артериального давления могут быть неадекватная антигипертензивная терапия, снижение сер-дечного выброса, например при пароксизмальных наруше-ниях сердечного ритма. Также имеют значение упорный каш-ель, хирургические вмешательства, ортостатическая арте-риальная гипотензия вследствие вегетососудистой недоста-точности. При этом даже незначительное снижение артери-ального давления может приводить к ишемии в концевых зонах смежного кровоснабжения [6–9]. Указанные зоны не-редко бывают клинически «немыми» даже при развитии ин-фарктов, что приводит к формированию мультиинфарктно-го состояния.

Основными патогенетическими механизмами форми-рования любого ЦВЗ являются снижение кровотока и нару-шение микроциркуляции (из-за атеросклеротического по-

ражения сосудов или гипертонической васкулопатии), из-менение метаболизма нервных клеток в условиях гипоксии, стимуляция апоптоза, истощение антиоксидантных систем. Дефицит глюкозы и кислорода приводит к нарушению ион-ного баланса, угнетению энергетического метаболизма и синтеза белков, нейротрансмиттеров и других веществ, не-обходимых для нормального функционирования нервной ткани.

В настоящее время хорошо изучены многие этапы как раннего, так и отсроченного ишемического повреждения мозговой ткани [10]. К основным причинам хронических ЦВЗ относят артериальную гипертензию (АГ) с поражением артерий мелкого калибра, атеросклеротическое поврежде-ние сосудов, приводящее к нарушению проходимости круп-ных вне- и внутричерепных артерий, изменения коагулиру-ющих и реологических свойств крови со склонностью к тромбообразованию, сахарный диабет (СД) [11, 12]. Намно-го реже основным заболеванием является ревматизм, узел-ковый полиартериит, системная красная волчанка, гиганто-клеточный артериит, мигрень, генетически обусловленные заболевания.

Длительно сохраняющаяся АГ приводит к морфологи-ческим изменениям церебральных сосудов, что предраспо-лагает к развитию как острых (ишемический — ИИ, гемор-рагический инсульт), так и хронических нарушений мозго-вого кровообращения [13–25]. Церебральные расстройства у больных АГ весьма разнообразны и включают в себя дви-гательные, когнитивные, эмоциональные и психосенсор-ные нарушения, которые могут приводить к социально-бы-товой дезадаптации. Неврологические расстройства у паци-ентов с АГ могут быть вызваны поражением головного моз-га, а также сочетанными заболеваниями.

Атеросклеротические стенозы магистральных артерий головы (МАГ), а также внутричерепных артерий — еще одна важная причина расстройств мозгового кровообращения. Характерным для таких больных является сочетание по-вторных эпизодов острой церебральной ишемии и прогрес-сирующего поражения вещества головного мозга. И хотя бессимптомные стенозы сонных артерий имеют относи-тельно благоприятный прогноз в отношении развития моз-гового инсульта, установлено, что даже безынсультное тече-ние стеноза внутренней сонной артерии сопровождается прогрессирующими когнитивными расстройствами. Веду-щим механизмом поражения мозгового вещества в этой си-туации можно считать микроэмболии из распадающейся атеросклеротической бляшки. Риск эмболизации цереб-ральных артерий возрастает при повышении агрегации форменных элементов, вязкости крови, тенденции к гипер-коагуляции [26, 27].

В последние десятилетия распространение СД в попу-ляции приобрело эпидемический характер: к 2030 г., по дан-ным экспертов Всемирной организации здравоохранения, число таких больных в мире возрастет до 552 млн, при этом более 90% составят больные СД 2-го типа [28]. В России в 2011 г. количество пациентов с СД достигало 12,5 млн — это почти 10% популяции. Столь значительная распространен-ность СД сочетается с высокими заболеваемостью, инвали-дизацией и летальностью пациентов. Основной причиной летальности при СД 2-го типа являются сосудистые ослож-нения, в том числе цереброваскулярные — острые наруше-ния мозгового кровообращения и хроническая ишемия моз-

га (ХИМ) [29]. Также отмечено, что у пациентов с СД хуже протекает процесс восстановления после инсульта. Рассматривая связь СД с увеличением частоты постинсультной деменции, В. Censori и соавт. [30] подчеркивают, что причиной этого может быть характерное для СД поражение церебральных сосудов, что ухудшает восстановление после инсульта, а также обусловленный гипергликемией тканевой ацидоз, усиливающий повреждение нейронов в острую фазу. В развитии инсульта при СД ведущая роль принадлежит ХИМ. Существенную роль в развитии ХИМ при СД играет патология МАГ (сонных и позвоночных), которые при СД быстро поражаются атеросклерозом. Доказано, что СД и гипергликемия без СД (например, предиабет) являются независимыми факторами риска развития системного атеросклероза с поражением сосудов различной локализации, в том числе мозговых. Кроме того, для СД характерно системное поражение сосудов микроциркуляторного русла (микроангиопатия), которое сопровождается развитием нарушений микроциркуляции в органе-мишени, включая головной мозг. Микроангиопатия мозговых сосудов усугубляет метаболические нарушения, развивающиеся при ХИМ, и повышает риск возникновения деменции, при этом отмечается значимое повышение риска развития болезни Альцгеймера [31].

Ярчайшим доказательством того, что генетические нарушения могут вызывать развитие ХИМ, является группа моногенных заболеваний. Есть более 50 моногенных заболеваний, которые могут вызвать нарушения мозгового кровообращения и инсульт [32].

Синдром MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) — митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами — является малоизвестной, плохо диагностируемой патологией, истинная распространенность которой неизвестна. В отдельную нозологическую форму этот синдром был выделен S.G. Pavlakis и соавт. в 1984 г. [33]. Частота его не установлена, но к настоящему времени опубликовано более 120 наблюдений. Заболевание является генетически детерминированным и относится к группе митохондриальных болезней, связанных с точковыми мутациями митохондриальной ДНК. В настоящее время установлена локализация нескольких точковых мутаций, с которыми ассоциирован синдром MELAS. Более чем у 80% пациентов с этим заболеванием имеется ассоциация с мутацией гена *tRNA^{Leu}* (UUR, включая 3243A>G [34], 3251A>G [35], 3252T>C [36] и 3271T>C [37]). Несколько позднее была описана мутация 9957T>C [38]. Патогенез инсультоподобных эпизодов при данном заболевании дискутируется [39]. Предполагают, что инсультоподобные эпизоды развиваются вследствие недостатка энергии из-за митохондриальной дисфункции в нервной ткани [39] или в результате «митохондриальной ангиопатии» как проявление митохондриальной дисфункции в мелких церебральных сосудах (ишемическая гипотеза) [40]. Хронический лактат-ацидоз при синдроме MELAS может также способствовать ускорению в дальнейшем нейронального повреждения [41]. Основные клинические проявления этого синдрома, по данным отечественной и зарубежной литературы, включают: инсультоподобные эпизоды; эпилептические припадки; мигреноподобную головную боль с тошнотой и рвотой; миоклонии; задержку психического развития в детском возрасте; деменцию на поздних стадиях заболевания; непереносимость физических нагрузок; миопатию

ческий симптомокомплекс; «рваные красные» волокна в биоптатах мышечной ткани и др. [42–46].

Наследственная эндотелиопатия с ретинопатией, нефропатией и инсультом (Hereditary Endotheliopathy with Retinopathy, Nephropathy, and Stroke, HERNs) является редким аутосомно-доминантным заболеванием. Генный дефект неизвестен, но недавно была выявлена связь с локусом *3p21* [47]. Зрительные нарушения и почечная дисфункция являются самыми частыми начальными проявлениями HERNs [48]. Офтальмологические находки включают макулярный отек с перифокальными микроангиопатическими телеангиэктазиями. Характерны гематурия и протеинурия. Неврологические проявления — мигреноподобные цефалгии, инсульт и психические нарушения (преимущественно раннее развитие деменции). При нейровизуализации выявляется накапливающее контрастное вещество подкорковое повреждение. Изменения в основном локализованы в лобно-теменной зоне. При гистологическом исследовании наблюдаются вторичный коагуляционный некроз вследствие облитерации сосудов, воспалительный инфильтрат. Возможно также поражение мозжечка, моста, базальных ганглиев [49].

Первое сообщение о роли гомоцистеина (ГЦ) в качестве возможного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний датируется 1964 г. Было показано, что повышенная концентрация ГЦ в крови и, соответственно, в моче, приводя к гомоцистеинурии, является следствием недостаточности фермента цистатионин-1-синтазы [50]. С момента открытия ГЦ проведено множество клинических и эпидемиологических исследований [51–56]. Так, результаты Physicians' Health Study, the Nurses' Health Study, the European Concerted Action Study и Hordaland Homocysteine Study выявили четкую корреляцию между уровнем ГЦ и риском развития цереброваскулярных заболеваний. Метаанализ опубликованных исследований показывает, что повышение уровня ГЦ является индуктором атерогенеза. По приблизительным оценкам, снижение уровня ГЦ до 10 мкмоль/л могло бы предотвратить или отсрочить развитие цереброваскулярной патологии у 15–40% населения [57]. При длительном наблюдении в течение 4,5 лет за 641 пациентом в 13 странах установлено, что высокий уровень ГЦ приводит к троекратному увеличению риска развития ЦВЗ и значение ГЦ является важным для определения прогноза у больных с уже установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания [58].

В испытаниях случай-контроль и проспективных исследованиях предполагается ассоциация между умеренным увеличением уровня ГЦ и риском ИИ, который повышает в 2,5 раза [59–61].

Гомозиготное носительство замены нуклеотидов С на Т в гене *677 MTHFR* ассоциируется с 50% редукцией активности фермента [62], и это наиболее частая наследственная причина умеренной гипергомоцистеинемии (ГГЦ). При обследовании 5665 жителей Великобритании среднего возраста были получены доказательства связи уровня ГЦ с развитием инсульта. При длительном (12,8 года) наблюдении оказалось, что уровень ГЦ был выше в группе мужчин ($n=141$), у которых развился инсульт, чем в контрольной группе пациентов того же возраста. Разница в величине относительного риска (ОР) мозгового инсульта составляла 2,8 между лицами с верхними и нижними квартилями уровня

ГЦ. Тяжелая ГЦ является причиной более половины всех случаев ИИ у больных моложе 30 лет [63]. ГЦ средней степени тяжести обнаруживается у 42% больных с цереброваскулярными нарушениями в возрасте до 55 лет [64]. Высокий уровень ГЦ ассоциируется с атеросклерозом сонных артерий как у пожилых, так и у молодых пациентов [65, 66]. Было показано, что повышение концентрации ГЦ связано с более быстрым прогрессированием стенозирующего поражения крупных артерий и увеличением размеров атеросклеротической бляшки [67]. Соответственно, у пациентов с атеросклеротическим поражением дуги аорты и ее ветвей существенно повышен риск развития ТИА и ИИ, в первую очередь атеротромботического подтипа.

Мигрень — весьма распространенное заболевание. У нее множество форм и проявлений, а также сопутствующих расстройств, некоторые из них меняют традиционные взгляды на мигрень как доброкачественное, прогностически благоприятное заболевание [68].

Характерными для мигрени коморбидными расстройствами являются различные заболевания нейроваскулярной природы, такие как артериальная гипертензия, синдром Рейно, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и др. [69]. Распространенность мигрени в популяции составляет 21% среди женщин и 6% среди мужчин [70]. Хорошо известно, что у части пациентов с мигренью некоторые проходящие симптомы ауры могут имитировать очаговые неврологические проявления, характерные для острых ишемических нарушений мозгового кровообращения, прежде всего ТИА. Хотя клинические наблюдения за пациентами с мигренью давно указывали на тесную связь между мигренью и ИИ, впервые данные о двукратном повышении риска инсульта у женщин с мигренью были получены в обсервационном исследовании Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women в 1975 г. [71]. Существует по крайней мере три метаанализа, которые продемонстрировали, что есть все основания рассматривать мигрень с аурой как фактор риска ИИ. Метаанализ, проведенный М. Etminan и соавт. [72], показал, что ОР ИИ у лиц с мигренью в целом составил 2,16. При этом максимальным он был в подгруппе пациентов с мигренью с аурой (2,27).

В другом метаанализе, выполненном М. Schurks и соавт. [73], проанализировано 25 различных исследований, которые в совокупности показали, что наиболее значимое увеличение риска ИИ наблюдалось при мигрени с аурой (ОР — 2,16), тогда как при мигрени без ауры степень увеличения риска не достигала уровня статистической значимости. При этом у женщин с мигренью наблюдалось увеличение риска ИИ в 2,08 раза по сравнению с женщинами, не страдающими мигренью. В этом исследовании получены данные о крайне высоком риске ИИ у женщин при наличии таких факторов, как возраст моложе 45 лет (ОР — 2,65), использование гормональных контрацептивов (ОР — 7,02) и курение (ОР — 9,03) [68]. Позже J.T. Spector и соавт. [74] опубликовали метаанализ 21 исследования (13 обсервационных и 8 когортных, в целом 622 380 пациентов). В этой популяции больных с мигренью по сравнению с лицами без мигрени ОР ИИ составил 2,04 и был максимальным для мигрени с аурой (2,25) по сравнению с мигренью без ауры (1,24). В целом у женщин с мигренью он был выше в 2,43 раза по сравнению с таковым у женщин без мигрени. О роли генетических факторов в происхождении тесных ассоциаций

мигрени с ИИ могут свидетельствовать наследственные состояния, типичными проявлениями которых являются мигренозная головная боль и повторные эпизоды ИИ. Одно из таких наследственных заболеваний — церебральная ауто-сомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy, CADASIL) [75].

ТИА и повторные ИИ относятся к наиболее характерным проявлениям заболевания, которые отмечаются у 60–85% пациентов. Мигрень с аурой встречается в 20–50% случаев, что почти в пять раз чаще, чем в общей популяции. В корейской популяции пациентов с CADASIL головная боль была самым частым симптомом и наблюдалась у 45,3% пациентов [75]. В этих случаях головная боль обычно является первым симптомом заболевания, дебютирует в возрасте около 30 лет и фенотипически не отличается от классической мигрени. Однако у некоторых пациентов с CADASIL зафиксированы более ранний возраст начала головной боли и более высокая частота атипичной ауры [75].

В основе генетического дефекта при CADASIL лежит мутация *Notch-3*, контролирующая трансмембранный рецептор, преимущественно локализованный в клетках гладких мышц артерий. Этот генетический дефект является высокоспецифичным, и поэтому золотой стандарт диагностики CADASIL — генетическое тестирование.

Лечение мигреноподобных эпизодов у пациентов с CADASIL симптоматическое и соответствует таковому при приступах с аурой, профилактическое лечение требуется редко, поскольку частота приступов в большинстве случаев низкая.

Основная цель лечения хронической недостаточности мозгового кровообращения — стабилизация, приостановление разрушительного процесса ишемизации мозга, активизация саногенетических механизмов компенсации функций, профилактика как первичного, так и повторного инсульта, терапия основных и сопутствующих соматических заболеваний.

В лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения существуют два базовых направления — нормализация перфузии мозга путем воздействия на разные уровни сердечно-сосудистой системы (системный, регионарный, микроциркуляторный) и влияние на тромбоцитарное звено гемостаза. Оба эти направления, оптимизируя мозговой кровоток, одновременно выполняют и нейропротективную функцию. Лечение и вторичная профилактика хронических расстройств мозгового кровообращения включают максимально полное устранение факторов сердечно-сосудистого риска, строгий контроль артериального давления, уровня глюкозы крови, коррекцию нарушений ритма сердца, систематическое применение (как правило, пожизненное) антиагрегантов, статинов.

