

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. Миладзе (Москва)
д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)
д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)
д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)
д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)
д.м.н., проф. А.В. Фонакин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Ежи Майковский, президент Противозипелитической лиги Польши, руководитель Отдела эпилептологии, эпилепсии Диагностического и терапевтического центра (Варшава, Польша)
Д-р Евжен Ружичка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Карлова Университета, Прага, Чешская Республика
Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия
Д-р Эмилио Перукка, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

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

EDITORIAL BOARD

Prof. A.A. Belkin, MD (Ekaterinburg)
Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)
Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)
A.M. Burno, PhD (Moscow)
D.S. Danilov, MD (Moscow)
Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)
Prof. S.I. Gavrilova, MD (Moscow)
Prof. A.S. Kadykov, MD (Moscow)
Prof. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoriya)
Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)
V.E. Medvedev, PhD (Moscow)
A.G. Merkin, PhD (Moscow)
Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)
Prof. V.V. Mikadze, MD (Moscow)
Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)
I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)
A.P. Rachin, MD (Smolensk)
Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)
Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)
B.A. Volel, MD (Moscow)
L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)
Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)
V.V. Zakharov, MD (Moscow)

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Jerzy Majkowski, MD, PhD, President, Polish League Against Epilepsy; Head, Department of Epileptology, Epilepsy Diagnostic and Therapeutic Center, Warsaw, Poland
Evzen Ruzicka, MD, Professor and Chairman at the Department of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic
Valery Feigin, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute of Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand
Emilio Perucca, MD, PhD, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

2018, том 10, №

2

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(2):1–113.

Подписано в печать 15.06.2018

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>

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В.,
Давыдов О.С., Головачева В.А., Исайкин А.И., Ачкасов Е.Е., Евзиков Г.Ю.,
Каратеев А.Е., Хабилов Ф.А., Широков В.А.

Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ)	4
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Лебедева Е.Р., Гурарий Н.М., Олесен Ес

Диагностические критерии транзиторной ишемической атаки	12
---	----

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

Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией	20
--	----

Миронова Ю.С., Жукова И.А., Жукова Н.Г., Иванова С.А.,
Алифиров В.М., Бойко А.С., Османова Д.З., Ижболдина О.П., Латыпова А.В.

Болезнь Паркинсона и полиморфизмы генов глутаматергической системы <i>GRIN2A</i> , <i>SLC1A2</i> и <i>GRIK4</i>	27
---	----

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

Лечение неспецифической люмбагии, обусловленной дисфункцией крестцово-подвздошного сочленения, методами интервенционной медицины	33
---	----

Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Громов А.Н.

Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа	38
---	----

Тювина Н.А., Воронина Е.О., Балабанова В.В., Гончарова Е.М.

Взаимосвязь и взаимовлияние менструально-генеративной функции и депрессивных расстройств у женщин	45
---	----

Бурлакова Н.С., Микадзе Ю.В., Федорова Ю.Н., Бембеева Р.Ц., Ильина Е.С., Заваденко Н.Н.

Клинико-психологические особенности психического развития детей с опсоклонус-миоклонус-синдромом	52
--	----

Танащян М.М., Бердникович Е.С., Лагода О.В.

Нарушения глотания в постинсультном периоде: новые подходы к лечению	57
--	----

Коваленко Е.А., Боголепова А.Н.

Предшествующие инсульту когнитивные нарушения и их влияние на приверженность терапии	63
--	----

Абраменко Ю.В.

Влияние мексидола на изменения липидно-фосфолипидного профиля при острых нарушениях мозгового кровообращения у пациентов пожилого возраста	68
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Шмидт Т.Е., Пронин И.Н., Казанцев К.Ю., Воскресенская О.Н.,
Дамулин И.В., Александров А.А., Яхно Н.Н.

CLIPPERS-синдром	76
------------------------	----

Григорьева В.Н., Семенова Т.Н., Егорова Е.А.

Синдром Шарля Бонне: клинический случай и обзор литературы	83
--	----

Головачева В.А., Головачева А.А.

Диагностика и лечение постинсультных когнитивных нарушений	88
--	----

ОБЗОРЫ

Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Абросимов А.Г.

Влияние некоторых широко применяемых лекарственных средств на когнитивные функции	95
---	----

Медведева А.В., Косивцова О.В., Махинов К.А.

Современная тактика ведения пациентов с деменцией	102
---	-----

Масякин А.В., Костюк Г.П.

Возможные пути повышения эффективности психиатрической помощи	109
---	-----

CLINICAL GUIDELINES

*Parfenov V.A., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V.,
Davydov O.S., Golovacheva V.A., Isaikin A.I., Achkasov E.E., Evzikov G.Yu.,
Karateev A.E., Khabirov F.A., Shirokov V.A.*

Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP)	4
---	----------

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Lebedeva E.R., Gurary N.M., Olesen J.

Diagnostic criteria for transient ischemic attack	12
--	-----------

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

Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of white matter lesion in middle-aged patients with uncomplicated essential hypertension	20
--	-----------

*Mironova Yu.S., Zhukova I.A., Zhukova N.G., Ivanova S.A.,
Alifirova V.M., Boiko A.S., Osmanova D.Z., Izholdina O.P., Latypova A.V.*

Parkinson's disease and polymorphisms of the glutamatergic system genes <i>GRIN2A</i>, <i>SLC1A2</i>, and <i>GRIK4</i>	27
---	-----------

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

Interventional medicine techniques in the treatment of nonspecific low back pain caused by sacroiliac joint dysfunction	33
--	-----------

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Gromov A.N.

Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis	38
--	-----------

Tyuvina N.A., Voronina E.O., Balabanova V.V., Goncharova E.M.

The relationship and interaction of menstrual and generative function and depressive disorders in women	45
--	-----------

Burlakova N.S., Mikadze Yu.V., Fedorova Yu.N., Bembeeva R.Ts., Ilyina E.S., Zavadenko N.N.

The clinical and psychological features of mental development in children with opsoclonus-myoclonus syndrome	52
---	-----------

Tanashyan M.M., Berdnikovich E.S., Lagoda O.V.

Post-stroke dysphagia: novel treatment approaches	57
--	-----------

Kovalenko E.A., Bogolepova A.N.

Pre-stroke cognitive impairment and its impact on medication adherence	63
---	-----------

Abramenko Yu.V.

Effect of mexidol on lipid-phospholipid profile changes in elderly patients with stroke	68
--	-----------

CLINICAL OBSERVATIONS

*Schmidt T.E., Pronin I.N., Kazantsev K.Yu., Voskresenskaya O.N.,
Damulin I.V., Aleksandrov A.A., Yakhno N.N.*

CLIPPERS syndrome	76
--------------------------	-----------

Grigoryeva V.N., Semenova T.N., Egorova E.A.

Charles Bonnet syndrome: a clinical case and a review of literature	83
--	-----------

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.

Poststroke cognitive impairment: diagnosis and treatment	88
---	-----------

REVIEWS

Ostroumova O.D., Shikh E.V., Rebrova E.V., Abrosimov A.G.

Effects of some commonly used drugs on cognitive functions	95
---	-----------

Medvedeva A.V., Kosivtsova O.V., Makhinov K.A.

Current management tactics for patients with dementia	102
--	------------

Masyakin A.V., Kostyuk G.P.

Possible ways to improve the efficiency of mental health care	109
--	------------

Парфенов В.А.¹, Яхно Н.Н.¹, Кукушкин М.Л.², Чурюканов М.В.^{1,3}, Давыдов О.С.⁴, Головачева В.А.¹,
Исайкин А.И.¹, Ачкасов Е.Е.¹, Евзиков Г.Ю.¹, Каратеев А.Е.⁵, Хабиров Ф.А.⁶, Широков В.А.⁷

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАН, Москва, Россия; ³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия; ⁴ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ⁶Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия; ⁷ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹119021, Москва, ул. Рассолимо, 11; ²125315, Москва, ул. Балтийская, 8; ³119991, Москва, Абрикосовский пер., 2; ⁴115419, Москва, ул. Донская, 43; ⁵115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁶420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; ⁷620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ)

У пациента с острой поясничной болью (ПБ) проводят оценку жалоб и данных анамнеза, краткое соматическое и неврологическое обследование, определяют наличие симптомов опасности. Диагноз острой неспецифической (скелетно-мышечной) ПБ основывается на исключении специфической причины боли (потенциально опасного заболевания), дискогенной радикулопатии и поясничного стеноза. В случаях типичной скелетно-мышечной боли, отсутствия симптомов опасности не рекомендуются проведение рентгенографии, рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии в первые 4 нед заболевания. Целесообразность их выполнения рассматривается при сохранении ПБ сверх этого времени.

Пациент с острой неспецифической (скелетно-мышечной) ПБ должен быть проинформирован о благоприятном исходе заболевания, необходимости сохранять физическую и социальную активность, избегать постельного режима, при возможности продолжать профессиональную деятельность. Для облегчения боли можно использовать нестероидные противовоспалительные препараты в минимально эффективных дозах и коротким курсом, а также миорелаксанты (средний уровень доказательности). Частично пациентов целесообразно назначить мануальную терапию и массаж спины (низкий уровень доказательности).

Для предупреждения рецидивов ПБ рекомендуются образовательная программа (профилактика чрезмерных нагрузок, длительного пребывания в статических и неудобных позах, правильные способы подъема тяжестей и др.) и вне периода обострения — лечебная гимнастика.

Ключевые слова: острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль; рекомендации по диагностике, лечению и профилактике.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xxoxo.veronicka@gmail.com

Для ссылки: Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):4–11.

Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP)

Parfenov V.A.¹, Yakhno N.N.¹, Kukushkin M.L.², Churyukanov M.V.^{1,3}, Davydov O.S.⁴, Golovacheva V.A.¹, Isaikin A.I.¹, Achkasov E.E.¹, Evzikov G.Yu.¹, Karateev A.E.⁵, Khabirov F.A.⁶, Shirokov V.A.⁷

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

²Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

³Acad. B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia; ⁴Z.P. Solovyov Research and Practical Center of Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ⁵V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

⁶Kazan State Medical Academy, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ⁷Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia

¹11, Rossolimo St., Moscow 119021; ²8, Baltiyskaya St., Moscow 125315; ³2, Abrikosovsky Lane, Moscow 119991; ⁴43, Donskaya St., Moscow 115419; ⁵34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115552; ⁶36, Butlerov St., Kazan 420012; ⁷3, Repin St., Yekaterinburg 620028

The examination of a patient with acute low back pain (LBP) includes the clarification of complaints and history data, brief physical and neurological examinations, and an assessment of danger symptoms. The diagnosis of acute nonspecific (musculoskeletal) LBP is based on the exclusion of a specific cause of pain (a potentially dangerous disease), discogenic radiculopathy, and lumbar spinal stenosis. If there is typical musculoskeletal pain and no danger symptoms, radiography, X-ray computed tomography, and magnetic resonance imaging are not recommended in the first 4 weeks of disease. Whether it is expedient to perform these techniques is considered when LBP persists over this time period.

A patient with acute nonspecific (musculoskeletal) LBP should be informed about the favorable outcome of the disease and the need to maintain physical and social activities, to avoid bed rest, and, if possible, to continue professional activities. The lowest effective dose of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for short-term duration, as well as muscle relaxants (the medium level of evidence) can be used to relieve pain.

It is recommended that one should use an educational program (to prevent over-exercising and prolonged standing or sitting in static and awkward positions; to lift weights properly; etc.) to prevent recurrent LBP, as well as therapeutic exercises during a non-exacerbation period.

Keywords: acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain; guidelines for diagnosis, treatment, and prevention.

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

For reference: Parfenov VA, Yakhno N.N., Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):4–11.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11

1. Актуальность

Поясничная (пояснично-крестцовая) боль (ПБ) — одна из наиболее частых причин обращения к врачу [1–4]. Примерно 6–9% населения в течение года консультируются по поводу ПБ [5]. Выяснено, что 70–80% людей испытывали хотя бы один эпизод ПБ в течение жизни [6, 7], из них у 75% возникали рецидивы ПБ [8]. В мире 632 млн человек страдают ПБ [9]. По данным опроса, проведенного в поликлиниках Москвы, из 1300 пациентов 24,9% обратились в связи с ПБ, при этом в течение последнего года ПБ беспокоила более половины (52,9%) опрошенных [10]. Согласно данным исследования «МЕРИДИАН», проходившего в 61 городе России, практически каждый второй пациент обращается в поликлинику в связи с наличием боли, при этом в половине случаев присутствует жалоба на боль в спине, данная категория пациентов максимально часто встречается на приемах у неврологов и терапевтов [11].

ПБ занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [12, 13].

В настоящее время разработано несколько национальных и международных рекомендаций по ведению пациентов с ПБ, основанных на результатах большого числа рандомизированных исследований (к апрелю 2009 г. таких исследований было 958) [14]. В 2010 г. опубликован сравнительный анализ нескольких национальных и международных рекомендаций, вышедших с 2000 по 2008 г. [15–27], который показал идентичность основных позиций методов обследования и лечения пациентов [14]. Недавно опубликованы рекомендации экспертов из Канады [28], Великобритании [29], Дании [30] и США [31]. Канадские эксперты в 2017 г. проанализировали четыре методологически качественных руководства [21, 32–34] и также пришли к выводу, что рекомендации по диагностике и лечению острой боли в спине совпадают по основным положениям [28].

2. Определение и факторы риска

ПБ — боль, которая локализуется между двенадцатой парой ребер и ягодичными складками [31]. К острой боли в спине относят все случаи, при которых длительность боли не превышает 4 нед. ПБ продолжительностью от 4 до 12 нед считается *подострой*.

ПБ расценивается как *неспецифическая* (скелетно-мышечная), если не обнаруживается компрессия спинномозгового корешка (радикулопатия), корешков конского хвоста, а также нет специфических причин боли: перелома позвонков, опухолей, инфекционного поражения, спондилоартрита или других заболеваний, которые могут приводить к развитию ПБ [35]. В МКБ-10 неспецифическая боль в спине соответствует рубрикам М.54.5 — Боль внизу спины (люмбалгия) [36].

Скелетно-мышечная боль представляет собой основную (в 90–95%) причину острой ПБ [37]. В качестве наиболее частых анатомических источников скелетно-мышечной боли в спине выделяют: межпозвоночный диск, фасеточные суставы, крестцово-подвздошные суставы, мышцы спины и связки [37, 38]. Поражение крестцово-подвздошного или фасеточных (дугоотростчатых) суставов возможно вследствие патологических изменений, аналогичных тем, которые происходят в других периферических суставах при остеоартрите. При неспецифической (скелетно-мышечной) боли во многих случаях не удается установить подлинный источник боли; более того, не доказано, что точное его определение улучшит течение и исход заболевания [25]. Поясничный остеохондроз представляет собой естественный процесс дегенерации (старения) структур позвоночника, наблюдается в разной степени у всех людей, существенно нарастая с возрастом, и не расценивается как причина скелетно-мышечной ПБ.

К **факторам риска** развития скелетно-мышечной боли в спине относят тяжелый физический труд, частые наклоны туловища, подъем тяжестей, а также сидячий образ жизни, вибрационные воздействия [39]. В группе риска находятся

Таблица 1. Симптомы опасности («красные флажки») при острой ПБ

Показатель	Симптомы опасности
Возраст	Моложе 18 лет и старше 50 лет
Анамнез	Наличие недавней травмы спины; наличие злокачественного новообразования (даже в случае радикального устранения опухоли); необъяснимая потеря массы тела; длительное использование ГК; наркомания, ВИЧ-инфекция, иммунодепрессивное состояние; периодически возникающее плохое самочувствие
Характер и локализация боли	Постоянно прогрессирующая боль, которая не облегчается в покое («немеханическая» боль); необычная локализация боли (в грудной клетке, промежности, прямой кишке, животе, влагалище); связь боли с дефекацией, мочеиспусканием, половым сношением
Симптомы, выявляемые при обследовании	Признаки интоксикации, лихорадка; структурная деформация позвоночника; неврологические нарушения, указывающие на поражение корешков конского хвоста или спинного мозга

Примечание. ГК — глюкокортикоиды.

лица, чей труд или физические занятия связаны с подъемом тяжестей или неадекватными для позвоночника «скручивающими» нагрузками (грузчики, гимнасты, теннисисты, горнолыжники, слесари и др.), при этом большое значение имеет фактор постоянной и часто незначительной травмы суставно-связочного аппарата и мышц при неловких движениях, подъеме тяжестей. В группу риска также входят люди, которые вынуждены длительно находиться в статическом напряжении, длительном сидячем положении (профессиональные водители, офисные работники).

3. Обследование

Обследование пациента с острой ПБ направлено на исключение серьезных потенциально опасных (*специфических*) заболеваний, которые встречаются сравнительно редко — примерно в 1–10% случаев среди причин первичного обращения за медицинской помощью [25, 40, 41]. Среди них преобладают перелом позвоночника, злокачественные новообразования, повреждающие позвоночник (первичные и метастатические опухоли позвоночника, миеломная болезнь), деструкция позвонков и поражение спинномозговых корешков вследствие инфекционных процессов (остеомиелит, эпидурит). Реже встречаются дисметаболические нарушения костной ткани (гиперпаратиреоз, болезнь Педжета), опухоль корешков конского хвоста, сирингомиелия или другие неврологические заболевания, патология органов таза (простатит, эндометриоз), забрюшинного пространства (аневризма аорты, нефролитиаз, пиелонефрит) и брюшной полости (панкреатит, холецистит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки) и др.

Исключение или предположение о специфической причине ПБ основывается на анализе жалоб, истории заболевания, кратком соматическом и неврологическом обследовании, которое направлено на выявление симптомов опасности, или «красных флажков» (табл. 1).

Если локализация боли и (или) другие симптомы указывают на возможность заболевания органов малого таза, пациента должен проконсультировать специалист (уролог, проктолог, гинеколог). Соматическое обследование направлено на обнаружение злокачественных новообразований, инфекционных процессов и заболеваний, которые могут проявляться болью. Оно включает выявление лихорадки, похудания, изменения кожных покровов, аускультацию легких, пальпацию брюшной полости и лимфатических узлов. При осмотре кожи можно увидеть признаки опоясывающе-

го герпеса, вызывающего боль в спине. Ортопедическое обследование позволяет оценить физиологические изгибы позвоночника, длину ног и положение таза (возможность асимметрии), выявить сколиоз, определить объем подвижности в различных отделах позвоночника и суставах таза, напряжение мышц спины и их болезненность при пальпации.

При неврологическом обследовании ведущее значение имеют обнаружение парезов, нарушений чувствительности, исследование коленных, ахилловых и подошвенных рефлексов. При наличии признаков радикулопатии (парезы, нарушения чувствительности, снижение или утрата рефлексов) и (или) поражения корешков конского хвоста (тазовые расстройства) показана экстренная консультация невролога.

На основании определенных признаков можно предположить конкретное заболевание и провести дополнительные исследования (табл. 2).

Пациентам молодого и среднего возраста (18–50 лет), у которых нет признаков опасного заболевания («красных флажков») и имеется типичная клиническая картина неспецифической (скелетно-мышечной) ПБ, не требуются дополнительные методы обследования [25, 42, 43]. Таким больным не следует экстренно проводить рентгенографию, рентгеновскую КТ или МРТ поясничного отдела позвоночника. Если диагностируется неспецифическая (скелетно-мышечная) боль, нет признаков опасного заболевания, то не показаны инструментальные обследования в течение 4 нед с момента развития боли [37, 44] (табл. 3).

Проведение рентгенографии, КТ или МРТ у пациентов со скелетно-мышечной ПБ не улучшает прогноз заболевания, не влияет на развитие осложнений и хронизацию процесса, при этом неоправданно увеличиваются стоимость обследования, беспокойство пациента и частота хирургических вмешательств [45]. Важно объяснить пациенту отсутствие необходимости в выполнении этих исследований [46].

Если у пациента не наблюдается облегчения боли в спине при адекватном лечении в течение 4 нед, выполняют повторное обследование для исключения специфической причины заболевания, оценки факторов хронизации боли.

4. Клиническая картина, течение, диагноз и прогноз

Для неспецифической (скелетно-мышечной) ПБ характерно появление после физической нагрузки, неловкого движения или длительного пребывания в неудобном по-

Таблица 2. *Некоторые симптомы опасности, их возможные причины и врачебная тактика у пациентов с острой ПБ*

Симптомы опасности	Возможные причины боли	Врачебная тактика
Злокачественное новообразование в анамнезе; необъяснимая потеря массы тела; возраст старше 50 лет; появление или усиление боли в покое, в ночное время	Злокачественное новообразование	Рентгенография, КТ или МРТ позвоночника, в части случаев — скintiграфия позвоночника, консультация онколога
Лихорадка, недавно перенесенное инфекционное заболевание, парентеральное употребление наркотиков	Инфекционное поражение позвонков или дисков	КТ или МРТ позвоночника
Тазовые расстройства, парезы конечностей, анестезия промежности	Синдром поражения корешков конского хвоста	КТ или МРТ позвоночника, консультация невролога, нейрохирурга
Наличие признаков остеопороза, прием ГК, возраст старше 50 лет, недавняя травма спины	Компрессионный перелом позвоночника	Рентгенография, КТ или МРТ позвоночника, денситометрия
Утренняя скованность, молодой возраст, пробуждение во второй половине ночи из-за боли, улучшение после физических упражнений и приема НПВП	Спондилоартрит	Консультация ревматолога
Наличие пульсирующего образования в брюшной полости	Аневризма брюшного отдела аорты	УЗИ, консультация хирурга
Выраженная или нарастающая слабость в ногах	Грыжа диска и (или) поясничный стеноз	КТ или МРТ позвоночника, консультация невролога, нейрохирурга

Примечание. КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 3. *Краткие рекомендации по обследованию пациентов с острой неспецифической ПБ*

Обследования	Рекомендации
Объем обследования	Сбор жалоб и анамнеза, краткое соматическое и неврологическое обследование
Задача первого обследования	Исключение специфического (серьезного) заболевания, установление неспецифической (скелетно-мышечной) боли или дискогенной радикулопатии либо поясничного стеноза
Инструментальные методы обследования (рентгенография, КТ, МРТ и др.)	Не используются в типичных случаях неспецифической боли, рекомендуются для исключения специфической причины боли при наличии симптомов опасности («красных флажков»)

ложении. Обычно боль носит ноющий характер различной интенсивности, усиливается при движении в поясничном отделе позвоночника, определенных позах, ходьбе, ослабевает в покое. Как правило, боль не распространяется на живот, промежность, половые органы. При неврологическом обследовании отсутствуют признаки радикулопатии и других неврологических заболеваний (парезы, расстройства чувствительности, утрата рефлексов, тазовые нарушения и др.).

Диагноз острой скелетно-мышечной ПБ основывается на жалобах пациента, данных анамнеза, соматического и неврологического обследований, исключающих специфическое заболевание, дискогенную радикулопатию и поясничный стеноз. Не требуется проведение лабораторных или инструментальных обследований для подтверждения типичных случаев острой неспецифической ПБ.

В большинстве случаев острая неспецифическая (скелетно-мышечная) ПБ имеет благоприятный прогноз [47], ее интенсивность значительно уменьшается в течение 1–3 нед [48], полностью регрессирует в течение нескольких недель (в 90% случаев — до 6 нед) [25, 37]. При дискогенной боли ее регресс обычно вызван естественным уменьшением размеров грыжи диска и связанных с ней воспалительных изме-

нений. После первого эпизода острой ПБ у трети пациентов она повторяется в течение года [29].

У 40% пациентов с острой ПБ происходит хронизация болевого синдрома [49]. Хронизации боли в спине способствуют длительный постельный режим, чрезмерное ограничение физической активности, «болевого» тип личности, эмоциональные расстройства (депрессия, тревожное расстройство), аггравация симптомов или «рентное» отношение к болезни [1, 21].

Пациенты, у которых были выполнены рентгенография, КТ или МРТ и при этом получена информация о наличии изменений, например грыж межпозвоночных дисков, имеют худший прогноз восстановления, чем те пациенты, которым не проводили инструментальных обследований.

5. Лечение

Нелекарственные методы ведения пациентов играют ведущую роль при острой неспецифической (скелетно-мышечной) ПБ. Необходимость информирования пациента о причинах острой неспецифической ПБ и ее благоприятном прогнозе, сохранении активности и избегании постельного режима отмечается во всех рекомендациях экспертов [21, 28–34]. В случае дискогенной природы ПБ следует сооб-

Таблица 4. *Рекомендации по лечению острой скелетно-мышечной ПБ*

Рекомендации	
Информация для пациента	Доброкачественный характер заболевания, высокая вероятность быстрого выздоровления
Рекомендации пациенту	Избегание постельного режима, сохранение активного образа жизни, социальной и бытовой активности, при возможности продолжение работы
Лекарственная терапия для уменьшения боли	Назначение НПВП и миорелаксантов
Нелекарственная терапия	Мануальная терапия, если неэффективна лекарственная терапия в течение 2 нед

шить пациенту о возможности естественного регресса грыжи диска [50–55] (табл. 4).

Информирование пациента о причинах острой неспецифической ПБ, благоприятном прогнозе, ожидаемом регрессе боли и полном возвращении к прежней повседневной активности — первый значимый этап лечения острой неспецифической ПБ, который предупреждает катастрофизацию боли и способствует скорейшему выздоровлению [21, 28–34].

Сохранение активного образа жизни и при возможности продолжение работы — следующий ключевой этап эффективного лечения острой неспецифической ПБ. Длительное снижение профессиональной, социальной и бытовой активности ухудшает прогноз [56].

Постельный режим не показан при острой скелетно-мышечной ПБ, так как ухудшает основные показатели течения заболевания: длительность сохранения боли, время возвращения к прежней физической активности [21, 55]. Если пациент вследствие интенсивной боли вынужден лежать, продолжительность постельного режима не должна превышать 2 дней, более длительный постельный режим ухудшает течение заболевания [14]. Целесообразно разъяснить пациенту, что он может соблюдать недлительный постельный режим при интенсивной боли, но это — способ уменьшить боль, а не метод лечения.

Образовательная программа (школа) целесообразна (низкий уровень доказательности), если есть возможность ее проведения [14, 21]. Нет оснований рекомендовать пациентам с ПБ спать на жесткой поверхности: жестком матрасе, полу, шите и т. п.

Лечебная гимнастика не имеет убедительных доказательств эффективности в течение первых 4 нед скелетно-мышечной ПБ [21, 25, 30].

Вытяжение, иглорефлексотерапия, различные методы физиотерапевтического лечения, ношение специальных поясов и корсетов ортопедических стелек и обуви не имеют убедительных доказательств эффективности при острой неспецифической (скелетно-мышечной) ПБ [14, 28–30, 56].

Мануальная терапия — возможный метод лечения при острой неспецифической (скелетно-мышечной) ПБ с умеренной степенью эффективности [57, 58]. Применение этого метода рекомендуется в тех случаях, когда стандартное лечение (информирование пациента, сохранение активного образа жизни, назначение НПВП) не привело к улучшению

состояния или пациент не смог вернуться к активному образу жизни [28].

Массаж мышц спины не имеет убедительных доказательств эффективности в лечении острой неспецифической боли в спине [29, 31]. Отмечается, что сочетание массажа мышц спины со стандартной терапией превосходит применение стандартной терапии у пациентов с подострой болью в спине по кратковременному облегчению боли (низкий уровень доказательности) [59].

Хирургическое лечение (удаление грыжи диска) не имеет преимуществ перед консервативной терапией, даже в случаях острой дискогенной ПБ, и не рекомендуется при острой скелетно-мышечной ПБ.

НПВП рекомендуются при острой скелетно-мышечной ПБ (средний уровень доказательности) [25, 60]. Преимущество НПВП перед плацебо доказано в отношении уменьшения боли и незначительного ускорения выздоровления [61].

В настоящее время не установлено достоверного превосходства какого-либо одного НПВП над другими в отношении облегчения неспецифической (скелетно-мышечной) ПБ [61, 62]. Селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) более безопасны в отношении возможного поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [63]. К преимущественно селективным НПВП относятся мелоксикам, ацеклофенак и нимесулид, к высокоселективным — целекоксиб, эторикоксиб (коксибы). Эторикоксиб рекомендован при боли в спине, вызванной остеоартритом суставов позвоночника.