Традиционно в схему лечения пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга включают препараты, улучшающие мозговое кровообращение, так называемые вазоактивные препараты. Хорошо изученным и широко используемым в нашей стране препаратом этой группы является вазобрал.

Вазобрал имеет жидкую и таблетированную формы. В 1 таблетке или в 4,0 мл препарата содержится 4 мг алкалоида спорыньи α -дигидроэргокрипина и 40 мг кофеина. Ди-

гидроэргокриптин: блокирует α - и α -адренорецепторы гладкомышечных клеток сосудов, при низком сосудистом тоне оказывает выраженное сосудосуживающее действие, при высоком тоне блокирует сосудосуживающую иннервацию, стимулирует допаминергические и серотонинергические рецепторы ЦНС, уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, улучшает мозговое кровообращение и метаболические процессы в головном мозге. Кофеин обладает психостимулирующим и analeptическим эффектом.

По данным ряда исследований, вазобрал показан при лечении ЦВЗ, особенно в тех случаях, когда на первый план выступают жалобы на головную боль, головокружение, слабость, повышенную утомляемость [76]. Многие авторы отмечают вегетостабилизирующий эффект препарата, который проявляется в усилении пульсового кровенаполнения, нормализации тонуса сосудов и венозного оттока, что обусловлено положительным действием вазобрала на симпатическую нервную систему при снижении активности парасимпатической системы. Это приводит к уменьшению или исчезновению соматовегетативных расстройств, таких как головокружение, головная боль, сердцебиение, онемение конечностей и т. д. Назначают препарат в дозе 2–4 мл или по 1/2–1 таблетке в сутки в течение 2–3 мес. Препарат принимают с небольшим количеством воды. Побочные явления возникают редко. Следует отметить, что благодаря наличию жидкой и таблетированной форм, двукратному приему, хорошей переносимости вазобрал удобен при длитель-

ном применении, что крайне важно в терапии хронических заболеваний.

Комбинированный препарат вазобрал оказывает положительное влияние при астенических состояниях, оказывает значительным антиишемическим и антигипоксическим церебральным действием и с успехом используется в амбулаторной практике при цереброваскулярной недостаточности и остаточных явлениях после нарушения мозгового кровообращения, при кохлеовестибулярных расстройствах и болезни Меньера, при нарушениях периферического артериального кровообращения, ретинопатии, хронической венозной и хронической сосудисто-мозговой недостаточности, а также при снижении умственной активности и ухудшении памяти [77, 78].

Учитывая выраженное влияние вазобрала на генерализованное нарушение вазомоторной иннервации в межприступный период, целесообразно использование препарата в превентивном лечении мигрени.

Побочные реакции возникают редко, чаще это тошнота и диспептические явления.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о гетерогенности патогенетических механизмов ЦВЗ, существовании разнообразных вариантов ишемического поражения вещества головного мозга и их клинических проявлений. Поэтому терапевтические стратегии у таких пациентов должны учитывать не только клинические особенности, но и механизмы развития заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Крылов ВВ. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации. Неврологический вестник. 2007;39(1):128–33. [Gusev EI, Skvortsova VI, Krylov VV. Reduction of mortality and disability from brain vascular diseases in the Russian Federation. *Nevrologicheskii vestnik*. 2007; 39(1):128–33. (In Russ.)].
2. Денисова ЕВ. Актуальные вопросы эпидемиологии сосудистых заболеваний головного мозга в мире (обзор литературы). Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2011;(3): 4–5. [Denisova EV. Topical issues in epidemiology of brain vascular diseases in the world (literature review). *Vestnik obshchestvennogo zdorov'ya i zdravookhraneniya Dal'nego Vostoka Rossii*. 2011;(3):4–5. (In Russ.)].
3. Левин ЯИ, Хоув АМ. Хронические цереброваскулярные заболевания: тактика ведения пациентов, роль инстенон в терапии и профилактике. Эффективная фармакотерапия. 2011;(19):22–4. [Levin YaI, Khouv AM. Chronic cerebrovascular disease: clinical management of patients, the role of instenon in the treatment and prevention. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;(19):22–4. (In Russ.)].
4. Alvarez XA, Ruether E, Moessler H. Efficacy of cerebrolysin in moderate to moderately severe Alzheimer's disease. In: Research and practice in Alzheimer's disease. Vol. 5. Paris: Serdi Publishing, New York: Springer Publishing Company; 2001. P. 179–86.
5. Szapary L, Horvath B, Marton Z, et al. Hemorheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004;31(1):1–9.
6. Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):1010–7. Epub 2004 Mar 4.
7. Преображенская ИС, Яхно НН. Болезнь Альцгеймера: патогенез, клиника, лечение. Русский медицинский журнал. 2002;10(25): 1143–7. [Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Alzheimer's disease: pathogenesis, clinic, treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;10(25): 1143–7. (In Russ.)].
8. Скворцова ВИ. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. Материалы II Российского Международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». 17–20 сентября 2007 г., Инсульт, спецвыпуск. Санкт Петербург; 2007. С. 25–9. [Skvortsova VI. Reduction of morbidity, mortality and disability from strokes in the Russian Federation. Materialy II Rossiiskogo Mezhdunarodnogo kongressa «Tserebrovaskulyarnaya patologiya i insul't». 17–20 sentyabrya 2007 g., *Insul't, spetsvypusk* [Proceedings of the II Russian international Congress «Cerebrovascular pathology and stroke». September 17–20, 2007, Stroke, special issue]. Saint Petersburg; 2007. P. 25–9.]
9. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology*. 2004 Mar 23;62(6):912–9.
10. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2003. 320 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2003. 320 p.]
11. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. 248 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001. 248 p.]
12. Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2001 Jan;32(1):280–99.
13. Стуров НВ, Манякин ИС, Басова ЕА. Сосудистая энцефалопатия при артериальной гипертензии как сочетание когнитивных нарушений и органического поражения головного мозга. Трудный пациент. 2011;9(1):26–9. [Sturov NV, Manyakin IS, Basova EA. Vascular encephalopathy at arterial hypertension as a combination of cognitive impairment and organic brain damage. *Trudnyi patsient*. 2011;9(1):26–9. (In Russ.)].
14. Дамулин ИВ, Парфенов ВА, Скоромец АА, Яхно НН. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Яхно НН, Штульман ДР, редакторы. Болезни нервной системы: руководство для врачей. Москва; 2003. 275 с. [Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA, Yakhno NN.

- Circulatory disorders in the brain and spinal cord. In: Yakhno NN, Shtul'man DR, editors. *Bolezni nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlya vrachei* [Diseases of the nervous system. A guide for physicians]. Moscow; 2003. 275 p.]
15. Bowler JV, Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. In: Erkinjuntti T, Gauthier S, editors. *Vascular cognitive impairment*. Martin Dunitz; 2002. P. 9–26.
 16. Парфенов ВА. Дифференциальный диагноз и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. *Consilium Medicum*. 2013;(9):28–32. [Parfenov VA. Differential diagnosis and treatment of dyscirculatory encephalopathy. *Consilium Medicum*. 2013;(9):28–32. (In Russ.).]
 17. Захаров ВВ. Клиника, диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Русский медицинский журнал. 2009;(2): 140–5. [Zakharov VV. The clinic, diagnosis and treatment of dyscirculatory encephalopathy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;(2):140–5. (In Russ.).]
 18. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2014;(1):14–22. [Zakharov VV, Vakhnina NV. Cognitive impairment in cerebrovascular diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya*. 2014;(1):14–22.]
 19. Kanner AM. Depression in neurological disorders. *Lundbeck Inst*; 2005. 161 p.
 20. Табеева ГР. Головная боль: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 188 с. [Tabeeva GR. *Golovnaya bol'*. *Rukovodstvo dlya vrachei* [Headache. A guide for physicians]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 188 p.]
 21. Головачева ВА, Парфенов ВА. Хроническая ежедневная головная боль под маской дисциркуляторной энцефалопатии. Медицинский совет. 2015;(2):72–7. [Golovacheva VA, Parfenov VA. Chronic daily headache under the guise of dyscirculatory encephalopathy. *Meditsinskii sovet*. 2015;(2):72–7. (In Russ.).]
 22. Замерград МВ. Головокружение у пациентов с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия. Медицинский совет. 2014;(5):22–6. [Zamergrad MV. Dizziness in patients diagnosed with dyscirculatory encephalopathy. *Meditsinskii sovet*. 2014;(5):22–6. (In Russ.).]
 23. Hall CD, Heusel-Gillig L, Tusa RJ, Herdman SJ. Efficacy of gaze stability exercises in older adults with dizziness. *J Neurol Phys Ther*. 2010 Jun;34(2):64–9. doi: 10.1097/NPT.0b013e3181dde6d8.
 24. Толмачева ВА, Парфенов ВА. Причины головокружения у пациентов с артериальной гипертензией и его лечение. Врач. 2007;(4):49–53. [Tolmacheva VA, Parfenov VA. The causes of dizziness in patients with arterial hypertension and its treatment. *Vrach*. 2007;(4):49–53. (In Russ.).]
 25. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией — начальные проявления со- судистой патологии головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):27–33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27–33. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2011-130.
 26. Пизова НВ, Дружинин ДС. Патогенез и лечение хронических ишемических цереброваскулярных заболеваний. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(4):36–41. [Pizova NV, Druzhinin DS. Chronic ischemic cerebrovascular diseases: pathogenesis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(4):36–41. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2010-114.
 27. Верещагин НВ, Моргунов ВА, Гулевская ТС. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Москва: Медицина; 1997. 288 с. [Vereshagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. *Patologiya головного мозга pri ateroskleroze i arterial'noi gipertonii* [Pathology of the brain in atherosclerosis and hypertension]. Moscow: Meditsina; 1997. 288 p.]
 28. Diabetes Atlas. 51th edition. International Diabetes Federation; 2011.
 29. Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Jun;31(6):1260–6. doi: 10.2337/dc08-zb06.
 30. Corsi B, Manara O, Agostinis C, et al. Dementia after first stroke. *Stroke*. 1996 Jul;27(7):1205–10.
 31. Шишкова В, Зотова Л, Шкловский В. Цереброваскулярные осложнения у больных с сахарным диабетом. Врач. 2013;(9):21–5. [Shishkova V, Zotova L, Shklovskii V. Cerebrovascular complications in patients with diabetes mellitus. *Vrach*. 2013;(9):21–5. (In Russ.).]
 32. Ferro JM, Massaro AR, Mas JL. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9(11):1085–96. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70251-9.
 33. 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.
 34. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu) (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature*. 1990 Dec 13;348(6302):651–3.
 35. Sweeney MG, Bunde S, Brockington M, et al. Mitochondrial myopathy associated with sudden death in young adults and a novel mutation in the mitochondrial DNA transfer RNA [Leu(UUR)] gene. *Q J Med*. 1993 Nov;86(11):709–13.
 36. Morten KJ, Cooper JM, Brown GK, et al. A new point mutation associated with mitochondrial encephalomyopathy. *Hum Mol Genet*. 1993 Dec;2(12):2081–7.
 37. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A new mtDNA mutation associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episode (MELAS). *Biochim Biophys Acta*. 1991 Oct 21;1097(3):238–40.
 38. Manfredi G, Schon EA, Moraes CT, et al. A new mutation associated with MELAS is located in a mitochondrial DNA polypeptide-coding gene. *Neuromuscul Disord*. 1995 Sep;5(5):391–8.
 39. Goto Y, Horai S, Matsuoka T, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation. *Neurology*. 1992 Mar;42(3 Pt 1):545–50.
 40. Ohama E, Ohara S, Ikuta F, et al. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol*. 1987;74(3):226–33.
 41. Kaufmann P, Shungu DC, Sano MC, et al. Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS. *Neurology*. 2004 Apr 27;62(8):1297–302.
 42. Вельтишев ЮЕ, Темин ПА, редакторы. Наследственные болезни нервной системы. Москва: Медицина; 1998. С. 346–471. [Vel'tishchev YuE, Temin PA, redaktory. *Nasledstvennye bolezni nervnoi sistemy* [Hereditary diseases of the nervous system]. Moscow: Meditsina; 1998. P. 346–471.]
 43. Ban S, Mori N, Saito K, et al. An autopsy case of mitochondrial encephalomyopathy (MELAS) with special reference to extra-neuromuscular abnormalities. *Acta Pathol Jpn*. 1992 Nov;42(11):818–25.
 44. Iizuka T, Sakai F, Kan S, Suzuki N. Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. *Neurology*. 2003 Nov 11;61(9):1238–44.
 45. Karppa M, Syrajala P, Tolonen U, et al. Peripheral neuropathy in patients with the 3243A>G mutation in mitochondrial DNA. *J Neurol*. 2003 Feb;250(2):216–21.
 46. Suzuki T, Fujino T, Sugiyama M, Ishida M. A case of mitochondrial encephalomyopathy (MELAS). *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1996 Feb;38(2):109–14.
 47. Ophoff RA, DeYoung J, Service SK, et al. Hereditary vascular retinopathy, cerebrotendinous vasculopathy, and hereditary endotheopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1–p21.3. *Am J Hum Genet*. 2001 Aug;69(2):447–53. Epub 2001 Jun 28.
 48. Jen J, Cohen AH, Yue Q, et al. Hereditary endotheopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS). *Neurology*. 1997 Nov;49(5):1322–30.
 49. Grand MG, Kaine J, Fulling K, et al. Cerebrotendinous vasculopathy. A new hereditary syndrome. *Ophthalmology*. 1988 May;95(5):649–59.
 50. Finkelstein JD, Mudd SH, Irreverre F, Laster L. Homocystinuria due to cystathionine synthetase deficiency: the mode of inheritance. *Science*. 1964 Nov 6;146(3645):785–7.
 51. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease:

- a randomized trial. *JAMA*. 2008 May 7;299(17):2027-36. doi: 10.1001/jama.299.17.2027.
52. Wierzbicki AS. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diab Vasc Dis Res*. 2007 Jun;4(2):143-50.
53. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction (PDF). *N Engl J Med*. 2006 Apr 13;354(15):1578-88. Epub 2006 Mar 12.
54. Soliman EZ, Shalash OA. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. *Am J Clin Nutr*. 2008 Apr;87(4):1069-70; author reply 1070-1.
55. Kavakli HS, Altintas ND, Fatih T. Homocysteine Levels in Acute Ischemic Stroke Patients. *Journal of Academic Emergency Medicine*. 2010;9(4):169-71. doi: 10.5152/jaem.2010.007
56. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2002 Oct 23-30;288(16):2015-22.
57. Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*. 2007 Jun 2;369(9576):1876-82.
58. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997 Jun 11;277(22):1775-81.
59. Coull BM, Malinow MR, Beamer N, et al. Elevated plasma homocysteine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke*. 1990 Apr;21(4):572-6.
60. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet*. 1995 Nov 25;346(8987):1395-8.
61. Verhoef P, Hennekens CH, Malinow MR, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of ischemic stroke. *Stroke*. 1994 Oct;25(10):1924-30.
62. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995 May;10(1):111-3.
63. Mudd SH, Levy HL, Scovby F. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CL, Beaudet AL, Sly WS, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th edition. New York: McGraw-Hill; 1995. P. 1279-327.
64. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*. 1991 Apr 25;324(17):1149-55.
65. Aronow WS, Ahn C, Schoenfeld MR. Association between plasma homocysteine and extracranial carotid arterial disease in older persons. *Am J Cardiol*. 1997 May 15;79(10):1432-3.
66. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al. Association between plasma homocyst(e)ine concentrations and extracranial carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1995 Feb 2;332(5):286-91.
67. Sen S, Reddy PL, Grewal RP, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with aortic atheroma progression in stroke/TIA patients. *Front Neurol*. 2010 Nov 26;1:131. doi: 10.3389/fneur.2010.00131. eCollection 2010.
68. Табеева ГР. Цереброваскулярные расстройства, ассоциированные с мигренью. Медицинский совет. 2017;(10):32-5. [Tabeeva GR. Cerebrovascular disorders associated with migraine. *Meditsinskii sovet*. 2017;(10):32-5. (In Russ.)].
69. Mawet J, Kurth T, Ayata C. Migraine and stroke: in search of shared mechanisms. *Cephalalgia*. 2015 Feb;35(2):165-81. doi: 10.1177/0333102414550106. Epub 2014 Sep 16.
70. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):193-210.
71. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraceptives and stroke in young women. *JAMA*. 1975 Feb 17;231(7):718-22.
72. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005 Jan 8;330(7482):63. Epub 2004 Dec 13.
73. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009 Oct 27;339:b3914. doi: 10.1136/bmj.b3914.
74. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, et al. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*. 2010 Jul;123(7):612-24. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.12.021. Epub 2010 May 20.
75. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. Cadasil. *Lancet Neurol*. 2009 Jul;8(7):643-53. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70127-9.
76. Кадыков АС, Шахпаронова НВ. Вазобрал в клинической практике невролога: справочник поликлинического врача. 2011; (7):20-2. [Kadykov AS, Shakhparonova NV. Vazobral in neurologist's clinical practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2011; (7):20-2. (In Russ.)].
77. Неретин ВЯ, Вострикова ИЛ, Исакова ЕВ и др. Опыт применения препарата «Вазобрал» в лечении дисциркуляторной энцефалопатии. Вестник практической неврологии. 1996;(2):26-8. [Neretin VYa, Vostrikova IL, Isakova EV, et al. Experience of use of «Vazobral» in the treatment of dyscirculatory encephalopathy. *Vestnik prakticheskoi nevrologii*. 1996;(2):26-8. (In Russ.)].
78. Дамулин ИВ. Некоторые диагностические и терапевтические аспекты нейрогерии: справочник поликлинического врача. 2007;(5):44-8. [Damulin IV. Some diagnostic and therapeutic aspects of neurogeriatrics. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2007; (5):44-8. (In Russ.)].