Назначение селективных ингибиторов ЦОГ2, коксибов, более обосновано при наличии высокого риска побочных эффектов со стороны ЖКТ. В отношении риска побочных эффектов со стороны ЖКТ нет преимуществ высокоселективных НПВП над умеренно селективными НПВП, среди которых хороший профиль безопасности имеют мелоксикам и ацеклофенак. Ингибиторы протонной помпы — препараты выбора при риске осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема НПВП.

В целом НПВП рекомендуются (при отсутствии противопоказаний) в минимальной эффективной дозе и на короткий срок с учетом возможных осложнений (со стороны ЖКТ, печени, почек, сердечно-сосудистой системы), возраста пациента; при необходимости назначаются гастропротективные препараты [29].

Миорелаксанты рекомендуются для ослабления боли при острой скелетно-мышечной ПБ (средний уровень дока-

зательности). Их эффективность отмечена в плацебоконтролируемых исследованиях [60, 64]. Нет доказательств преимущества одного миорелаксанта перед другими в отношении уменьшения скелетно-мышечной ПБ [31]. Комбинация миорелаксанта и НПВП может быть эффективнее монотерапии НПВП в облегчении боли [65–67]. Добавление миорелаксанта к НПВП рекомендуется при неэффективности монотерапии НПВП [28].

Парацетамол малоэффективен в качестве обезболивающего средства при острой скелетно-мышечной ПБ [68, 69], возможно его использование для усиления действия НПВП [29].

Другие обезболивающие средства могут быть назначены при острой скелетно-мышечной ПБ, если нет противопоказаний к их применению (низкий уровень доказательности).

Введение анестетиков, ГК в мышцы и связки, в область фасеточных суставов, крестцово-подвздошное сочленение или эпидуральное пространство не рекомендуется даже в тех случаях, когда предполагается конкретная причина острой ПБ [14, 31].

Таким образом, если врач диагностирует острую неспецифическую (скелетно-мышечную) ПБ, следует в простой форме рассказать пациенту о хорошем прогнозе, отсутствии необходимости в проведении рентгенографии, КТ

или МРТ позвоночника. Важно информировать пациента о доброкачественном характере заболевания, высокой вероятности быстрого выздоровления, необходимости сохранения активного образа жизни, социальной, профессиональной и бытовой деятельности. Для уменьшения боли можно использовать НПВП и миорелаксанты.

6. Профилактика

Для профилактики повторных обострений большое значение имеют: 1) избегание чрезмерных физических нагрузок (подъем тяжестей, ношение тяжелой сумки в одной руке и др.) и переохлаждения; 2) исключение длительных статических нагрузок (длительное сидение, пребывание в неудобном положении и др.); 3) регулярные занятия лечебной гимнастикой, плавание, пешие прогулки [70].

В целом эффективны образовательная программа (профилактика чрезмерных нагрузок, длительного пребывания в статических и неудобных позах, правильные способы подъема тяжестей и др.) и лечебная гимнастика [71]. Все другие методы, например ношение защитного пояса или прием хондропротекторов либо других лекарственных средств, не доказаны как эффективные для профилактики боли в спине [28–31].

Внедрение рекомендаций в клиническую практику способно существенно улучшить состояние многих пациентов и уменьшить экономический ущерб, связанный с нетрудоспособностью вследствие острой скелетно-мышечной ПБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва; 2010. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Back pain]. Moscow; 2010. 368 p.].
2. Яхно НН, редактор. Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение. Клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2014. 72 с. [Yakhno NN, editor. *Bolevoi sindrom: patofiziologiya, klinika, lechenie. Klinicheskie rekomendatsii* [Pain syndrome: pathophysiology, clinic, treatment. Clinical guidelines]. 2nd edition. Moscow: IMA-PRESS; 2014. 72 p.].
3. Яхно НН. Неврология боли. Российский журнал боли. 2014;(2):3-5. [Yakhno NN. Neurology of pain. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2014;(2):3-5. (In Russ.)].
4. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2016. 104 с. [Parfenov VA, Isaikin AI. *Bol' v nizhnei chasti spiny: mify i real'nost'* [Low back pain: myths and reality]. Moscow: IMA-PRESS; 2016. 104 p.].
5. Jordan KP, Kadam UT, Hayward R, et al. Annual consultation prevalence of regional musculoskeletal problems in primary care: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Jul 2;11:144. doi: 10.1186/1471-2474-11-144.
6. Cassidy JD, Carroll LJ, Cote P. The Saskatchewan health and back pain survey. The prevalence of low back pain and related disability in Saskatchewan adults. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998 Sep 1;23(17):1860-6; discussion 1867.
7. Walker BF. The prevalence of low back pain: A systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord*. 2000 Jun;13(3):205-17.
8. McIntosh G, Hall H. Low back pain (acute). *BMJ Clin Evid*. 2011 May 9;2011. pii: 1102.
9. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163-96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
10. Эрдес ШФ. Неспецифическая боль в нижней части спины. Клинические рекомендации для участковых терапевтов и врачей общей практики. Москва; 2008. 70 с. [Erdes ShF. *Nespetsificheskaya bol' v nizhnei chasti spiny. Klinicheskie rekomendatsii dlya uchastkovykh terapevtov i vrachei obshchei praktiki* [Non-specific low back pain. Clinical guidelines for primary care physicians and general practitioners]. Moscow; 2008. 70 p.].
11. Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Сыровегин АВ. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. Российский журнал боли. 2012;(3):10-4. [Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Syroegin AV. The results of open multicenter study «MERIDIAN» to assess the prevalence of pain syndromes in outpatient practice and therapeutic preferences of doctors. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2012;(3):10-4. (In Russ.)].
12. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
13. Давыдов ОС. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 год. Российский журнал боли, 2015; 3-4:5-12. [Davydov OS. Prevalence of pain syndromes and their impact on the quality of life in the world and in Russia according to the study of the global burden of disease for the period from 1990 to 2013. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2015; 3-4:5-12. (In Russ.)].
14. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010 Dec;19(12):2075-94. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y. Epub 2010 Jul 3.
15. Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante. Guidelines department, diagnosis and management of acute low back pain (3 months) with or without sciatica & diagnosis, management and follow-up of

- patients with chronic low back pain. Paris; 2000. www.anaes.fr or www.sante.fr
16. Australian Acute Musculoskeletal Pain Guidelines Group. Evidence-based management of acute musculoskeletal pain. Bowen Hills: Australian Academic Press; 2003.
17. The Dutch Institute for Healthcare Improvement (CBO). Clinical guideline for non-specific low back pain. 2003.
18. National Health Committee. National Advisory Committee on Health and Disability, Accident Rehabilitation and Compensation Insurance Corporation. New Zealand Acute Low back pain Guide. Wellington; 2004.
19. Spain, the Spanish Back Pain Research Network. Guia de practica clinica. Lumbalgia Inespecifica. Version espnola de la Guia de Practica Clinica del Programa Europeo COST B13. 2005.
20. Negrini S, Giovannoni S, Minozzi S, et al. Diagnostic therapeutic flow-charts for low back pain patients: the Italian clinical guidelines. *Eura Medicophys*. 2006 Jun;42(2):151-70.
21. Van Tulder MW, Becker A, Bekkering T, et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006 Mar;15 Suppl 2: S169-91.
22. Drug Committee of the German Medical Society. Recommendations for treatment of low back pain. Koln; 2007.
23. Friedrich M, Likar R. Evidence and consensus based Austrian guidelines for management of acute and chronic nonspecific backache. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119(5-6):189-97.
24. Rossignol M, Arsenault B, Dionne C, et al. Clinic on lowback pain in interdisciplinary practice (clip) guidelines. 2007. <http://www.santpub-mtl.qc.ca/clip>
25. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007 Oct 2;147(7):478-91.
26. Laerum E, Storheim K, Brox JI. New clinical guidelines for low back pain. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2007 Oct 18;127(20):2706.
27. Malmivaara A, Erkintalo M, Jousimaa J, et al. Aikuisten alaselkäsairaudet. (Low back pain among adults. An update within the Finnish Current Care guidelines). Working group by the Finnish Medical Society Duodecim and the Societas Medicinæ Physicalis et Rehabilitationis. *Fenniae*. Duodecim 2008;124:2237-9
28. Wong J, Cote P, Sutton DA, et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):201-216. doi: 10.1002/ejp.931. Epub 2016 Oct 6.
29. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. Clinical Guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. www.nice.org.uk/guidance/ng5
30. Stochkendahl M J, Kjaer P, Hartvigsen J, et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J*. 2018 Jan;27(1):60-75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2. Epub 2017 Apr 20.
31. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514-530. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
32. Chou R, Loeser JD, Owens DK, et al; American Pain Society Low Back Pain Guideline Panel. Interventional therapies, surgery, and interdisciplinary rehabilitation for low back pain: An evidencebased clinical practice guideline from the American Pain Society. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 May 1;34(10):1066-77. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181a1390d.
33. Cutforth G, Peter A, Taenzer P. The Alberta health technology assessment (HTA) ambassador program: The development of a contextually relevant, multidisciplinary clinical practice guideline for non-specific low back pain: A review. *Physiother Can*. 2011 Summer;63(3):278-86. doi: 10.3138/ptc.2009-39P. Epub 2011 Aug 10.
34. Livingston C, King V, Little A, et al. Evidence-Based Clinical Guidelines Project. Evaluation and Management of Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline Based on the Joint Practice Guideline of the American College of Physicians and the American Pain Society (Salem, Oregon: Office for Oregon Health Policy and Research). 2011.
35. Bardin LD, King P, Maher CG Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Med J Aust*. 2017 Apr 3;206(6):268-273.
36. World Health Organization. International statistical classification of disease and relation health problems. 10th ed. Geneva: World Health Organization; 1992.
37. Tavee JO, Levin KH. Low Back Pain. *Continuum (Minneapolis)*. 2017 Apr;23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology):467-486. doi: 10.1212/CON.0000000000000449.
38. Petersen T, Laslett M, Juhl C. Clinical classification in low back pain: best-evidence diagnostic rules based on systematic reviews. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 May 12;18(1):188. doi: 10.1186/s12891-017-1549-6.
39. Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6):769-81. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.002.
40. Henschke N, Kuijpers T, Rubinstein SM, et al. Injection therapy and denervation procedures for chronic low-back pain: a systematic review. *Eur Spine J*. 2010 Sep;19(9):1425-49. doi: 10.1007/s00586-010-1411-0. Epub 2010 Apr 29.
41. Roudsari B, Jarvik JG. Lumbar Spine MRI for Low Back Pain: Indications and Yield. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Sep;195(3):550-9. doi: 10.2214/AJR.10.4367.
42. Steffens D, Hancock MJ, Maher CG, et al. Does magnetic resonance imaging predict future low back pain? A systematic review. *Eur J Pain*. 2014 Jul;18(6):755-65. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00427.x. Epub 2013 Nov 26.
43. Andersen JC. Is Immediate Imaging Important in Managing Low Back Pain? *J Athl Train*. 2011 Jan-Feb;46(1):99-102. doi: 10.4085/1062-6050-46.1.99.
44. Hong JY, Son KS, Cho JH, Lee JH. An Updated Overview of Low Back Pain Management in Primary Care. *Asian Spine J*. 2017 Aug;11(4):653-660. doi: 10.4184/asj.2017.11.4.653. Epub 2017 Aug 7.
45. Jenkins HJ, Hancock MJ, Maher CG, et al. Understanding patient beliefs regarding the use of imaging in the management of low back pain. *Eur J Pain*. 2016 Apr;20(4):573-80. doi: 10.1002/ejp.764. Epub 2015 Aug 18.
46. Balague F, Mannion AF, Pellise F, et al. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2012 Feb 4;379(9814):482-91. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60610-7. Epub 2011 Oct 6.
47. Menezes Costa LC, Maher CG, Hancock MJ, et al. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *CMAJ*. 2012 Aug 7;184(11):E613-24. doi: 10.1503/cmaj.111271. Epub 2012 May 14.
48. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, et al. Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study. *BMJ*. 2008 Jul 7;337:a171. doi: 10.1136/bmj.a171.
49. Menezes Costa LC, Maher CG, McAuley JH, et al. Prognosis for patients with chronic low back pain: inception cohort study. *BMJ*. 2009 Oct 6;339:b3829. doi: 10.1136/bmj.b3829.
50. Martinez-Quinones JV, Aso-Escario J, Consolini F, Arregui-Calvo R. Spontaneous regression from intervertebral disc herniation. Propos of a series of 37 cases. *Neurocirugia (Astur)*. 2010 Apr;21(2):108-17.
51. Chiu CC, Chuang TY, Chang KH, et al. The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disc: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2015 Feb;29(2):184-95. doi: 10.1177/0269215514540919. Epub 2014 Jul 9.
52. Macki M, Hernandez-Hermann M, Bydon M, et al. Spontaneous regression of sequestered lumbar disc herniations: Literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 May;120:136-41. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.02.013. Epub 2014 Feb 25.
53. Mehmet T, Inci BA, Mustafa G, Adem Bozkurt A. Spontaneous Regression of Lumbar Disc Herniation After weight Loss: Case Report. *Turk Neurosurg*. 2015;25(4):657-61. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.9183-13.1.
54. Yang X, Zhang Q, Hao X, et al. Spontaneous regression of herniated lumbar discs: Report of one illustrative case and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016 Apr;143:86-9. doi: 10.1016/j.clineu-

- ro.2016.02.020. Epub 2016 Feb 16.
55. Waddell G. The back pain revolution. Churchill Livingstone; 1998.
56. Oleske DM, Lavender SA, Andersson GB, Kwasny MM. Are back supports plus education more effective than education alone in promoting recovery from low back pain?: Results from a randomized clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007 Sep 1;32(19):2050-7.
57. Хабиров ФА. Руководство по клинической неврологии позвоночника. Казань: Медицина; 2006. 520 с. [Khabirov FA. *Rukovodstvo po klinicheskoi neurologii pozvonochnika* [Guidelines for clinical neurology of the spine]. Kazan': Meditsina; 2006. 520 p.]
58. Хабиров ФА, Хабирова ЮФ. Боль в шее и спине: руководство для врачей. Казань: Медицина; 2014. 504 с. [Khabirov FA, Khabirova YuF. *Bol' v shee i spine: rukovodstvo dlya vrachei* [Neck and back pain: a guide for doctors]. Kazan': Meditsina; 2014. 504 p.]
59. Furlan AD, Giraldo M, Baskwill A, et al. Massage for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 1;(9):CD001929. doi: 10.1002/14651858.CD001929.pub3.
60. Bogduk N, McGuirk B. Medical management of acute at chronic low back pain. Amsterdam: Elsevier; 2002.
61. Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579-90. doi: 10.2147/JPR.S6775. Epub 2012 Nov 28.
62. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.
63. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-65. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-65. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
64. Кукушкин МЛ, Брылев ЛВ, Ласков ВБ и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(11):69-78. [Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. he results of a randomized double-blind parallel study of the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute non-specific low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(11):69-78. (In Russ.)].
65. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD004252.
66. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale AS, et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J*. 2009 Dec;18(12):1836-42. doi: 10.1007/s00586-009-1019-4. Epub 2009 May 7.
67. Friedman BW, Dym AA, Davitt M, et al. Naproxen with cyclobenzaprine, oxycodone/acetaminophen, or placebo for treating acute low back pain: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Oct 20;314(15):1572-80. doi: 10.1001/jama.2015.13043.
68. Williams CM, Maher CG, Latimer J, et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 Nov 1;384(9954):1586-96. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60805-9. Epub 2014 Jul 23.
69. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015 Mar 31; 350:h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225
70. Burton AK, Balagué F, Cardon G, et al; COST B13 Working Group on European Guidelines for Prevention in Low Back Pain. How to prevent low back pain? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Aug;19(4):541-55.
71. Steffens D, Maher CG, Pereira LS, et al. Prevention of Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016 Feb;176(2):199-208. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7431.

Поступила 21.05.2018

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

Лебедева Е.Р.^{1,2,3}, Гурарий Н.М.^{1,3}, Олесен Ес⁴

¹Кафедра скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; ²Международный центр лечения головной и лицевой боли «Европа—Азия», Екатеринбург, Россия; ³ООО МО Новая больница, Екатеринбург, Россия; ⁴кафедра неврологии Университета Копенгагена, Датский центр лечения головной боли, Копенгаген, Дания
¹620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ²620000, Екатеринбург, ул. Фурманова, 67; ³620109, Екатеринбург, Заводская ул., 29; ⁴Copenhagen, Nordre Ringvej 57, 2600, Glostrup, Denmark

Диагностические критерии транзиторной ишемической атаки

Диагностика транзиторной ишемической атаки (ТИА) вызывает сложности, особенно это касается дифференциации ТИА с имитирующими ее состояниями. Четкие диагностические критерии могут повысить точность распознавания ТИА. Авторы настоящей статьи предлагают новые диагностические критерии ТИА.

Цель исследования — разработка диагностических критериев для ТИА и определение их чувствительности у группы пациентов с ТИА, а также их специфичности у больных из России и Дании, страдающих мигренью с аурой.

Пациенты и методы. Критерии для диагностики ТИА были созданы с использованием Международной классификации головной боли (МКГБ) и данных литературы о мигрени с аурой и клинических характеристиках и диагнозе ТИА. Чувствительность критериев тестировали в проспективном исследовании 120 пациентов, у которых ТИА развилась до того, как были разработаны эти критерии. Опрос пациентов проводили в остром периоде заболевания с помощью подробного полуструктурированного интервью. Пациенты, включенные в исследование, имели очаговую неврологическую симптоматику или признаки ретинальной ишемии с регрессом симптомов без острого повреждения мозговой ткани по данным магнитно-резонансной томографии с диффузионно-взвешенными изображениями ($n=112$) или компьютерной томографии ($n=8$) в течение 24 ч.

Эти критерии были также тестированы на специфичность в группах пациентов из Дании ($n=1390$) и России ($n=152$), страдающих мигренью с аурой, у которых диагноз был установлен согласно МКГБ-3 бета.

Результаты и обсуждение. Чувствительность предложенных критериев у пациентов с ТИА составила 99%. Специфичность у больных мигренью с аурой из Дании достигала 95% и из России — 96%.

Заключение. Новые диагностические критерии ТИА отличаются высокой чувствительностью и специфичностью. Они позволят улучшить диагностику ТИА. Рекомендуется продолжить тестирование этих критериев у пациентов с ТИА в будущих исследованиях.

Ключевые слова: транзиторная ишемическая атака; диагностические критерии; тестирование диагностических критериев; мигрень с аурой; заболевания, имитирующие ТИА; дифференциальный диагноз.

Контакты: Елена Разумовна Лебедева; cosmos@k66.ru

Для ссылки: Лебедева ЕР, Гурарий НМ, Олесен Ес. Диагностические критерии транзиторной ишемической атаки. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):12–19.

Diagnostic criteria for transient ischemic attack

Lebedeva E.R.^{1,2,3}, Gurary N.M.³, Olesen J.⁴

¹Department of Emergency Medical Care, Urals State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; ²International Headache and Facial Pain Center «Europe—Asia», Yekaterinburg, Russia; ³ООО «Medical Association “New Hospital”», Yekaterinburg, Russia; ⁴Department of Neurology, University of Copenhagen, Danish Headache Center, Copenhagen, Denmark
¹3, Repin St., Yekaterinburg 620028; ²67, Furmanov St., Yekaterinburg 620000; ³29, Zavodskaya St., Yekaterinburg 620109; ⁴Nordre Ringvej 57, 2600 Glostrup, Copenhagen, Denmark

The diagnosis of transient ischemic attack (TIA) is fraught with problems; particularly this concerns the differentiation of TIA with its mimicking conditions. Explicit diagnostic criteria can improve the accuracy of TIA recognition. The authors of this paper propose new TIA diagnostic criteria. **Objective:** to elaborate TIA diagnostic criteria and to determine their sensitivity in a group of patients with TIA, as well as their specificity in those who suffered from migraine with aura from Russia and Denmark.

Patients and methods. TIA diagnostic criteria were developed using the International Classification of Headache Disorders (ICHD) and the data available in the literature on migraine with aura and on the clinical characteristics and diagnosis of TIA. The sensitivity of the criteria was tested in a prospective study of 120 patients who developed TIA before the elaboration of these criteria. The patients were questioned in the acute period of the disease through detailed semi-structured interviews. Eligible patients had focal brain or retinal ischemia with resolution of symptoms within 24 hours without acute brain tissue damage, as evidenced by diffusion-weighted magnetic resonance imaging ($n=112$) or computed tomography ($n=8$).

These criteria were also tested for specificity in Danish ($n=1390$) and Russian ($n=152$) patients suffering from migraine with aura, the diagnosis of which was established according to ICHD-3 beta.

Results and discussion. The sensitivity of the proposed criteria in TIA patients was 99%. The specificity in the Danish and Russian patients with migraine with aura was 95% and 96%, respectively.

Conclusion. The new TIA diagnostic criteria are characterized by high sensitivity and specificity. These will be able to improve the diagnosis of TIA. It is recommended that the testing of these criteria in patients with TIA should be continued in future investigations.

Keywords: transient ischemic attack; diagnostic criteria; testing of diagnostic criteria; migraine with aura; TIA-mimicking diseases; differential diagnosis.

Contact: Elena Razumovna Lebedeva; cosmos@k66.ru

For reference: Lebedeva ER, Gurary NM, Olesen J. Diagnostic criteria for transient ischemic attack. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):12–19.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-12-19

Диагноз транзиторной ишемической атаки (ТИА) представляет сложности, и многие исследователи не имеют единой точки зрения по этому вопросу [1–3]. Кроме того, специфичность диагноза является достаточно низкой [4–10] в связи с трудностями отличия ТИА от имитирующих ее заболеваний. Наибольшие затруднения испытывают врачи общей практики и врачи скорой медицинской помощи, но иногда и у неврологов диагноз ТИА вызывает сомнения. Кроме того, в настоящее время при проведении научных исследований очень сложно сравнивать результаты, полученные у больных с ТИА, поскольку используются разные определения этого заболевания. Основная причина этого – отсутствие четких диагностических критериев ТИА. Существует лишь так называемое определение ТИА (фактически имеется несколько определений) [11, 12]. Для многих других неврологических заболеваний, например, таких как головная боль, а также для всех психических заболеваний определения уже заменены диагностическими критериями [13], что позволило повысить точность диагностики и улучшить сравнение результатов исследований, проведенных в разных странах.

Для диагностики согласно диагностическим критериям необходима точная информация о клинической картине заболевания, которая является частью этих критериев. Существующие же определения ТИА не содержат никакой информации о клинической картине, за исключением того, что симптомы должны возникать внезапно и быть полностью обратимыми. Утверждается, что они должны быть вызваны церебральной ишемией и при этом нет острого инфаркта по данным нейровизуализации. Предпочтительно использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) с

диффузионно-взвешенными изображениями, но тип исследования варьируется в разных определениях, из-за этого практически невозможно доказать ишемическую природу заболевания. Для улучшения диагностики ТИА мы разработали диагностические критерии.

Цель исследования – разработка диагностических критериев для ТИА и определение их чувствительности у группы пациентов с ТИА, а также их специфичности у больных из России и Дании, страдающих мигренью с аурой, которая является самым частым заболеванием, имитирующим ТИА [5, 7, 14].

Пациенты и методы. *Методология разработки диагностических критериев ТИА.* Диагностические критерии ТИА были составлены по аналогии с альтернативными диагностическими критериями мигрени с аурой Международной классификации головной боли 3-го издания, бета-версия (МКГБ-3 бета), которые заменили основные критерии окончательного варианта МКГБ-3 [13]. В какой-то степени предлагаемые нами критерии ТИА противопоставлены критериям мигрени с аурой, но в то же время они содержат и хорошо известные клинические признаки ТИА [6–8, 10]. Мы применили критерии к ряду теоретических случаев ТИА и мигрени с аурой, которые, по нашему мнению, могут представлять проблемы для дифференциальной диагностики, и внесли после этого незначительные изменения в критерии. Таким образом, мы разработали наиболее приемлемый набор диагностических критериев, используя формат МКГБ-3 [13]. Ниже представлены предлагаемые нами критерии ТИА (табл. 1).

Критерии включения в исследование. В исследование включены пациенты, которые уже имели ТИА до поступления в инсультное отделение МО «Новая больница» г. Екатеринбурга. У пациентов отмечались признаки ишемии мозга или ретинальной ишемии с полным регрессом симптомов без образования нового инфаркта на магнитно-резонансных томограммах с диффузионно-взвешенными изображениями или компьютерных томограммах. Все пациенты были опрошены и осмотрены неврологом в день поступления в стационар, в острой фазе, как правило, в течение нескольких часов после госпитализации. У 62 пациентов ТИА развилась за 6 ч до поступления в стационар, у 50 – за 6–12 ч, у 6 – за 13–24 ч и у 2 – за 24–36 ч. Пациентов включали в исследование с 2014 по 2016 г., т. е. до того, как были

Таблица 1. *Диагностические критерии ТИА (все пункты должны быть учтены)*

- A. Внезапное возникновение полностью обратимых неврологических или ретинальных симптомов (гемипарез, гемигипестезия, афазия, преходящая монокулярная слепота, гемианопсия или гемиатаксия).
- B. Продолжительность <24 ч.
- C. Как минимум 2 из следующих критериев:
 - 1) по крайней мере 1 симптом максимально выражен менее чем через 1 мин (нет постепенного распространения);
 - 2) ≥2 симптомов возникают одновременно;
 - 3) симптомы в виде дефицита (отсутствие симптомов раздражения, таких как фотопсии, зигзаги и т. д.);
 - 4) головная боль не сопровождается неврологическими симптомами или не следует за ними в течение 1 ч.
- D. Ни один из следующих симптомов не встречается изолированно (может встречаться вместе с более типичными симптомами): спутанность речи, диплопия, головокружение, обморок, снижение уровня сознания, амнезия, спутанность сознания, гипервентильация, ассоциированная с парестезиями, необъяснимые падения.
- E. Нет признаков острого инфаркта в соответствующей области мозга при нейровизуализации.

разработаны эти критерии. Все пациенты с ТИА, участвовавшие в исследовании, дали информированное согласие на проведение интервью.

Критериями исключения были: предшествующий инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, аневризма сосудов головного мозга, внутричерепное кровоизлияние, опухоль мозга, любые операции на головном мозге, рассеянный склероз, эпилепсия, энцефалит, менингит, когнитивные нарушения, транзиторная глобальная амнезия, речевые нарушения и другие тяжелые неврологические или соматические заболевания, а также признаки острого инфаркта по данным компьютерной томографии (КТ) или МРТ с диффузионно-взвешенными изображениями.

Всего обследован 131 пациент, 11 пациентов были исключены из исследования и 120 включены в него. Из 120 пациентов 112 выполнена МРТ головного мозга с диффузионно-взвешенными изображениями и 8 — КТ головного мозга. Эти исследования проводились при поступлении в стационар. Для анализа специфичности критериев мы использовали ранее собранные и опубликованные данные большой когорты пациентов из Дании, страдающих мигренью с аурой, с которыми невролог проводил валидизированное полуструктурированное интервью [15], а также данные российских пациентов с мигренью с аурой, обследованных проспективно с использованием той же формы полуструктурированного интервью, проведенного опытным неврологом в центре лечения головной боли.

Данные о пациентах были получены неврологом во время личного интервью («лицом к лицу») с применением стандартизированной анкеты после проведения МРТ или КТ головного мозга. Учитывали социально-демографиче-

В сложных случаях, когда подозревали, что у пациентов с первоначальным диагнозом ТИА может быть мигрень с аурой или другое заболевание, два опытных невролога проводили телефонный опрос пациентов (через 1–3 года после первого интервью) для уточнения информации о наличии повторных подобных эпизодов и исключения приступов мигрени с аурой или других заболеваний, имитирующих ТИА, их характеристиках и факторах риска и др.