Поступила 10.02.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование поддержано ООО «Къези Фармасьютикалс». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Толмачева В.А.

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

Краниальная дистония

Краниальная дистония — распространенное заболевание экстрапиримидной нервной системы. Клинические проявления дистонии крайне вариабельны, многие ее формы часто не диагностируются. Дистония представляет собой сенсомоторное нарушение нервной системы. Повреждение затрагивает не одну структуру, а сеть взаимодействующих друг с другом узлов, расположенных в соматосенсорной коре и ассоциативных сенсорных и моторных полях, которые играют роль в интеграции различных сенсорных модальностей, поступающих как извне, так и от рецепторов внутри организма. При краниальной дистонии максимальной эффективностью отличаются препараты ботулотоксина. Если при их применении не удается достигнуть положительного результата, используют пероральные лекарственные средства и хирургические методы лечения.

Ключевые слова: краниальная дистония; эпидемиология; патогенез; клинические проявления; лечение.

Контакты: Виолетта Александровна Толмачева; vtolmacheva@yandex.ru

Для ссылки: Толмачева В.А. Краниальная дистония. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):90–95.

Cranial dystonia

Tolmacheva V.A.

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

Cranial dystonia is a common disease of the extrapyramidal nervous system. The clinical manifestations of dystonia are extremely variable; many of its forms are often undiagnosed. Dystonia is a sensorimotor disorder of the nervous system. Damage affects not only one structure, but also a network of the nodes interacting with each other in the somatosensory cortex and associative sensory and motor fields, which play a role in the integration of various sensory modalities coming from both outside the body and from the receptors within it. Botulinum toxin preparations show the highest efficacy in treating cranial dystonia. If their administration cannot achieve a positive result, oral drugs and surgical treatments should be used.

Keywords: cranial dystonia; epidemiology; pathogenesis; clinical manifestations; treatment.

Contact: Violetta Aleksandrovna Tolmacheva; vtolmacheva@yandex.ru

For reference: Tolmacheva V.A. Cranial dystonia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(1):90–95.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-90-95>

Дистония — это неврологический синдром, обусловленный дисфункцией сенсомоторных нейронных связей и характеризующийся непроизвольными длительными неритмическими мышечными сокращениями, которые приводят к скручиванию, сгибанию или разгибанию и формированию патологических поз. Дистония занимает третье место по распространенности среди заболеваний экстрапиримидной системы после эссенциального тремора и болезни Паркинсона [1].

Краниальная дистония — одна из форм сегментарной дистонии, при которой в патологический процесс вовлекаются мышцы лица. Это заболевание часто не диагностируется, особенно у пожилых пациентов, возможно, в связи с тем, что оно может протекать без грубых нарушений и не вызывать значимой инвалидизации, ограничиваясь лишь эстетическим дефектом. И только те пациенты, у которых избыточные движения в области лица приводят к выраженным расстройствам (потеря зрительного контроля, невозможность пережевывания пищи, артикуляции и др.), попадают в поле зрения врача.

Среди форм краниальной дистонии — блефароспазм, оромандибулярная дистония, тризм, ларингеальная дистония, спастическая дисфагия, лингвальная дистония и их со-

четания. Нередко заболевание, начинаясь в одной группе мышц, распространяется на другие. Впервые блефароспазм и иные формы краниальной дистонии описал в 1887 г. американский врач Н.С. Вуд. Он предположил, что сокращение мышц в нижней половине лица возникает вследствие противодействия спазму в круговой мышце глаз.

История вопроса

В 1910 г. французский невролог Н. Мейж сообщил о 10 пациентах с двусторонними сокращениями мышц лица и назвал это состояние «срединный лицевой спазм». При этом он отметил сокращения не только мышц лица, но и глотки, челюсти, дна ротовой полости и языка. Поскольку гиперкинезы могут самостоятельно уменьшаться и исчезают во время сна, Н. Мейж пришел к выводу, что они носят психогенный характер и одновременно предположил, что мышечные спазмы, за исключением мышц лица, могут быть результатом раздражения в стволовой области.

В 1925 г. Хендерсон описал 135 пациентов с блефароспазмом, который, как он считал, является следствием органических изменений в базальных ганглиях. В 1972 г. Г. Полсон привел 3 случая сочетания блефароспазма и оромандибулярной дистонии и назвал его «синдром Мейжа». Чуть поз-

же, в 1976 г., С. D. Marsden сообщил еще о 39 подобных наблюдениях, но дал этому состоянию другое наименование — «синдром Брейгеля». Это была его дань доктору R. E. Kelly, который первым обратил внимание на то, что мужчина изображенный на картине «Зевака» Питера Брейгеля Старшего, страдает краниальной дистонией.

В 1996 г. G. J. Gilbert опубликовал описание изолированной оромандибулярной дистонии открывательного типа без блефароспазма и предложил называть это заболевание синдромом Брейгеля. Он подчеркивал, что данный синдром отличается от синдрома Мейжа, при котором наблюдается сочетание блефароспазма и оромандибулярной дистонии. В 1983 г. J. Jankovic и J. Ford использовали термин «синдром Мейжа» для характеристики сочетания блефароспазма и орофациоцервикальной дистонии у 100 пациентов. В 1994 г. Casala и G. Deuschl, проанализировали различные типы фокальной дистонии, при которых затронуты мышцы, иннервируемые краниальными нервами: блефароспазм, оромандибулярная дистония, лингвальная дистония, фарингеальная дистония, ларингеальная дистония и спастический тортиколлис. На основании общего патогенетического механизма авторы объединили их в одну группу под названием «сегментарная краниоцервикальная дистония», при этом термин «синдром Мейжа» используется как синоним.

Современные консенсусные положения по проблеме дистонии, опубликованные в 2013 г., разработаны большим коллективом специалистов во главе с A. Albanese. Была создана классификация дистонии по двум направлениям: клинические характеристики и этиология. Оценка по клиническим характеристикам включает возраст возникновения дистонии, заинтересованность определенной части тела, временной паттерн, сочетание с другими двигательными нарушениями или неврологическими заболеваниями. Синдром Мейжа по этой классификации отнесен к сегментарным краниальным дистониям, что соответствует его локализации.

Второе направление касается этиологии. Различают первичную и вторичную дистонию. В большинстве случаев наблюдается первичная дистония, этиология которой остается неясной. Вторичная дистония является следствием других заболеваний или воздействий на ЦНС. Дополнительными характеристиками в классификации могут быть выявленные структурные изменения мозга и наследственные формы.

Эпидемиология

Точных данных о распространенности краниальной дистонии нет. Это связано с большим фенотипическим разнообразием заболевания и его недостаточной диагностикой. Сведения о представленности краниальной дистонии крайне занижены. Эпидемиологические исследования часто выполнены методологически некорректно, как правило, в них объединены фокальная, генерализованная и вторичная дистония. В исследованиях фокальной дистонии



Питер Брейгель Старший.
«Зевака». XVI в.

также не проведено разделения на конкретные формы. Распространенность первичной дистонии, по разным данным, варьируется от 30 до 7320 случаев на 1 млн [2–6]. Такой широкий разброс данных можно объяснить генетической гетерогенностью и влиянием условий окружающей среды [7, 8]. Пациенты с блефароспазмом, например, чаще встречаются в южных регионах с высоким уровнем инсоляции [7, 9–15].

Возраст является независимым фактором риска развития краниальной дистонии, средний возраст начала заболевания — 50–60 лет [16–18]. S. O’Riordan и соавт. [19] обследовали 14 пациентов с первичной дистонией и провели метаанализ 83 опубликованных случаев. Средний возраст дебюта блефароспазма и оромандибулярной дистонии был самый высокий (55,7 года), далее идут спастическая дисфония (43 года), цервикальная дистония (40,8 года) и писчий

спазм (38,4 года). Авторы исследования предположили, что именно возраст появления дистонии и определяет ее клиническую картину независимо от генотипа. Краниальная дистония, по разным данным, приблизительно в два раза чаще встречается у женщин [17, 18, 20, 21].

Патогенез

Патофизиология синдрома Мейжа до конца не изучена. При аутопсии мозга таких пациентов не выявлено дегенеративных изменений или других структурных нарушений, хотя используемые методики нельзя считать достаточно точными для исключения микроструктурных аномалий. Недавние исследования с использованием воксель-базированной морфометрии показали изменения серого вещества в базальных ганглиях, таламусе, мозжечке, коре и стволе мозга у пациентов с блефароспазмом [22]. При магнитно-резонансной томографии в диффузионно-взвешенном режиме не отмечается изменений в базальных ганглиях [23].

Появляется все больше данных о том, что у пациентов с дистонией сочетание определенных условий окружающей среды и генетической предрасположенности приводит к пластическим изменениям в ЦНС и снижению тормозного влияния коры [24].

Современные исследования подтверждают гипотезу, в соответствии с которой первичная дистония — это нарушение не одной структуры, а целой сети, состоящей из важных узлов, расположенных в соматосенсорной коре и ассоциативных сенсорных и моторных полях, которая способствует интеграции различных сенсорных модальностей, поступающих как извне, так и от рецепторов внутри организма, и позволяет создать когнитивное представление определенного движения для моторного планирования и понимания. Предполагаемая сеть включает также и субкортикальные структуры, такие как базальные ганглии и мозжечок, и координирует работу с корой мозга. Таким образом, дистония — не столько двигательное расстройство, сколько сенсорное и сенсомоторное заболевание.

Клиническая картина

Краниальная дистония характеризуется вариабельностью манифестации. В начале заболевания могут наблюдаться изолированный блефароспазм, изолированная оромандибулярная дистония или сразу их сочетание (синдром Мейжа). Возможно вовлечение мышц лица вслед за поражением ларингеальной или цервикальной мускулатуры [18, 20]. Наиболее часто краниальная дистония манифестирует с блефароспазма. Приблизительно у четверти пациентов отмечается одностороннее начало, затем заболевание распространяется на второй глаз [16].

Спонтанные ремиссии нехарактерны и возникают менее чем в 10% случаев, как правило, в первый год заболевания [20]. Блефароспазм может быть представлен несколькими фенотипическими формами. Самый распространенный вариант — тоническое сокращение круговой мышцы глаза, приводящее к длительному закрыванию глаза, или клонические сокращения, выражающиеся частым зажмуриванием глаз [25]. Реже блефароспазм может напоминать апраксию открывания век, когда без зажмуривания отмечается опускание век с невозможностью их поднять. Для пациентов с блефароспазмом характерны разнообразные жесты-антагонисты: это может быть разговор, пение, жевание, всасывающие движения, выраженное зажмуривание, надавливание на какую-то область лица или шеи, на область глаз, надувание щек, использование зубной палочки, холодной воды и т. д. E.L. Peckham и соавт. [26] отметили наличие жестов-антагонистов у 87% пациентов с блефароспазмом, большинство из них использовали более одного приема. Самыми же распространенными были прикосновение к надглазничной области, пение, жевание и разговор.

При развитии синдрома Мейжа происходит прогрессирующее усиление блефароспазма с вовлечением оромандибулярной мускулатуры. Возможно последующее распространение процесса на мышцы шеи и верхней конечности, хотя клинически наиболее выражены проявления в нижней половине лица [27, 28].

Вероятность возникновения дистонических сокращений смежных мышц у пациентов с блефароспазмом составляет 50% и максимальна в первые 3–5 лет заболевания, причем у половины из них вовлечение смежных мышц происходит в первый год. Описаны редкие случаи поражения других мышц через 10 лет и более после начала заболевания [29–32].

G. Defazio и соавт. [29], обследовав 155 пациентов с блефароспазмом, выявили следующие предикторы дальнейшего распространения заболевания: наличие в анамнезе черепно-мозговой травмы с нарушением сознания, возраст возникновения блефароспазма и женский пол. В другом исследовании значительных различий между мужчинами и женщинами в вероятности распространения дистонического гиперкинеза не отмечено [28].

Вторичный синдром Мейжа может быть проявлением поздней (тардивной) дистонии или другого неврологического заболевания [25]. Использование нейролептиков ассоциировано с развитием тардивной дистонии с вовлечением краниоцервикальной мускулатуры в 10–20% случаев. Вероятность ее возникновения увеличивается при применении этих препаратов более года [33]. Предполагается, что в основе развития вторичного синдрома Мейжа лежит повреждение функции дофаминовых рецепторов с формированием их гиперчувствительности [25, 33].

T. Kimura и соавт. [34] наблюдали мать и дочь, которые длительно принимали нейролептики и у которых в последующем развился синдром Мейжа. Авторы полагают, что в возникновении индуцированных нейролептиками двигательных расстройств могут играть роль генетические факторы.

Провоцировать развитие краниоцервикальной дистонии могут и другие препараты. К ним относятся противорвотные средства (метоклопрамид), агонисты дофамина (леводопа, бромокриптин), редко — атипичные антипсихотики (оланзапин) [20, 25, 35]. В ряде исследований показано, что вызывать развитие лицевых дискинезий способны антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, а также антигистаминные препараты, влияющие на центральную дофаминергическую и холинергическую передачу [25, 36].

Встречаются указания на взаимосвязь синдрома Мейжа с травмой головы, гипербилирубинемией, инсультом или демиелинизацией в области ствола, нормотензивной гидроцефалией, билатеральной таламотомией, опухолью, энцефалитом и церебральной гипоксией [37–42].

Синдром Мейжа описан в структуре многих неврологических заболеваний, сопровождающихся двигательными расстройствами. J. Jankovic и J. Ford [43], обследовав 100 пациентов с блефароспазмом и оромандибулярной дистонией, выявили эссенциальный тремор у 33 из них, симптомы паркинсонизма присутствовали у 9, нёбным миоклонусом, хореей, рассеянным склерозом и акатизией страдали по 2 пациента. В литературе нередко встречаются описания фокальной и сегментарной краниоцервикальной дистонии у пациентов с наследственным эссенциальным тремором, болезнью Паркинсона, прогрессирующим надъядерным параличом, мультисистемной атрофией, кортико-базальной дегенерацией, болезнью Вильсона—Коновалова и оливопонтocerebellарной атрофией [44–56].

У 25% пациентов с синдромом Мейжа при аутопсии обнаружены тельца Леви. Авторы исследования полагают, что в части случаев краниальную дистонию можно включить в спектр заболеваний с тельцами Леви [57].

Есть мнение, что блефароспазм и оромандибулярная дистония могут развиваться в болезнь Паркинсона, так как в основе этих заболеваний лежит дисфункция базальных ганглиев. F. Micheli и соавт. [58] сравнивали группы пациентов с краниальной дистонией и здоровых испытуемых, в каждой группе было по 105 человек. Болезнь Паркинсона развилась у 11 пациентов из первой группы и только у 2 из второй. Согласно данным другого исследования, основанного на опросе 99 пациентов с блефароспазмом, болезнь Паркинсона возникла лишь в 2 случаях [59].

Лечение

Несмотря на прогресс в изучении патогенетических основ дистонии, лечение заболевания остается симптоматическим. Терапия дистонии включает три направления: пероральные лекарственные средства, ботулинотерапия и хирургическое лечение. При выборе методики учитывают возраст пациента, этиологию гиперкинеза, распространенность и тяжесть симптоматики, влияние на повседневную активность и качество жизни [60].

Ботулинотерапия относится к первой линии лечения дистонии благодаря высокой эффективности и безопасности по сравнению с другими методами. Впервые ее приме-

нил А. Scott в 1977 г. у пациента со страбизмом. Использование ботулотоксина для терапевтических целей произвело революцию в лечении фокальной дистонии. В 1981 г. J. Jankovic впервые ввел ботулотоксин пациенту с блефароспазмом. В 1986 г. были опубликованы результаты первого двойного слепого контролируемого исследования ботулотоксина при краниоцервикальной дистонии, в частности при блефароспазме и цервикальной дистонии. В 1989 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) одобрило использование ботулотоксина для лечения страбизма, блефароспазма и гемифациального спазма. В дальнейшем в показания были включены цервикальная дистония, спастичность и другие двигательные расстройства [61–64].

Ботулинический токсин продуцируется анаэробной бактерией *Clostridium botulinum*, в настоящее время известно семь его серотипов: А–G. Нейротоксин состоит из тяжелой (100 kDa) и легкой (50 kDa) цепей, соединенных дисульфидным мостиком. После попадания в пресинаптическую терминаль происходит диссоциация двух цепей. Легкая цепь нарушает процесс высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель, в результате чего возникает химическая денервация.

Ботулинический токсин не проникает через гематоэнцефалический барьер и не оказывает токсического действия при введении непосредственно в ткань мозга [65]. Одни исследователи указывают на прямое влияние ботулотоксина на ЦНС путем антероградного и ретроградного транспорта в дорзальные и вентральные рога спинного мозга [66, 67], однако другие специалисты не подтверждают данные о ретроградном транспорте после внутримышечного введения [68]. Рассматривается возможность участия ботулотоксина в процессах нейропластичности путем воздействия на интрафузальные мышечные волокна: после введения препарата происходит снижение афферентации от мышцы и ингибирование клеток Реншоу, что приводит к снижению активности альфа-мотонейронов.

С 2007 г. в России появился препарат ботулинического токсина второго поколения incobotulinumtoxin A (ксеомин). Эффективность и безопасность ксеомина в лечении краниоцервикальных дистоний доказана в рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях. Благодаря высокой степени очистки в препарате отсутствует гемагглютининовый комплекс, что значительно снижает иммунную нагрузку и, соответственно, вероятность развития аллергической реакции и иммунорезистентности. Возможность использования гибких интервалов между инъекциями позволяет учитывать индивидуальные потребности пациента. Особая технология изготовления препарата позволяет хранить и перевозить его при комнатной температуре, не опасаясь нарушения температурного режима и снижения активности действующего вещества. Ксеомин выпускается в дозе 50 и 100 ЕД, что чрезвычайно удобно для точного подбора дозы у пациентов с краниальной дистонией.

Пероральные препараты для лечения синдрома Мейжа применяются, как правило, в качестве дополнительной терапии при недостаточном эффекте ботулинотерапии. Используются несколько групп препаратов: антихолинергические средства, бензодиазепины, леводопа, нейролептики, блокаторы дофаминовых рецепторов, агонисты гамма-ами-

номасляных рецепторов и атипичные антипсихотические препараты.

Эффективность лечения этими препаратами невысока, данных в пользу применения многих из них недостаточно. Наиболее часто используют антихолинергические препараты и клоназепам для лечения блефароспазма. Описано улучшение у пациентов при назначении тетрабеназина (26%), тригексифенидила (37%), препаратов лития (26%) и леводопы (16%) [17].

Показаниями к хирургическому лечению являются нечувствительность к пероральным лекарственным препаратам и ботулотоксину, а также выраженное влияние гиперкинеза на повседневную активность и качество жизни. Использувавшиеся ранее таламотомия и палидотомия в настоящее время вытеснены новым методом — глубокой стимуляцией мозга (Deep Brain Stimulation, DBS). Реже выполняют периферическую денервацию, миозектомию и другие пластические операции в лицевой области. В 2003 г. FDA было одобрено применение глубокой стимуляции мозга. Интерес к хирургическому лечению дистонии растет, однако количество пациентов в исследуемых группах невелико и, следовательно, пока нельзя экстраполировать результаты на популяцию в целом. Главной мишенью стимуляции чаще всего является внутренний сегмент бледного шара. Впервые о положительном эффекте DBS у пациентов с синдромом Мейжа сообщили D. Muta и соавт. [69]. В ряде исследований описано улучшение после DBS у пациентов с цервикальной и краниоцервикальной дистонией с незначительным влиянием непосредственно на блефароспазм. Н.Н. Capelle и соавт. [70] отметили положительный эффект двусторонней DBS бледного шара у пациентов с синдромом Мейжа, но в отношении мышц гортани он был минимальным. В другом исследовании продемонстрировано постепенное, в течение 6 мес, уменьшение выраженности дистонии после правосторонней глубокой стимуляции бледного шара [71]. Результаты применения DBS более значимы при первичной дистонии, чем при вторичной.

Предикторами хорошего ответа на хирургическое лечение являются ранний возраст возникновения дистонии, ее небольшая длительность, форма DYT1 и незначительная выраженность симптоматики на момент операции [72–74]. Использование глубокой стимуляции мозга может вызывать побочные эффекты, к которым относятся нарушения речи (дизартрия, дисфония, заикание), парестезии, развитие гипокинезии в незатронутых дистонией частях тела, расстройства координации [75]. Кроме того, возможны такие нежелательные явления, как инфицирование, нарушение работы имплантируемого генератора, повреждение электродов.

Таким образом, краниальная дистония — вариант сегментарной дистонии, чаще представлена первичной или идиопатической формой. Вторичная краниальная дистония, как правило, развивается вследствие длительного использования нейролептиков или локального повреждения головного мозга. По современным представлениям, в патогенезе заболевания играет роль нарушение возбудимости сенсомоторной коры и межнейронных взаимодействий. Наиболее эффективным и безопасным методом лечения у таких пациентов является ботулинотерапия с учетом ее возможного патогенетического воздействия на процессы нейропластичности.

1. Williams L, McGovern E, Kimmich O, et al. Epidemiological, clinical and genetic aspects of adult onset isolated focal dystonia in Ireland. *Eur J Neurol*. 2017 Jan;24(1):73–81. doi: 10.1111/ene.13133. Epub 2016 Sep 19.
2. Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol*. 2004 Nov;3(11):673–8.
3. Asgeirsson H, Jakobsson F, Hjaltason H, et al. Prevalence study of primary dystonia in Iceland. *Mov Disord*. 2006 Mar;21(3):293–8.
4. Nutt JG, Muenter MD, Aronson A, et al. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord*. 1988; 3(3):188–94.
5. Fukuda H, Kusumi M, Nakashima K. Epidemiology of primary focal dystonias in the western area of Tottori Prefecture in Japan: comparison with prevalence evaluated in 1993. *Mov Disord*. 2006 Sep;21(9):1503–6.
6. Müller J, Kiechl S, Wenning GK, et al. The prevalence of primary dystonia in the general community. *Neurology*. 2002 Sep 24;59(6):941–3.
7. Molloy A, Williams L, Kimmich O, et al. Sun exposure is an environmental factor for the development of blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Apr;87(4):420–4. doi: 10.1136/jnnp-2014-310266. Epub 2015 Apr 22.
8. Petrucci S, Valente EM. Genetic issues in the diagnosis of dystonias. *Front Neurol*. 2013 Apr 10; 4:34. doi: 10.3389/fneur.2013.00034. eCollection 2013.
9. Papantonio AM, Beghi E, Fogli D, et al. Prevalence of primary focal or segmental dystonia in adults in the district of Foggia, southern Italy: a service-based study. *Neuroepidemiology*. 2009;33(2):117–23. doi: 10.1159/000226124. Epub 2009 Jun 26.
10. Defazio G, Gigante AF, Abbruzzese G, et al. Tremor in primary adult-onset dystonia: prevalence and associated clinical features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Apr; 84(4):404–8. doi: 10.1136/jnnp-2012-303782. Epub 2012 Nov 10.
11. Sugawara M, Watanabe S, Toyoshima I. Prevalence of dystonia in Akita Prefecture in Northern Japan. *Mov Disord*. 2006 Jul;21(7): 1047–9.
12. Groen JL, Kallen MC, van de Warrenburg BP, et al. Phenotypes and genetic architecture of focal primary torsion dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Oct;83(10):1006–11. doi: 10.1136/jnnp-2012-302729. Epub 2012 Jul 8.
13. Butler AG, Duffey PO, Hawthorne MR, Barnes MP. An epidemiologic survey of dystonia within the entire population of northeast England over the past nine years. *Adv Neurol*. 2004;94:95–9.
14. Soland VL, Bhatia KP, Marsden CD. Sex prevalence of focal dystonias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Feb;60(2):204–5.
15. Duffey PO, Butler AG, Hawthorne MR, Barnes MP. The epidemiology of the primary dystonias in the north of England. *Adv Neurol*. 1998;78:121–5.
16. Tolosa ES, Klawans HL. Meige's disease. A clinical form of facial convulsion bilateral and medial. *Arch Neurol*. 1979 Oct;36(10):635–7.
17. Jankovic J, Orman J. Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol*. 1984 Apr;16(4):371–6.
18. LeDoux MS. Meige's syndrome: what's in a name? *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Aug;15(7): 483–9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.04.006. Epub 2009 May 19.
19. O'Riordan S, Raymond D, Lynch T, et al. Age of onset as a factor in determining the phenotype of primary torsion dystonia. *Neurology*. 2004 Oct 26;63(8):1423–6.
20. Tolosa ES. Clinical features of Meige's disease (idiopathic orofacial dystonia): a report of 17 cases. *Arch Neurol*. 1981 Mar;38(3):147–51.
21. Marsden CD. Blepharospasm-oro-mandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976 Dec;39(12):1204–9.
22. Allam N, Frank JE, Pereira C, Tomaz C. Sustained attention in cranial dystonia patients treated with botulinum toxin. *Acta Neurol Scand*. 2007 Sep;116(3):196–200.
23. Fabbrini G, Pantano P, Totaro P, et al. Diffusion tensor imaging in patients with primary cervical dystonia and in patients with blepharospasm. *Eur J Neurol*. 2008 Feb;15(2): 185–9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.02034.x.
24. Hallett M. Blepharospasm: recent advances. *Neurology*. 2002 Nov 12;59(9):1306–12.
25. Tolosa E, Marti MJ. Blepharospasm-oro-mandibular dystonia syndrome (Meige's syndrome): clinical aspects. *Adv Neurol*. 1988; 49:73–84.
26. Peckham EL, Lopez G, Shamim EA, et al. Clinical features of patients with blepharospasm: a report of 240 patients. *Eur J Neurol*. 2011 Mar;18(3):382–6. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03161.x.
27. Abbruzzese G, Berardelli A, Girlanda P, et al. Long-term assessment of the risk of spread in primary late-onset focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Apr;79(4):392–6. Epub 2007 Jul 17.
28. Weiss EM, Hershey T, Karimi M, et al. Relative risk of spread of symptoms among the focal onset primary dystonias. *Mov Disord*. 2006 Aug;21(8):1175–81.
29. Defazio G, Berardelli A, Abbruzzese G, et al. Risk factors for spread of primary adult onset blepharospasm: a multicentre investigation of the Italian movement disorders study group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Nov;67(5):613–9.
30. Martino D, Berardelli A, Abbruzzese G, et al. Age at onset and symptom spread in primary adult-onset blepharospasm and cervical dystonia. *Mov Disord*. 2012 Sep 15;27(11):1447–50. doi: 10.1002/mds.25088. Epub 2012 Aug 13.
31. Svetel M, Pekmezovic T, Tomic A, et al. The spread of primary late-onset focal dystonia in a long-term follow up study. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 132 (May 2015) 41–43.
32. Svetel M., Pekmezovic T., Jovic J., Ivanovic N., Dragasevic N., Maric J., Kostic V.S., Spread of primary dystonia in relation to initially affected region, *J. Neurol*. 254 (7) (Jul 2007) 879–883.
33. DeVeau-Geiss J., Clinical changes in tardive dyskinesia during long term follow up, in: Wolf M.E., Mosina A.D. (Eds.), *Tardive Dyskinesia: Biological Mechanisms and Clinical Aspects*, American Psychiatric Press, Washington, DC 1988, pp. 89–105.
34. Kimura T., Deshimaru M., Inukai K., Matsunaga T., Hisano T., Watanabe K., Miyakawa T., Schizophrenic mother and daughter with Meige's syndrome, *Rinsho Seishin Igaku (Clin. Psychiatry Med.)* 21 (1992) 1213–1220.
35. Jankovic J., Drug-induced and other orofacial-cervical dyskinesias, *Ann. Intern. Med.* 94 (1981) 788–793.
36. Mauriello J.A., Carbonaro P., Dhillon S., Leone T., Franklin M., Drug-associated facialed dyskinesias—a study of 238 patients, *J. Neuroophthalmol.* 18 (2) (1998 Jun) 153–157.
37. Jankovic J., Patel S.C., Blepharospasm associated with brainstem lesions, *Neurology* 33 (1983) 1237–1240.
38. Keane JR., Young JA. Blepharospasm with bilateral basal ganglia infarction, *Arch. Neurol.* 42 (12) (Dec 1, 1985) 1206–1208.
39. Sandyk R, Gillman MA. Blepharospasm associated with communicating hydrocephalus, *Neurology* 34 (1984) 1522–1523.
40. Lang AE, Sharpe JA. Blepharospasm associated with palatal myoclonus and communicating hydrocephalus, *Neurology* 34 (11) (Nov 1, 1984) 1522.
41. Jankovic J. Blepharospasm with basal ganglia lesions, *Arch. Neurol.* 43 (9) (Sep 1, 1986) 866–868.
42. O'Rourke K, O'Riordan S, Gallagher J, Hutchinson M. Paroxysmal torticollis and blepharospasm following bilateral cerebellar infarction. *J Neurol*. 2006 Dec;253(12):1644–5.
43. Jankovic J, Ford J. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol*. 1983 Apr;13(4):402–11.
44. Machado A, Chien HF, Deguti MM, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: report of 119 cases. *Mov Disord*. 2006 Dec;21(12):2192–6.
45. Lou JS, Jankovic J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology*. 1991 Feb;41(2 (Pt 1)):234–8.
46. Hedera P, Phibbs FT, Fang JY, et al. Clustering of dystonia in some pedigrees with autosomal dominant essential tremor suggests the existence of a distinct subtype of essential tremor. *BMC Neurol*. 2010 Jul 29;10:66. doi: 10.1186/1471-2377-10-66.
47. Martinelli P, Gabellini AS, Gulli MR, Lugaesi E. Different clinical features of essential tremor: a 200-patient study. *Acta Neurol Scand*. 1987 Feb;75(2):106–11.
48. Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other

- movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann Neurol*. 1994 Jun;35(6):717-23.
49. Boesch SM, Wenning GK, Ransmayr G, Poewe W. Dystonia in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Mar;72(3):300-3.
50. Louis ED, Hernandez N, Alcalay RN, et al. Prevalence and features of unreported dystonia in a family study of «pure» essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Mar;19(3):359-62. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.09.015. Epub 2012 Oct 23.
51. Rana AQ, Kabir A, Dogu O, et al. Prevalence of blepharospasm and apraxia of eyelid opening in patients with parkinsonism, cervical dystonia and essential tremor. *Eur Neurol*. 2012;68(5):318-21. doi: 10.1159/000341621. Epub 2012 Oct 11.
52. Barclay CL, Lang AE. Dystonia in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Apr;62(4):352-6.
53. Yoon WT, Chung EJ, Lee SH, et al. Clinical analysis of blepharospasm and apraxia of eyelid opening in patients with parkinsonism. *J Clin Neurol*. 2005 Oct;1(2):159-65. doi: 10.3988/jcn.2005.1.2.159. Epub 2005 Oct 20.
54. Godeiro-Junior C, Felicio AC, Barsottini OG, et al. Clinical features of dystonia in atypical parkinsonism. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Dec;66(4):800-4.
55. Tallon-Barranco A, Vazquez A, Javier Jimenez-Jimenez F, et al. Clinical features of essential tremor seen in neurology practice: a study of 357 patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 1997 Dec;3(4):187-90.
56. Jankovic J, Beach J, Pandolfo M, Patel PI. Familial essential tremor in 4 kindreds. Prospects for genetic mapping. *Arch Neurol*. 1997 Mar;54(3):289-94.
57. Mark MH, Sage JI, Dickson DW. Meige's syndrome in the spectrum of Lewy body disease. *Neurology*. 1994 Aug;44(8):1432-6.
58. Micheli F, Scorticati M, Folgar S, Gatto E. Development of Parkinson's Disease in Patients With Blepharospasm. *Mov Disord*. 2004 Sep;19(9):1069-1072.
59. Soonawala N, Bhatia KP, Yeung JH, et al. Idiopathic blepharospasm does not lead to a parkinsonian syndrome: results of a questionnaire-based follow-up study. *J Neurol*. 1999 Apr;246(4):283-6.
60. Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Mov Disord*. 2013 Jun 15;28(7):1001-12. doi: 10.1002/mds.25552.
61. Jankovic J, Hallett M, editors. *Therapy With Botulinum Toxin*. New York: Marcel Dekker; 1994. 608 p.
62. Brin MF, Hallett M, Jankovic J. *Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. 507 p.
63. Jankovic J, Albanese A, Atassi MZ, et al. *Botulinum Toxin. Therapeutic Clinical Practice and Science*. Philadelphia: Saunders (Elsevier); 2009. 492 p.
64. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (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.
65. Mehlan J, Brosig H, Schmitt O, et al. Intrastriatal injection of botulinum neurotoxin-A is not cytotoxic in rat brain — a histological and stereological analysis. *Brain Res*. 2016 Jan 1;1630:18-24. doi: 10.1016/j.brainres.2015.10.056. Epub 2015 Nov 10.
66. Restani L, Antonucci F, Gianfranceschi L, et al. Evidence for anterograde transport and transcytosis of botulinum neurotoxin A (BoNT/A). *J Neurosci*. 2011 Nov 2;31(44):15650-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2618-11.2011.
67. Mazzocchio R, Caleo M. More than at the neuromuscular synapse: actions of botulinum neurotoxin A in the central nervous system. *Neuroscientist*. 2015 Feb;21(1):44-61. doi: 10.1177/1073858414524633. Epub 2014 Feb 26.
68. Cai BB, Francis J, Brin MF, Broide RS. Botulinum neurotoxin type A-cleaved SNAP25 is confined to primary motor neurons and localized on the plasma membrane following intramuscular toxin injection. *Neuroscience*. 2017 Jun 3;352:155-169. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.03.049. Epub 2017 Apr 5.
69. Muta D, Goto S, Nishikawa S, et al. Bilateral pallidal stimulation for idiopathic segmental axial dystonia advanced from Meige syndrome refractory to bilateral thalamotomy. *Mov Disord*. 2001 Jul;16(4):774-7.
70. Capelle HH, Weigel R, Krauss JK. Bilateral pallidal stimulation for blepharospasm-oromandibular dystonia (Meige syndrome). *Neurology*. 2003 Jun 24;60(12):2017-8.
71. Speelman JD, Contarino MF, Schuurman PR, et al. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and outcomes. *Eur J Neurol*. 2010 Jul;17 Suppl 1:102-6. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03060.x.
72. Andrews C, Aviles-Olmos I, Hariz M, Foltynie T. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of individual patient outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Dec;81(12):1383-9. doi: 10.1136/jnnp.2010.207993. Epub 2010 Sep 14.
73. Markun LC, Starr PA, Air EL, et al. Shorter disease duration correlates with improved long-term deep brain stimulation outcomes in young-onset DYT1 dystonia. *Neurosurgery*. 2012 Aug;71(2):325-30. doi: 10.1227/NEU.0b013e318258e21b.
74. Isaías IU, Volkmann J, Kupsch A, et al. Factors predicting protracted improvement after pallidal DBS for primary dystonia: the role of age and disease duration. *J Neurol*. 2011 Aug;258(8):1469-76. doi: 10.1007/s00415-011-5961-9. Epub 2011 Mar 2.
75. Tagliati M, Krack P, Volkmann J, et al. Long-Term management of DBS in dystonia: response to stimulation, adverse events, battery changes, and special considerations. *Mov Disord*. 2011 Jun;26 Suppl 1:S54-62. doi: 10.1002/mds.23535.

Поступила 10.02.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование поддержано ООО «Мерц Фарма». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Косивцова О.В., Яворская С.А., Фатеева Т.Г.

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

Лечение вестибулярного головокружения у полиморбидного пациента

Ведение пациентов с головокружением вызывает трудности у многих врачей. Часто пациентам с периферической вестибулопатией устанавливают неверные «шаблонные» диагнозы, что приводит к назначению неэффективной терапии. Вестибулярное головокружение в большинстве случаев вызвано патологией периферического вестибулярного аппарата (отолитиаз, гидропс, нейронит). При лечении доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения эффективны реабилитационные маневры; при болезни (синдром) Меньера — бессолевая диета, диуретики, бетагистина дигидрохлорид; при вестибулярном нейроните — вестибулярная реабилитация. Из всех лекарственных средств, применяемых при различных причинах вестибулярного головокружения, в том числе при неясном головокружении, наиболее эффективен бетагистина дигидрохлорид. Приведен положительный опыт применения отечественного бетагистина при вестибулярном головокружении.

Ключевые слова: головокружение; лечение; вестибулосупрессивная терапия; доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; болезнь (синдром) Меньера; вестибулярный нейронит; полиморбидность; вестибулярная реабилитация.

Контакты: Ольга Владимировна Косивцова; o.kosivtsova@gmail.com

Для ссылки: Косивцова ОВ, Яворская СА, Фатеева ТГ. Лечение вестибулярного головокружения у полиморбидного пациента. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):96–101.

Vestibular vertigo treatment in a polymorbid patient

Kosivtsova O.V., Yavorskaya S.A., Fateeva T.G.

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

Many physicians have difficulty managing patients with vertigo. Incorrect routine diagnoses are frequently made in patients with peripheral vestibulopathy, which makes therapy fail. Most cases of vestibular vertigo are caused by peripheral vestibular disorders (otolithiasis, hydrops, neuronitis). Rehabilitation maneuvers are effective in the treatment of benign paroxysmal positional dizziness; salt-free diet, diuretics, and betahistine dihydrochloride are for MOniere's disease (syndrome); vestibular rehabilitation is for vestibular neuronitis. Betahistine dihydrochloride is most effective among all the medicines used in different causes of vestibular vertigo, including that of unclear origin. The paper gives the positive experience with betahistine made in Russia for vestibular vertigo.

Keywords: vertigo; treatment; vestibular suppressive therapy; benign paroxysmal vertigo; Meniere's disease (syndrome); vestibular neuronitis; polymorbidity; vestibular rehabilitation.

Contact: Olga Vladimirovna Kosivtsova; o.kosivtsova@gmail.com

For reference: Kosivtsova OV, Yavorskaya SA, Fateeva TG. Vestibular vertigo treatment in a polymorbid patient. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(1):96–101.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-96-101>

Общие вопросы терапии

Лечение пациентов с головокружением вызывает трудности у многих неврологов. В большинстве случаев головокружение имеет благоприятное течение, и симптомы самостоятельно регрессируют. Если головокружение не проходит и не уточнена его причина, пациентов направляют в специализированные центры. К сожалению, в нашей стране отсутствуют специализированные центры для пациентов с головокружением, в которых проводится полное отоневрологическое обследование, устанавливается правильный диагноз и назначается дифференцированная современная терапия, которая включает фармакологическую терапию и вестибулярную реабилитацию.

Вестибулярное головокружение у большинства пациентов вызвано патологией периферического вестибулярного

аппарата (например, лабиринта или вестибулярного нерва), реже — повреждением центральных структур (стволового мозга или мозжечка) [1]. Ведение и лечение пациентов напрямую зависит от правильного диагноза, который включает определение места повреждения (патология периферического вестибулярного аппарата или центральное повреждение) и характера повреждения (отолитиаз, вестибулярный нейронит, вестибулярная мигрень, гидропс лабиринта, невринома слухового нерва, инсульт в вертебробазиллярной системе, объемное образование задней черепной ямки, рассеянный склероз, синдром Когана, эпизодическая атаксия 2-го типа и др.).

Пациентов с остро развившимся вестибулярным головокружением, особенно впервые в жизни, экстренно госпитализируют в неврологические, реже — в терапевтические,

отделения с направительным диагнозом «инсульт в вертебробазилярной системе» или «гипертонический криз». При остро развившемся вестибулярном головокружении, особенно впервые в жизни, у пациентов старшего возраста и наличии факторов риска инсульта сразу же необходимо исключить повреждение ствола головного мозга и/или мозжечка. Как правило, при повреждении центральных структур вестибулярное головокружение сопровождается и другими признаками поражения ствола головного мозга и/или мозжечка. Редко (менее 1% случаев) наблюдается изолированное вестибулярное головокружение. Примерно у 80% пациентов вестибулярное головокружение вызвано повреждением периферического вестибулярного аппарата. Однако на практике более чем половине пациентов с патологией периферического вестибулярного аппарата устанавливают «шаблонные» диагнозы наподобие недостаточности в вертебробазилярной системе, гипертонического криза, дорсопатии шейного отдела позвоночника и даже инсульта. У пациентов не диагностируется наиболее часто встречающаяся патология периферического вестибулярного аппарата и не проводится рациональная современная терапия. Они становятся временно нетрудоспособными либо даже получают инвалидность, значительно снижается качество жизни [2]. Пациентам с периферической вестибулопатией часто устанавливают неверный диагноз цереброваскулярного заболевания, что служит одной из причин широкой распространенности этой патологии в Российской Федерации по сравнению с другими европейскими странами и США [3].

При развитии острого вестибулярного головокружения независимо от причины для быстрого улучшения состояния пациента, купирования острого головокружения, тошноты и рвоты назначается вестибулосупрессивная терапия. Она используется при головокружении, которое сохраняется в течение нескольких часов или дней (болезнь Меньера, вестибулярный нейронит, инсульт в вертебробазилярной системе), и не рекомендуется при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении (ДППГ), за исключением случаев выраженного головокружения с тошнотой и рвотой.

К лекарственным средствам для вестибулосупрессивной терапии относят антигистаминные, противорвотные препараты, бензодиазепины. Препаратами первого ряда являются антигистаминные средства. У беременных рекомендуют использовать меклозин [4]. Препаратами второго ряда являются бензодиазепины, их назначают, когда антигистаминные средства неэффективны или когда у пациента имеются выраженные психические расстройства в виде тревоги и беспокойства. Побочные эффекты (экстрапирамидные расстройства), как правило, минимальны и зависят от дозы лекарств. Симптоматическое лечение необходимо прекратить сразу же после купирования серьезных симптомов в виде тошноты и рвоты. В исследованиях на животных показано, что использование этих препаратов связано с нарушением центральной вестибулярной компенсации [5]. Поэтому длительность вестибулосупрессивной терапии не должна превышать 2–3 дней.

К основным заболеваниям, приводящим к вестибулярному головокружению, относятся повреждение периферического вестибулярного аппарата или ЦНС — вестибу-

лярный нейронит, вестибулярная мигрень, ДППГ, болезнь Меньера, рассеянный склероз, инсульт в стволе головного мозга или мозжечке, вестибулярная шваннома, синдром Рамсея—Ханта. Правильный выбор терапии зависит от правильно установленного диагноза. В случае центрального головокружения тактика ведения должна быть направлена на лечение заболевания, которое привело к повреждению ствола головного мозга и/или мозжечка — инсульта в вертебробазилярной системе, рассеянного склероза, опухоли задней черепной ямки. В 80% случаев вестибулярное головокружение вызвано патологией периферического вестибулярного аппарата [1, 2].

Наиболее часто к развитию периферического вестибулярного головокружения приводят ДППГ, болезнь (синдром) Меньера и вестибулярный нейронит.

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение

ДППГ — самая распространенная причина головокружения. В большинстве случаев диагноз не вызывает сомнения и подтверждается пробой Дикса—Холлпайка. Систематические обзоры и метаанализы демонстрируют, что выполнение реабилитационных маневров рассматривается как один из наиболее эффективных методов лечения отолитиаза [6, 7]. Вестибулосупрессивная терапия не рекомендуется пациентам с ДППГ, за исключением случаев выраженного головокружения с тошнотой и рвотой перед выполнением реабилитационного маневра [8]. Вместе с тем в рандомизированном исследовании показан более быстрый регресс головокружения у пациентов, которым наряду с реабилитационным маневром назначали бетагистин в дозе 24 мг 2 раза в сутки в течение 1 нед, по сравнению с пациентами, которым проводили один реабилитационный маневр [9]. С учетом результатов многочисленных исследований мы предлагаем индивидуальный подход к каждому пациенту с оценкой имеющихся у него сопутствующих заболеваний. У полиморбидного пациента, принимающего два и более препарата, целесообразно проведение реабилитационного маневра, без назначения дополнительных лекарственных средств. У более молодых пациентов в случае выраженного головокружения с тошнотой и рвотой возможно использование вестибулосупрессивной терапии перед проведением маневра и назначение бетагистина (вестикап¹) в дозе 24 мг 2 раза в сутки в течение 1 нед.