Этический комитет Уральского государственного медицинского университета одобрил данное исследование. Все респонденты были проинформированы о цели работы. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ. Новые диагностические критерии ТИА протестированы на чувствительность у всех 120 пациентов с ТИА и на специфичность у 1390 пациентов, страдавших мигренью с аурой, из Дании и 152 пациентов с таким же заболеванием из России. Было зафиксировано количество пациентов, отвечающих каждому из субкритериев. Чувствительность рассчитывали как количество пациентов, к которым были применимы диагностические критерии для ТИА, деленное на общее количество пациентов с ТИА ($n=120$). Специфичность критериев ТИА рассчитывали как количество пациентов с мигренью с аурой минус количество пациентов, отвечающих критериям ТИА, деленное на общее количество пациентов с мигренью с аурой. Расчет специфичности проведен в обеих группах пациентов с мигренью с аурой из Дании и России.

Результаты. Распределение пациентов с ТИА по полу и возрасту было практически равным: 65 женщин и 55 мужчин, средний возраст — 55,7 года у женщин и 56,5 года у

Таблица 2. *Распределение пациентов с ТИА по полу и возрасту*

Пол	15–25	26–35	36–45	Возраст, годы 46–55	56–65	66–75	76–90
Мужчины ($n=55$)	3 (5,5)	4 (7,3)	5 (9,1)	7 (12,7)	22 (40)	10 (18,2)	4 (7,3)
Женщины ($n=65$)	5 (7,7)	7 (10,8)	7 (10,8)	9 (13,8)	16 (24,6)	11 (16,9)	10 (15,4)
Всего ($n=120$)	8 (6,7)	11 (9,2)	12 (10,0)	16 (13,3)	38 (31,7)	21 (17,5)	14 (11,7)

Примечание. В скобках — процент больных.

ские характеристики пациентов, сведения из истории болезни, данные об используемых лекарствах, клинических симптомах во время ТИА и факторах риска. Информация о головной боли до и во время ТИА, а также о других заболеваниях в течение жизни была зафиксирована в подробной полуструктурированной анкете. Анкета включала вопросы, позволяющие получить подробные характеристики головной боли (необходимые для выявления мигрени с аурой), а также всех других клинических симптомов. Результаты нейровизуализации и лабораторные анализы тоже были внесены в анкету, как и информация о предыдущем и текущем лечении. Все данные о ТИА были собраны до того, как были разработаны и протестированы диагностические критерии.

ТИА была определена как *кратковременный эпизод очаговой неврологической дисфункции, продолжавшийся менее 24 ч без формирования инфаркта в соответствующей области мозга по данным нейровизуализации* [12].

мужчин (табл. 2). Большинство пациентов относились к возрастной группе 56–65 лет, более половины из них (57,5%) работали. Все пациенты проживали в Екатеринбурге, 93% имели средний социальный статус.

У большинства пациентов (88%) имелась ТИА в бассейне внутренней сонной артерии и у 12% — в вертебробазилярном бассейне. У 7 (5,8%) пациентов отмечались две или более ТИА. Продолжительность ТИА варьировала от 2 мин до 24 ч. У 42 (35%) пациентов полный регресс всех симптомов наблюдался в течение 60 мин. У 22 (18,3%) больных длительность ТИА составляла от 2 до 15 мин, у 20 (16,7%) — от 16 до 60 мин, у 18 (15%) — от 1 до 3 ч, у 60 (50%) — от 3 до 24 ч. Продолжительность симптомов ТИА представлена в табл. 3.

Тщательный сбор клинических данных позволил выявить некоторые необычные случаи ТИА. У 2 пациентов очаговые симптомы имели нетипичное для ТИА постепенное развитие: у одной из них, 19 лет, наблюдалось постепенное, в течение 15 мин, формирование гипестезии левой ру-

Таблица 3. Продолжительность симптомов ТИА

Симптом	2–15 мин	Продолжительность		
		16 мин – 1 ч	1–3 ч	3–24 ч
Гемипарез (n=47)	9 (19,1)	9 (19,1)	6 (12,7)	23 (48,9)
Монопарез руки (n=14)	2 (14,3)	2 (14,3)	6 (42,8)	4 (28,5)
Монопарез ноги (n=1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Гипестезия лица (n=24)	6 (25)	7 (29,2)	2 (8,3)	9 (37,5)
Всего чувствительные нарушения (n=86)	17 (19,8)	18 (20,9)	14 (16,3)	37 (43)
Гемипарез (n=36)	8 (22,2)	5 (13,9)	4 (11,1)	19 (52,8)
Монопарез в руке (n=4)	0 (0)	1 (25)	1 (25)	2 (50)
Монопарез в ноге (n=1)	0 (0)	0 (26,5)	0 (29,2)	1 (100)
Асимметрия лица (n=32)	6 (18,7)	2 (6,2)	4 (12,5)	20 (32,5)
Всего двигательные нарушения (n=73)	14 (19,1)	8 (10,9)	9 (12,3)	42 (57,5)
Афазия (n=30)	9 (30)	4 (13,3)	6 (20)	11 (36,7)
Дизартрия (n=38)	2 (5,3)	10 (26,3)	5 (13,2)	21 (55,2)
Всего речевые нарушения (n=68)	11 (16,1)	14 (20,5)	11 (16,1)	22 (32,3)
Диплопия (n=11)	0 (0)	3 (27,3)	1 (9)	7 (63,7)
Монокулярная слепота (n=2)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Гемианопсия (n=9)	1 (11,1)	2 (22,2)	4 (44,4)	2 (22,2)
Фотопсия (n=1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Всего зрительные нарушения (n=23)	4 (17,4)	5 (21,7)	5 (21,7)	9 (39,1)
Атаксия (n=14)	1 (7,1)	3 (21,4)	0 (0)	10 (71,4)
Головокружение (n=66)	4 (6,1)	8 (12,1)	7 (10,6)	47 (71,2)
Нарушение координации (n=80)	5 (6,2)	11 (13,7)	7 (8,7)	57 (71,2)
Дисфония (n=3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (100)
Дисфагия	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Синкопальное состояние (n=8)	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	5 (62,5)

ки, которая началась с кончиков пальцев и затем распространилась на всю руку, вслед за этим возникли головокружение и спутанность, продолжавшиеся в течение 2 ч; у второй пациентки, 23 лет, отмечалось постепенное развитие гипестезии правой руки, головокружения и амnestической афазии в течение 3 ч. Обе больные не имели головной боли, описанные симптомы возникли у них впервые. При МРТ не выявлено отклонений. Пациентки находились под наблюдением 2 года, при этом не наблюдалось повторных подобных эпизодов и приступов мигрени.

У 3 других пациентов симптомы возникали последовательно. У женщины 22 лет развилась правосторонняя гемипарез, которая сохранялась 30 мин, после этого появилась правосторонняя гемипарез, которая продолжалась 60 мин, а затем — парез правой руки и моторная афазия, длившиеся 6 ч. Еще одна пациентка 23 лет отметила постепенное развитие гипестезии правой руки в течение 2 ч,

затем амnestической афазии в течение 2 ч и далее головокружения, наблюдавшегося еще 2 ч. У больного 37 лет отмечалось постепенное развитие парестезии на левых конечностях (сначала на левой ноге, затем на левой руке) с дальнейшим распространением на правую половину лица, данное расстройство продолжалось 3 ч. Через 1 ч после появления парестезии возник левосторонний гемипарез, который регрессировал через 3 ч. При МРТ не обнаружено изменений ни у одного из этих пациентов. У всех больных в течение 2 лет наблюдения не зафиксировано подобных эпизодов и приступов мигрени.

Чувствительность диагностических критериев ТИА, оцененная у 120 пациентов с диагнозом ТИА, составила 99% (табл. 4).

Результаты тестирования критериев ТИА на специфичность у пациентов из Дании и России, страдающих мигренью с аурой, представлены в табл. 5 и 6. Специфичность

критериев у пациентов этих двух групп составила соответственно 95 и 96%.

Обсуждение. Основной результат этого исследования состоит в том, что, как показало тестирование, разработанные диагностические критерии ТИА имеют высокую чувствительность и специфичность.

Предыдущие попытки улучшить диагностику ТИА. Ранее были разработаны шкалы для распознавания инсульта FAST и ROSIER, которые используются на догоспитальном этапе и в приемном отделении [16, 17]. Для первичной диагностики ТИА предложена шкала ABCD2 [18]. Недавно способность шкалы ABCD2 достоверно различать пациентов с высоким или низким риском инсульта после ТИА была подвергнута сомнению, так как у трети пациентов с заболеваниями, имитирующими ТИА, показатель ABCD2 был ≥ 4 [19]. Шкала Dawson [20] не применима для ретинальных ТИА и некоторых других случаев ТИА в вертебробазилярном бассейне и широко не используется. Отмечена ее невысокая достоверность при использовании на догоспитальном этапе [21].

Недавно была представлена шкала диагноза ТИА DOT (Diagnosis of TIA), разработанная для врачей общей практики с целью более точной диагностики ТИА, но и она не решает проблемы [22]. Чувствительность и специфичность шкалы DOT составили 89 и 76% соответственно. Эти показатели ниже, чем у предложенных нами критериев. В шкале DOT используется термин «зрительная аура», однако не указаны другие возможные симптомы ауры, а также постепенное развитие симптомов. Используя эту шкалу, трудно с уверенностью поставить диагноз ауры, а не ТИА, так как

шкала не учитывает то, что некоторые другие симптомы, например гемипарестезия, могут иметь постепенное распространение в случае ауры, в отличие от ТИА. В разработанных нами критериях ТИА это учтено: «По крайней мере 1 симптом максимально выражен менее чем за 1 мин (без постепенного распространения)». Шкала DOT включает также головную боль, но нет ее описания, поэтому сложно понять — это предыдущая головная боль или новая головная боль во время ТИА? Мы охарактеризовали наличие головной боли так: «Головная боль не сопровождается неврологическими симптомами или возникает вслед за ними в течение 1 ч». И, наконец, самое главное — оценочные шкалы почти никогда не используются врачами широкого профиля, так как они слишком абстрактны. Диагностические кри-

Таблица 4. Чувствительность диагностических критериев ТИА у пациентов с ТИА ($n=120$)

Критерий	Число пациентов, удовлетворяющих критериям/общее число пациентов
A	120/120
B	120/120
C.1	116/120
C.2	100/120
C.3	119/120
C.4	111/120
C (не менее 2 из 4 из C.1 – C.4)	119/120
(D)	(-)
(E)	(-)
A + B + C	119/120

Таблица 5. Специфичность диагностических критериев ТИА у пациентов из Дании, страдающих мигренью с аурой ($n=1390$)

Критерий	Диагноз мигрени с аурой, согласно МКГБ-3 бета			
	1.2. Мигрень с аурой ($n=1138$)	семейная гемиплегическая мигрень ($n=147$)	спорадическая гемиплегическая мигрень ($n=105$)	всего пациентов ($n=1390$)
Число пациентов, удовлетворяющих критериям/общее число пациентов с полными клиническими данными				
A	1138/1138	147/147	105/105	1390/1390
B	1138/1138	132/147	96/105	1366/1390
C.1	139/1120	0/142	0/104	139/1366
C.2	136/1005	0/136	0/95	136/1236
C.3	80/1079	12/131	13/96	105/1306
C.4	80/1129	24/143	15/65	119/1337
C (не менее 2 из 4 из C.1 – C.4)	65/1081	1/136	5/94	71/1311
(D)	(-)	(-)	(-)	(-)
(E)	(-)	(-)	(-)	(-)
A + B + C	65/1081	1/136	4/94	70/1311

Таблица 6. Специфичность диагностических критериев ТИА у пациентов из России, страдающих мигренью с аурой (диагноз 1.2 – Мигрень с аурой, согласно МКГБ 3 бета; $n=152$)

Критерий	Число пациентов, удовлетворяющих критериям/общее число пациентов
A	152/152
B	152/152
C.1	12/152
C.2	10/152
C.3	8/152
C.4	8/152
C (не менее 2 из 4 из C.1 – C.4)	6/152
(D)	(-)
(E)	(-)
A + B + C	6/152

терии имеют больше шансов войти в повседневную практику, потому что более конкретно подтверждают диагноз.

В исследовании, посвященном валидации диагноза ТИА в шведском регистре инсульта, используется понятие вероятного и возможного диагноза ТИА, что затрудняет интерпретацию его результатов применительно к нашему исследованию [23]. Кроме того, диагноз был подтвержден или опровергнут после осмотра и полного обследования. Предлагаемые нами диагностические критерии предназначены для использования в приемном отделении или первичном сосудистом отделении врачами даже с небольшим стажем работы.

Разработка новых диагностических критериев ТИА. Основой для разработки настоящих диагностических критериев ТИА послужили критерии мигрени с аурой МКГБ-3, которые успешно применяются врачами. Поэтому было очевидно, что необходимо взять тот же формат, который позволит использовать всю важную клиническую информацию, полученную при первой встрече с пациентом. В случае ТИА эту информацию, конечно, нужно дополнять данными нейровизуализации, чтобы исключить инсульт. В идеальном варианте это должна быть МРТ с диффузионно-взвешенными изображениями, но определение ТИА, предложенное Всемирной организацией здравоохранения, исключило обязательное наличие диффузионно-взвешенных изображений, так как такое исследование недоступно во многих странах мира. По этой причине мы предпочли указать в критериях нейровизуализацию без диффузионно-взвешенных изображений.

С учетом известных клинических данных о ТИА, представленных в литературе, мы сконструировали такие критерии, которые позволяют оптимально отличать ТИА от мигрени с аурой и других имитирующих ТИА заболеваний [7, 14]. В проведенных ранее исследованиях определены наиболее типичные симптомы ТИА [6, 7]. Но особенно важно то, что было показано, какие симптомы чаще всего приводят к ошибочному диагнозу ТИА, который устанавливают врачи других специальностей [3–10]. В критериях

ТИА они были обозначены как «симптомы-исключения», потому что в изолированном виде очень редко наблюдаются при ТИА. Таким образом, изолированные симптомы, такие как спутанность речи, диплопия, головокружение, обморок, снижение уровня сознания, спутанность сознания, гипервентиляция, ассоциированная с парестезиями, необъяснимые падения и амнезия, исключают ТИА в соответствии с критерием D. Однако редко встречаются пациенты с изолированным головокружением, у которых на самом деле есть ТИА в стволе головного мозга. Но критерии не могут быть полностью чувствительными. Если бы они были таковыми, то потеряли бы специфичность. Диагностические критерии должны представлять собой компромисс между чувствительностью и специфичностью. Большим преимуществом новых диагностических критериев можно считать то, что они являются операционными — их

легко можно тестировать в разных группах пациентов и модифицировать в соответствии с результатами тестирования. Подобный подход был использован для постепенного совершенствования критериев различных видов головной боли в МКГБ-3.

Определение ТИА с учетом результатов настоящего исследования. Так называемое определение ТИА и несколько его разновидностей оказались бесполезны в отношении установления диагноза для врачей с небольшим опытом работы в приемном отделении или первичном сосудистом отделении. Эти определения ориентируют только на то, что симптомы должны проявляться внезапно или остро и быть полностью обратимыми в течение 24 ч. Но пациенты и врачи могут по-разному понимать определение «острое» — как временной промежуток от нескольких секунд до нескольких часов. Аура при мигрени обычно развивается в течение 20 мин, но может возникнуть и за 5 мин (МКГБ-3) [13]. Это тоже соответствует определению «острое» развитие. Необходимо точно знать, сколько секунд или минут потребовалось для полного формирования симптомов. Определение также подразумевает, что неврологический дефицит должен быть вызван церебральной ишемией, характеризующейся острым началом заболевания, при этом не должно выявляться соответствующего очага инфаркта при нейровизуализации. Таким образом, определение мигренозной ауры фактически соответствует определению ТИА. Другими словами, определение ТИА имеет нулевую специфичность при тестировании на отличие от мигрени с аурой. Чтобы провести различие между ТИА и мигренозной аурой, нужно иметь больше клинических характеристик. Это можно сделать, взяв за основу стандарт МКГБ-3, что позволяет учитывать характеристики, которые не всегда присутствуют в силу так называемых политетических критериев, т. е. критериев, которые требуют, например, только 2 из 4 клинических признаков. В предлагаемых нами критериях указано, что симптомы ТИА — это почти всегда симптомы

выпадения, в то время как мигренозная аура часто сопровождается симптомами раздражения, такими как зигзаги, мерцание или вспышки. Также в критериях должен быть учтен факт отсутствия головной боли сразу после развития неврологического дефицита. Кроме того, наши критерии исключают ошибочный диагноз ТИА для большинства имитирующих ее заболеваний, которые конкретно упоминаются как исключение. Существующее определение ТИА не способствует этому отличию.

Таким образом, разработанные критерии ТИА требуют методичного и конкретного опроса пациента. Несмотря на относительную простоту, они позволяют диагностировать ТИА с чувствительностью 99%. Критерии также позволяют отличить ТИА от мигрени с аурой со специфичностью 95%. Эти критерии будут полезны для врача в приемном или неврологическом отделении. Следует отметить, что у женщин более сложно диагностировать ТИА, так как у них мигрень встречается в два раза чаще, чем у мужчин. Многие женщины с ТИА имеют предшествующий анамнез мигрени, в связи с чем ТИА может быть упущена и расценена как еще одна атака мигрени.

Предложения по дальнейшему тестированию новых диагностических критериев. Необходимо дальнейшее тестирование разработанных диагностических критериев ТИА, которое предпочтительно провести в специализированных инсультных отделениях, а также в приемных отделениях стационаров с большим количеством пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Все пациенты должны быть опрошены во время поступления в клинику дежурным врачом с использованием новых диагностических критериев. Пациентам нужно провести тщательное обследование, включая МРТ, желательно с диффузионно-взвешенными изображениями, а окончательный диагноз должен быть поставлен опытным сосудистым неврологом.

Сильные и слабые стороны исследования. Одним из ограничений этого исследования явилось быстрое исчезновение (до поступления в стационар) клинических симптомов у большинства пациентов с ТИА. Некоторые из них не могли

вспомнить детали, которые важны для дифференциальной диагностики ТИА и мигрени с аурой, например такой признак, как постепенное распространение симптомов или их последовательное развитие. Часть пациентов не могли дать подробную характеристику головной боли во время ТИА. Поэтому отдельные случаи мигрени с аурой могли быть упущены. Однако мы наблюдали 118 из 120 пациентов с ТИА на протяжении 6 мес — 4 лет и обнаружили только один случай мигрени с аурой, которая была упущена во время первого интервью. Эта была пациентка, у которой возникло еще три подобных приступа мигрени с аурой в течение 2 последующих лет.

Хотя 120 пациентов с ТИА — небольшая группа, тем не менее выполнено очень тщательное их обследование в острой фазе после ТИА: опытным неврологом проведено полуструктурированное интервью и собраны данные о клинических проявлениях ТИА, включая детальное описание всех симптомов и головной боли до и в момент развития ТИА.

Мы полагаем, что это исследование внесло большой вклад в формулирование диагностических критериев ТИА. Как уже упоминалось, важны дальнейшие исследования для тестирования критериев в разных медицинских учреждениях России и других стран, у разных групп пациентов, что позволит оценить их эффективность при дифференциации ТИА от других заболеваний.

Заключение. Поскольку существующее определение ТИА не позволяет точно отличить это заболевание от имитирующих его состояний, мы разработали диагностические критерии ТИА. Они показали высокую чувствительность (у пациентов с ТИА) и специфичность (у двух групп пациентов, страдающих мигренью с аурой).

Клиническое значение. Предлагаемые диагностические критерии ТИА точно определяют, какие вопросы следует задавать пациенту и какие ответы можно получить, поэтому они, скорее всего, позволят улучшить дифференциальную диагностику ТИА и имитирующих ее заболеваний. Надеемся, что эти критерии будут полезны не только для неврологов, но и для врачей многих специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kraaijeveld CL, van Gijn J, Schouten HJ, Staal A. Interobserver agreement for the diagnosis of transient ischemic attacks. *Stroke*. 1984 Jul-Aug;15(4):723-5.
2. Castle J, Mlynash M, Lee K, et al. Agreement regarding diagnosis of transient ischemic attack fairly low among stroke-trained neurologists. *Stroke*. 2010 Jul;41(7):1367-70. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.577650. Epub 2010 May 27.
3. Гудкова ВВ, Шанина ТВ, Петрова ЕА, Стаховская ЛВ. Транзиторная ишемическая атака — мультидисциплинарная проблема. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(3):20-4. [Gudkova VV, Shanina TV, Petrova EA, Stakhovskaya LV. Transient ischemic attack is a multidisciplinary problem. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(3):20-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-397
4. Парфенов ВА, Рагимов СК. Транзиторные ишемические атаки. Неврологический журнал. 2011;(3):4-9. [Parfenov VA, Ragimov SK. Transient ischemic attacks. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2011;(3):4-9. (In Russ.)].
5. Парфенов ВА, Рагимов СК. Маски транзиторной ишемической атаки. Клиническая геронтология. 2011;(7-8):25-30. [Parfenov VA, Ragimov SK. Masks of transient ischemic attack. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2011;(7-8):25-30. (In Russ.)].
6. Ferro JM, Falcao I, Rodrigues G, et al. Diagnosis of transient ischemic attack by the nonneurologist. A validation study. *Stroke*. 1996 Dec;27(12):2225-9.
7. Nadarajan V, Perry RJ, Johnson J, Werring DJ. Transient ischaemic attacks: mimics and chameleons. *Pract Neurol*. 2014 Feb;14(1):23-31. doi: 10.1136/practneurol-2013-000782.
8. Amort M, Fluri F, Schöfer J, et al. Transient ischemic attack versus transient ischemic attack mimics: frequency, clinical characteristics and outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(1):57-64. doi: 10.1159/000327034. Epub 2011 May 25.
9. Martin PJ, Young G, Enevoldson TP, Humphrey PR. Overdiagnosis of TIA and minor stroke: experience at a regional neurovascular clinic. *QJM*. 1997 Dec;90(12):759-63.
10. Prabhakaran S, Silver AJ, Warrior L, et al. Misdiagnosis of transient ischemic attacks in the emergency room. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(6):630-5. doi: 10.1159/000166839. Epub 2008 Nov 4.
11. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack—proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002 Nov 21;347(21):1713-6.
12. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2276-93. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.192218. Epub 2009 May 7.
13. Classification committee of the international

al headache society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1-211.

14. Fisher CM. Late-life migraine accompaniments – further experience. *Stroke*. 1986 Sep-Oct;17(5):1033-42.

15. Li D, Christensen AF, Olesen J. Field-testing of the ICHD-3 beta/proposed ICD-11 diagnostic criteria for migraine with aura. *Cephalalgia*. 2015 Aug;35(9):748-56. doi: 10.1177/0333102414559731. Epub 2014 Nov 25.

16. Harbison J. Diagnostic Accuracy of Stroke Referrals From Primary Care, Emergency Room Physicians, and Ambulance Staff Using the Face Arm Speech Test. *Stroke*. 2003 Jan; 34(1):71-6.

17. Nor AM, Davis J, Sen B, et al. The Recognition of Stroke in the Emergency

Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol*. 2005 Nov;4(11):727-34.

18. Quinn TJ, Cameron AC, Dawson J, et al. ABCD2 scores and prediction of noncerebrovascular diagnoses in an outpatient population: a case-control study. *Stroke*. 2009 Mar; 40(3):749-53. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.530444. Epub 2009 Jan 15.

19. Wardlaw JM, Brazzelli M, Chappell FM, et al. ABCD2 score and secondary stroke prevention. Meta-analysis and effect per 1,000 patients triaged. *Neurology*. 2015 Jul 28;85(4): 373-80. doi: 10.1212/WNL.0000000000001780. Epub 2015 Jul 1.

20. Dawson J, Lamb KE, Quinn TJ, et al. A recognition tool for transient ischaemic attack. *QJM*. 2009 Jan;102(1):43-9. doi: 10.1093/qjmed/hcn139. Epub 2008 Oct 15.

21. Lasserson DS, Mant D, Hobbs FD, Rothwell PM. Validation of a TIA recognition tool in primary and secondary care: implications for generalizability. *Int J Stroke*. 2015 Jul; 10(5):692-6. doi: 10.1111/ijss.12201. Epub 2013 Nov 10.

22. Dutta D. Diagnosis of TIA (DOT) score-design and validation of a new clinical diagnostic tool for transient ischaemic attack. *BMC Neurol*. 2016 Feb 9;16:20. doi: 10.1186/s12883-016-0535-1.

23. Buchwald F, Ström JO, Norrving B, Petersson J. Validation of Diagnoses of Transient Ischemic Attack in the Swedish Stroke Register (Riksstroke) TIA-Module. *Neuroepidemiology*. 2015;45(1):40-3. doi: 10.1159/000437266. Epub 2015 Jul 22.

Поступила 10.03.2018

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.

Парфенов В.А.¹, Остроумова Т.М.¹, Остроумова О.Д.^{2,3}, Перепелов В.А.¹, Перепелова Е.М.¹

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и ²кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ³кафедра факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³127423, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией

Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография (ДТ-МРТ) — единственный неинвазивный метод, позволяющий прижизненно изучать микроструктуру белого вещества головного мозга и количественно оценивать полученные изображения.

Цель исследования — изучение белого вещества головного мозга при помощи ДТ-МРТ у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени.

Пациенты и методы. В исследование включено 82 человека в возрасте 40–59 лет (41 пациент с эссенциальной АГ и 41 здоровый испытуемый — контрольная группа). Проведены суточное мониторирование артериального давления и МРТ головного мозга в разных режимах (T1 MPAGE, T2 TSE, T2 FLAIR, DTI).

Результаты. Гиперинтенсивные изменения (ГИ) белого вещества головного мозга выявлены у 7,3% здоровых лиц и у 53,7% пациентов с АГ ($p=0,0002$). У пациентов с АГ по сравнению со здоровыми показатели фракционной анизотропии (ФА) в белом веществе нижней лобной извилины были статистически значимо меньше ($0,39\pm0,06$ и $0,45\pm0,09$; $p<0,001$ соответственно). ФА была ниже у пациентов с АГ, чем у здоровых, не только при наличии ГИ белого вещества головного мозга (белое вещество нижней лобной извилины — $0,397\pm0,071$ и $0,45\pm0,09$ соответственно; $p=0,009$; колено мозолистого тела — $0,79\pm0,04$ и $0,81\pm0,05$ соответственно; $p=0,045$), но и при отсутствии этих изменений (белое вещество нижней лобной извилины — $0,378\pm0,073$ и $0,45\pm0,09$ соответственно; $p=0,0007$).

Обсуждение. У нелеченых больных с неосложненной АГ 1–2-й степени с небольшой (2,3 года) длительностью заболевания обнаружены достоверно меньшие значения ФА в белом веществе нижней лобной извилины слева по сравнению со здоровыми лицами той же возрастной группы с нормальным АД. Следовательно, у пациентов среднего возраста с АГ микроструктурная целостность белого вещества нарушена уже на самых ранних этапах заболевания.

Заключение. У пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1–2-й степени, ранее не получавших лечения, имеет место снижение ФА в белом веществе нижней лобной извилины даже при отсутствии ГИ в белом веществе головного мозга.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; головной мозг; поражение органов-мишеней; средний возраст; магнитно-резонансная томография; поражение белого вещества головного мозга; диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография; фракционная анизотропия.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Остроумова ОД и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):20–26.

Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of white matter lesion in middle-aged patients with uncomplicated essential hypertension

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

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery and ²Department of Clinical Pharmacology and Internal Propedeutics, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Department of Intermediate-Level Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Moscow 119021; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³20/1, Delegatskaya St., Moscow 127423

Diffusion tensor magnetic resonance imaging (DT-MRI) is the only noninvasive technique that makes it possible to study white matter microstructure in vivo and to quantify the images obtained.

Objective: to study white matter in middle-aged treatment-naïve patients with uncomplicated grade 1–2 essential hypertension (EH), by using DT-MRI.

Patients and methods. The investigation enrolled 82 people aged 40–59 years (41 patients with EH and 41 healthy individuals (a control group)). Twenty-four blood pressure monitoring and brain MRI were performed in different modes (T1 MPRAGE, T2 TSE, T2 FLAIR, and DTI).