По данным другого исследования, до 37% пациентов после проведенного реабилитационного маневра могут испытывать неустойчивость и головокружение на протяжении 2–3 нед, чаще это встречается у пожилых людей и пациентов, у которых ДППГ развилось за неделю до лечения [10]. В этих случаях рекомендуется активно использовать программы вестибулярной реабилитации и возможно назначение бетагистина (вестикап) в дозе 48 мг/сут.

Эффективность программы вестибулярной реабилитации, которую пациент выполняет дома, подтверждена во многих исследованиях [11–13]. Наиболее часто рекомендуются упражнения Брандта—Дароффа, модифицированный маневр Семонта, модифицированный маневр Эпли. Оптимально самостоятельное выполнение упражнений пациентом, после того как врач продемонстрировал дан-

¹ООО «Озон» (Россия).

ное упражнение, выдал распечатанную инструкцию и предупредил, что каждое упражнение специфично для стороны поврежденного вестибулярного аппарата. Выполнение контралатерального маневра неэффективно и может ухудшить состояние [14].

Большинство пациентов хорошо переносят маневры. Однако примерно в 6% случаев отолиты мигрируют в горизонтальные полукружные каналы, вызывая другие варианты позиционного головокружения [12, 15], требующие выполнения маневра Лемперта, известного также как маневр «поворот барбекю».

Болезнь (синдром) Меньера

Болезнь (синдром) Меньера относят ко второй по частоте причине периферического вестибулярного головокружения, вызванного гидропсом лабиринта. Диагноз устанавливается при наличии триады симптомов: снижение слуха, шум в ухе и рецидивирующее вестибулярное головокружение. Подтвердить диагноз позволяют результаты электрокохлеографии и аудиометрии. При ведении пациентов с болезнью (синдромом) Меньера нехирургическое лечение направлено на купирование симптомов и вестибулярную реабилитацию. Основная цель лечения — уменьшение частоты и тяжести приступов головокружения, шума в ушах, улучшение слуха, координации и баланса, предотвращение прогрессирования заболевания. В настоящее время отсутствуют данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных определению оптимального лечения пациентов с болезнью Меньера [16]. Нехирургическое лечение болезни Меньера включает коррекцию образа жизни, медикаментозную терапию и вестибулярную реабилитацию и позволяет снизить частоту и тяжесть приступов головокружения, но практически не влияет на прогрессирующее снижение слуха.

Коррекция образа жизни направлена на исключение основных триггеров болезни Меньера (высокое потребление соли, кофеина, алкоголя, никотина, аллергены). Ограничение количества соли до 2–3 г в сутки обычно рекомендуется в рамках начальной терапии [17], хотя данных, подтверждающих эффективность такой диеты, нет [18]. Ежедневное потребление соли должно быть равномерно распределено между приемами пищи. Кофеин и никотин являются вазоконстрикторами, которые могут уменьшать микроциркуляцию во внутреннем ухе. Алкоголь вызывает накопление жидкости и электролитный дисбаланс. Пациентам рекомендуют принимать не более одной чашки кофе, чая, колы в день и исключить алкоголь.

При остром приступе головокружения назначают вестибулосупрессивную терапию, продолжительность которой не должна превышать 2–3 сут. Помимо симптоматической терапии, для лечения болезни Меньера используют диуретики и бетагистин (вестикап), которые уменьшают степень эндолимфатического гидропса. Бетагистин улучшает микроциркуляцию в улитке и ингибирует активность вестибулярных ядер. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании показано, что диуретики и бетагистина дигидрохлорид — единственные препараты с доказанной эффективностью для уменьшения частоты приступов головокружения [19]. В настоящий момент нет данных рандомизированных или проспективных исследований, посвященных эффективности оральных глюкокортикоидов (ГК) у па-

циентов с болезнью Меньера, однако многие авторы рекомендуют системную терапию ГК, исходя из возможной иммунологической этиологии развития гидропса [18].

Вестибулярный нейронит

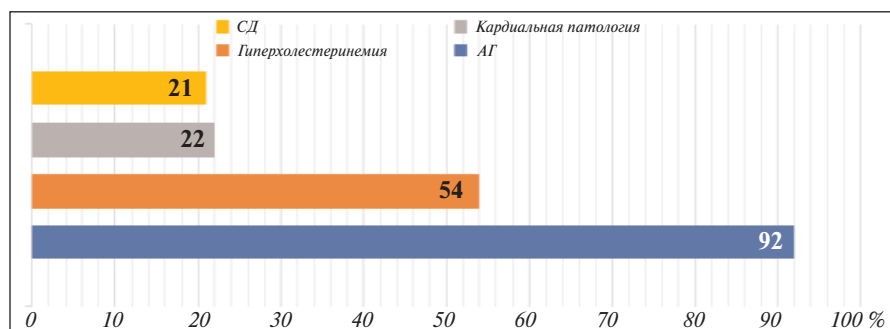
Вестибулярный нейронит — третья по распространенности причина периферического вестибулярного головокружения. По данным ряда исследований, использование ГК во время острого приступа головокружения при вестибулярном нейроните улучшает восстановление. В контролируемом исследовании, включавшем 141 пациента с вестибулярным нейронитом, установлено, что лечение метилпреднизолоном значительно улучшило вестибулярную дисфункцию по сравнению с плацебо. Терапия противовирусными препаратами (валацикловир 1000 мг 3 раза в день) в течение 7 дней не дала эффекта. Применение комбинации метилпреднизолона и валацикловира не имело преимуществ перед терапией метилпреднизолоном [20]. В РКИ, проведенном М. Strupp и соавт. [21], в котором участвовали 30 пациентов с вестибулярным нейронитом, получены другие результаты. Лечение преднизолоном (1 мг/кг/сут) привело к улучшению некоторых показателей в течение 3 и 6 мес, но все объективные и субъективные результаты были схожими через 12 мес. Это говорит о том, что терапия ГК может ускорить выздоровление, но не изменяет долгосрочный прогноз. Метаанализ четырех РКИ (n=149), в том числе двух ранее обсуждавшихся, свидетельствует об эффективности терапии ГК в течение 1 мес и отсутствии ее влияния на долгосрочные результаты [22].

Оптимизация лекарственной терапии при вестибулярном головокружении

В последние годы на первый план выходит проблема мультиморбидности — множественная хроническая патология значительно повышает сложность ведения пациента. По данным статистики, более половины пожилых людей имеют три и более хронических заболевания. Большинство пациентов старшего возраста используют пять и более необходимых лекарственных препаратов [23]. Особенно часто у пациентов с периферической вестибулопатией выявляются артериальная гипертензия (АГ; 92%), гиперхолестеринемия (54%), кардиальная патология (22%), сахарный диабет (СД; 21%) [1, 2] (см. рисунок).

Ошибочный «шаблонный» диагноз у пациентов с вестибулярным головокружением приводит к назначению нескольких лекарственных препаратов, которые не оказывают терапевтического эффекта при этом заболевании. Присоединение к терапии новых лекарственных средств у мультиморбидного пациента может вызвать обострение других хронических заболеваний и привести к ухудшению состояния. Поэтому у пациентов с периферической вестибулопатией, которым ранее был поставлен неверный диагноз, пересмотр назначенной ранее медикаментозной терапии позволяет отменить несколько несущественных препаратов и рассмотреть возможность нефармакологической терапии, например выполнения реабилитационных маневров при ДППГ.

С позиции доказательной медицины основной препарат, применяющийся при всех видах вестибулярного головокружения, в том числе при недифференцированном головокружении, — бетагистина дигидрохлорид.



Наиболее частые сопутствующие заболевания у пациентов с периферической вестибулопатией

Исследование VIRTUOSO продемонстрировало эффективность бетастигина в дозе 48 мг/сут для лечения вестибулярного головокружения в амбулаторной практике [24]. Примерно в 4% случаев при обследовании пациента не удается установить причину головокружения. Применение бетастигина в течение 60 дней ассоциировалось со значительным снижением тяжести головокружения, уменьшением тошноты и рвоты у пациентов с ДППГ, болезнью Меньера, вестибулярным нейронитом, в том числе с неустановленной причиной головокружения. Улучшение состояния продолжалось после 30 дней приема препарата и сохранялось на протяжении 2 мес наблюдения, что позволило сделать вывод о продолжительном эффекте такой терапии даже после ее прекращения.

Имеется положительный клинический опыт применения препарата вестикап при вестибулярном головокружении [23]. Были исследованы влияние вестикапа и бетасерка на тяжесть головокружения, качество жизни, а также их безопасность и переносимость у 62 пациентов (17 мужчин и 45 женщин), средний возраст которых составил $47 \pm 13,1$ года. У пациентов, получавших вестикап, диагностированы следующие заболевания: ДППГ — у 27 (87%), синдром Меньера — у 2 (7%), вестибулярный нейронит — у 1 (3%), двусторонняя вестибулопатия — у 1 (3%). Оценку эффективности вестикапа проводили на 30-й и 60-й день лечения. При назначении вестикапа получен достоверный терапевтический эффект при ДППГ, вестибулярном нейроните, синдроме Меньера, двусторонней вестибулопатии, вторичном гидропсе лабиринта. **Лечение пациентов с ДППГ включало проведение лечебных маневров с целью выведения отолиотов из полукружных каналов лабиринта и прием вестикапа для улучшения вестибулярной компенсации и предупреждения рецидивов отолитиза.**

Вестибулярная реабилитация

Многочисленные исследования показали, что клиническое выздоровление после повреждения вестибулярного анализатора происходит еще до улучшения функции периферического вестибулярного аппарата и является следствием компенсации со стороны ЦНС [25].

Вестибулярная реабилитация способствует восстановлению у пациентов периферической вестибулярной гипofункции. Не совсем ясно, полезна ли вестибулярная реабилитация для центральных вестибулярных расстройств, хотя, по некоторым данным, она может принести пользу [26].

Большинство пациентов с острым вестибулярным головокружением предпочитают лежать в постели и совершать как можно меньше движений головой, чтобы не вызывать головокружения. По данным многочисленных исследований, чем раньше начата вестибулярная реабилитация, тем быстрее происходит восстановление [27].

Эффективность сложных упражнений, направленных на тренировку вестибулярного анализатора и баланса, объясняется следующими положениями:

- любое движение способствует адаптации. Поступление сигналов в головной мозг от поврежденного анализатора позволяет анализировать ошибки, особенно когда эти сигналы поступают под контролем зрения и проприоцепции;

- упражнения активизируют процессы компенсации. Даже при отсутствии восстановления вестибулярного анализатора компенсация происходит за счет других систем: зрительная система позволяет стабилизировать взор, проприоцепция — улучшить баланс.

Если у пациента не проводится вестибулярная реабилитация, то не происходит компенсации всех систем, участвующих в поддержании равновесия и баланса, что приводит к ухудшению качества жизни, развитию тревожно-депрессивных расстройств и появлению постуральной фобической неустойчивости. У пожилых пациентов развивается страх падения, который сам по себе ограничивает мобильность и выполнение программ вестибулярной реабилитации.

Хотя принципы вестибулярной реабилитации используются в клинической практике более 50 лет, только в последние годы стали появляться результаты рандомизированных исследований, которые демонстрируют ее наибольшую эффективность при односторонних периферических вестибулярных нарушениях. В двух исследованиях показано, что вестибулярные упражнения, начатые сразу после острой вестибулярной дисфункции в результате вестибулярного нейронита и после хирургического вмешательства, значительно улучшают баланс через 1 мес. Отсутствуют доказательства преимущества какой-либо программы вестибулярной реабилитации [28]. Выбор упражнений зависит от интенсивности головокружения, возраста пациента, сопутствующей патологии и физического состояния. При остром периферическом головокружении упражнения должны включать фокусировку на каком-либо неподвижном объекте, медленные движения головой вправо — влево, вверх — вниз с постепенным увеличением скорости. Упражнения выполняются два — три раза в день в течение нескольких минут. При хроническом вестибулярном головокружении рекомендуются более интенсивные программы, которые включают движения головы и глаз, упражнения на баланс.

По данным R.H. Mathog и Peppard S.B. [29], при хроническом вестибулярном головокружении улучшение баланса произошло только в группе пациентов, которые выполняли программы вестибулярной реабилитации, в отли-

чие от группы пациентов, использовавших только вестибулярную лекарственную терапию. В двух РКИ у пациентов с хроническими периферическими вестибулярными расстройствами оценивали стандартную домашнюю вестибулярную программу [30]. Через 3 и 6 мес наблюдения при выполнении вестибулярной программы отмечено значительное улучшение всех основных показателей (головокружение, качество жизни, связанное с головокружением, и устойчивость) по сравнению с контрольными группами.

Намного хуже поддается лечению двусторонняя вестибулярная дисфункция, при которой уменьшаются возможности адаптации и восстановление происходит медленно. У таких пациентов программа вестибулярной реабилитации должна обязательно включать упражнения на баланс и вестибуло-окулярные упражнения. Поскольку при этой патологии высок риск падения, важно объяснить пациентам, что следует избегать темноты и неровных поверхностей. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании было установлено, что у пациентов с двусторонним вестибулярным повреждением вестибулярные упражнения улучшают баланс и скорость ходьбы, несмотря на продолжающееся ухудшение вестибулярной функции [31].

В случаях центрального головокружения, когда имеются длительно сохраняющиеся симптомы в виде головокружения и неустойчивости, рекомендуются упражнения на равновесие одновременно с движениями глаз и головы. Упражнения выполняются 2–3 раза в неделю. Исследования показывают, что программа вестибулярной реабилитации у лиц с центральными вестибулярными расстройствами занимает больше времени, чем у пациентов с периферической

вестибулярной дисфункцией [32]. Использование бетагистина (вестикап) в сочетании с физической терапией может улучшить результат лечения.

Таким образом, в большинстве исследований показано, что вестибулярная реабилитация уменьшает головокружение и улучшает баланс. Чтобы стимулировать адаптацию и компенсацию, упражнения необходимо начинать сразу после возникновения симптомов. При этом программа вестибулярной реабилитации должна подбираться индивидуально.

При лечении пациента с головокружением важно оценивать его психологическое состояние, так как приступы вестибулярного головокружения сопровождаются чувством страха смерти, тревогой и развитием депрессии. Так, в исследовании D.E. Krebs и соавт. [33] психические расстройства были диагностированы у 40% пациентов с вестибулярным головокружением и способствовали инвалидизации. Распространенность психических нарушений (тревожность, соматоформные, аффективные расстройства, депрессия) при некоторых состояниях была выше: например, при вестибулярной мигрени они выявлены у 50% пациентов, а при вестибулярном нейроните — у 37%. К сожалению, в настоящее время отсутствуют исследования, посвященные лечению психических расстройств у пациентов с головокружением и их влиянию на восстановление вестибулярной дисфункции. Мы рекомендуем у всех пациентов с головокружением оценивать психическое состояние и проводить коррекцию имеющихся расстройств совместно с психиатрами и специалистами по когнитивно-поведенческой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов ВА, Абдулина ОВ, Замерград МВ. Дифференциальный диагноз, прогноз и лечение острого вестибулярного головокружения. *Неврологический журнал* 2007;(6):21–5. [Parfenov VA, Abdulina OV, Zamergrad MV. Differential diagnosis, prognosis and treatment of acute vestibular dizziness. *Neurologicheskii zhurnal* 2007;(6):21–5. (In Russ.)].
2. Парфенов ВА, Абдулина ОВ, Замерград МВ. Периферическая вестибулопатия под маской инсульта. *Неврологический журнал* 2005;(6):28–32. [Parfenov VA, Abdulina OV, Zamergrad MV. Peripheral vestibulopathy under the mask of stroke. *Neurologicheskii zhurnal* 2005;(6):28–32. (In Russ.)].
3. Самородская ИВ, Андреев ЕМ, Заратьянц ОВ и др. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):15–24. [Samorodskaya IV, Andreev EM, Zaratyants OV, et al. Cerebrovascular disease mortality rates in the population over 50 years of age in Russia and the USA over a 15-year period. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):15–24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24
4. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012 Jul 7;380(9836):37–43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2. Epub 2012 May 10.
5. Leatham AM. Safety and efficacy of antiemetics used to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Clin Pharm*. 1986 Aug;5(8):660–8.
6. Strupp M, Arbusow V, Brandt T. Exercise and drug therapy alter recovery from labyrinth lesion in humans. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Oct;942:79–94.
7. Woodworth BA, Gillespie MB, Lambert PR. The canalith repositioning procedure for benign positional vertigo: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2004 Jul;114(7):1143–6.
8. Hilton MP, Pinder DK. The Epley (canalith repositioning) manoeuvre for benign paroxysmal positional vertigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 8;(12):CD003162. doi: 10.1002/14651858.CD003162.pub3.
9. Fife TD, Iverson DJ, Lempert T, et al; Quality Standards Subcommittee, American Academy of Neurology. Practice parameter: therapies for benign paroxysmal positional vertigo (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008 May 27;70(22):2067–74. doi: 10.1212/01.wnl.0000313378.77444.ac.
10. Guneri EA, Kustutan O. The effects of betahistine in addition to Epley maneuver in posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Jan;146(1):104–8. doi: 10.1177/0194599811419093. Epub 2011 Aug 18.
11. Teggi R, Giordano L, Bondi S, et al. Residual dizziness after successful repositioning maneuvers for idiopathic benign paroxysmal positional vertigo in the elderly. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011 Apr;268(4):507–11. doi: 10.1007/s00405-010-1422-9. Epub 2010 Nov 11.
12. Radtke A, Neuhauser H, von Brevern M, Lempert T. A modified Epley's procedure for self-treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology*. 1999 Oct 12;53(6):1358–60.
13. Tanimoto H, Doi K, Katata K, Nibu KI. Self-treatment for benign paroxysmal positional vertigo of the posterior semicircular canal. *Neurology*. 2005 Oct 25;65(8):1299–300.
14. Furman JM, Hain TC. «Do try this at home»: self-treatment of BPPV. *Neurology*. 2004 Jul 13;63(1):8–9.
15. Cohen HS, Sangi-Hagheykar H. Canalith repositioning variations for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Sep;143(3):405–12. doi: 10.1016/j.otohns.2010.05.022.

16. Herdman SJ, Tusa RJ. Complications of the canalith repositioning procedure. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996 Mar;122(3):281-6.
17. Thorp MA, Shehab ZP, Bance ML, Rutka JA. Does evidence-based medicine exist in the treatment of Meniere's disease? A critical review of the last decade of publications. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2000 Dec;25(6):456-60.
18. Santos PM, Hall RA, Snyder JM, et al. Diuretic and diet effect on Meniere's disease evaluated by the 1985 Committee on Hearing and Equilibrium guidelines. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993 Oct;109(4):680-9.
19. Coelho DH, Lalwani AK. Medical management of Meniere's disease. *Laryngoscope.* 2008 Jun;118(6):1099-108. doi: 10.1097/MLG.0b013e31816927f0.
20. Claes J, Van de Heyning PH. A review of medical treatment for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2000;544:34-9.
21. Strupp M, Zingler VC, Arbusow V, et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med.* 2004 Jul 22;351(4):354-61.
22. Shupak A, Issa A, Golz A, et al. Prednisone treatment for vestibular neuritis. *Otol Neurotol.* 2008 Apr;29(3):368-74. doi: 10.1097/MAO.0b013e3181692804.
23. Антоненко ЛМ, Бестужева НВ, Парфенов ВА. Применение препаратов бетагистина при головокружении. Медицинский совет. 2014;(18):34-40. [Antonenko LM, Bestuzheva NV, Parfenov VA. The use of betahistine in vertigo. *Meditsinskii sovet.* 2014;(18):34-40. (In Russ.)].
24. Parfenov VA, Golyk VA, Matsnev EI, et al. Effectiveness of betahistine (48 mg/day) in patients with vestibular vertigo during routine practice: The VIRTUOSO study. *PLoS One.* 2017 Mar 30;12(3):e0174114. doi: 10.1371/journal.pone.0174114. eCollection 2017.
25. Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Vestibular migraine: clinical aspects and pathophysiology. *Lancet Neurol.* 2013 Jul;12(7):706-15. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70107-8.
26. Maldonado Fernandez M, Birdi JS, Irving GJ, et al. Pharmacological agents for the prevention of vestibular migraine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 21;(6):CD010600. doi: 10.1002/14651858.CD010600.pub2.
27. Helmchen C, Klinkenstein JC, Krüger A, et al. Structural brain changes following peripheral vestibulo-cochlear lesion may indicate multisensory compensation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Mar;82(3):309-16. doi: 10.1136/jnnp.2010.204925. Epub 2010 Aug 27.
28. Brown KE, Whitney SL, Marchetti GF, et al. Physical therapy for central vestibular dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006 Jan;87(1):76-81.
29. Mathog RH, Peppard SB. Exercise and recovery from vestibular injury. *Am J Otolaryngol.* 1982 Nov-Dec;3(6):397-407.
30. McDonnell MN, Hillier SL. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 13;1:CD005397. doi: 10.1002/14651858.CD005397.pub4.
31. Horak FB, Jones-Rycewicz C, Black FO, Shumway-Cook A. Effects of vestibular rehabilitation on dizziness and imbalance. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992 Feb;106(2):175-80.
32. Yardley L, Beech S, Zander L, et al. A randomized controlled trial of exercise therapy for dizziness and vertigo in primary care. *Br J Gen Pract.* 1998 Apr;48(429):1136-40.
33. Krebs DE, Gill-Body KM, Riley PO, Parker SW. Double-blind, placebo-controlled trial of rehabilitation for bilateral vestibular hypofunction: preliminary report. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993 Oct;109(4):735-41.

Поступила 15.02.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование поддержано ООО «ОЗОН». 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.

Платов М.П.¹, Косивцова О.В.²

¹ГБУЗ «Городская поликлиника № 46 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;
²кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
¹105064, Москва, ул. Казакова, 17А, стр. 1; ²119021, Москва, ул. Россоломо, 11

Головная боль у пожилых пациентов с хронической ишемией головного мозга: диагностика и лечение на амбулаторно-поликлиническом этапе

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) — один из наиболее распространенных диагнозов у пациентов среднего и пожилого возраста в практике невролога амбулаторного звена. К сожалению, часто у таких пациентов диагноз ХИГМ устанавливается только на основании жалоб на головную боль, головокружение, неустойчивость при ходьбе, снижение настроения. При этом не диагностируются другие заболевания, которые вызывают данные симптомы, пациенты не получают лечения, что значительно ухудшает качество жизни и приводит к тревожно-депрессивным состояниям.

Нередко под диагнозом ХИГМ скрываются самые разные заболевания — головная боль, периферическое вестибулярное головокружение, депрессия, болезнь Альцгеймера и синдром паркинсонизма. Ведущий неврологический синдром при ХИГМ — когнитивные расстройства, которые могут быть как умеренными, так и достигать уровня деменции. Примерно 40% пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием предъявляют жалобы на головную боль, которая обычно вызвана сочетанной первичной головной болью.

Тактика ведения пациента с ХИГМ, страдающего головной болью, направлена на лечение первичной головной боли, коррекцию сосудистых факторов риска и терапию когнитивных расстройств. Обсуждается применение холина альфосцерата у пациентов с диагнозом ХИГМ.

Ключевые слова: первичная головная боль; головная боль напряжения; хроническая ишемия головного мозга; цереброваскулярные заболевания; холина альфосцерат.

Контакты: Ольга Владимировна Косивцова; o.kosivtsova@gmail.com

Для ссылки: Платов МП, Косивцова ОВ. Головная боль у пожилых пациентов с хронической ишемией головного мозга: диагностика и лечение на амбулаторно-поликлиническом этапе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):102–106.

Headache in elderly patients with chronic cerebral ischemia: outpatient diagnosis and treatment

Platov M.P.¹, Kosivtsova O.V.²

¹City Polyclinic Forty-Six, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ²Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹17A, Kazakov St., Build. 1, Moscow 105064; ²11, Rossolimo St., Moscow 119021

Chronic cerebral ischemia (CCI) is one of the most common diagnoses in middle-aged and elderly patients in the practice of an outpatient neurologist. Unfortunately, the diagnosis of CCI in these patients is often established only on the basis of complaints of headache, dizziness, instability during walking, and lower mood. At the same time, other diseases that cause these symptoms are not diagnosed, patients do not receive treatment, which considerably worsens quality of life and leads to anxiety and depression.

A variety of diseases, such as headache, peripheral vestibular vertigo, depression, Alzheimer's disease, and Parkinson's syndrome, are frequently hidden under the diagnosis of CCI. The leading neurological syndrome in CCI is cognitive impairment that can be both moderate and reach the level of dementia. Approximately 40% of patients with chronic cerebrovascular disease complain of headache that is usually caused by mixed primary headache. The management tactics for a CCI patient suffering from headache is aimed at treating primary headache, modifying vascular risk factors, and managing cognitive impairment. The paper discusses the use of choline alphoscerate in patients diagnosed with CCI.

Keywords: primary headache; tension headache; chronic cerebral ischemia; cerebrovascular disease; choline alphoscerate.

Contact: Olga Vladimirovna Kosivtsova; o.kosivtsova@gmail.com

For reference: Platov MP, Kosivtsova OV. Headache in elderly patients with chronic cerebral ischemia: outpatient diagnosis and treatment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(1):102–106.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-102-106>

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ)

ХИГМ — наиболее часто устанавливаемый диагноз у пациентов среднего и пожилого возраста в практике невролога амбулаторно-поликлинического звена. По данным городской поликлиники № 46 Москвы, в течение года невролога посетили 6486 пациентов, у которых диагностировано хроническое цереброваскулярное заболевание, ХИГМ. Из них в возрасте до 60 лет были 1900 пациентов, от 60 до 70 лет — 1985, старше 70 лет — 2601.

К сожалению, часто у пациентов среднего и пожилого возраста диагноз ХИГМ устанавливается только на основании жалоб на головную боль, головокружение, неустойчивость при ходьбе, снижение настроения. При этом не диагностируются другие заболевания, которые вызывают данные симптомы, пациенты не получают лечения, что значительно ухудшает качество жизни и приводит к тревожно-депрессивным состояниям. В исследовании, проведенном в поликлинике Санкт-Петербурга, из 50 пациентов, наблюдавшихся ранее с диагнозом ХИГМ и получавших соответствующую терапию, после тщательного обследования у 12 диагностирована первичная головная боль, у 4 — доброкачественное пароксизмальное головокружение, у 17 — тревожно-депрессивные расстройства, у 5 — болезнь Альцгеймера, у 3 — другие неврологические заболевания и только у 9 диагноз ХИГМ оставлен в качестве заключительного [1]. С гипердиагностикой ХИГМ в случаях периферической вестибулопатии, головной боли, неустойчивости при ходьбе, а также с гиподиагностикой болезни Альцгеймера связана высокая частота цереброваскулярных заболеваний в Российской Федерации по сравнению с таковой в западных странах [2].

Артериальная гипертензия и сахарный диабет — ведущие факторы риска развития ХИГМ, приводящие к микроангиопатии, гиалинозу и атероматозу мелких артерий. Мелкие пенетрирующие артерии кровоснабжают белое вещество головного мозга вокруг боковых желудочков. При хроническом нарушении кровоснабжения в данной области развиваются лейкоареоз (диффузное изменение белого вещества головного мозга) и мелкие лакунарные инфаркты. Соответственно, клиническая картина зависит от локализации и объема повреждения. Когнитивные расстройства (легкие, умеренные и тяжелые — деменция) — основные клинические симптомы ХИГМ. Эмоциональные расстройства, нарушение контроля за мочеиспусканием, псевдобульбарный, амиостатический синдромы расцениваются как возможные симптомы.

Для выявления когнитивных расстройств у пациентов используются различные нейропсихологические шкалы, наиболее распространенные скрининговые шкалы — краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), тест рисования часов, тест запоминания 5 слов. Наиболее удобна в амбулаторной практике КШОПС, которая содержит 30 вопросов, за каждый правильный ответ присваивается один балл. Данная шкала позволяет оценить ориентировку пациента в месте и времени, краткосрочную память, отсроченное воспроизведение, счет, чтение, письмо, гнозис и конструктивный праксис. Она имеет четкую градацию по баллам на умеренные когнитивные расстройства и деменцию (легкую, среднюю, тяжелую). К сожалению, несмотря на быстрое и простое тестирование, в рутинной практике невролога, врача общей практики и терапевта данная шкала используется редко, и умеренные когнитивные расстройства своевременно не выявляются [3, 4].

Головная боль у пациентов с ХИГМ

Головная боль у пациентов среднего и пожилого возраста с наличием сосудистых факторов риска часто расценивается как один из симптомов ХИГМ и пациентам устанавливают «шаблонный» диагноз цереброваскулярного заболевания. Головная боль не относится к ведущим симптомам хронического цереброваскулярного заболевания, так как паренхима вещества головного мозга не обладает болевыми рецепторами и диффузное изменение белого вещества головного мозга в перивентрикулярной области, развивающееся вследствие хронической ишемии, не приводит к возникновению болевого синдрома [5].

Иллюстрацией ошибочной диагностики ХИГМ у пациентов с хронической ежедневной головной болью служит исследование, в которое вошли 90 пациентов 23–78 лет. Хронической мигренью страдали 30 (33,3%) пациентов, хронической головной болью напряжения (ГБН) — 37 (41,1%), хронической ГБН и эпизодической мигренью — 23 (25,6%). Предварительно диагноз ХИГМ вместо первичных форм головной боли был установлен у 55,5% пациентов, а среди лиц старше 45 лет — у 91% [6].

Распространено ошибочное мнение, что головная боль у пожилых связана с наличием гипертонической болезни. Головная боль может сопровождать острое повышение артериального давления (АД) до высоких значений, но в большинстве случаев безкризового течения гипертонической болезни она не наблюдается [5]. Кроме того, данные крупного проспективного исследования, проведенного в Норвегии и включавшего 22 685 пациентов, показали, что высокое систолическое и диастолическое АД ассоциировано с уменьшением риска немигренозной головной боли [7]. Головная боль в сочетании с высоким АД требует исключения феохромоцитомы.

Несмотря на разнообразие форм головной боли, которые могут присутствовать у пожилого пациента, вторичная головная боль выявляется лишь в незначительной части наблюдений (<10%) [8, 9]. В большинстве случаев отмечается первичная головная боль в виде ГБН, хронической ежедневной головной боли, цервикогенной головной боли, абзусной головной боли, а также головная боль вследствие синусита, артроза височно-нижнечелюстного сустава. При данных видах головной боли отсутствуют симптомы «опасности», при внешнем осмотре выявляется болезненность при пальпации перикраниальных мышц. При нейровизуализации существенных изменений не обнаруживают. В настоящее время в литературе широко обсуждается вопрос о необходимости проведения нейровизуализации у пациентов с первичной головной болью. Так, в исследовании M. Maizels и R. Burchette [10], в котором участвовали 373 пациента с хронической первичной головной болью, при компьютерной томографии (КТ) головного мозга выявлены изменения только в 4 (1%) наблюдениях: остеомы (в 2), низкодифференцированная глиома (в 1) и аневризма (в 1). Хирургическому лечению подвергся только 1 пациент с аневризмой головного мозга. Авторы исследования считают, что пациенты с первичной головной болью не нуждаются в проведении нейровизуализации, если нет признаков опасного заболевания.