Results. White matter hyperintensities (WMHs) were found in 7.3% of the healthy individuals and in 53.7% of the hypertensive patients ($p=0.0002$). The latter had significantly lower fractional anisotropy (FA) values in the white matter of the left inferior frontal gyrus than the healthy individuals (0.39 ± 0.06 and 0.45 ± 0.09 , respectively; $p<0.001$). FA was lower in the hypertensive patients than in the healthy individuals not only in the presence of WMHs (the left inferior frontal gyrus white matter was 0.397 ± 0.071 and 0.45 ± 0.09 , respectively; $p=0.009$; the genu of the corpus callosum was 0.79 ± 0.04 and 0.81 ± 0.05 , respectively; $p=0.045$), but also in the absence of WMHs (the left inferior frontal gyrus white matter was 0.378 ± 0.073 and 0.45 ± 0.09 , respectively; $p=0.0007$).

Discussion. The treatment-naïve patients with uncomplicated grade 1–2 EH with short-term (2,3 year) duration were found to have significantly lower FA values in the left inferior frontal gyrus white matter than the healthy normotensive subjects of the same age. Thus, the microstructural integrity of white matter is impaired in middle-aged hypertensive patients even at the earliest disease stages.

Conclusion. Middle-aged treatment-naïve patients with uncomplicated grade 1–2 EH have lower FA in the left inferior frontal gyrus white matter even in the absence of WMHs.

Keywords: hypertension; brain; target organ damage; middle age; magnetic resonance imaging; white matter lesion; diffusion tensor magnetic resonance imaging; fractional anisotropy.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Ostroumova TM, Ostroumova OD, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of white matter lesion in middle-aged patients with uncomplicated essential hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(2):20–26.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-20-26

При нейровизуализации так называемая болезнь мелких сосудов головного мозга характеризуется наличием лакунарных инфарктов и гиперинтенсивных изменений (ГИ) белого вещества [1]. Эти изменения очень часто обнаруживают при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пожилых пациентов и/или у пациентов с когнитивными нарушениями различной степени тяжести [2]. ГИ белого вещества головного мозга нередко вызваны артериальной гипертензией (АГ) [3]. Данные изменения в паренхиме головного мозга расцениваются как фактор риска нарушения когнитивных функций и развития деменции [4, 5]. Однако когнитивные нарушения выявляются и у лиц без ГИ белого вещества и/или лакунарных инфарктов [6]. Это может быть связано с тем, что стандартные импульсные последовательности МРТ, например FLAIR, не позволяют наблюдать определенные структурные изменения белого вещества, которые тем не менее уже возникли под воздействием тех же сосудистых факторов риска [7]. Это подтверждается результатами гистологических исследований [8, 9]. Возможность оценки микроструктурной целостности белого вещества головного мозга *in vivo* появилась только в последние годы с введением в клиническую практику диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ).

ДТ-МРТ — единственный неинвазивный метод, позволяющий прижизненно изучать микроструктуру белого вещества, а также визуализировать проводящие пути головного мозга, т. е. выполнять трехмерную трактографию [10, 11]. В отличие от стандартных импульсных последовательностей МРТ (методика качественного анализа) ДТ-МРТ дает возможность количественно оценивать полученные изображения. Основными вычисляемыми показателями являются измеряемый коэффициент диффузии и фракционная ани-

зотропия (ФА). ФА — это относительная величина, которая характеризует степень анизотропии (степень направленности структур и их целостность) [10, 11].

Изучаются возможности ДТ-МРТ в выявлении ранних маркеров поражения мозга при АГ. В настоящее время результаты ДТ-МРТ у пациентов с АГ изложены в единичных работах, в большей части которых АГ имели не все обследованные (от 36 до 93%) [7, 12–15]. Кроме того, больные АГ были неоднородны по возрасту, наличию осложнений со стороны головного мозга (инсульт, транзиторные ишемические атаки — ТИА), сопутствующих заболеваний (например, сахарный диабет, атеросклероз, фибрилляция предсердий), которые могут влиять на изучаемые параметры, по факту проведения антигипертензивной терапии и достижения целевого артериального давления (АД), а также наличию контрольной группы.

Целью настоящего исследования было изучение белого вещества головного мозга при помощи ДТ-МРТ у ранее не получавших лечения пациентов среднего возраста с несложненной эссенциальной АГ 1–2-й степени в сравнении с контрольной группой здоровых лиц того же возраста.

Пациенты и методы. Протокол исследования был утвержден локальным комитетом по этике Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России (протокол №11–16 от 14.12.2016). Все исследования выполнены в соответствии с утвержденными руководящими принципами проведения клинических исследований. Информированное согласие было получено от каждого участника исследования.

В исследование, которое проводится на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ

им. И.М. Сеченова, последовательно включены 41 пациент с АГ в возрасте 40–59 лет на момент включения, соответствующий критериям включения/невключения и подписавший информированное согласие (13 мужчин, средний возраст — $50,2 \pm 6,2$ года) и 41 практически здоровый испытуемый (15 мужчин, средний возраст — $49,1 \pm 4,4$ года) с нормальным уровнем АД (контрольная группа).

Критерии включения в группу пациентов с АГ: мужчины и женщины 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 (в том числе 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 (в том числе 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); клинически значимое иммунологическое заболевание; клинически значимое эндокринное заболевание (включая сахарный диабет); вторичная АГ; подагра; психические заболевания и расстройства, 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 ТИА в анамнезе); хирургическое вмешательство в предыдущие 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 двух групп представлена в табл. 1.

Между группой здоровых лиц 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. Также имели место различия между группами по ИМТ.

Всем обследованным ранее (не более чем за 4 нед до включения в исследование) было проведено триплексное УЗИ внемозговых отделов брахиоцефальных артерий. Атеросклеротические бляшки выявлены у 15 пациентов с АГ, ни в одном случае не обнаружено гемодинамически значимого стеноза внемозговых отделов брахиоцефальных артерий.

Всем обследованным проводили клинический осмотр и оценку неврологического статуса, суточное мониторирование АД (СМАД; монитор БиПиЛаб Н ВР2005-01.04.00.2540, «Петр Телегин», Россия), согласно Европейским рекомендациям [16]. Во всех случаях была проведена МРТ головного мозга на высокопольном МР-томографе (MAGNETOM Skyra 3.0T, Siemens AG, Мюнхен, Германия). Для получения диффузионно-тензорных изображений (ДТИ) применяли эхопланарную импульсную последовательность (SE EPI) с построением срезов в косой аксиальной проекции, использованием «факторов диффузии b» 0 с/мм² и 1000 с/мм², поле обзора — 220 мм, матрица — 128×128 , TR — 3700, TE — 92, 20 направлений измеряемой диффузии, количество повторов сканирования — 1, толщина среза — 4 мм. Полученные изображения были обработаны с помощью встроенной постпроцессорной программы Neuro 3D (Siemens), процесс включал построение карт ФА, карт измеряемого коэффициента диффузии и карт диффузионного тензора, что дало возможность получить конкретное количественное значение коэффициента ФА в любом интересующем анатомическом регионе головного мозга (Region of Interest, ROI). ROI устанавливали вручную (в проекции изучаемых областей) независимо от наличия или отсутствия видимого повреждения анатомических структур. Средние показатели ФА со стандартными отклонениями были получены для обследованных в одних и тех же анатомических структурах билатерально.

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 определяли методом корреляционного анализа. Корреляционную связь между выборками данных оценивали с уровнем значимости 95%. Количественные показатели приведены в виде средних величин (M) с соответствующими им среднеквадратичными отклонениями (SD). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты. При анализе данных ДТ-МРТ обнаружено, что у пациентов с АГ значение ФА в белом веществе нижней лобной извилины слева было статистически значимо меньше по сравнению с таковым у здоровых той же возрастной группы (табл. 2). Других статистически значимых различий не выявлено.

При использовании стандартных импульсных последовательностей МРТ (T2 FSE, T2 FLAIR, T1 MPRAGE) ГИ белого вещества головного мозга выявлены у 22 (53,7%) пациентов с АГ (количественная оценка степени выраженности по визуализационной шкале Fazekas): Fazekas 1 — у 20 (48,8%) и Fazekas 2 — у 2 (4,9%), а также у 3 (7,3%) обследованных контрольной группы (у всех Fazekas 1; $p = 0,0002$).

Далее были проанализированы значения ФА в подгруппах больных АГ с наличием и отсутствием ГИ белого вещества головного мозга. Выявлено, что у пациентов с АГ

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

Показатель	Здоровые лица (n=41)	Пациенты с АГ (n=41)
Мужчины, абс. (%)	15 (37,5)	13 (39,4)
Женщины, абс. (%)	25 (62,2)	20 (60,6)
Возраст, годы	49,1±4,4	50,2±6,2
АГ 1-й/2-й степени, абс. (%)	—	30 (90,9)/3 (9,1)
Длительность АГ, годы	—	2,3±3,8
Впервые выявленная АГ, абс. (%)	—	13 (39,4)
Курят в настоящее время, абс. (%)	5 (12,5)	4 (12,1)
Средний ИМТ, кг/м ²	24,4±3,3	29,0±5,9*
САД, мм рт. ст.	119,2±7,8	145,24±5,8**
ДАД, мм рт. ст.	76,6±4,9	91,76±4,6**
ЧСС, уд/мин	70,0±7,0	72,6±8,2
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,0	5,6±0,8
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,6	1,4±0,5
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,2±0,9	4,2±1,04
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,8±0,4	1,6±0,4
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,5	5,5±0,6
СКФ: по EPI, мл/мин/1,73м ² по EPI 30–60 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	79,6±11,1 0 (0)	78,3±12,7 2 (6,1)
Гипертрофия миокарда левого желудочка, абс. (%)	0 (0)	17 (51,5)

Примечание. Данные представлены в виде М±SD. * — различия достоверны (p<0,05) по сравнению с контрольной группой; ** — различия достоверны (p<0,001) по сравнению с контрольной группой. ИМТ — индекс массы тела; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

при наличии ГИ белого вещества головного мозга показатель ФА статистически значимо меньше соответствующих значений ФА у здоровых в белом веществе нижней лобной извилины слева и в колоне мозолистого тела (табл. 3). У пациентов с АГ, у которых не обнаружено ГИ в белом веществе головного мозга, показатель ФА в белом веществе нижней лобной извилины слева был статистически значимо меньше, чем у здоровых той же возрастной группы (см. табл. 3).

Обсуждение. У нелеченых больных с неосложненной АГ 1–2-й степени с небольшой (2,3 года) длительностью заболевания обнаружены достоверно меньшие значения ФА в белом веществе нижней лобной извилины слева по сравнению со здоровыми лицами той же возрастной группы с нормальным АД. Следовательно, у пациентов среднего возраста с АГ микроструктурная целостность белого вещества нарушена уже на самых ранних этапах заболевания.

Взаимосвязь АГ с более низкими значениями ФА подтверждается результатами недавних немногочисленных исследований [7, 12–15]. Так, в 1985–1986 гг. было начато популяционное исследование CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study), в котором участвовали 5115 человек в возрасте 18–30 лет. В 2010–2011 гг. 72% из

них пришли на очередной визит к врачу, при этом 680 пациентам (средний возраст — 50,3±3,5 года, 52,2% — женщины) была выполнена МРТ головного мозга на томографе с мощностью магнитного поля 3Т в режимах T1, T2, MPRAGE, FLAIR, DTI, pCASL. Эти пациенты вошли в так называемое дополнительное исследование CARDIA Brain MRI [12]; среди них 219 (32,2%) имели АГ. На момент включения в CARDIA Brain MRI в общей группе пациентов среднее АД было нормальным (118,1±14,7/73,5±10,7 мм рт. ст.), у 10,2% больных имелся сахарный диабет. Авторы обнаружили, что у больных среднего возраста с АГ показатель ФА был достоверно ниже, чем у лиц с нормальным АД.

В исследовании S. Burgmans и соавт. [13] участвовали 36 пациентов с неосложненной АГ в возрасте 50–77 лет (средний возраст мужчин — 61,1 года, женщин — 64,7 года), 35 из них принимали антигипертензивные препараты в среднем 6,7 года, у 5 АГ выявлена впервые. Авторы не указывают, как часто пациенты достигали целевого уровня АД, однако, судя по показателям АД на момент включения в исследование (133,6±13,0/81,5±9,4 мм рт. ст. у мужчин и 134,6±12,6/80,1±4,9 мм рт. ст. у женщин), группа пациентов с АГ была неоднородна и состояла из пациентов как достигших, так и не достигших целевого уровня АД. Контрольную

группу составили 57 практически здоровых лиц 50–77 лет, сопоставимых по полу и возрасту (средний возраст мужчин – 61,4 года, женщин – 61,2 года) с группой больных АГ. МРТ головного мозга проведена на томографе Bruker Biospin 4T в последовательностях T1, T2, FLAIR, DTI. При оценке ФА в белом веществе разных долей головного мозга (лобные, теменные, височные и затылочные) выявлены достоверные обратные корреляции АГ и показателя ФА в белом веществе лобных долей ($F=13,16$; $p<0,01$), что соответствует результатам нашего исследования, и теменных долей головного мозга ($F=9,55$; $p<0,01$).

Однако К.М. Kennedy и N. Raz [14] отметили взаимосвязь АГ со снижением ФА в белом веществе затылочных ($F=5,6$; $p<0,05$) и височных ($F=5,6$; $p<0,05$), но не лобных долей головного мозга. В это исследование были включено 25 больных 42–84 лет (средний возраст – $65,0\pm 10,4$ года, 9 мужчин) с неосложненной АГ. Все пациенты с АГ получали антигипертензивную терапию, и, согласно критериям включения, у всех достигнут целевой уровень АД (среднее АД – $136,9\pm 12,0/79,3\pm 9,7$ мм рт. ст.). Контрольную группу составили 52 практически здоровых испытуемых с нормальным АД, однако они оказались достоверно моложе пациентов с АГ (средний возраст – $52,4\pm 17,6$ года, 19 мужчин). Критериями исключения служили: сахарный диабет, недостижение целевого уровня АД, тиреотоксикоз, алкоголизм, наркомания, травма головы, психические и неврологические заболевания, инфаркт и/или инсульт в анамнезе. Всем участникам проводились двукратное измерение АД в положении сидя, МРТ головного мозга на томографе Siemens Magnetom Sonata 1,5 T в режимах FLAIR и DTI. Оценивали влияние АГ и возраста на структуру белого вещества головного мозга в 8 регионах интереса (колени и валик мозолистого тела, зрительная лучистость, задняя ножка и колени внутренней капсулы, белое вещество лобных, теменных и затылочных долей). Возможно, отсутствие взаимосвязи АГ со снижением ФА в лобных долях в данной работе обусловлено достоверно более молодым возрастом обследованных контрольной группы, а также тем, что пациенты с АГ хорошо контролировали АД с помощью антигипертензивных препаратов.

В нашем исследовании у пациентов с АГ обнаружены достоверно меньшие значения ФА в белом веществе нижней лобной извилины слева как при наличии, так и при от-

Таблица 2. Результаты ДТ-МРТ у здоровых и пациентов с АГ

ФА	Пациенты с АГ (n=41)	Здоровые лица (n=41)
Колени мозолистого тела	$0,79\pm 0,04$	$0,81\pm 0,05$
Чечевицеобразное ядро:		
слева	$0,23\pm 0,07$	$0,20\pm 0,06$
справа	$0,19\pm 0,05$	$0,20\pm 0,05$
Таламус:		
слева	$0,29\pm 0,03$	$0,30\pm 0,05$
справа	$0,32\pm 0,04$	$0,32\pm 0,06$
Зрительная лучистость:		
слева	$0,59\pm 0,07$	$0,57\pm 0,07$
справа	$0,59\pm 0,07$	$0,58\pm 0,07$
Белое вещество нижней лобной извилины:		
слева	$0,39\pm 0,06$	$0,45\pm 0,09^*$
справа	$0,42\pm 0,06$	$0,42\pm 0,08$
Поясная извилина:		
слева	$0,68\pm 0,01$	$0,65\pm 0,01$
справа	$0,67\pm 0,01$	$0,64\pm 0,01$
Лучистый венец:		
слева	$0,44\pm 0,07$	$0,46\pm 0,07$
справа	$0,45\pm 0,06$	$0,47\pm 0,08$
Островок:		
слева	$0,34\pm 0,08$	$0,35\pm 0,09$
справа	$0,34\pm 0,08$	$0,34\pm 0,09$
Верхний продольный пучок:		
слева	$0,53\pm 0,06$	$0,53\pm 0,06$
справа	$0,56\pm 0,06$	$0,57\pm 0,06$
Нижний продольный пучок:		
слева	$0,55\pm 0,06$	$0,56\pm 0,06$
справа	$0,58\pm 0,07$	$0,58\pm 0,07$
Гиппокамп:		
слева	$0,21\pm 0,08$	$0,22\pm 0,10$
справа	$0,20\pm 0,08$	$0,21\pm 0,09$
Энторинальная кора:		
слева	$0,21\pm 0,09$	$0,20\pm 0,07$
справа	$0,22\pm 0,09$	$0,21\pm 0,07$
Парагиппокампальная извилина:		
слева	$0,39\pm 0,103$	$0,38\pm 0,11$
справа	$0,40\pm 0,10$	$0,40\pm 0,10$
Семиовальный центр:		
слева	$0,53\pm 0,10$	$0,54\pm 0,08$
справа	$0,52\pm 0,10$	$0,54\pm 0,1$

* – $p<0,001$ по сравнению с контрольной группой.

сутствии ГИ белого вещества головного мозга (в сравнении со здоровыми того же возраста с нормальным АД).

Сходные результаты представили R.A. Gons и соавт. [7], которые обследовали 499 больных 50–85 лет (в том числе 50–60 лет – 32,3%, 61–70 лет – 32,3%, 71–85 лет – 35,4%, средний возраст – $65,6\pm 8,8$; 43,5% – женщины) с болезнью мелких сосудов. Этим пациентам выполнена МРТ головного мозга на томографе Siemens Magnetom Sonata 1.5 T в режимах F1, FLAIR и DTI. Средний уровень АД составил $140,7\pm 20,7/78,1$ (9,5) мм рт. ст. Учитывая, что 73,5% ($n=367$)

Таблица 3. ФА у больных с АГ в зависимости от наличия ГИ белого вещества головного мозга

ФА	Пациенты с АГ		Здоровые лица (n=41)	p ₁	p ₂
	с ГИ белого вещества головного мозга (n=22)	без ГИ белого вещества головного мозга (n=19)			
Колено мозолистого тела	0,79±0,04	0,79±0,05	0,81±0,05	0,045	0,136
Белое вещество нижней лобной извилины слева	0,397±0,071	0,378±0,073	0,45±0,09	0,009	0,0007

Примечание. p₁ — статистическая значимость различий показателя ФА у пациентов с АГ с наличием ГИ белого вещества головного мозга по сравнению с контрольной группой; p₂ — статистическая значимость различий показателя ФА у пациентов с АГ без ГИ белого вещества головного мозга по сравнению с контрольной группой.

обследованных имели АГ, а 54,3% получали антигипертензивную терапию, можно считать, что контроль АД был достигнут у большинства пациентов. Участники этого исследования имели сопутствующие заболевания, например ТИА (n=219), сахарный диабет (n=73), которые могли повлиять на полученные результаты. У пациентов с АГ отмечались достоверно меньшие значения ФА как в подгруппе с наличием очагового поражения белого вещества, так и в подгруппе с отсутствием его поражения по сравнению с пациентами без АГ (*mean difference*: $-0,80 \times 10^{-2}$, $p < 0,001$; $-0,91 \times 10^{-2}$, $p = 0,004$). Авторы отдельно оценивали показатели ФА у пациентов в четырех областях: лобной, теменно-затылочной, лобной перивентрикулярной и теменно-затылочной перивентрикулярной. У больных АГ выявлено достоверное снижение показателя ФА в лобной перивентрикулярной и теменно-затылочной областях по сравнению с контролем. В отличие от настоящего исследования в работе R. Gons и соавт. пациенты были старше, только 75% из них имели АГ, которая контролировалась антигипертензивной терапией, почти у половины больных в анамнезе имелись ТИА.

Также следует упомянуть результаты исследования SCANS (St George's Cognition and Neuroimaging in Stroke) [15]. В это исследование были включены пациенты пожилого возраста (n=121) с болезнью малых сосудов головного мозга (средний возраст — 70,0±9,8 года, 64,5% — мужчины), которые перенесли лакунарный инсульт и имели очаговое поражение белого вещества головного мозга и лейкоареоз, соответствовавшие Fazekas 2 и более, АГ страдали 92,6% (n=112). Среднее САД составляло 146,8±21,47 мм рт. ст., среднее ДАД — 80,95±10,77 мм рт. ст., что свидетельствует о том, что часть пациентов с АГ могли быть или нелечеными, или лечеными, но не достигшими целевого уровня АД. В группу контроля вошли 57 испытуемых (средний возраст — 70,4±9,2 года, 62,4% — мужчины) без инсульта и/или ТИА в анамнезе, у 49,1% (n=28) из них была АГ, среднее АД — 138,5±18,0/79,3±12,3 мм рт. ст. Всем пациентам была выполнена МРТ головного мозга на МР-сканере General Electric Signa 1,5 Т в последовательностях T1, T2, FLAIR, DTI. ФА оценивали в так называемом нормально выглядящем белом веществе (т. е. в зонах, в которых не было изменений белого вещества по данным рутинных последовательностей МРТ). Значения ФА в «нормально выглядящем белом веществе» в группе пациентов с болезнью мелких сосудов головного мозга оказались достоверно ниже, чем в контрольной группе (0,301±0,0256 и 0,339±0,0171 соответственно; $p < 0,0001$).

Чтобы понять характер морфологических изменений, лежащих в основе снижения ФА у пациентов с АГ, необходимо иметь представление о физических принципах ДТ-

МРТ. Этот метод основан на измерении величины и направленности диффузии молекул воды в каждом объемном элементе (воксель) изображения [10, 11, 17, 18]. Диффузия воды происходит вдоль сохранного волокна аксона вследствие наличия у него изолирующей миелиновой оболочки, обозначая тем самым его направление и целостность, что легло в основу получения ДТИ. ФА — относительная величина, которая характеризует степень анизотропии, т. е. степень направленности структур и их целостность. ФА равна нулю, когда диффузия однородна во всех направлениях, при направленной диффузии значение ФА приближается к единице [18]. Показатель ФА ближе к единице ожидаемо можно найти в высокоорганизованных структурах белого вещества (например, трактах). В менее организованных структурах серого вещества ФА должна быть существенно ниже. Гибель клеток вследствие нейродегенерации удаляет диффузионные барьеры и приводит к увеличению коэффициента диффузии и снижению анизотропии, что было продемонстрировано рядом авторов при ДТ-МРТ у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [16, 19].

Патоморфологические предпосылки снижения ФА у пациентов с АГ до конца неясны. Было высказано предположение, что снижение ФА может морфологически представлять собой комбинацию глиоза и потери аксонов [20], хотя есть и другие мнения, в частности, о преобладании именно аксональной потери, а не глиоза [21]. В пользу того, что причиной снижения показателей ФА при АГ является потеря аксонов, свидетельствует исследование A. Nitkunan и соавт. [22], в которое были включены 29 пациентов с лакунарным инсультом в анамнезе и лейкоареозом (средний возраст — 68,5±9,4 года, 20 мужчин), 63 пациента с АГ (средний возраст — 67,4±10,7 года, 34 мужчины) и 42 испытуемых группы контроля с нормальным АД (средний возраст — 65,5±10,1 года, 23 мужчины). Всем участникам исследования проведены МРТ головного мозга на томографе GE Signa scanner 1,5 Т в последовательностях T1, T2, FLAIR, DTI и магнитно-резонансная спектроскопия. Регионом интереса было белое вещество семиовальных центров. Выявлено, что у пациентов первой группы по сравнению с обследованными двух других групп отмечалось достоверное снижение концентрации N-ацетиласпартата, который является маркером потери аксонов или их дисфункции (2,067±0,042 против 2,299±0,029 и 2,315±0,036 соответственно; $p < 0,0001$). Значения ФА также были ниже в первой группе ($p < 0,0001$).

Заключение. Таким образом, ДТ-МРТ позволяет выявить и количественно оценить ранние микроструктурные изменения головного мозга у больных АГ. Анализ результатов настоящего исследования подтвердил уже имевшие-

са данные о том, что микроструктурные изменения головного мозга вследствие АГ сопровождаются снижением ФА в определенных областях, в частности в белом веществе нижней лобной извилины слева. ДТ-МРТ дает уникальную возможность прижизненного изучения микроструктурных нарушений головного мозга, а также механизмов, лежащих в основе раннего развития когнитивных нарушений при АГ, их своевременной диагностики и патогенетической терапии. Использование ДТ-МРТ у пациентов с АГ

в реальной практике уже сегодня позволяет выявить ранние признаки поражения белого вещества головного мозга даже в отсутствие его очаговых изменений при стандартных режимах МРТ и тем самым выделить группу пациентов с повышенным риском развития повреждения белого вещества и последующего когнитивного снижения. Дальнейшие исследования помогут ответить и на вопрос о возможности использования ДТ-МРТ для оценки эффективности антигипертензивной терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9(7): 689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
- De Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study-the Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Jan; 70(1):9-14.
- De Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain.* 2002 Apr; 125(Pt 4):765-72.
- Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 1996 Aug; 27(8):1274-82.
- De Groot JC, de Leeuw FE, Breteler MM. Cognitive correlates of cerebral white matter changes. *J Neural Transm Suppl.* 1998;53:41-67.
- De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, et al. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol.* 2002 Sep; 52(3):335-41. doi:10.1002/ana.10294
- Gons RA, de Laat KF, van Norden AGW, et al. Hypertension and cerebral diffusion tensor imaging in small vessel disease. *Stroke.* 2010 Dec; 41(12):2801-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597237. Epub 2010 Oct 28.
- Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurol Sci.* 2017 Sep; 38(9):1683-1689. doi: 10.1007/s10072-017-3038-y. Epub 2017 Jul 5.
- Fazekas F, Schmidt R, Kleinert R, et al. The spectrum of age-associated brain abnormalities: their measurement and histopathological correlates. *J Neural Transm Suppl.* 1998; 53:31-9.
- Le Bihan D, van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR Biomed.* 2002 Nov-Dec; 15(7-8):431-4. doi:10.1002/nbm.798
- Куликова СН, Брюхов ВВ, Переседова АВ и др. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография при рассеянном склерозе: обзор литературы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 112(2-2):52-9. [Kulikova SN, Bryukhov VV, Peresedova A, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging and tractography in multiple sclerosis: a literature review. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012; 112(2-2):52-9. (In Russ.)].
- Launer LJ, Lewis CE, Schreiner PJ, et al. Vascular factors and multiple measures of early brain health: CARDIA brain MRI study. *PLoS One.* 2015; 10(3):e0122138. doi: 10.1371/journal.pone.0122138.
- Burgmans S, van Boxtel MP, Gronenschild EH, et al. Multiple indicators of age-related differences in cerebral white matter and the modifying effects of hypertension. *Neuroimage.* 2010 Feb 1; 49(3):2083-93. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.035. Epub 2009 Oct 19.
- Kennedy KM, Raz N. Pattern of normal age-related regional differences in white matter microstructure is modified by vascular risk. *Brain Res.* 2009 Nov 10; 1297:41-56. doi: 10.1016/j.brainres.2009.08.058. Epub 2009 Aug 25.
- Lawrence AJ, Patel B, Morris RJ, et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study. *PLoS One.* 2013; 8(4):e61014. doi: 10.1371/journal.pone.0061014.
- Yoshikawa K, Nakata Y, Yamada K, Nakagawa M. Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Mar; 75(3):481-4. doi: 10.1136/jnnp.2003.021873.
- Добрынина ЛА, Коновалов РН, Кремнева ЕИ, Кадыков АС. Принципы визуализации диффузионного тензора и его применение в неврологии. МРТ в оценке двигательного восстановления больных с хроническими супратенториальными инфарктами. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2012; 6(2):4-10. [Dobrynina LA, Konovalov RN, Kremneva EI, Kadykov AS. Principles of visualization of diffusion tensor and its application in neurology. MRI in evaluation of motor recovery of patients with chronic supratentorial infarcts. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii.* 2012; 6(2):4-10. (In Russ.)].
- Китаев СВ, Попова ТА. Принципы визуализации диффузного тензора и его применение в неврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2012; 6(1):48-53. [Kitaev SV, Popova TA. Principles of diffuse tensor visualization and its application in neurology. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii.* 2012; 6(1):48-53. (In Russ.)].
- Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, et al. White Matter Involvement in Idiopathic Parkinson Disease: A Diffusion Tensor Imaging Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Jun; 30(6): 1222-6. doi: 10.3174/ajnr.A1556. Epub 2009 Apr 2.
- Jones D, Lythgoe D, Horsfield M, et al. Characterization of white matter damage in ischaemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI. *Stroke.* 1999 Feb; 30(2):393-7.
- Chabriat H, Pappata S, Poupon C, et al. Clinical severity in CADASIL related to ultrastructural damage in white matter: in vivo study with diffusion tensor MRI. *Stroke.* 1999 Dec; 30(12):2637-43.
- Nitkunan A, Charlton RA, McIntyre DJ, et al. Diffusion tensor imaging and MR spectroscopy in hypertension and presumed cerebral small vessel disease. *Magn Reson Med.* 2008 Mar; 59(3):528-34. doi: 10.1002/mrm.21461.