При первичном обращении пожилого пациента с головной болью, особенно развившейся впервые, всегда необходима настороженность в отношении вторичной природы головной боли. Таким образом, основная цель врача пер-

вичного амбулаторного звена состоит в том, чтобы выявить малочисленную группу пациентов, у которых головная боль может быть симптомом угрожающего жизни заболевания или серьезного заболевания, не несущего угрозу для жизни. Поэтому большое значение имеют тщательно собранный анамнез и анализ жалоб пациента для выявления симптомов «опасности». К симптомам «опасности» относят: головную боль, впервые развившуюся после 40 лет; острую «громоподобную» боль; повышение температуры тела; потерю массы тела; наличие онкологического заболевания; травму; утреннюю головную боль; головную боль при кашле; головную боль, изменившую локализацию, характер и частоту. Также следует оценить возраст, в котором появилась головная боль, наличие или отсутствие ауры, частоту, интенсивность, продолжительность, локализацию и время начала головной боли (например, для выявления «будильниковой» головной боли), сопутствующие симптомы, наследственный анамнез, провоцирующие факторы, влияние физической нагрузки, продуктов питания и алкоголя, прием лекарственных препаратов, наличие недавней травмы в анамнезе.

Если у пациента возникла острая интенсивная головная боль, особенно впервые в жизни («громоподобная» головная боль), необходимо в первую очередь исключить субарахноидальное кровоизлияние (САК) и другие потенциально опасные состояния — расслоение внечерепных и внутричерепных артерий, церебральный венозный тромбоз, кровоизлияние в аденому гипофиза, субдуральную гематому, острую гипертоническую энцефалопатию, спонтанную внутричерепную гипотензию, бактериальный и вирусный менингит, синдром обратимой церебральной вазоконстрикции. Следует выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ) или КТ головного мозга, в ряде случаев — МР-артериографию, МР-венографию.

Диагностика внутримозгового кровоизлияния в большинстве случаев не вызывает трудностей, так как, помимо головной боли, менингеальных симптомов, остро развивается неврологическая симптоматика, зависящая от локализации внутримозговой гематомы. При САК у пациента в неврологическом статусе выявляются менингеальные симптомы через несколько часов после возникновения кровоизлияния. В большинстве случаев менингеальный синдром является единственным в клинической картине, поэтому у пожилого пациента с впервые остро развившейся головной болью, наличием менингеального синдрома необходимо экстренно выполнить КТ головного мозга. Примерно в 85% случаев причиной САК служит разрыв мешотчатой аневризмы, которая возникает преимущественно в местах отхождения от крупных церебральных артерий более мелких ветвей. Причиной развития большинства аневризм является атеросклероз [11]. В таких случаях проводят нейрохирургическое вмешательство — клипирование аневризмы.

Реже встречается церебральный венозный тромбоз, который в большинстве случаев развивается в верхнем сагитальном синусе и у меньшего числа больных — в кавернозном, поперечном и сигмовидном синусах. Первый симптом при данной патологии — головная боль, которая может сопровождаться тошнотой, рвотой и эпилептическим припадком. Позже могут присоединяться неврологические симптомы (парезы, нарушение сознания). Прекращение венозного оттока вызывает отек головного мозга и разрыв растянутых мозговых вен. Ведущую роль в диагностике играет КТ- или

МР-венография. Применяются антитромботическая терапия и антибиотикотерапия при септическом тромбозе на фоне инфекционного процесса.

Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции проявляется острой «громоподобной» головной болью, сопровождающейся рядом неврологических симптомов (нарушение зрения, парезы, расстройства речи, координации). При исследовании цереброспинальной жидкости и нейровизуализации обычно не обнаруживают изменений. Терапия блокаторами кальциевых каналов и глюкокортикоидами неэффективна [12].

Расслоение внечерепных и внутричерепных артерий может наблюдаться в любом возрасте, в качестве первого симптома часто отмечаются головная боль и/или боль в шее. В некоторых случаях головная боль может быть единственным проявлением расслоения артерии, но в части случаев развивается транзиторная ишемическая атака или ишемический инсульт. В диагностике ведущую роль играет МР- или КТ-ангиография. Подход к тактике лечения должен быть индивидуальным (антитромботическая терапия, эндоваскулярные операции) [13].

Следующим этапом после исключения угрожающих жизни состояний является выявление серьезных заболеваний, сопровождающихся головной болью. Опухоль головного мозга — редкая причина головной боли, но ее следует исключать при появлении нового характера головной боли у пациентов старше 50 лет, особенно при наличии постепенно нарастающей неврологической симптоматики. Головная боль при объемных образованиях, как правило, неспецифична и широко варьируется в зависимости от расположения, размера и скорости роста опухоли. При этом головная боль обычно двусторонняя, но может быть односторонней, чаще напоминает головную боль напряжения, но в ряде случаев схожа с мигренью и другими типами головной боли. Ведущим в диагностике является нейровизуализация с введением контрастного вещества. Нейровизуализация необходима и при появлении нового типа головной боли у пациентов с онкологическим анамнезом для выявления метастатического поражения; у пациентов с болезнью Лайма для исключения менингоэнцефалита; у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Утренняя головная боль, как правило, неспецифична и может возникать как в рамках первичной головной боли, так и вследствие других заболеваний, которые сопровождаются гиповентиляцией (апноэ во сне, хроническая обструктивная болезнь легких и ожирение).

Односторонняя головная боль продолжительностью менее 1 ч, возникающая после 50 лет, не соответствующая критериям мигрени, сопровождающаяся нарушением зрения, появлением ореола вокруг света, свидетельствует о наличии закрытоугольной глаукомы. Появление битемпоральной гемианопсии указывает на опухоль гипофиза. Нечеткость зрения, утренняя головная боль, которые уменьшаются в вертикальном положении, а также диплопия и нарушение координации — признаки повышенного внутричерепного давления.

Гигантоклеточный артериит (хронический васкулит крупных и средних сосудов) наиболее часто встречается после 50 лет. У 2/3 пациентов возникает новый тип головной боли, локализованной в большинстве случаев в височных и реже в лобной и затылочной областях. Интенсивность головной боли колеблется от умеренной до выраженной. Из

сопутствующих симптомов наблюдаются повышение температуры тела, усталость, похудение, преходящая потеря зрения на один глаз, боль в мышцах и суставах, увеличение СОЭ до 85–100 мм/ч.

Большинство идиопатических случаев невралгии тройничного нерва возникают после 50 лет и проявляются внезапными односторонними интенсивными колющими или стреляющими эпизодами боли в зоне иннервации одной или нескольких ветвей тройничного нерва. Постгерпетическая невралгия тройничного нерва также наиболее часто встречается у лиц старшего возраста и сопровождается сыпью.

Редкой формой первичной головной боли, возникающей после 50 лет, является гипническая, или «будильниковая», головная боль, характеризующаяся эпизодами тупой боли, часто двусторонней, которая пробуждает пациента и не наблюдается в период бодрствования. Кашлевая головная боль наиболее часто встречается после 40 лет и провоцируется кашлем.

В большинстве случаев у пожилых пациентов имеется первичная головная боль в виде ГБН, хронической ежедневной головной боли, цервикогенной головной боли. Вторичная головная боль является менее чем у 10% пациентов [9]. Тем не менее всегда необходима настороженность в отношении вторичной головной боли у пожилого пациента, так как некоторые ее формы сопровождают угрожающие жизни заболевания и требуют экстренной госпитализации в специализированные отделения.

Лечение пациентов с ХИГМ и головной болью

Лечение пациентов с ХИГМ должно быть направлено на коррекцию сосудистых факторов риска: регулярный прием гипотензивных препаратов, коррекция уровня глюкозы в крови, антитромбоцитарная и антиагрегантная терапия по показаниям, прием статинов при дислипидемии, умеренные физические нагрузки, отказ от курения, снижение массы тела, соблюдение принципов средиземноморской диеты. Приоритетными являются своевременное выявление умеренных когнитивных расстройств и раннее назначение лекарственной терапии.

Важную роль в развитии когнитивных расстройств отводят ядру Мейнерта и снижению его холинергического влияния на кору головного мозга. Поэтому при выявлении умеренных когнитивных расстройств оправдано назначение препаратов — доноров холина (Церебро®) или ингибиторов холинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин).

Холина альфосцерат (Церебро®) содержит 40,5% защищенного холина, обладающего электрической нейтральностью, что способствует проникновению холина через гематоэнцефалический барьер и попаданию в головной мозг. Механизм действия препарата основан на том, что под влиянием ферментов происходит его расщепление на холин и глицерофосфат. Образовавшийся холин служит основой и стимулирует синтез ацетилхолина, улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах. Глицерофосфат стимулирует образование фосфатидилхолина, который восстанавливает фосфолипидный состав и улучшает пластичность мембран нейронов.

Эффективность холина альфосцерата в улучшении когнитивных функций после инсульта отмечена 20 лет назад в многоцентровом исследовании, проведенном в Ита-

лии [14]. После острой стадии инсульта холина альфосцерат был назначен 2044 больным сначала внутримышечно в дозе 1000 мг в течение 28 дней, затем внутрь по 400 мг 3 раза в сутки в течение еще 5 мес. Длительное наблюдение показало улучшение когнитивных функций и других параметров неврологического статуса у большинства пациентов.

Эффективность холина альфосцерата отмечена в многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании у больных с легкой или умеренной степенью деменции альцгеймеровского типа [15]. В течение 180 дней 261 пациент принимал холина альфосцерат по 400 мг 3 раза в день (n=132) или плацебо (n=129). Через 90 и 180 дней лечения в группе холина альфосцерата отмечено улучшение когнитивных функций по различным шкалам (ADAS-Cog, ADAS-Behav, ADAS-Total, GCI), а в группе плацебо — ухудшение состояния или отсутствие изменений.

Применение холина альфосцерата изучено у 1570 больных с деменцией (при этом у 854 — с использованием плацебо-контроля), при этом установлены эффективность и безопасность холина альфосцерата у таких пациентов [15].

Холина альфосцерат (Церебро®) при ХИГМ обычно назначают в дозе 1200 мг/сут. Возможен как курсовой (в течение 1–2 мес 2–4 раза в год), так и постоянный прием препарата.

Лечение головной боли зависит от основного заболевания. В случае САК, тромбоза венозных синусов, энцефалита, расслоения артерии требуется экстренная госпитализация для проведения диагностики основного заболевания и лечения. При головной боли, вызванной закрытоугольной глаукомой, синуситом, височным артериитом, необходимо привлечение к ведению пациента узких специалистов (окулиста, оториноларинголога, ревматолога). Лечение пациентов с ГБН, цервикогенной головной болью, невралгией тройничного нерва проводится под наблюдением невролога.

Для купирования ГБН используются препараты ацетилсалициловой кислоты, нестероидные противовоспалительные препараты однократно. При хронизации головной боли эффективны антидепрессанты, миорелаксанты, а также когнитивно-поведенческая терапия. В случаях невралгии тройничного нерва, помимо исключения провоцирующих факторов, показаны противоэпилептические препараты.

Планирование лечения головной боли проводится врачом совместно с пациентом, прежде чем назначить лекарственную терапию, необходимо объяснить пациенту причины его головной боли. Хорошие результаты наблюдаются при изменении образа жизни — умеренные физические нагрузки, уменьшение употребления чая и кофе, регулярный полноценный сон, умение справляться со стрессовыми ситуациями. Головная боль часто связана с тревогой и снижением общего фона настроения, хороший эффект дает назначение антидепрессантов. С учетом пожилого возраста пациента можно рекомендовать препарат пароксетин (Адепресс®), который безопасен при длительном приеме. Адепресс® назначают в эффективной терапевтической дозе 20 мг 1 раз в день утром, длительность приема — не менее 2 мес.

Таким образом, головная боль у пожилого пациента с факторами риска инсульта не должна расцениваться как симптом ХИГМ. При ХИГМ на фоне артериальной гипер-

тензии и сахарного диабета происходят изменения по типу гиалиноза и атероматоза мелких сосудов, которые кровоснабжают белое вещество головного мозга вокруг боковых желудочков (область кровоснабжения мелких пенетрирующих артерий). При хроническом нарушении кровоснабжения данных областей развиваются лейкоареоз (область диффузного изменения белого вещества головного мозга) и мелкие лакунарные инфаркты. Клиническая картина ХИГМ за-

висит от локализации и объема повреждения. Когнитивные нарушения, эмоциональные расстройства, псевдобульбарный синдром, амиостатический синдром составляют основу клинической картины ХИГМ. У пожилых больных часто наблюдается сочетание головной боли и ХИГМ. Ведение пациента с ХИГМ, страдающего головной болью, направлено на профилактику инсульта (коррекция сосудистых факторов риска) и лечение первичной головной боли.

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. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):37-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-37-42
2. Самородская ИВ, Андреев ЕМ, Заратьянц ОВ и др. Показатели смертности населения старше 50 лет от cerebrovasкулярных болезней за 15-летний период в России и США. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(2):15-24. [Samorodskaya IV, Andreev EM, Zarat'yants OV, et al. Cerebrovascular disease mortality rates in the population over 50 years of age in Russia and the USA over a 15-year period. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):15-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24
3. Яхно НН, Левин ОС, Дамулин ИВ. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения. Неврологический журнал. 2001;6(2):10-6. [Yakhno NN, Levin OS, Damulin IV. Comparison of clinical and MRI data in dyscirculatory encephalopathy. Message 1: motor disorders. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2001;6(2):10-6. (In Russ.)].
4. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Москва: Медпресс-информ; 2011. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii* [Dementias]. Moscow: Medpress-inform; 2011].
5. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. [Parfenov VA. *Distsirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistye kognitivnye rasstroistva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017].
6. 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 management of patients with chronic daily headache. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):4-9. (In Russ.)].
7. Hagen K, Stovner LJ, Vatten L, et al. Blood pressure and risk of headache: a prospective study of 22 685 adults in Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Apr;72(4):463-6.
8. Осипова ВВ, Табеева ГР. Первичные головные боли. Практическое руководство. Москва: МИА; 2014. [Osipova VV, Tabeeva GR. *Pervichnye golovnye boli. Prakticheskoe rukovodstvo* [Primary headache. Practical guide]. Moscow: MIA; 2014.]
9. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Etiology and distribution of headaches in two Brazilian primary care units. *Headache*. 2000 Mar;40(3):241-7.
10. Maizels M, Burchette R. Rapid and sensitive paradigm for screening patients with headache in primary care settings. *Headache*. 2003 May;43(5):441-50.
11. Shea AM, Reed SD, Curtis LH, et al. Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery*. 2007 Dec;61(6):1131-7; discussion 1137-8.
12. Linn J, Fesl G, Ottomeyer C, et al. Intra-arterial application of nimodipine in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a diagnostic tool in select cases? *Cephalalgia*. 2011 Jul;31(10):1074-81. doi: 10.1177/0333102410394673. Epub 2011 Jan 10.
13. Hoving JW, Marquering HA, Majoie CBLM. Endovascular treatment in patients with carotid artery dissection and intracranial occlusion: a systematic review. Endovascular treatment in patients with carotid artery dissection and intracranial occlusion: a systematic review. *Neuroradiology* 2017;59:641.
14. Barbagallo SG, Barbagallo M, Giordano M, et al. Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. *Ann N Y Acad Sci*. 1994 Jun 30;717:253-69.
15. Scapicchio PL. Revisiting choline alphoscerate profile: a new, perspective, role in dementia? *Int J Neurosci*. 2013 Jul;123(7):444-9. doi: 10.3109/00207454.2013.765870. Epub 2013 Feb 19.

Поступила 1.02.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование поддержано компанией «Верофарм». 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.