Поступила 7.03.2018

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.

Миронова Ю.С.¹, Жукова И.А.¹, Жукова Н.Г.¹, Иванова С.А.², Алифирова В.М.¹, Бойко А.С.²,
Османова Д.З.², Ижболдина О.П.¹, Латыпова А.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский
медицинский центр РАН, Томск, Россия

¹634050, Томск, Московский тракт, 2; ²634014, Томск, ул. Алеутская, 4

Болезнь Паркинсона и полиморфизмы генов глутаматергической системы *GRIN2A*, *SLC1A2* и *GRIK4*

В настоящее время болезнь Паркинсона (БП) все чаще рассматривается как мультисистемное расстройство, связанное с мультинейротрансмиттерной дисфункцией, поэтому актуальным является поиск генетических факторов риска, определяющих различные клинические варианты течения данного заболевания.

Цель исследования — изучение ассоциаций БП с полиморфными вариантами генов глутаматергической системы: *GRIN2A*, кодирующего NMDA-рецептор; *SLC1A2*, кодирующего глиальный глутаматный транспортер; *GRIK4*, кодирующего ионотропный глутаматный каинатный рецептор.

Пациенты и методы. Обследовано 222 пациента с диагнозом БП и 318 здоровых лиц русской популяции Сибирского региона. Выполнено генотипирование по одному однонуклеотидному полиморфизму трех генов глутаматергической системы: (rs2650427) *GRIN2A*, (rs4354668) *SLC1A2* и (rs1954787) *GRIK4*. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS 23.0.

Результаты и обсуждение. Для полиморфного варианта rs1954787 гена *GRIK4* в группе пациентов с дрожательной формой БП наблюдались значимое повышение частоты аллеля Т (66,7%) и снижение частоты аллеля С (33,3%) в сравнении с распределением в группе контроля (42,1 и 57,9% соответственно при $\chi^2=7,70$; $p=0,006$). Для всех генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов было рассчитано отношение шансов (ОШ), которое показало, что аллель С полиморфизма rs1954787 гена *GRIK4* обладает протективным эффектом (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,17–0,76), тогда как аллель Т (ОШ 2,75; 95% ДИ 1,32–5,75) и гомозиготный генотип ТТ (ОШ 3,40; 95% ДИ 1,21–9,53) предрасполагают к развитию дрожательной формы болезни Паркинсона.

Заключение. Выявленная достоверная ассоциация полиморфизма rs1954787 гена *GRIK4* с дрожательной формой БП позволяет предположить роль патологии глутаматергической системы в патофизиологических процессах данного заболевания.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; однонуклеотидные полиморфизмы; ген *GRIN2A*; ген *SLC1A2*; ген *GRIK4*.

Контакты: Юлия Сергеевна Миронова; mir.yuli@mail.ru

Для ссылки: Миронова ЮС, Жукова ИА, Жукова НГ и др. Болезнь Паркинсона и полиморфизмы генов глутаматергической системы *GRIN2A*, *SLC1A2* и *GRIK4*. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):27–32.

Parkinson's disease and polymorphisms of the glutamatergic system genes *GRIN2A*, *SLC1A2*, and *GRIK4*

Mironova Yu.S.¹, Zhukova I.A.¹, Zhukova N.G.¹, Ivanova S.A.², Alifirova V.M.¹, Boiko A.S.², Osmanova D.Z.², Izhboldina O.P.¹, Latypova A.V.¹

¹Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia; ²Mental Health Research Institute,

Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

¹2, Moskovsky Road, Tomsk 634050; ²4, Aleutskaya St., Tomsk 634014

Parkinson's disease (PD) is now increasingly considered as a multi-system disorder associated with multi-neurotransmitter dysfunction, so it is important to search for genetic risk factors that determine different clinical types of this disease.

Objective: to investigate the associations of PD with the polymorphic variants of glutamatergic system genes, such as *GRIN2A* encoding the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor; *SLC1A2* encoding the glial glutamate transporter; and *GRIK4* encoding the ionotropic glutamate kainate receptor.

Patients and methods. Examinations were made in 222 patients diagnosed with Parkinson's disease and 318 healthy individuals, who were an ethnic Russian population from the Siberian Region. Genotyping using one single-nucleotide polymorphism was performed in three glutamatergic system genes: the polymorphisms were rs2650427 in the *GRIN2A* gene, rs4354668 in the *SLC1A2* gene, and rs1954787 in the *GRIK4* gene. The results were statistically processed using the SPSS Statistics 23.0.

Results and discussion. In the group of patients with tremor-dominant PD, the *GRIK4* polymorphism rs1954787 showed a considerable increase in frequency of the T allele (66.7%) and a reduction in that of the C allele (33.3%) as compared to their distribution in the control group (42.1 and 57.9%, respectively; $\chi^2=7.70$; $p=0.006$). The odds ratio (OR) was calculated for all of the genotypes and alleles of the investigated polymorphisms; the ratio showed that the C allele of the *GRIK4* polymorphism rs1954787 had a protective effect (OR, 0.36; 95% CI, 0.17–0.76), whereas the T allele (OR, 2.75; 95% CI, 1.32–5.75) and the homozygous TT genotype (OR, 3.40; 95% CI, 1.21–9.53) were found to predispose to the development of tremor-dominant PD.

Conclusion. The found significant association of the *GRIK4* polymorphism rs1954787 with the tremor-dominant PD may suggest that abnormalities in the glutamatergic system play a role in the pathophysiological processes of the disease.

Keywords: *Parkinson's disease; single-nucleotide polymorphisms; GRIN2A gene; SLC1A2 gene; GRIK4 gene.*

Contact: *Yulia Sergeevna Mironova; mir.yuli@mail.ru*

For reference: *Mironova YuS, Zhukova IA, Zhukova NG, et al. Parkinson's disease and polymorphisms of the glutamatergic system genes GRIN2A, SLC1A2, and GRIK4. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(2):27–32.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2018-2-27-32*

Болезнь Паркинсона (БП) — распространенное нейродегенеративное заболевание, поражающее более 1% лиц старше 65 лет [1]. Заболеваемость БП в мире возрастает пропорционально увеличению продолжительности жизни населения [2]. Клинически БП характеризуется тремором покоя, брадикинезией, ригидностью и постуральной неустойчивостью. Основным локусом болезни является нигростриарный путь, состоящий из пигментированных дофаминергических нейронов в черной субстанции и вентральной области покрышки среднего мозга со стриатумом [3].

Постоянная дегенерация дофаминергических нейронов является ключевым механизмом двигательной дисфункции при БП. Именно поэтому основной принцип коррекции моторных нарушений связан с восполнением дефицита дофамина. Однако заместительная терапия не купирует все клинические проявления и не останавливает прогрессирование БП. Пациенты часто страдают от желудочно-кишечных, вегетативных и когнитивных немоторных проявлений. Изучение этих проявлений позволяет сделать вывод, что патология распространяется за пределы нигростриарного пути и начинается за многие годы до явных моторных симптомов [4]. Хотя точная причина спорадической БП остается неизвестной, выявление семейных и редких токсических форм болезни заложило основу для широкомасштабных исследований генома и факторов окружающей среды. Исследования, включающие оценку клинических аспектов заболевания и генетический анализ, показали, что БП представляет собой многофакторное расстройство с широким спектром клинических вариантов течения, при которых поражаются не только дофаминергическая, но и другие нейромедиаторные системы [5].

Относительная роль генетических и экологических факторов в патогенезе БП была в центре внимания исследователей в последние 100 лет [6]. Открытие 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин(МФТП)-индуцированного паркинсонизма у внутривенных наркоманов положило начало многочисленным эпидемиологическим исследованиям, в которых оценивали потенциальные экологические факторы, хотя до настоящего времени не выявлено конкретного агента. Мутации в генах *a-synuclein* и *PARKIN* были продемонстрированы на небольших группах пациентов с аутосомно-доминантным и рецессивным типами наследования БП [7]. Однако роль генетических и экологических факторов у большинства пациентов с БП пока не определена.

Открытие генов, вовлеченных в семейные формы БП, дало новое представление о молекулярных механизмах, ведущих к нейродегенерации [8]. Моногенные формы БП, вызванные одной мутацией в доминантно или рецессивно унаследованном гене, являются установленными, хотя и относительно редкими. На них в совокупности приходится около 30% семейных и 3–5% спорадических случаев БП [9]. Вероятнее всего, этиология БП является результатом сложного взаимодействия преимущественно неизвестных факторов (нескольких генов, окружающей среды, совместно генов и окружающей среды, например воздействия экологи-

ческих агентов на экспрессию генов) и их непосредственно-го влияния на развивающийся и стареющий мозг [10].

В последнее время активно проводятся генетические исследования, направленные на поиск мутаций в генах, связанных с функционированием нейромедиаторных систем при БП [11]. БП все чаще рассматривается как мульти-системное расстройство, вызванное мультинейротрансмиттерной дисфункцией, в патогенез которого вовлечена не только дофаминергическая система, но и другие системы, в том числе глутаматергическая [12]. Полиморфизмы генов глутаматергической системы изучены недостаточно, а данные литературы противоречивы. Известно, что полиморфные варианты генов, кодирующих субъединицы NMDA-рецепторов и транспортеры глутамата, можно считать определяющими вероятность развития БП. Были обнаружены ассоциации мутации генов *GRIN2A* и *GRIN2B* с низким риском развития БП у пациентов, употребляющих кофе [13]. В другом исследовании выявлены ассоциации полиморфизмов *rs7192557* и *rs8057394* гена *GRIN2A* с возникновением дискинезии у пациентов с БП [14]. Ген *SLC1A2* отвечает за удаление глутамата из синаптической щели, снижая тем самым нейротоксичность. Роль мутаций этого гена была продемонстрирована ранее в патогенезе эссенциального тремора, бокового амиотрофического склероза, височной эпилепсии [15], а также в патофизиологии шизофрении и других психических заболеваний [16]. Однако это не позволяет дать однозначный ответ о возможной ассоциации генов глутаматергической системы и БП. Ввиду широкой распространенности и социальной значимости данного заболевания с каждым годом становится более актуальной необходимость всестороннего изучения его патогенеза.

Цель исследования — изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов глутаматергической системы с БП.

Пациенты и методы. *Критериями включения* больных в исследование являлись: установленный диагноз БП, подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании; наличие значимого психического или соматического заболевания, которое, по мнению исследователей, могло создать нежелательный риск для пациента.

В исследование вошли 222 пациента с клинически достоверным диагнозом БП, находившихся на лечении в неврологическом отделении клиник ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Диагноз формулировали в соответствии с МКБ-10 (код рубрики — G20) и рекомендациями Центра экстрапирамидных заболеваний Минздрава России с указанием клинической формы, наличия постуральной неустойчивости и нарушения ходьбы, с уточнением стадии болезни, темпа прогрессирования [17].

Средний возраст пациентов составил $67,7 \pm 9,5$ года (от 38 до 89 лет). Среди обследованных были 131 (59%) женщина и 91 (41%) мужчина, средний возраст дебюта заболевания — $60,4 \pm 9,9$ года. При этом у большинства обследо-

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *GRIN2A*, *SLC1A2* и *GRIK4* у пациентов с БП и в контрольной группе

Ген, полиморфизм	Генотип, аллель	Пациенты с БП (n, %)	Контрольная группа (n, %)	χ^2	p	ОШ [95% ДИ]
<i>GRIN2A</i> rs2650427	CC	52 (31,5)	29 (35,8)	0,58	0,75	0,83 [0,47–1,45]
	CT	84 (50,9)	40 (49,4)			1,06 [0,62–1,81]
	TT	29 (17,6)	12 (14,8)			1,23 [0,59–2,55]
	C	188 (57,0)	98 (60,5)	0,55	0,46	0,86 [0,59–1,27]
	T	142 (43,0)	64 (39,5)			1,16 [0,79–1,70]
<i>SLC1A2</i> rs4354668	GG	35 (19,7)	29 (14,3)	2,00	0,37	1,47 [0,86–2,52]
	GT	83 (46,6)	99 (48,8)			0,92 [0,61–1,37]
	TT	60 (33,7)	75 (36,9)			0,87 [0,57–1,32]
	G	153 (43,0)	157 (38,7)	1,46	0,23	1,20 [0,89–1,60]
	T	203 (57,0)	249 (61,3)			0,84 [0,63–1,12]
<i>GRIK4</i> rs1954787	CC	35 (28,0)	44 (34,9)	1,92	0,38	0,72 [0,42–1,24]
	CT	59 (47,2)	58 (46,0)			1,05 [0,64–1,72]
	TT	31 (24,8)	24 (19,0)			1,40 [0,77–2,56]
	C	129 (51,6)	146 (57,9)	2,03	0,15	0,77 [0,54–1,10]
	T	121 (48,4)	106 (42,1)			1,29 [0,91–1,84]

ных (55,4%) дебют БП приходился на возраст 60 лет и старше, до 60 лет заболевание развилось у 44,6% пациентов. Продолжительность БП варьировала в широком диапазоне – от 1 года до 25 лет, составляя в среднем $7,2 \pm 5,1$ года. В зависимости от преобладания одного из основных клинических проявлений заболевания (акинезия, ригидность, тремор) у пациентов определены следующие формы БП: дрожательная – у 27 (12,2%), акинетико-ригидная – у 59 (26,6%), акинетико-ригидно-дрожательная – у 136 (61,3%). Чаще всего дебют БП протекал моносимптомно, причем у подавляющего большинства пациентов (124/55,9%) заболевание началось с тремора покоя.

Все пациенты получали комбинированную противопаркинсоническую терапию. Среднюю дозу дофаминергических препаратов определяли методом расчета эквивалентной дозы леводопы (LED) [18], которая составила $739,87 \pm 419,08$ мг/сут.

Группа контроля включала 318 здоровых лиц без проявлений паркинсонизма и тяжелой соматической патологии, их средний возраст составил $50,5 \pm 12,1$ года.

Все лица, участвовавшие в исследовании, являлись этническими русскими, жителями Сибирского региона.

Все участники подписали добровольное информированное согласие на проведение молекулярно-генетических анализов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» от 02.11.2015 г. № 4318.

В качестве материала для исследования использовали венозную кровь, которую брали из локтевой вены утром, натощак, в пробирки фирмы BD Vacutainer (Becton Dickinson International, США) с антикоагулянтом этилендиаминтетраацетатом. Выделение ДНК из лейкоцитов цельной периферической крови проводили стандартным фенол-хлороформным методом. Аллельные варианты генов *GRIN2A*, *SLC1A2* и *GRIK4* определяли на базе лаборатории молекулярной генетики и биохимии Научно-исследовательского института психического здоровья методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием наборов TaqMan® SNP Genotyping Assay фирмы Applied Biosystems (США). Амплификацию и анализ

результатов осуществляли с помощью прибора StepOnePlus (Applied Biosystems, США). Статистическую обработку проводили с помощью программы SPSS 23.0. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Для сравнения частот генотипов и аллелей в исследуемых группах использовали критерий χ^2 . Различия считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$. Оценку риска проводили с помощью показателя отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

Результаты и обсуждение. Сравнение распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов *rs2650427* гена *GRIN2A*, *rs4354668* гена *SLC1A2* и *rs1954787* гена *GRIK4* в группе БП и контрольной группе не выявило статистически значимых различий ($p > 0,05$; табл. 1). Распределение частот генотипов полиморфных маркеров соответствовало равновесию Харди–Вайнберга: для *GRIN2A* (*rs2650427*) в группе с БП $\chi^2=0,24$, $p=0,62$, в контрольной группе $\chi^2=0,09$, $p=0,77$; для *SLC1A2* (*rs4354668*) – $\chi^2=0,42$, $p=0,52$ и $\chi^2=0,16$, $p=0,69$ соответственно и для *GRIK4* (*rs1954787*) – $\chi^2=0,38$, $p=0,54$ и $\chi^2=0,39$, $p=0,53$ соответственно.

При сравнении частот генотипов и аллелей полиморфных локусов *rs2650427* гена *GRIN2A*, *rs4354668* гена *SLC1A2* и *rs1954787* гена *GRIK4* в группах в зависимости от клинической формы БП достоверные различия были выявлены для полиморфизма *rs1954787* гена *GRIK4* (табл. 2). В группе пациентов с дрожательной формой БП отмечалась повышенная частота аллеля Т – 66,7% в сравнении с 41,7% в группе с акинетико-ригидной формой ($\chi^2=6,00$; $p=0,01$; ОШ 2,80; 95% ДИ 1,21–6,46) и 47,2% в группе с акинетико-ригидно-дрожательной формой ($\chi^2=4,36$; $p=0,04$; ОШ 2,24; 95% ДИ 1,04–4,82), а также более редкая встречаемость аллеля С у пациентов с дрожательной формой БП – 33,3% в сравнении с 58,3% в группе с акинетико-ригидной формой ($\chi^2=6,00$; $p=0,01$; ОШ 0,36; 95% ДИ 0,15–0,82) и 52,8% с акинетико-ригидно-дрожательной формой ($\chi^2=4,36$; $p=0,04$; ОШ 0,45; 95% ДИ 0,21–0,96). Генотип ТТ был выявлен у 44,4% пациентов с дрожательной формой БП против 16,7% больных с акинетико-ригидной формой ($\chi^2=5,93$; $p=0,05$; ОШ 4,00; 95% ДИ 1,11–14,35; см. табл. 2).

Таблица 2. Сравнение частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *GRIN2A*, *SLC1A2* и *GRIK4* у пациентов с БП в зависимости от формы заболевания

Ген, полиморфизм, генотип, аллель	Пациенты с БП (n, %)			ОШ [95% ДИ]		
	Д	АР	АРД	Д/АР	Д/АРД	АР/АРД
<i>GRIN2A</i> rs2650427	19 (11,5)	45 (27,3)	101 (61,2)			
CC	8 (42,1)	16 (35,6)	28 (27,7)	1,32 [0,44–3,95]	1,90 [0,69–5,20]	1,44 [0,68–3,04]
CT	7 (36,8)	21 (46,7)	56 (55,4)	0,67 [0,22–2,00]	0,47 [0,17–1,29]	0,70 [0,35–1,42]
TT	4 (21,1)	8 (17,8)	17 (16,8)	1,23 [0,32–4,72]	1,32 [0,39–4,46]	1,07 [0,42–2,69]
C	23 (60,5)	53 (58,9)	112 (55,4)	1,07 [0,49–2,32]	1,23 [0,61–2,50]	1,15 [0,70–1,90]
T	15 (39,5)	37 (41,1)	90 (44,6)	0,93 [0,43–2,03]	0,81 [0,40–1,65]	0,87 [0,53–1,44]
<i>SLC1A2</i> rs4354668	23 (12,9)	45 (25,3)	110 (61,8)			
GG	6 (26,1)	6 (13,3)	23 (20,9)	2,29 [0,65–8,14]	1,34 [0,47–3,77]	0,58 [0,22–1,54]
GT	9 (39,1)	21 (46,7)	53 (48,2)	0,73 [0,26–2,04]	0,69 [0,28–1,73]	0,94 [0,47–1,89]
TT	8 (34,8)	18 (40,0)	34 (30,9)	0,80 [0,28–2,77]	1,19 [0,46–3,08]	1,49 [0,72–3,06]
G	21 (45,7)	33 (36,7)	99 (45,0)	1,45 [0,71–2,98]	1,03 [0,54–1,94]	0,71 [0,43–1,17]
T	25 (54,3)	57 (63,3)	121 (55,0)	0,69 [0,34–1,42]	0,97 [0,51–1,84]	1,41 [0,85–2,34]
<i>GRIK4</i> rs1954787	18 (14,4)	36 (28,8)	71 (56,8)			
CC	2 (11,1)	12 (33,3)	21 (29,6)	0,25 [0,05–1,27]	0,30 [0,06–1,41]	1,19 [0,50–2,81]
CT	8 (44,4)	18 (50,0)	33 (46,5)	0,80 [0,26–2,49]	0,92 [0,33–2,61]	1,15 [0,52–2,57]
TT	8 (44,4)	6 (16,7)	17 (23,9)	4,00* [1,11–14,35]	2,54 [0,86–7,47]	0,64 [0,23–1,78]
C	12 (33,3)	42 (58,3)	75 (52,8)	0,36* [0,15–0,82]	0,45* [0,21–0,96]	1,25 [0,71–2,22]
T	24 (66,7)	30 (41,7)	67 (47,2)	2,80* [1,21–6,46]	2,24* [1,04–4,82]	0,80 [0,45–1,42]

Примечание. Здесь и в табл. 3: Д – дрожательная, АР – акинетико-ригидная, АРД – акинетико-ригидно-дрожательная форма. * – $p < 0,05$.

В нашем исследовании было показано, что полиморфизмы rs2650427 гена *GRIN2A* и rs4354668 гена *SLC1A2* не ассоциированы с развитием БП и не определяют форму заболевания.

Анализ распределения частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs1954787 гена *GRIK4* выявил снижение встречаемости аллеля С у пациентов с дрожательной формой БП (33,3%) по сравнению с группой контроля (57,9%), что говорит о его протективном эффекте ($\chi^2=7,70$, $p=0,006$; ОШ 0,36; 95% ДИ 0,17–0,76). Гомозиготный генотип ТТ ($\chi^2=7,38$, $p=0,03$; ОШ 3,40; 95% ДИ 1,21–9,53) и ал-

лель Т ($\chi^2=7,70$, $p=0,006$; ОШ 2,75; 95% ДИ 1,32–5,75) статистически значимо чаще встречаются у пациентов с БП и являются предрасполагающими к развитию дрожательной формы заболевания (табл. 3).

Следует отметить, что исследований, описывающих вклад в развитие БП полиморфизма rs1954787 гена *GRIK4* на сегодняшний день ни в отечественной, ни в зарубежной литературе не встречается. Однако ранее была показана ассоциация данного полиморфизма со снижением риска развития биполярного расстройства [19]. Другими авторами выявлена взаимосвязь полиморфизма rs1954787 гена *GRIK4* с

Таблица 3. Сравнение частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов *GRIK4* у пациентов с БП в зависимости от формы заболевания и в контрольной группе

Ген, полиморфизм, генотип, аллель	Пациенты с БП (n, %)			Контрольная группа	ОШ [95% ДИ]		
	Д	АР	АРД		Д/АР	Д/АРД	АР/АРД
<i>GRIK4 rs1954787</i>	18 (7,2)	36 (14,3)	71 (28,3)	126 (50,2)			
СС	2 (11,1)	12 (33,3)	21 (29,6)	44 (34,9)	0,23 [0,05–1,06]	0,93 [0,43–2,04]	0,76 [0,42–1,47]
СТ	8 (44,4)	18 (50,0)	33 (46,5)	58 (46,0)	0,94 [0,35–2,53]	1,17 [0,56–2,46]	1,02 [0,57–1,82]
ТТ	8 (44,4)	6 (16,7)	17 (23,9)	24 (19,0)	3,40* [1,21–9,53]	0,85 [0,32–2,27]	1,34 [0,66–2,70]
С	12 (33,3)	42 (58,3)	75 (52,8)	146 (57,9)	0,36* [0,17–0,76]	1,02 [0,60–1,73]	0,81 [0,54–1,23]
Т	24 (66,7)	30 (41,7)	67 (47,2)	106 (42,1)	2,75* [1,32–5,75]	0,98 [0,58–1,67]	1,23 [0,81–1,86]

Примечание. К – контрольная группа.

эффективностью терапии антидепрессантами и обнаружено, что аллель С данного полиморфизма чаще, чем аллель Т встречается у пациентов с депрессией, которые отвечают на лечение антидепрессантами [20]. Как известно, депрессия может наблюдаться в качестве одного из частых немоторных нарушений при БП. К тому же интересным является факт меньшей встречаемости депрессии у пациентов с преимущественно дрожательной формой БП в отличие от акинетико-ригидной [21]. Обнаруженное нами достоверное снижение частоты аллеля С полиморфизма *rs1954787* гена *GRIK4* у пациентов с дрожательной формой можно расценивать как еще одну попытку объяснить гетерогенность БП. Поэтому актуальным будет дальнейшее изучение влияния данного полиморфизма на механизмы депрессии при БП и возможности выявленной генетической особенности дрожательной формы БП выступать в роли защитного фактора, предотвращающего развитие у пациентов депрессии.

Выявленная в нашей работе ассоциация полиморфизма *rs1954787* гена *GRIK4* с дрожательной формой БП может указывать на участие глутаматергической системы в генезе моторных симптомов заболевания. Поскольку дрожательная, акинетико-ригидная и смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) формы болезни характеризуются различными прогнозом, течением, а также реакцией на противопаркинсонические препараты, то более детальное изучение генетических особенностей БП может оказать большое влияние на выбор персонализированного подхода к терапии.

Заключение. Полученные нами результаты позволяют предполагать возможную роль полиморфного локуса *rs1954787* гена *GRIK4* в определении клинической формы БП. Тем не менее вопрос о функциональной значимости данного полиморфизма остается дискуссионным и объяснение возможных механизмов его влияния на развитие БП требует дальнейшего изучения на больших выборках пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Farrer MJ. Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. *Nat Rev Genet.* 2006 Apr;7(4):306–18. doi:10.1038/nrg1831
- Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014 Nov;29(13):1583–90. doi: 10.1002/mds.25945. Epub 2014 Jun 28.
- Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2000 Apr; 247 Suppl 2:II3–10. doi:10.1007/pl00007758
- Braak H, Tredici KD. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology.* 2008 May 13; 70(20):1916–25. doi: 10.1212/01.wnl.0000312279.49272.9f.
- Braak H, Tredici KD, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003 Mar–Apr;24(2):197–211. doi:10.1016/s0197-4580(02)00065-9
- Langston JW. Epidemiology versus genetics in parkinson's disease: Progress in resolving an age-old debate. *Ann Neurol.* 1998 Sep;44 (3 Suppl 1):S45–52. doi:10.1002/ana.410440707
- Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature.* 1998 Apr 9;392(6676):605–8. doi:10.1038/33416
- Belin AC, Westerlund M. Parkinson's disease: A genetic perspective. *FEBS J.* 2008 Apr;275(7): 1377–83. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06301.x. Epub 2008 Feb 12.
- Kumar KR, Djarmati-Westenberger A, Grünewald A. Genetics of Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* 2011 Nov;31(5):433–40. doi: 10.1055/s-0031-1299782. Epub 2012 Jan 21.
- Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Jan;2(1):a008888. doi: 10.1101/csh-perspect.a008888.
- Ivanova S, Loonen A, Pechlivanoglou P, et al. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia. *Transl Psychiatry.* 2012 Jan 10;2:e67. doi: 10.1038/tp.2011.66.
- Freitas ME, Fox SH. Nondopaminergic treatments for Parkinson's disease: current and future prospects. *Neurodegener Dis Manag.* 2016 Jun;6(3):249–68. doi: 10.2217/nmt-2016-0005. Epub 2016 May 27.
- Hamza TH, Hill-Burns EM, Scott WK, et al. Glutamate receptor gene GRIN2A, coffee, and Parkinson disease. *PLoS Genet.* 2014 Nov 20;10(11):e1004774. doi: 10.1371/journal.pgen.1004774. eCollection 2014 Nov.
- Loonen AJ, Ivanova SA. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectr.* 2013 Feb;18(1):15–20. doi: 10.1017/s1092852912000752
- Iwayama Y, Hashimoto K, Nakajima M, et al. Analysis of correlation between serum D-serine levels and functional promoter polymorphisms of GRIN2A and GRIN2B genes. *Neurosci Lett.* 2006 Feb 13;394(2):101–4. Epub 2005 Nov 2. doi:10.1016/j.neulet.2005.10.025
- Rauen T, Kanner BI. Localization of the glutamate transporter GLT-1 in rat and macaque monkey retinae. *Neurosci Lett.* 1994 Mar 14;169(1–2):137–40. doi:10.1016/0304-3940(94)90375-1
- Шток ВН, Федорова НВ. Болезнь Паркинсона. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению. Москва: Медпресс-информ; 2002.

С. 87–124. [Shtok VN, Fedorova NV. *Bolezni' Parkinsona. Ekstrapiramidnye rasstroistva: Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu* [Parkinson's disease. Extrapyramidal disorders: a Guide to diagnosis and treatment]. Moscow: Medpress-inform; 2002. P. 87–124].

18. Никитина АВ, Федорова НВ. Дофаминовый дисрегуляторный синдром при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(1):42–6. [Nikitina AV, Fedorova NV. Dopamine dysregu-

lation syndrome in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(1):42–6. (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2013-2397

19. Paddock S, Laje G, Charney D, et al. Association of GRIK4 with outcome of antidepressant treatment in the STAR*D cohort. *Am J Psychiatry*. 2007 Aug;164(8):1181–8. doi:10.1176/appi.ajp.2007.06111790

20. Pickard BS, Knight HM, Hamilton RS,

et al. A common variant in the 3'UTR of the GRIK4 glutamate receptor gene affects transcript abundance and protects against bipolar disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Sep 30;105(39):14940–5. doi: 10.1073/pnas.0800643105. Epub 2008 Sep 29.

21. Яхно НН, Нодель МР. Особенности депрессии при болезни Паркинсона. *Доктор.ру*. 2013;(5):50–4. [Yakhno NN, Nodel' MR. Features of depression in Parkinson's disease. *Doktor.ru*. 2013;(5):50–4. (In Russ.)].

Поступила 27.02.2018

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.

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

Лечение неспецифической люмбалгии, обусловленной дисфункцией крестцово-подвздошного сочленения, методами интервенционной медицины

Неспецифическая люмбалгия часто вызвана дисфункцией крестцово-подвздошного сочленения (КПС), при ее лечении обсуждается эффективность лечебных блокад с анестетиками и глюкокортикоидами (ГК), радиочастотной денервации (РЧД) КПС.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности лечебных блокад с анестетиками и ГК, РЧД КПС в комплексной терапии хронической люмбалгии вследствие поражения КПС.

Пациенты и методы. В исследование включен 51 пациент (36 женщин и 15 мужчин) в возрасте от 32 до 75 лет (средний возраст — $56,4 \pm 2,1$ года). В 1-ю группу вошли 32 пациента (средний возраст — $51,75 \pm 2,65$ года), у которых использовались околоуставные блокады с местными анестетиками и ГК, во 2-ю группу — 19 пациентов (средний возраст — $64,1 \pm 2,8$ года), которым назначали РЧД КПС.

Результаты и обсуждение. Отмечены высокая эффективность и безопасность этих методов лечения. Через 3 мес после курса лечения уменьшились интенсивность боли (в среднем на 47%; $p < 0,0001$), а также степень нетрудоспособности пациентов, улучшились физические и психологические параметры качества жизни. Не выявлено существенных различий в состоянии больных двух групп, получавших лечение блокадами с анестетиками и ГК, а также РЧД КПС.

Заключение. Показано, что включение блокад с анестетиками и ГК или РЧД КПС в комплексное лечение пациентов с хронической люмбалгией позволяет улучшить результаты терапии.

Ключевые слова: неспецифическая боль в спине; крестцово-подвздошное сочленение; когнитивно-поведенческая терапия; околоуставная блокада крестцово-подвздошного сочленения; радиочастотная денервация; шкала Start Back Screening Tool.

Контакты: Алексей Иванович Исайкин; alexisa68@mail.ru

Для ссылки: Кавелина АВ, Исайкин АИ, Иванова МА. Лечение неспецифической люмбалгии, обусловленной дисфункцией крестцово-подвздошного сочленения, методами интервенционной медицины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):33–37.

Interventional medicine techniques in the treatment of nonspecific low back pain caused by sacroiliac joint dysfunction

Kavelina A.V., Isaikin A.I., Ivanova M.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
11, Rossolimo St., Moscow 119021

Sacroiliac joint (SIJ) dysfunction often causes nonspecific low back pain; the efficiency of its treatment is discussed to be exhibited by therapeutic blockades with anesthetics and glucocorticoids (GCs) or by SIJ radiofrequency denervation (RFD).

Objective: to investigate the efficiency and safety of therapeutic blockades with anesthetics and GCs, or SIJ RFD in the combination therapy of chronic low back pain due to SIJ injury.

Patients and methods. The investigation enrolled 51 patients (36 women and 15 men) aged 32 to 75 years (mean age, 56.4 ± 2.1 years). Group 1 included 32 patients (mean age, 51.75 ± 2.65 years) who used periarticular blockades with local anesthetics and GCs; Group 2 consisted of 19 patients (mean age, 64.1 ± 2.8 years) who underwent SIJ RFD.

Results and discussion. These treatments showed high efficiency and safety. Three months after a treatment cycle, there were reductions in the intensity of pain (by an average of 47%; $p < 0.0001$) and in the degree of disability and improvements in the physical and psychological parameters of quality of life. There were no substantial differences in the health status of patients in the two groups treated with blockades with anesthetics and GCs or SIJ RFD.

Conclusion. It has been shown that the incorporation of blockades with anesthetics and GCs or SIJ RFD into the treatment of patients with chronic low back pain can improve the results of therapy.

Keywords: nonspecific back pain; sacroiliac joint; cognitive behavioral therapy; periarticular blockade of the sacroiliac joint; radiofrequency denervation; Start Back Screening Tool.

Contact: Aleksey Ivanovich Isaikin; alexisa68@mail.ru

For reference: Kavelina AV, Isaikin AI, Ivanova MA. Interventional medicine techniques in the treatment of nonspecific low back pain caused by sacroiliac joint dysfunction. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(2):33–37.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-33-37

Поясничная боль в 15–30% случаев обусловлена поражением крестцово-подвздошного сочленения (КПС) [1–3]. В качестве консервативной терапии обычно используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), при интенсивной боли и неэффективности НПВП — слабые опиоды (трамадол). При хронической боли наиболее эффективна комплексная (мультидисциплинарная) терапия, включающая гимнастику (на укрепление приводящих бедро мышц, на сопротивление и поддержание равновесия), психологические методы. [4]. При хронической люмбагии вследствие поражения КПС обсуждается применение интервенционных методов лечения, включая блокады с анестетиками и глюкокортикоидами (ГК) и радиочастотную денервацию (РЧД) [5–8].

Вопрос об эффективности лечебных блокад и РЧД при люмбагии, вызванной патологией КПС, остается дискуссионным [7–10], что и послужило основанием для настоящего исследования.

Цель исследования — изучение эффективности блокад с анестетиками и ГК, а также РЧД у пациентов с люмбагией вследствие патологии КПС.

Пациенты и методы. Обследован 51 пациент (36 женщин и 15 мужчин) с хронической люмбагией, обусловленной дисфункцией КПС, в возрасте от 32 до 75 лет (средний возраст — $56,4 \pm 2,1$ года), средняя продолжительность боли в спине — $6,1 \pm 3,9$ мес. Диагностика поражения КПС как причины люмбагии основывалась на данных нейроортопедического обследования, проводимого двумя независи-

мыми экспертами, при наличии ≥ 3 положительных тестов (табл. 1). Диагноз подтверждался данными нейровизуализации и проведением диагностических блокад с анестетиками (уменьшение боли $\geq 70\%$).

В исследование не включали пациентов с другими причинами скелетно-мышечной (неспецифической) боли.

Для оценки интенсивности болевого синдрома использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ, баллы). Показатель нетрудоспособности оценивали по шкале Освестри (Oswestry Disability Index, ODI). Для выявления сопутствующих тревожных и/или депрессивных расстройств применяли госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital anxiety and depression scale, HADS). Качество жизни определяли по шкале SF-12, невропатический компонент боли — по шкале DN4.

Пациенты были разделены на две группы. В 1-й группе у 32 пациентов (23 женщины и 9 мужчин, средний возраст — $51,8 \pm 2,6$ года, средняя продолжительность боли в КПС — $5,4 \pm 3,6$ мес) использовали околосуставные блокады КПС с раствором местного анестетика и ГК, во 2-й группе у 19 пациентов (13 женщин и 6 мужчин, средний возраст — $64,1 \pm 2,8$ года, средняя продолжительность боли в КПС — $6,3 \pm 4,1$ года) — методы РЧД КПС. Всем пациентам разъясняли доброкачественную природу имеющегося у них болевого синдрома, обсуждали двигательный стереотип, рекомендовали более быструю активизацию, занятия лечебной гимнастикой. Эффективность и безопасность лечения оценивали в течение 3 мес.

Таблица 1. Провокационные тесты, применяемые для диагностики дисфункции КПС [10]

Тест	Описание теста
Тест Патрика (FABER)	Сгибание, отведение, наружная ротация бедра. Латеральная лодыжка располагается на надколеннике противоположной выпрямленной ноги. Тест считается положительным, если при приближении колена к поверхности стола появляется боль в пояснице
Сопротивление отведению бедра (REAB)	Пациент лежит на спине, нога полностью выпрямлена и отведена на 30° . Пациент пытается полностью отвести ногу, преодолевая сопротивление, приложенное к лодыжке. При этом создается нагрузка на верхнюю часть КПС и в случае дисфункции возникает боль
Тест Yeoman	Пациент лежит на животе, нога разогнута, производится ротация. Тест считается положительным, если боль возникает в области задней поверхности КПС
Тест Gaenslen	Лежа на спине, пациент сгибает ногу в коленном и тазобедренном суставах, при этом бедро поднимается к туловищу, поясница прижата к поверхности стола. Вторая переразогнутая нога свисает с края стола. В таком положении создается нагрузка на поперечную ось КПС. Тест считается положительным при появлении боли в области крестца
Тест POSH (заднее смещения) или нагрузки на бедро	Нога согнута до 90° в тазобедренном суставе, бедро приводится к средней линии, оказывается аксиальное усилие по оси бедра. Создается поперечная нагрузка на КПС, и у пациентов с дисфункцией возникает боль
Тест Gillet («стоящий на одной ноге аист»)	Пациент стоит спиной к исследующему, расстояние между стопами — примерно 30 см. Пальпируются обе задние верхние подвздошные ости (PSIS). Пациент встает на одну ногу, сгибая противоположную ногу и приводя колено к груди. При дисфункции КПС обычно возникает боль и не происходит ожидаемого смещения PSIS вниз относительно остистого отростка S ₁₁
Боль при пальпации крестцовой борозды	Локализованная чувствительность к пальпации, соответствующая испытываемой пациентом боли
Компрессионный тест (тест сжимающей нагрузки на крестец)	Пациент лежит на спине, руки исследующего располагаются на передних верхних подвздошных осях. Производится сжимающая нагрузка в медиальном направлении. Тест также можно выполнять, когда пациент лежит на боку. В таком случае усилие направлено сверху вниз
Дистракционный тест (gappingtest)	Пациент лежит на спине, руки исследующего располагаются на передних верхних подвздошных осях. Направление усилия — вниз (назад) и латерально (раздвижение)

Таблица 2. Показатели боли, инвалидизации и качества жизни у пациентов 1-й и 2-й групп исходно и через 3 мес после лечения

Время исследования	ВАШ	ODI	SF-12 (физическая составляющая)	SF-12 (психическая составляющая)
До лечения	6,7±0,24	42,94±2,5	33,36±1,17	41,95±1,4
После лечения	3,6±0,36**	28,98±3,03**	40,49±1,6*	45,6±1,53*

** p<0,001; *p<0,01.

Таблица 3. Показатели боли, тревоги и депрессии у пациентов 1-й и 2-й групп исходно и через 3 мес после лечения

Группа пациентов	ВАШ		Тревога		Депрессия	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я	6,75±0,3	2,6±0,31***	6,7±0,76	4,3±0,63***	5,4±0,55	3,23±0,55**
2-я	6,6±0,42	5,03±0,59*	8,3±0,96	4,4±0,86**	7,3±0,81†	3,4±0,73***

Примечание. Здесь и в табл. 4: * — различия до и после лечения (p<0,05); ** — p<0,01; *** — p<0,001; † — различия между группами (p<0,05).

Таблица 4. Динамика показателей трудоспособности и качества жизни у пациентов 1-й и 2-й групп на фоне лечения

Группа пациентов	ODI		SF-12 (физическая составляющая)		SF-12 (психическая составляющая)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я	37,53±3,4	21,5±2,51***	35,31±1,6	41,67±1,8**	42,02±2,02	45,6±2,02**
2-я	52,04±2,8†	40,9±5,8*	30,08±1,31†	34,44±3,2	42,4±2,02	45,92±2,03*

Статистическая обработка данных проводилась в программе SPSS Statistics V.22, оценивались средние показатели. Для параметрических данных использовали парный t-тест Стьюдента, для непараметрических — критерий Манна–Уитни. Для корреляционного анализа применяли коэффициент Спирмана.

Результаты. Интенсивность боли, показатели инвалидизации и качества жизни до и через 3 мес после лечения представлены в табл. 2.

Средний показатель боли по ВАШ через 3 мес после лечения достоверно уменьшился в среднем на 47% (p<0,0001). В большинстве случаев (71%) отмечено уменьшение боли на 50% и более по сравнению с исходным уровнем. В целом по группе после лечения уменьшилась степень нетрудоспособности, улучшились физические и психологические параметры качества жизни.

Результаты лечения у пациентов 1-й и 2-й групп представлены в табл. 3 и 4.

У пациентов 1-й группы через 3 мес после лечения отмечено достоверное уменьшение боли по шкале ВАШ в среднем на 61,4% (p<0,001). Уменьшение боли на 50% через 3 мес наблюдалось у 80% пациентов. Тревога/депрессия субклинического уровня и выше по шкале HADS отмечалась в 46,8% случаев. После лечения показатель тревожности достоверно снизился на 35% (p<0,01), депрессии — на 39,7% (p<0,01).

Во 2-й группе после лечения отмечено статистически достоверное уменьшение интенсивности боли по ВАШ на 23% (p<0,05). Через 3 мес снижение интенсивности боли >50% по сравнению с исходным уровнем отметили 46% больных. Тревожно-депрессивные нарушения субклинического уровня и выше отмечались в 46,8% случаев. После ле-

чения показатель тревожности достоверно снизился на 46% (p<0,001), депрессии — на 53,4% (p<0,001).

У пациентов 1-й группы степень нарушения жизнедеятельности по ODI достоверно уменьшилась на 43% (p<0,001). Улучшились показатели качества жизни (SF-12): физическая составляющая — на 23% (p<0,001), психическая составляющая — на 8,5% (p<0,01).

Во 2-й группе степень нарушения жизнедеятельности после проведенного лечения достоверно уменьшилась на 22% (p<0,05). Не отмечено статистически достоверного улучшения показателя физической составляющей качества жизни (SF-12; p=0,174), психическая составляющая улучшилась на 8,3% (p<0,05).

Обсуждение. При ведении пациента с хронической неспецифической болью в спине большое значение имеет комплексная (мультидисциплинарная) терапия, включающая лечебную гимнастику, психологическое воздействие, оптимизацию лекарственной терапии (использование при показаниях НПВП, миорелаксантов, антидепрессантов) [1, 10]. Вопрос об эффективности методов локальной терапии конкретных источников неспецифической боли (КПС, фасеточные суставы) остается дискуссионным [7–12]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения блокад с анестетиками и ГК, а также РЧД КПС в комплексной терапии пациентов с хронической люмбагией, вызванной поражением КПС. Наблюдение пациентов в течение 3 мес показало уменьшение боли и связанной с ней инвалидизации. Улучшилось эмоциональное состояние (снизились показатели тревоги и депрессии). Не обнаружено существенных различий в эффективности и безопасности блокад с анестетиками и ГК или РЧД КПС.

Лечебные блокады широко используются для купирования боли в области поясницы. В последние годы наблюдается более частое применение лечебных блокад. Так, количество различных вариантов блокад, оплаченных в системе Medicare, возросло с 1 450 495 в 2000 г. до 4 815 673 в 2011 г. [13]. Обычно используются растворы местных анестетиков для снятия боли, часто в сочетании с ГК для уменьшения воспаления и отека.

Стоит отметить существующий конфликт интересов в использовании интервенционных методов лечения неспецифической боли в спине. В рекомендациях Американского общества боли (American Pain Society, APS) и европейских рекомендациях (COST B1 3Guide, NICE, 2016) не показано использование блокад и малоинвазивных нейрохирургических вмешательств, включая различные варианты РЧД [10, 14, 15]. В свою очередь, Американское общество интервенционных методов лечения боли (American Society of Interventional Pain Physicians) опубликовало несколько систематических обзоров с метаанализом и клинические рекомендации, опирающиеся на доказательства эффективности и безопасности этих методов лечения [13, 16].

При дисфункции КПС используются внутрисуставные и околосуставные блокады. КПС имеет сложную конфигурацию, поэтому проведение внутрисуставных блокад возможно только под контролем нейровизуализации. В настоящее время КПС рассматривают как суставно-связочный комплекс. Считается, что в развитии дисфункции КПС имеет значение патология не только сустава, но и окружающих его связок, что является морфологической основой для применения околосуставных блокад [17]. Есть исследования, в которых показана сходная эффективность внутрисуставных и околосуставных блокад [18]. По данным Е. Murakami и соавт. [19], околосуставные блокады были более эффективны в уменьшении боли. Важно учесть, что околосуставные блокады технически намного проще, чем внутрисуставные блокады, что делает их более доступными в клинической практике. Проведение блокад имеет и прогностическое значение. По данным В. J. Schneider и соавт. [20], у пациентов, у которых отсутствовал быстрый эффект после первой блокады, не отмечалось улучшения в отдаленном периоде и при повторных блокадах. В нашем исследовании была показана высокая эффективность околосуставных блокад с местными анестетиками и ГК не только сразу

после их проведения, но и в течение последующих 3 мес. Отмечены достоверное уменьшение боли и нарушений жизнедеятельности, тревожно-депрессивных расстройств, улучшение качества жизни. Данный метод лечения можно считать безопасным, так как при его использовании не зарегистрировано ни одного серьезного побочного эффекта.

РЧД — малоинвазивное оперативное вмешательство, позволяющее осуществить деструкцию болевых нервных окончаний. РЧД основана на принципе термокоагуляции при прохождении токов ультравысокой частоты через биологические ткани. РЧД проводится под местной анестезией под рентгенологическим контролем. Специальная игла вводится через прокол, затем через присоединенные электроды подаются электроимпульсы частотой от 2 до 100 Гц. Кончик иглы при таком воздействии нагревается до 80–85 °С, что приводит к коагуляции нервных окончаний. Методика эффективна при различных вариантах поясничной боли [21]. В нашем исследовании не отмечено существенных различий в эффективности между использованием РЧД и околосуставных блокад при хронической люмбалгии, вызванной поражением КПС. Мы поддерживаем терапевтический подход, предложенный в Нидерландском руководстве (2015), предполагающий поэтапное лечение пациентов с дисфункцией КПС: консервативная мультидисциплинарная терапия с использованием лечебной гимнастики, когнитивно-поведенческой терапии, мануальной терапии, медикаментозного лечения. При неэффективности целесообразно назначение блокад, а при нестойком эффекте блокад или наличии противопоказаний — РЧД [7].

При ведении пациентов с хронической люмбалгией, вызванной поражением КПС или другой причиной, эффективно применение психологических методов (когнитивно-поведенческая терапия). К сожалению, эти методы еще не получили широкого распространения в нашей стране [22].

Заключение. Данные настоящего исследования позволяют сделать вывод, что включение в комплексное лечение пациентов с хронической люмбалгией лечебных блокад с анестетиками и ГК или РЧД КПС позволяет повысить эффективность терапии: уменьшить болевой синдром, улучшить трудоспособность, эмоциональное состояние и качество жизни. Становится возможным расширение двигательного режима для использования кинезиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2016. С. 8–12. [Parfenov VA, Isaikin AI. *Bol' v nizhnei chasti spiny: mify i real'nost'* [Lower back pain: myths and reality]. Moscow: IMA-PRESS; 2016. P. 8–12].
2. DePalma MJ, Ketchum JM, Saullo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? *Pain Med.* 2011 Feb;12(2): 224–33. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.01045.x. Epub 2011 Jan 25.
3. Laplante BL, Ketchum JM, Saullo TR, DePalma MJ. Multivariable analysis of the relationship between pain referral patterns and the source of chronic low back pain. *Pain Physician.* 2012 Mar-Apr;15(2):171–8.
4. Polsunas PJ, Sowa G, Fritz JM, et al. Deconstructing Chronic Low Back Pain in the Older Adult—Step by Step Evidence and Expert-Based Recommendations for Evaluation and Treatment: Part X: Sacroiliac Joint Syndrome. *Pain Med.* 2016 Sep;17(9):1638–47. doi: 10.1093/pm/pnw151.
5. Amirdeh K, McRoberts P, Deer T. The Differential Diagnosis of Low Back Pain: A Primer on the Evolving Paradigm. *Neuromodulation.* 2014 Oct;17 Suppl 2:11–7. doi: 10.1111/ner.12173.
6. Allegri M, Montella S, Salici F, et al. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. *F1000Res.* 2016 Jun 28 [revised 2016 Oct 11];5. pii: F1000 Faculty Rev-1530. eCollection 2016.
7. Cohen SP, Chen Y, Neufeld NJ. Sacroiliac joint pain: a comprehensive review of epidemiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2013 Jan;13(1):99–116. doi: 10.1586/ern.12.148.
8. Itz C, Willems P, Zeilstra D, Huygen F. Dutch Multidisciplinary Guideline for Invasive Treatment of Pain Syndromes of the Lumbosacral Spine. *Pain Pract.* 2016 Jan;16(1):90–110. doi: 10.1111/papr.12318. Epub 2015 Jun 1.
9. Simopoulos TT, Manchikanti L, Gupta S. Systematic Review of the Diagnostic Accuracy and Therapeutic Effectiveness of Sacroiliac

- Joint Interventions. *Pain Physician*. 2015 Sep–Oct;18(5):E713–56.
10. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low-back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007 Oct 2;147(7):478–91.
11. Poley RE, Borchert JR. Sacroiliac Joint Dysfunction: Evaluation and Treatment. *Phys Sportsmed*. 2008 Dec;36(1):42–9. doi: 10.3810/psm.2008.12.10.
12. Lee J, Gupta S, Price C, Baranowski AP; British Pain Society. Low back and radicular pain: a pathway for care developed by the British Pain Society. *Br J Anaesth*. 2013 Jul;111(1):112–20. doi: 10.1093/bja/aet172.
13. Manchikanti L, Falco FJ, Singh V, et al. Utilization of interventional techniques in managing chronic pain in the Medicare population: Analysis of growth patterns from 2000 to 2011. *Pain Physician*. 2012 Nov–Dec;15(6):E969–82.
14. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2016.
15. Koes B, Van Tulder M, Chung-Wei CL. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2010; 19:2075–94 for Clinical Management of Chronic Spinal Pain. *Pain Physician*. 2009 Jul–Aug;12(4):E225–64.
16. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Benyamin RM, et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain Physician*. 2013 Apr;16(2 Suppl):S49–283.
17. King W, Ahmed SU, Baisden J, et al. Diagnosis and treatment of posterior sacroiliac complex pain: A systematic review with comprehensive analysis of the published data. *Pain Med*. 2015 Feb;16(2):257–65. doi: 10.1111/pme.12630.
18. Nacey NC, Patrie JT, Fox MG. Fluoroscopically Guided Sacroiliac Joint Injections: Comparison of the Effects of Intraarticular and Periarticular Injections on Immediate and Short-Term Pain Relief. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Nov;207(5):1055–1061. Epub 2016 Aug 30.
19. Murakami E, Tanaka Y, Aizawa T, et al. Effect of periarticular and intraarticular lidocaine injections for sacroiliac joint pain: prospective comparative study. *J Orthop Sci*. 2007 May;12(3):274–80. Epub 2007 May 31.
20. Schneider BJ, Huynh L, Levin J, et al. Does Immediate Pain Relief After an Injection into the Sacroiliac Joint with Anesthetic and Corticosteroid Predict Subsequent Pain Relief. *Pain Med*. 2018 Feb 1;19(2):244–251. doi: 10.1093/pm/pnx104.
21. Leggett LE, Soril LJ, Lorenzetti DL, et al. Radiofrequency ablation for chronic low back pain: a systematic review of randomized controlled trials. *Pain Res Manag*. 2014 Sep–Oct;19(5):e146–53. Epub 2014 Jul 28.
22. Парфенов ВА, Головачева ВА. Хроническая боль и ее лечение в неврологии. Москва: Гэотар-Медиа; 2018. 280 с. [Parfenov VA, Golovacheva VA. *Khronicheskaya bol' i ee lechenie v nevrologii* [Chronic pain and its treatment in neurology]. Moscow: Geotar-Media; 2018. 280 p.].

Поступила 10.02.2018

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.

Громова О.А.¹, Торшин И.Ю.¹, Лиля А.М.², Громов А.Н.¹¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Институт фармакоинформатики, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия¹119333, Москва, ул. Вавилова, 40; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа

Цель исследования — систематический анализ молекулярных механизмов действия хондропротектора Сустагард® Артро, производимого на основе микрокристаллической фармацевтической субстанции глюкозамина сульфата — ГС (Биоиберики, С.А.У., Испания).

Материал и методы. Систематический анализ молекулярных механизмов на основе данных литературы и протеомных баз данных посредством систем машинного обучения.

Результаты и обсуждение. ГС взаимодействует с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности хондроцитов, ингибирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB, цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT, регулирует синтез IgA, миграцию лейкоцитов, активность рецепторов гематопоетина и интерферонов.

Заключение. Полученные результаты указывают на молекулярные механизмы синергизма между глюкозамином и нестероидными противовоспалительными препаратами в терапии патологии хрящевой соединительной ткани.

Ключевые слова: хондропротекция; таргетные белки; молекулярные механизмы; пероральный прием; Сустагард® Артро.

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

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):38–44.

Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis

Gromova OA.¹, Torshin I.Yu.¹, Lila A.M.², Gromov A.N.¹¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Control», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia¹40, Vavilov St., Moscow 119333; ²34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115552

Objective: to carry out a systems analysis of the molecular mechanisms of action of the chondroprotector Sustaguard® Arthro based on the microcrystalline pharmaceutical substance glucosamine sulfate (GS) manufactured by Bioiberica S.A.U. (Spain).

Material and methods. The systems analysis of the molecular mechanisms was based on literature data and proteomic databases through machine learning systems.

Results and discussion. GS interacts with the receptors CD44, TLR4, and ICAM1 on the surface of chondrocytes, inhibits the proinflammatory transcription factor NF-κB and the cytokine signaling pathway JAK/STAT, and regulates the synthesis of IgA, the migration of leukocytes, and the activity of hematopoietin and interferon receptors.

Conclusion. The findings indicate that there are molecular mechanisms of synergism between glucosamine and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of cartilage tissue pathology.

Keywords: chondroprotection; target proteins; molecular mechanisms; oral administration; Sustaguard® Arthro.

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

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):38–44.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44

Перспективным направлением терапии дегенеративных заболеваний позвоночника является использование хондропротекторов, которые способствуют восстановлению

баланса между процессами синтеза и деградации компонентов хряща. Нарушение кровоснабжения, повышенная интенсивность системного воспаления, дефицит гиалуроновой

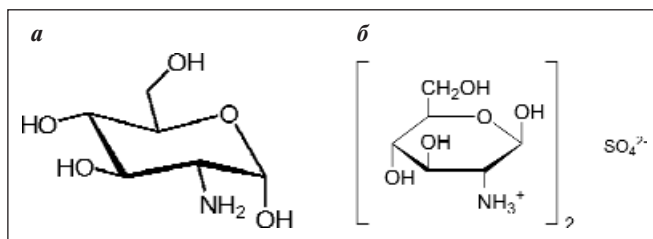


Рис. 1. Химические структуры глюкозамина (а) и ГС (б)

кислоты, глюкозамина и хондроитина сульфата (ХС) приводят к дегенеративной патологии суставов и позвоночника.

ХС и глюкозамин вырабатываются хондроцитами и являются одними из основных структурных компонентов хряща и синовиальной жидкости. Глюкозамин — моносахарид, необходимый для синтеза ХС (рис. 1). Недостаток глюкозамина в синовиальной жидкости ухудшает ее качество и может вызвать так называемый хруст в суставах. Глюкозамина сульфат (ГС) — важный нутриент; рекомендуемый уровень ГС для взрослых, установленный в Российской Федерации в нормах по потреблению микронутриентов, составляет не менее 700 мг/сут. С фармакологической точки зрения ГС является корректором метаболизма костной и хрящевой ткани и относится к группе «Прочие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства» (M01AX по АТХ) [1].

Клиническая эффективность препаратов ГС и ХС обусловлена тем, что эти соединения не только являются «строительным материалом» для синтеза гликозаминогликанов хряща, но и проявляют анальгетическое и противовоспалительное действие — фармакологические эффекты, которые весьма трудно объяснить только с позиций «строительного материала» [2]. Понимание молекулярных механизмов действия ГС, и ХС принципиально важно для повышения безопасности и эффективности терапии. В настоящей работе представлены результаты систематического анализа молекулярных механизмов воздействия ГС, результаты протеомных исследований эффектов ГС, данные о фармакокинетике и фармакологической безопасности препаратов на основе субстанции ГС производства Биоиберики, С.А.У. (Испания) [3].

Для оценки реального масштаба воздействия ГС на организм человека следует рассмотреть эффекты молекулы в постгеномной перспективе, т. е. в рамках воздействия на

геном (совокупность всех генов организма), транскриптом (совокупность всех РНК), протеом (совокупность всех белков) и метаболом (совокупность всех метаболитов) [4]. ГС не взаимодействует ни с геномной ДНК, ни с РНК транскриптома, а продукты биотрансформации ГС являются просто отдельными метаболитами из метаболома. Таким образом, фармакологические эффекты ГС опосредуются исключительно взаимодействием с определенными белками протеома (рис. 2).

Проведенный нами анализ протеома человека (NCBI PROTEIN, EMBL [5], UNIPROT [6], Human Proteome Map, HPM [7], BIOCYC-HUMAN и др.) показал, что в протеоме человека присутствуют 40 белков метаболизма ГС и 15 таргетных белков ГС, на активность или уровень которых оказывает непосредственное воздействие молекула ГС.

Цель настоящей работы — системно-биологический анализ этих белков и сравнение полученных данных с результатами экспериментальных и клинических исследований.

Материал и методы. Списки из 40 белков метаболизма ГС и 15 таргетных белков для исследуемой субстанции ГС, составленные на основе имеющихся аннотаций генома человека в базах данных NCBI PROTEIN, EMBL, UNIPROT и HPM, анализировались посредством метода функционального связывания — одной из информационных технологий современной биоинформатики [4]. Данный метод основан на системном рассмотрении органов, тканей, клеток и их мельчайших компонентов — белков, ДНК, метаболитов (в том числе витаминов и других микронутриентов) в рамках фундаментальных основ молекулярной биологии и биохимии. Так, на основе информации определенной геномной ДНК синтезируется соответствующий белок, выполняющий строго очерченный круг специфических функций. Как врожденные мутации гена, так и дефицит различных микронутриентных кофакторов белка будут приводить к падению активности тех или иных белков и проявлению той или иной специфической симптоматики.

Метод анализа функциональных взаимосвязей на основе объединения различных уровней информации (данные о моногенных заболеваниях, кофакторах белков, клеточных ролях белков, симптоматике и критериях диагностики заболеваний и т. д.) в различных базах позволяет систематически рассмотреть возможные биологические роли ГС [4]. В целом при использовании метода анализа функциональных взаимосвязей (рис. 3) каждый белок протеома человека представлен строкой в списке, включающем такие описания белка/гена, как:

- аминокислотная последовательность белка;
- список эссенциальных кофакторов белка;
- список моногенных заболеваний, связанных с полной или частичной потерей активности этого белка и соответствующего гена;
- список клинических симптомов рассматриваемых моногенных заболеваний;
- список клеточных функций белка (по базе данных Gene Ontology, GO) и др.);

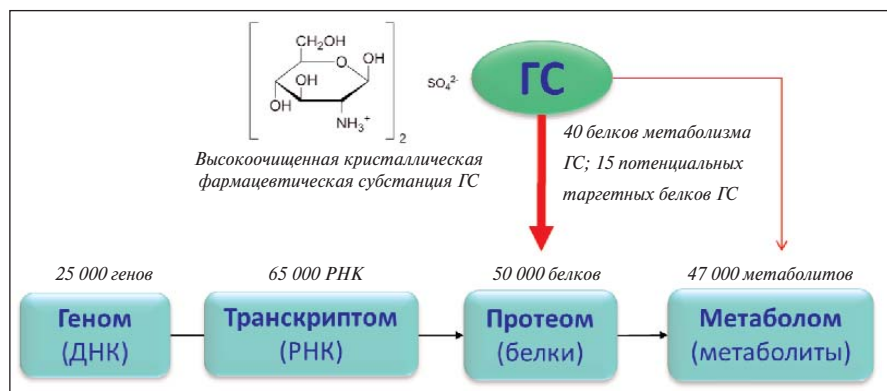


Рис. 2. Эффекты молекулы ГС в перспективе постгеномной фармакологии

Таргетные белки, посредством которых осуществляются основные фармакологические эффекты ГС (по результатам биоинформационного анализа протеома человека и фармакопротеомных исследований)

Ген	Белок	Функция белка	Роль ГС
CD44	Рецептор CD44	Рецептор ХС/гиалуроновой кислоты, деградация ХС и гиалуронана	Активация рецептора CD44
MMP1, MMP3	ММП1, ММП3	Деградация соединительнотканной основы хряща и связок	Ингибитор MMP1, MMP3
MMP24	ММП24	Медиатор воспалительной гипералгезии	Ингибитор MMP24
CD97	Рецептор CD97	Активация лейкоцитов	Ингибитор CD97
LIFR	Рецептор цитокинов LIFR	Рецептор провоспалительного цитокина ИЛ6	Снижает уровень белка
TNFRSF9	Рецептор ФНО α	Рецептор провоспалительного ФНО α	Снижает уровень белка
CSF3	Фактор стимуляции гранулоцитов	Индукция гранулоцитов	Снижает уровень белка
CCL5	Хемокин-рецептор C-C5	Рецептор хемоаттрактантов моноцитов (хемоаттрактанты вызывают передвижение моноцитов по градиенту своей концентрации)	Снижает уровень белка
IL1 α	ИЛ1 α	Провоспалительный цитокин	Снижает уровень белка
IL8	ИЛ8	Хемоаттрактант нейтрофилов	Снижает уровень белка
IL17D	ИЛ17 δ	Стимуляция провоспалительных цитокинов ИЛ6, ИЛ8, CSF	Снижает уровень белка
PENK	Проэнкефалин А	Энкефалин А	Повышает уровень белка
COL6A1	Коллаген α_1 (VI)	Коллаген	Повышает уровень белка
CTGF	Фактор роста соединительной ткани	Рост соединительной ткани	Повышает уровень белка

Примечание. ММП – матриксная металлопротеиназа; ИЛ – интерлейкин; ФНО α – фактор некроза опухоли α .

• список отдельных симптомов заболеваний, список диагнозов по МКБ-10 и др.

Далее в этом списке выделяются гены, соответствующие белкам из списка ГС-зависимых белков и др., и проводятся последующие анализы биологических ролей этих белков на основании статистических критериев. Для статистической обработки результатов исследования применялись методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверку статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия χ^2 , критерия Вилкоксона–Манна–Уитни и теста Стьюдента. Для статистической обработки материала использовались прикладная программа Statistica 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Результаты. В результате проведенного анализа среди известных 50 057 белков протеома человека было выделено 20 540 аннотированных белков протеома (т. е. белков, для которых известны хотя бы основные биологические роли). Среди этих 20 540 белков найдено 40 белков метаболизма ГС.

Мы выделили 15 таргетных белков ГС, посредством которых осуществляются его основные фармакологические эффекты (см. таблицу).

Анализ аннотаций 15 таргетных белков ГС по международной номенклатуре GO показал, что в данной группе белков достоверно чаще встречаются такие биологические функции, как «Внеклеточное пространство (GO:0005615)» (белки внеклеточного матрикса), «Воспалительный ответ (GO:0006954)», «Интегральная составляющая плазматической мембраны (GO:0005887)», «Позитивное регулирование каскада ERK1 и ERK2 (GO:0070374)» (сигнальный каскад выживания и роста клеток) и др. (см. рис. 3).

В соответствии с результатами биоинформационного анализа протеома и фундаментальных исследований основной молекулярный механизм противовоспалительного действия ГС – ингибирование транслокации внутрь клеточного ядра транскрипционного фактора NF- κ B, который является одним из центральных медиаторов воспаления во всех типах клеток.

Подобно ХС, ГС ингибирует эффекты провоспалительного белка NF- κ B посредством связывания с центральным таргетным белком ГС – рецептором CD44. Взаимодействуя с белком CD44, ГС активирует внутриклеточные сигнальные процессы и влияет на синтез других белков протеома. Основное отличие между фармакологическими эффектами ГС и ХС заключается в том, что ХС осуществляет медленное, пролонгированное действие, а применение ГС

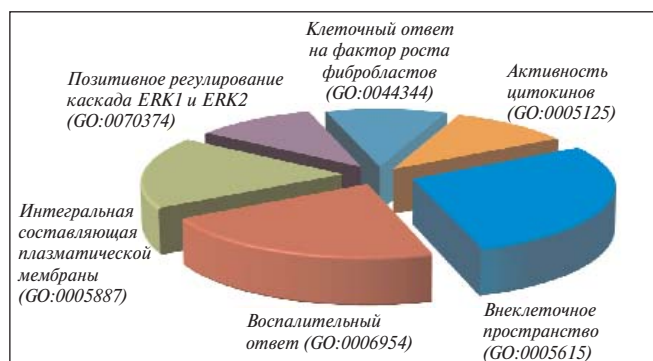


Рис. 3. Аннотации потенциальных таргетных белков ГС по международной номенклатуре GO

позволяет достигать быстрого эффекта (это прежде всего снятие воспаления и обезболивание).

Результатом нашей работы было также установление различий в фармакологических эффектах ГС и ХС. Молекула ГС уже является готовым моносахаридом и не нуждается в переработке на более мелкие единицы. Поэтому молекулы ГС быстро просачиваются в синовиальную жидкость и соединительнотканную структуру хряща и повсеместно активируют рецепторы CD44. Исходно малым размером молекул ГС и объясняется быстрое действие субстанции ГС на воспаление и снятие боли.

ный эффект за счет уменьшения синтеза ФНО α , ИЛ1 β и простагландина E $_2$ в макрофагах, что тормозит резорбцию кости [9].

В эксперименте на культуре остеоартритических хондроцитов микрокристаллический ГС дозозависимо и достоверно ингибирует активность фактора NF- κ B и транслокацию обеих типов субъединиц NF- κ B (p50 и p65) внутрь клеточного ядра. При этом противовоспалительные эффекты ГС наиболее выражены на фоне стимулирования клеток провоспалительным ИЛ1 β . Параллельно ГС ингибирует экспрессию гена COX2, кодирующего фермент циклооксигеназу 2 (ЦОГ2), синтез самого белка ЦОГ2 и простагландина E $_2$. При этом влияния ГС на синтез белка ЦОГ1 не отмечено [10].

Протеомные исследования позволили установить и другие молекулярные механизмы противовоспалительного действия ГС. Так, ГС снижает экспрессию генов, индуцированных ИЛ1 β (в частности, за счет ингибирования активации фактора транскрипции NF- κ B). Фармакопротеомное исследование ГС у здоровых добровольцев выявило изменения в экспрессии 31 белка. В результате приема ГС достоверно изменилась экспрессия белков, вовлеченных во внутриклеточную передачу сигнала (11 из 31, или 35%), поддержку окислительно-восстановительного потенциала, ответную реакцию на стресс (15%), синтез и свертывание белков (25%) [11]. Другое фармакопротеомное исследование эффектов приема ГС (1500 мг/сут) и ХС (1200 мг/сут) здоро-

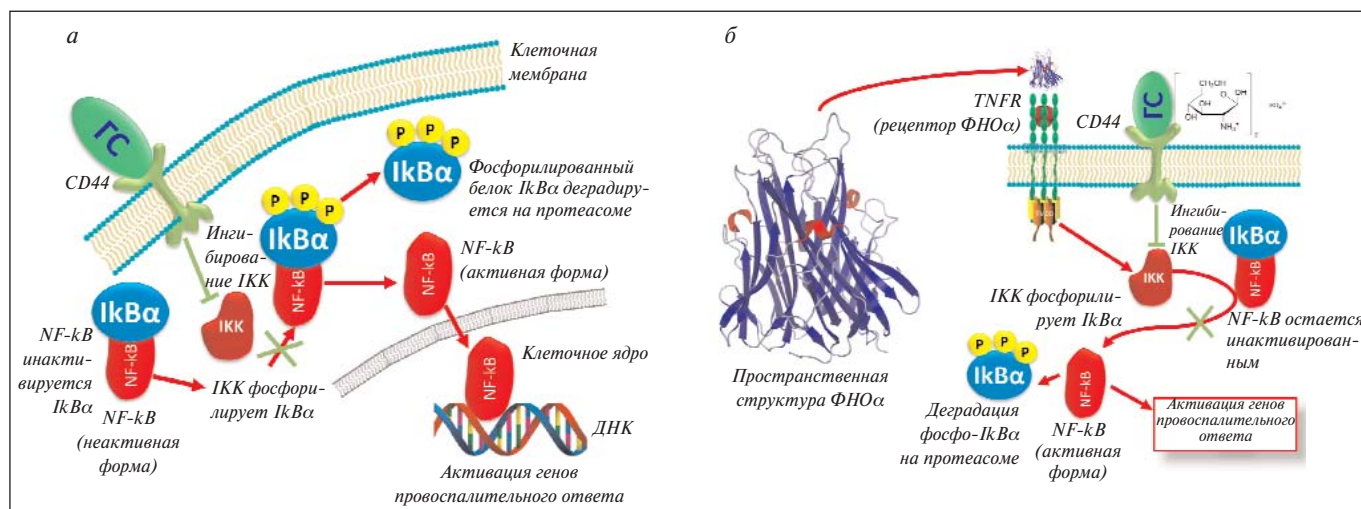


Рис. 4. Молекулярные механизмы противовоспалительного действия ГС: а — ингибирование провоспалительного сигнального пути с участием транскрипционного фактора NF- κ B; б — противодействие эффектам провоспалительного цитокина ФНО α (авторский рисунок)

ГС препятствует осуществлению эффектов провоспалительных цитокинов (прежде всего ФНО α ; рис. 4). Дополнительно активация молекулой ГС рецептора CD44 приводит к снижению избыточной активности ММП, в том числе за счет регуляции транскрипции соответствующих генов.

Обсуждение. В эксперименте показано, что ГС и ХС действительно снижают уровни биомаркеров воспаления ИЛ1, ИЛ6 и СРБ [8]. ГС способствует дифференциации остеобластов и может увеличивать активность щелочной фосфатазы, синтез коллагена, секрецию остеокальцина и минерализацию. Кроме того, ГС проявляет противовоспалитель-

ными добровольцами указало на снижение активности провоспалительных цитокиновых сигнальных путей по сравнению с плацебо ($P=10^{-16}$) [12].

Кроме сигнального пути NF- κ B, в фармакопротеомных исследованиях определены и другие сигнальные пути, которые активируются под воздействием ГС и регулируют процессы воспаления: 1) JAK/STAT (сигнальный путь для осуществления эффектов различных цитокинов); 2) синтез IgA в кишечнике (первая линия защиты против микроорганизмов в слизистой оболочке кишечника); 3) регуляция трансэндотелиальной миграции лейкоцитов; 4) связывание рецепторов

гематопоетина/интерферонов [12]; 5) повышение секреции компонентов внеклеточного матрикса соединительной ткани (коллаген, аннексин, тенасцин, агрекан); 6) возрастание уровня факторов роста соединительной ткани (PENK, CTGF); 7) снижение содержания протеаз, деградирующих соединительную ткань (SERPINA3, SERPIN1) [13].

Клинические исследования подтверждают, что пероральный прием ГС способствует уменьшению уровня провоспалительных маркеров в крови. Прием ГС (1500 мг/сут) и ХС (1200 мг/сут) в группе взрослых испытуемых 20–55 лет ($n=18$) с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ 25–32 кг/м²) в течение 28 дней привел к падению уровня СРБ на 23% по сравнению с плацебо ($p=0,048$) [12]. В другом исследовании прием ГС + ХС сопровождался снижением абnormally повышенных уровней СРБ на 28–36% и окислительного стресса на 40–47% ($n=220$) [14]. В популяционном исследовании, включавшем 10 000 взрослых пациентов, регулярное использование ГС + ХС также было ассоциировано со снижением уровня СРБ (на 20%) [15].

Пероральный прием ГС и ХС помогает восстановить структуру хряща (например, сочленяющиеся суставные поверхности при остеоартрите — ОА). Сочетанный прием ГС и ХС снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, усиливает структуру гелевой основы хряща, предотвращает дегенерацию коллагена в суставах (в частности, за счет ингибирования гидролитических ферментов). Эти эффекты ГС/ХС облегчают боль и позволяют частично восстановить функцию сустава у пациентов с ОА [16].

Хондроциты используют ГС в качестве «строительного материала» для синтеза гелевого компонента внеклеточного матрикса. ГС всасывается хондроцитами посредством специальных транспортных каналов типа SLC2A. При избыточной активации хондроцитов провоспалительным ИЛ1 β происходит активация многих механизмов поддержки воспаления. Глюкозамин снижает интенсивность провоспалительного отклика при стимуляции хондроцитов ИЛ1 β . Известны следующие эффекты глюкозамина: а) ингибирование синтеза ЦОГ2 и ИЛ6; б) восстановление синтеза протеогликана, сниженного при воздействии ИЛ1 β ; в) торможение активации провоспалительного сигнального белка NF- κ B и его транслокации в ядро [16].

Эффективность ГС при ОА была оценена в метаанализе, включавшем 19 рандомизированных плацебоконтролируемых испытаний ($n=3159$). Прием ГС приводил к уменьшению симптомов заболевания на 22% (95% ДИ от -48 до +4); в подвыборке исследований, в которых длительность приема ГС составила более 6 мес, отмечено уменьшение симптомов на 36% (95% ДИ от -56 до -17) [17–20].

Поскольку и ГС, и ХС воздействуют на процессы воспаления, их сочетание с другими противовоспалительными средствами может давать синергичный эффект. Так, сочетанный прием ГС с омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) способствует улучшению состояния пациентов с умеренным и тяжелым ОА бедренного и/или коленного сустава [21]. В крупномасштабном российском исследовании (38 центров, 4931 пациент 57 $\pm$ 12 лет, 75% женщин) было показано, что при использовании сочетания ГС с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) оценка тяжести боли у пациентов с ОА снижалась с 0,7 $\pm$ 0,2 у. е. в начале исследования до 0,2 $\pm$ 0,2 у. е. через 8 нед ($p<0,001$) [22].

Использование НПВП в высоких дозах длительными курсами зачастую осложняется поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушением свертывания крови, патологией почек (отеки). Кроме того, применение НПВП является симптоматическим лечением, так как воздействует только на факторы воспаления. Реконструктивная терапия хряща с использованием ГС/ХС стала массово применяться в течение последних 10–15 лет.

В рандомизированном исследовании было показано, что прием ГС + ХС в течение 6 мес существенно уменьшает симптомы ОА колена (боль, скованность, ограничение подвижности) и сопоставим по эффективности с приемом НПВП (целекоксиб). Пациенты были рандомизированы на получение 500 мг ГС + 400 мг ХС три раза в день или 200 мг целекоксиба ежедневно. Через 6 мес терапии среднее изменение боли по шкале WOMAC составило -186 баллов (95% ДИ от -200 до -171) в группе принимавших ХС + ГС и -187 баллов (95% ДИ от -202 до -172) в группе леченных целекоксибом ($p=0,92$). В обеих группах отмечено уменьшение отека суставов на 50% [23]. Схожие результаты были получены и для других НПВП [24].

При лечении пациентов с ОА височно-нижнечелюстного сустава ГС оказался эффективнее, чем повсеместно используемый НПВП ибупрофен. Оценка эффектов ГС и ибупрофена проводилась у 60 пациентов (средний возраст — 27 $\pm$ 11 лет), 30 из которых получали 400 мг ибупрофена два раза в день, а другие 30 пациентов — 1500 мг/сут ГС. В обеих группах отмечены достоверное уменьшение болевого синдрома ($p<0,0001$) и улучшение подвижности нижней челюсти ($p<0,001$ для ГС и $p<0,03$ для ибупрофена). При этом эффект был более выражен при использовании ГС [25].

Комбинация ГС и ХС способствует снижению уровня простагландина Е₂ в синовиальной жидкости. Рандомизированное исследование включало 31 пациента с болезненностью в суставах и смещением диска (по данным магнитно-резонансной терапии — МРТ). Пациентам назначали комбинацию 1500 мг/сут ГС и 1200 мг/сут ХС, в то время как в контрольной группе использовали трамадол (50 мг/сут). Через 8 нед отмечено достоверное снижение уровня простагландина Е₂ в группе ХС + ГС [26].

В фармакокинетических исследованиях установлено, что доза ГС 1500 мг является оптимальной. В открытом рандомизированном перекрестном исследовании 12 здоровых добровольцев получали микрокристаллический ГС (однократно, в дозах 750; 1500 и 3000 мг). Время полувыведения глюкозамина составило в среднем 15 ч. Фармакокинетические кривые показали, что после перорального приема ГС быстро всасывается и его фармакокинетика линейна в диапазоне доз 750–1500 мг. При использовании дозы 3000 мг линейная пропорциональность между принимаемой дозой и концентрацией ГС в плазме нарушалась, и концентрация была меньше ожидаемой. Иначе говоря, отклик концентраций ГС в крови при повышении дозы от 1500 до 3000 мг увеличивается не в два раза (как ожидалось бы при линейной пропорциональности), а всего в 1,4–1,6 раза (т. е. при дозах >1500 мг наблюдается плато, или насыщение, всасывания ГС). При использовании стандартной дозы 1500 мг уровень ГС в плазме увеличивался в 30 раз по сравнению с исходным и достигал примерно 10 мкмоль/л [27].

Важно отметить, что терапия глюкозамином (который является производным глюкозы) безопасна с точки зрения

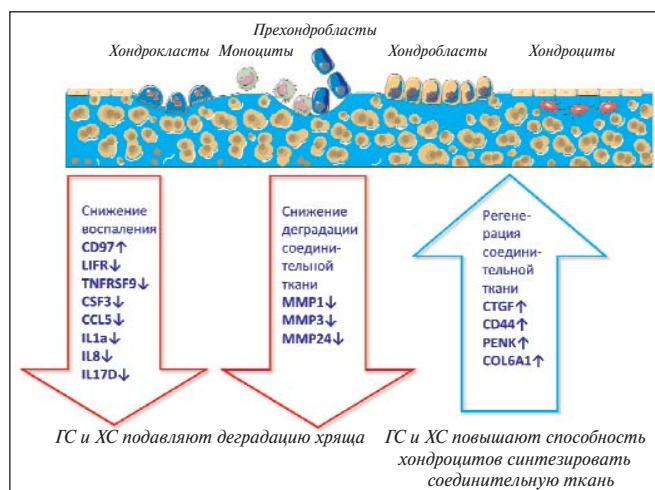


Рис. 5. ГС улучшает синтез и снижает деградацию хрящевой ткани (авторский рисунок)

формирования инсулинрезистентности и нарушений липидного профиля. Прием глюкозамина в дозе 1500 мг/сут здоровыми добровольцами (n=19) в течение 12 нед не провоцировал развития глюкозотолерантности [28]. Долгосрочное применение ГС при лечении ОА не оказывает нежелательного воздействия на артериальное давление (АД), уровни липидов и глюкозы крови. Прием ГС в течение 6–36 мес в рандомизированных контролируемых испытаниях (n=428) не приводил к существенным изменениям АД по сравнению с плацебо (систолическое АД – 5 ± 15 мм рт. ст., диастолическое АД – 5 ± 10 мм рт. ст.). Уровни общего холестерина, липопротеинов высокой плотности и глюкозы в крови также не изменялись во время курса терапии [29]. Эти данные подтверждают высокую сердечно-сосудистую безопасность ГС при долговременном приеме.

Высокоочищенная кристаллизованная субстанция ГС (производства Биоиберики, С.А.У., Испания), лежащая в основе препарата Сустагард® Артро (порошок для приготовления раствора для приема внутрь), более эффективна, чем другие формы ГС и тем более глюкозамина гидрохлорида. В эксперименте подтверждено, что комбинация кристаллизованного ГС и ХС из экстракта трахеи быка снижала экспрессию гена ЦОГ2 и синтез простагландина E_2 [30]. Долговременный прием субстанции (12 мес и более) задерживает развитие структурных нарушений суставов, позволяет снизить потребность в обезболивающих средствах и необходимость замены сустава в течение 5 лет после окон-

чания курса терапии [31]. Прием кристаллизованной субстанции ГС *per os* (1500 мг/сут, курс – 2,5 года) пациентами (n=407) в возрасте 50–60 лет с избыточной массой тела ($ИМТ \geq 27$ кг/м²) позволил снизить риск развития ОА в 2,4 раза (ОР – 0,41; 95% ДИ – 0,20–0,85; p=0,02) [32].

Заключение. Как и эссенциальные микронутриенты (витамины, омега-3-ПНЖК, селен и др.) [33, 34], глюкозамин входит в метаболизм человека. «Выпадение» глюкозамина из диеты или нарушение его всасывания в ЖКТ нарушает состояние метаболизма и будет ускорять различные патологические пути деградации хряща и других видов соединительной ткани (мочевого пузыря, лоханок, кровеносных сосудов, соединительной ткани мозга и др.).

Проведенный систематический анализ позволил выделить ключевые молекулярные механизмы действия препарата Сустагард® Артро на основе высокоочищенной кристаллической субстанции ГС. Потенциальные таргетные белки кристаллической субстанции ГС (n=15) участвуют в метаболизме внеклеточного матрикса соединительной ткани, воспалительном ответе, модуляции передачи сигнала от факторов роста. ГС взаимодействует с рецептором CD44 на поверхности хондроцитов и затем ингибирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB. Кроме того, ГС также воздействует на цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT, синтез IgA, регулирует миграцию лейкоцитов и активность рецепторов гематопоетина/интерферонов, увеличивает синтез компонентов хряща (т. е. оказывает разностороннее хондропротекторное действие).

Таким образом, ГС, как и ХС, при воздействии на хондроциты пациентов с ОА является не только «строительным материалом» хряща. ГС, действуя синергично с молекулами ХС, повышает синтез компонентов соединительной ткани хряща и в то же время снижает активность процессов деградации этой вновь образованной ткани (рис. 5). При этом ГС начинает действовать намного раньше, чем ХС, оказывая быстрый противовоспалительный и обезболивающий эффект.

Высокоочищенные и стандартизированные фармацевтические формы ГС и ХС производства Биоиберики, С.А.У. (Испания) не только эффективны с точки зрения доказательной медицины, но и безопасны в плане побочных эффектов. Как хондропротектор комбинация ГС + ХС имеет доказательность класса А для лечения ОА коленного и тазобедренного сустава и по эффективности сравнима с НПВП. Отметим, что ГС и НПВП дополняют эффекты друг друга, что может существенно улучшать результаты терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhu X, Wu D, Sang L, et al. Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Jan 31. [Epub ahead of print].
2. Lu C, Wang L, Zhu X, et al. Glucosamine promotes osteoblast proliferation by modulating autophagy via the mammalian target of rapamycin pathway. *Biomed Pharmacother*. 2018 Mar;99:271–277. doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.066.
3. Terencio MC, Ferrandiz ML, Carceller MC, et al. Chondroprotective effects of the combination chondroitin sulfate-glucosamine in a model of osteoarthritis induced by anterior cruciate ligament transection in ovariectomized rats. *Biomed Pharmacother*. 2016 Apr;79:120–8. doi: 10.1016/j.biopha.2016.02.005.
4. Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New York: Nova Biomedical Books; 2009.
5. Papatriantafyllou M. Partnerships in European biomolecular research: the EMBL paradigm. *FEBS Lett*. 2017 Dec;591(24):3939–3941. doi: 10.1002/1873-3468.12926. PMID: 29226317
6. The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase. *Nucleic Acids Res*. 2018 Mar 16;46(5):2699. doi: 10.1093/nar/gky092.
7. Segura V, Garin-Muga A, Guruceaga E, Corrales FJ. Progress and pitfalls in finding the 'missing proteins' from the human proteome map. *Expert Rev Proteomics*. 2017 Jan;14(1):9–14. doi: 10.1080/14789450.2017.1265450.

8. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology*. 2011 Dec;19(6):299-306. doi: 10.1007/s10787-011-0098-0. Epub 2011 Nov 1.
9. Kim MM, Mendis E, Rajapakse N, Kim SK. Glucosamine sulfate promotes osteoblastic differentiation of MG-63 cells via anti-inflammatory effect. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007 Apr 1; 17(7):1938-42. Epub 2007 Jan 19.
10. Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego I, et al. Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Apr; 11(4):290-8.
11. Calamia V, Ruiz-Romero C, Rocha B, Fernandez-Puente P, Mateos J, Montell E, Verges J, Blanco FJ. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R138. doi: 10.1186/ar3077. Epub 2010 Jul 13.
12. Navarro SL, White E, Kantor ED, et al. Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans. *PLoS One*. 2015 Feb 26;10(2):e0117534. doi: 10.1371/journal.pone.0117534. eCollection 2015.
13. Calamia V, Mateos J, Fernandez-Puente P, et al. A pharmacoproteomic study confirms the synergistic effect of chondroitin sulfate and glucosamine. *Sci Rep*. 2014 Jun 10;4:5069. doi: 10.1038/srep05069.
14. Kantor ED, Lampe JW, Navarro SL, et al. Associations between glucosamine and chondroitin supplement use and biomarkers of systemic inflammation. *J Altern Complement Med*. 2014 Jun;20(6):479-85. doi: 10.1089/acm.2013.0323. Epub 2014 Apr 16.
15. Kantor ED, Lampe JW, Vaughan TL, et al. Association between use of specialty dietary supplements and C-reactive protein concentrations. *Am J Epidemiol*. 2012 Dec 1;176(11):1002-13. doi: 10.1093/aje/kws186. Epub 2012 Nov 8.
16. Bottegoni C, Muzzarelli RA, Giovannini F, Busilacchi A, Gigante A. Oral chondroprotection with nutraceuticals made of chondroitin sulphate plus glucosamine sulphate in osteoarthritis. *Carbohydr Polym*. 2014;109:126-38.
17. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2010 Jan;30(3):357-63. doi: 10.1007/s00296-009-0969-5. Epub 2009 Jun 21.
18. Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin*. 2008 Nov;24(11): 3029-35. doi: 10.1185/03007990802434932. Epub 2008 Oct 2.
19. Poolsup N, Suthisisang C, Channark P, Kittikuluth W. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother*. 2005 Jun;39(6):1080-7. Epub 2005 Apr 26.
20. Wu D, Huang Y, Gu Y, Fan W. Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2013 Jun;67(6):585-94. doi: 10.1111/ijcp.12115.
21. Gruenewald J, Petzold E, Busch R, et al. Effect of glucosamine sulfate with or without omega-3 fatty acids in patients with osteoarthritis. *Adv Ther*. 2009 Sep;26(9):858-71. doi: 10.1007/s12325-009-0060-3. Epub 2009 Sep 4.
22. Borisenko OV, Belen'kii DA. Impact of combined therapy using glucosamine sulfate and anti-inflammatory agent on pain severity in patients with osteoarthritis: prospective, non-controlled postmarketing study. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91(5):65-71.
23. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.
24. Зоткин ЕГ, Харитоновна ТВ, Шкиреева СЮ. Возможность клинического применения хондроитин сульфата для парентерального введения у пациентов с остеоартрозом в гериатрической практике. *Успехи геронтологии*. 2014;(2):366-75. [Zotkin EG, Kharitonova TV, Shkireeva SYu. Possibility of clinical application of chondroitin sulfate for parenteral administration in patients with osteoarthritis in geriatric practice. *Uspekhi gerontologii*. 2014;(2): 366-75. (In Russ.)].
25. Haghighat A, Behnia A, Kaviani N, Khorami B. Evaluation of Glucosamine sulfate and Ibuprofen effects in patients with temporomandibular joint osteoarthritis symptom. *J Res Pharm Pract*. 2013 Jan;2(1):34-9. doi: 10.4103/2279-042X.114087.
26. Damlar I, Esen E, Tatli U. Effects of glucosamine-chondroitin combination on synovial fluid IL-1 β , IL-6, TNF- α and PGE2 levels in internal derangements of temporomandibular joint. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 May 1;20(3):e278-83.
27. Persiani S, Roda E, Rovati LC, et al. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Dec;13(12):1041-9. Epub 2005 Sep 13.
28. Tannis AJ, Barban J, Conquer JA. Effect of glucosamine supplementation on fasting and non-fasting plasma glucose and serum insulin concentrations in healthy individuals. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Jun;12(6):506-11.
29. Palma Dos Reis R, Giacomelli G, Girolami F, et al. Crystalline glucosamine sulfate in the treatment of osteoarthritis: evidence of long-term cardiovascular safety from clinical trials. *Open Rheumatol J*. 2011;5:69-77. doi: 10.2174/1874312901105010069. Epub 2011 Nov 29.
30. Chan PS, Caron JP, Rosa GJ, Orth MW. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 May; 13(5):387-94.
31. Bruyere O, Altman RD, Reginster JY. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S12-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.011.
32. Runhaar J, Deroisy R, van Middelkoop M, et al. The role of diet and exercise and of glucosamine sulfate in the prevention of knee osteoarthritis: Further results from the PRevention of knee Osteoarthritis in Overweight Females (PROOF) study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S42-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.001.
33. Спиричев ВБ, Громова ОА. Витамин D и его синергисты. *Земский врач*. 2012;(2): 33-8. [Spirichev VB, Gromova OA. Vitamin D and its synergists. *Zemskii vrach*. 2012;(2): 33-8. (In Russ.)].
34. Громова ОА, Гоголева ИВ. Селен — впечатляющие итоги и перспективы применения. *Трудный пациент*. 2007;5(14):25-30. [Gromova OA, Gogoleva IV. Selenium-impressive results and prospects of application. *Trudnyi patsient*. 2007;5(14):25-30. (In Russ.)].

Поступила 18.02.2018

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.

Тювина Н.А., Воронина Е.О., Балабанова В.В., Гончарова Е.М.

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

Взаимосвязь и взаимовлияние менструально-генеративной функции и депрессивных расстройств у женщин

Цель исследования — изучение отдельных аспектов взаимосвязи и взаимовлияния менструально-генеративной функции и депрессивных расстройств у женщин.

Пациенты и методы. Обследовано 120 женщин в возрасте 18–65 лет с рекуррентным депрессивным расстройством (РДР), перенесших не менее двух эпизодов депрессии (основная группа), и 120 психически здоровых женщин того же возраста (контрольная группа). Обследование проводилось клиническим методом с помощью специально разработанной карты с последующей статистической обработкой полученных данных.

Результаты и обсуждение. У 71,7% женщин депрессия манифестирует в периоды гормональной перестройки (пубертат, послеродовой период, климактерий). У 65,0% женщин, страдающих РДР, имеется предменструальный синдром (ПМС), в структуре которого проявляется депрессивная симптоматика. Депрессия оказывает влияние на менструальную функцию: более позднее начало и нерегулярность менструаций, более раннее восстановление менструальной функции после родов, более раннее наступление пременопаузы, что неблагоприятно сказывается на генеративной функции (уменьшается количество беременностей, родов, детей). Наиболее злокачественной по влиянию на менструально-генеративную функцию является депрессия, дебют которой приходится на период пубертата. В целом пациентки с депрессией менее адаптированы в социальном и семейном плане, чем здоровые женщины. В минимальной степени менструально-генеративная функция и адаптация страдают у женщин с манифестацией депрессии в постменопаузе.

Заключение. Начало депрессивных расстройств связано с периодами гормональной перестройки. Наличие депрессивных симптомов в структуре ПМС является прогностическим признаком будущей депрессии либо свидетельствует о неполной ремиссии. В то же время у женщин, страдающих РДР, нарушается менструальная функция, что наряду с психическими проявлениями депрессии (снижение сексуального влечения, общения, анестезия чувств и др.) ведет к нарушению детородной функции.

Ключевые слова: рекуррентное депрессивное расстройство; депрессия у женщин; менструально-генеративная функция; пубертат; послеродовой период; климактерий; предменструальный синдром.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Воронина ЕО, Балабанова ВВ, Гончарова ЕМ. Взаимосвязь и взаимовлияние менструально-генеративной функции и депрессивных расстройств у женщин. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):45–51.

The relationship and interaction of menstrual and generative function and depressive disorders in women

Tyuvina N.A., Voronina E.O., Balabanova V.V., Goncharova E.M.

*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*

Objective: to study of the individual aspects of the relationship and interaction of menstrual and generative function and depressive disorders in women.

Patients and methods. 120 women aged 18–65 years with recurrent depressive disorder (RDD) who had experienced at least two depressive episodes (a study group) and 120 mentally healthy women of the same age (a control group) were clinically examined using a specially designed map with subsequent statistical processing of the findings.

Results and discussion. In 71.7% of women, depression manifests itself during hormonal rearrangement periods (puberty, postpartum, and menopause). 65.0% of women with RDD have premenstrual syndrome (PMS), the pattern of which shows depressive symptoms. Depression affects menstrual function: the later onset and irregularity of menstruation, the earlier restoration of menstrual function after childbirth, and the earlier onset of premenopause, which has an adverse impact on generative function (a reduction in the number of pregnancies, births, and babies). Depression, the onset of which is observed during puberty, exerts the most malignant effect on menstrual and generative function. Overall, depressive patients are less socially and family-friendly than healthy women. Menstrual and generative function and adaptation minimally suffer in women with postmenopausal depression.

Conclusion. The onset of depressive disorders is associated with the hormonal rearrangement periods. The presence of depressive symptoms in the pattern of PMS is a prognostic sign of future depression or indicates partial remission. At the same time, menstrual function is impaired in

women suffering from RDD, which along with psychic manifestations of depression (a decrease in sexual drive and contacts, as well as anes-
thesia of feelings, etc.) leads to infertility.

Keywords: recurrent depressive disorder; depression in women; menstrual and generative function; puberty; postpartum; menopause; premen-
strual syndrome.

Contact: Nina Arkadyevna Tyuvina; natuvina@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Voronina EO, Balabanova VV, Goncharova EM. The relationship and interaction of menstrual and generative
function and depressive disorders in women. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*.
2018;10(2):45–51.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-45-51

Депрессия — одно из самых распространенных рас-
стройств, при этом доля женщин среди всех пациентов с де-
прессивными нарушениями составляет 72% [1]. Женщины
страдают депрессией в 2 раза чаще, чем мужчины, а риск
возникновения депрессии у женщин более высок по срав-
нению с мужчинами уже начиная с подросткового возраста
[2]. На протяжении многих лет считается, что такая чув-
ствительность женщин к депрессиям связана с действием ова-
риальных гормонов [3].

Однако взаимосвязь и взаимовлияние психического
состояния женщины и менструальной функции весьма не-
однозначны. С одной стороны, в пубертатном периоде с по-
явлением менструации в организме женщины начинают
происходить циклические процессы, обусловленные нейро-
эндокринной регуляцией, которые способствуют возникно-
ванию колебаний настроения, связанных с менструальным
циклом, а с другой — депрессивные расстройства отражают-
ся на менструальной функции [4]. Воздействие периодов
гормональной перестройки в жизни женщины на ее эмоци-
ональное состояние в настоящее время активно изучается.
Существует ряд исследований, свидетельствующих о влия-
нии периодов гормональной перестройки у женщин, фаз
менструального цикла на возникновение и течение психи-
ческих расстройств, в первую очередь депрессивных [5–14].
Таким образом, можно предположить зависимость развития
депрессии у женщин от уровня овариальных гормонов. Так,
результаты исследования К. Cheslack-Postava и соавт. [15]
демонстрируют меньшую встречаемость большого депрес-
сивного расстройства у женщин, принимавших оральные
контрацептивы. Авторы делают вывод о протективной роли
эстрогена в отношении развития депрессии и о повышении
риска ее развития при снижении уровня этого гормона.

Однако многочисленные исследования, посвященные
выявлению непосредственных корреляций между уровнем
того или иного гормона и настроением, дают противоречи-
вые результаты. В ряде долгосрочных исследований отсутст-
вовала связь изменений психики с уровнем женских поло-
вых гормонов [16, 17], и пока нет однозначных данных, до-
казывающих связь между циркулирующими уровнями эс-
традиола, фолликулостимулирующего гормона и депрессией
[18]. Так, S. Romans и соавт. [19] не установили значимой
корреляции уровня овариальных гормонов, фазы менст-
руального цикла и настроения у женщин с предменструаль-
ным синдромом. Также результаты этой работы опровергли
предположение о том, что уровень стероидов у женщин с
предменструальным напряжением выходит за пределы нор-
мы [16, 20]. Таким образом, причиной колебания настро-
ения, по-видимому, является не общий уровень гормонов, а
их индивидуальные изменения. Возможно, формирование
депрессии связано не столько с абсолютным уровнем эстро-

гена, сколько с его колебаниями [21]. Хотя депрессивные
расстройства у женщин возникают в период значимых гор-
мональных перестроек (пубертат, предменструальный син-
дром, беременность и послеродовой период, перименопау-
за) [5–14], по-видимому, колебания настроения связаны не
напрямую с влиянием половых гормонов, а с регулирую-
щим действием стресс-контролирующих гормонов, в том
числе гормонов надпочечников. Кортизол, вырабатывае-
мый при активизации гипоталамо-гипофизарно-надпочеч-
никовой системы, как и при реакции на стресс, может запу-
скать последующие биохимические реакции, оказывающие
влияние на настроение. Так, у больных с большим депрес-
сивным расстройством часто отмечается повышенная выра-
ботка кортизола в ответ на стресс, что указывает на дисрегу-
ляцию ответа гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой
системы. E.L.Weiss и соавт. [22] предположили, что у жен-
щин чаще, чем у мужчин, наблюдается дисрегуляция ответа
гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, так
как они более подвержены переживанию травматических
событий, что, вероятно, обуславливает развитие депрессии
как реакции на стресс. К тому же гипоталамо-гипофизарно-
надпочечниковая система играет регулируемую роль в ра-
боте яичников [23].

Кроме того, наряду с нейроэндокринным регулирова-
нием большое значение придается психосоциальным фак-
торам. В ряде исследований отмечена более высокая корр-
еляция между колебаниями настроения и психосоциальны-
ми факторами [19], однако более логичной представляется
точка зрения, согласно которой эндогенная депрессия воз-
никает в результате реализации генетической предрасполо-
женности в условиях триггерного воздействия нейрогормо-
нальной перестройки, а психосоциальные факторы играют
дополнительную провоцирующую роль [4].

Хотя о нарушениях менструальной функции при де-
прессии и менструальных психозах писали еще Э. Крепелин
(1898) и Р. Крафт-Эбинг (1897), вопросы, касающиеся взаи-
мосвязи и взаимовлияния психического состояния женщи-
ны и менструально-генеративной функции, остаются мало-
изученными. У девочек с колебаниями настроения менст-
руация устанавливается в более поздние сроки (15–17 лет),
чем в популяции, и с самого начала может быть нерегуляр-
ной. При тяжелой депрессии менструация может исчезать
на весь период приступа [1]. Частота предменструального
синдрома в популяции, по разным данным, составляет
30–70%, а у женщин с психическими заболеваниями она
достигает 70–100%, при маниакально-депрессивном психо-
зе (ПМС) — 86% [24]. Однако практически нет работ, каса-
ющихся изучения отдельных количественных показателей
менструальной и генеративной функции у женщин с де-
прессией по сравнению с популяцией психически здоровых

Таблица 1. Социально-демографические характеристики женщин двух групп, n (%)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Образование:			
начальное	4 (3,3)	0 (0,0)	0,160
среднее	1 (0,8)	0 (0,0)	
среднее специальное	41 (34,2)	36 (30,0)	
неоконченное высшее	6 (5,0)	10 (8,3)	
высшее	68 (56,7)	74 (61,7)	
Семейное положение:			
разведена	26 (21,7)	8 (6,7)	0,002*
вдова	9 (7,5)	7 (5,8)	0,796
замужем	60 (50,0)	86 (71,7)	<0,001*
не замужем	25 (20,8)	19 (15,8)	0,404
Работа:			
уволена из-за болезни	41 (35,0)	0 (0)	<0,001*
работает	44 (37,0)	80 (66,7)	<0,001*
не работает	60 (50,4)	21 (17,5)	<0,001*
на пенсии	15 (12,6)	19 (15,8)	0,579

Примечание. * — статистически достоверно (здесь и в табл. 2, 3).

женщин, а это имеет не только медицинское, но и важное социальное значение.

Цель исследования — оценка отдельных аспектов взаимосвязи и взаимовлияния менструально-генеративной функции и депрессивных расстройств у женщин.

Пациенты и методы. Исследование проводилось с 2014 по 2017 г. в условиях амбулатории и стационара Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Клиническим и клинико-катамнестическим методом обследовано 120 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством — РДР (F 33 по МКБ-10). В исследование не включали женщин с первым или единичным эпизодом депрессии, беременных, а также страдающих декомпенсированными соматическими и неврологическими заболеваниями. Для исследования была разработана специальная карта-опросник. Тяжесть депрессии оценивали с помощью шкалы MADRS (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale).

Возраст больных основной группы составил 45,0 [32,5; 54,0] лет (минимально — 18 лет, максимально — 65 лет). Длительность заболевания в основной группе достигала 8,0 [4,0; 16,0] лет. Число депрессивных эпизодов — 4,0 [3,0; 6,0]. Максимальная продолжительность депрессивного эпизода — 5,0 [4,0; 7,0] мес, минимальная — 2,0 [2,0; 3,0] мес, средняя — 3,5 [2,5; 5,0] мес. Максимальная длительность ремиссии в основной группе — 54,0 [48,0; 84,0] мес, минимальная — 6,0 [6,0; 12,0] мес, средняя — 33,0 [24,0; 45,0] мес. Тяжесть депрессии составила 27,0 [26,0; 28,0] баллов по шкале MADRS.

В контрольную группу вошли 120 психически здоровых женщин в возрасте 18–65 лет, медиана возраста — 42,5 [36,0; 52,0] года.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc.). Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных (в %) показателей. Анализ соответствия распределения значений признака характеристикам нормального распределения проводился с при-

менением метода Колмогорова–Смирнова. Поскольку большинство количественных признаков не отвечали законам нормального распределения, их описывали с помощью медианы (Me) и квартилей (Me [25%; 75%]), для оценки статистической достоверности различий между группами использовали непараметрические методы статистики: при сравнении двух независимых групп по количественным показателям — метод Манна–Уитни; более двух независимых групп — метод Краскела–Уоллиса. При сравнении независимых групп по качественным показателям — метод χ^2 , при необходимости — двусторонний точный критерий Фишера.

Уровень достоверности был принят как достаточный при $p < 0,05$; в случае множественных сравнений применяли поправку Бонферрони и определяли уровень достоверности различий

как $p = 0,05/n$, где n — количество попарных сравнений на одном и том же массиве данных. Если различия были достоверны без учета множественности исследований, но не достигали уровня достоверности при использовании поправки Бонферрони, уровень достоверности определяли как статистическую тенденцию.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ социально-демографических показателей в основной и контрольной группах показал, что замужних женщин достоверно больше среди здоровых, а разведенных — в основной группе, т. е. женщины с депрессией были менее адаптированы в семейном плане. В контрольной группе преобладали работающие женщины. Большинство пациенток основной группы не работали, несмотря на одинаковый со здоровыми женщинами уровень образования. При этом 35% женщин с РДР были уволены с работы в связи с болезнью, что свидетельствует об их худшей социальной адаптации (табл. 1).

Было установлено, что менструально-генеративная функция в группах больных и психически здоровых женщин достоверно различается по ряду показателей (табл. 2, 3).

У женщин с депрессией менструация наступает достоверно позже, чем у здоровых, а продолжительность самой менструации меньше. Сроки установления регулярных менструаций (установились сразу или не сразу), количество дней цикла, болезненность менструаций и количество менструальных выделений достоверно не различались. Больные и здоровые женщины по-разному психически воспринимают первую менструацию, свидетельствующую о готовности организма выполнять детородную функцию. У женщин с депрессивными расстройствами, в отличие от здоровых, появление менструации достоверно чаще вызывает неадекватную эмоциональную реакцию в виде страха, испуга или, наоборот, радости и восторга. Также в группе больных женщин достоверно ниже встречаемость регулярного менструального цикла (рассматривается период ремиссии депрессивного расстройства), при этом обострение заболевания сопровождается нерегулярностью или, на период тяжелого приступа, даже исчезновением менструаций. Все это свидетельствует о

Таблица 2. Характеристика менструальной функции у женщин двух групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Возраст начала менструации, годы, Ме [25%; 75%]	14,0 [13,0; 14,0]	13,0 [12,0; 14,0]	<0,001*
Менструация установилась не сразу, n (%)	22 (18,3)	25 (20,8)	0,626
Продолжительность менструации, дни, Ме [25%; 75%]	5,0 [4,0; 5,0]	5,0 [5,0; 6,0]	<0,001*
Продолжительность менструального цикла, дни, Ме [25%; 75%]	28,0 [28,0; 28,0]	28,0 [28,0; 30,0]	0,177
Количество менструальных выделений, n (%): обильные умеренные скудные	44 (36,7) 74 (61,7) 2 (1,7)	44 (36,7) 72 (60,0) 4 (3,3)	0,707
Болезненность менструаций, n (%)	54 (45,0)	45 (37,5)	0,238
Психическое восприятие менархе, n (%): адекватное испуг, страх радость	109 (90,8) 8 (6,7) 3 (2,5)	119 (99,2) 1 (0,8) 0 (0,0)	0,012* (0,041* — испуг)
Регулярность менструаций, n (%):	61 (51,3)	109 (90,8)	<0,001*
Изменение менструального цикла, n (%): после замужества после родов	1 (1,0) 8 (8,7)	0 (0,00) 17 (16,4)	0,483 0,109

том, что нормально протекающая менструация является показателем физического и психического здоровья женщины.

Возраст начала половой жизни у больных и здоровых женщин достоверно не различался. Однако по показателям регулярности и удовлетворенности половой жизнью группы имели достоверные различия ($p < 0,001$). Соответственно 78,0 и 70,3% здоровых женщин вели регулярную половую жизнь и были удовлетворены ею, в то время как только 49,6% женщин с депрессиями имели регулярную половую жизнь и лишь 37,8% были удовлетворены ею.

Группы больных и здоровых женщин достоверно различались по ряду показателей детородной функции: наличию и количеству беременностей и родов, приходящихся на одну женщину, при этом в лучшую сторону отличались здоровые женщины. Соответственно, и детей у здоровых женщин было больше, чем у больных, хотя аборт они делали достоверно чаще. Вместе в тем выкидыши достоверно чаще встречались у больных женщин, при этом токсикоз 1-й и 2-й половины беременности у них отмечался достоверно реже, чем у здоровых, а по наличию гинекологических заболеваний и операций, в том числе калечащих (гистерэктомия, экстирпация матки с придатками, овариэктомия), не выявлено достоверных различий между группами. У здоровых женщин менструальная функция после родов восстанавливается позднее, что, вероятно, связано с более продолжительным периодом грудного вскармливания. Таким образом, генеративная функция также страдает при депрессии, и женщина в меньшей степени способна выполнить детородную функцию.

ПМС встречался в группе больных чаще, чем в группе здоровых женщин, однако различия не достигли стати-

стически значимого уровня. Продолжительность ПМС у здоровых женщин достоверно больше: симптомы ПМС появляются раньше и исчезают позднее в отличие от группы больных. Достоверно большее количество здоровых женщин используют при ПМС анальгетики и спазмолитики. Больные с депрессией ощущают овуляцию лишь в 2,3% случаев, что, возможно, связано с меньшим количеством у них овуляторных циклов по сравнению со здоровыми женщинами (12,5%).

Симптомы ПМС у больных и здоровых женщин были представлены в равной степени комплексом вегетососудистых, обменно-эндокринных и психических нарушений. Однако если у здоровых женщин психопатологическая симптоматика в структуре ПМС характеризовалась астеническими, дисфорическими, истерическими нарушениями, то у больных — симптомами депрессии, что имеет прогностическое значение в течении болезни.

В целом у женщин с РДР менопауза наступала несколько раньше (в 50 лет [46,0; 52,0]), чем у здоровых (в 52,0 года [50,0; 53,0]), хотя различия не достигали степени достоверности, что в данном случае, возможно, связано с недостаточным объемом выборки этой возрастной группы. Однако явления пременопаузы у больных возникали с 48,0 [45,0; 50,0] лет, в группе здоровых — с 50,0 [48,0; 52,0] лет ($p = 0,035$), различия достоверны. Продолжительность пременопаузы была достоверно ($p = 0,037$) больше у женщин с депрессией (2,0 [1,0; 4,0] года), чем у здоровых (1,0 [1,0; 3,0] год), также у них достоверно чаще ($p = 0,015$) встречались вегетососудистые проявления пременопаузы в виде приливов жара, потливости (86,7%), чем у здоровых (61,5%).

Таблица 3. Характеристика генеративной функции и ПМС у женщин двух групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Беременности (наличие), n (%)	91 (75,8)	103 (85,8)	0,049*
Количество беременностей, Me [25%; 75%]	1,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,013*
Роды (наличие), n (%)	88 (77,9)	102 (95,3)	<0,001*
Количество родов, Me [25%; 75%]	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	<0,001*
Аборты (наличие), n (%)	35 (31,00)	49 (46,2)	0,020*
Количество абортов, Me [25%; 75%]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,085
Выкидыши (наличие), n (%)	10 (8,9)	3 (2,8)	0,048*
Токсикоз, n (%):			
1-й половины беременности	33 (37,1)	52 (51,0)	0,049*
2-й половины беременности	6 (6,7)	17 (16,7)	0,036*
Восстановление менструаций после родов, мес, Me [25%; 75%]	3,0 [2,0; 3,0]	6,0 [3,0; 9,0]	<0,001*
Количество детей, Me [25%; 75%]	1,0 [0,0; 2,0]	1,5 [1,0; 2,0]	0,001*
Гинекологические заболевания, n (%)	56 (50,0)	45 (42,5)	0,264
Гинекологические операции, n (%)	38 (31,7)	32 (26,7)	0,394
Гинекологические операции калечащие, n (%)	18 (15,0)	13 (10,8)	0,336
ПМС (наличие), n (%)	78 (65,0)	68 (56,7)	0,186
Возникновение ПМС (за сколько дней до менструации), Me [25%; 75%]	3,0 [3,0; 5,0]	4,5 [2,0; 7,0]	0,214
Исчезновение ПМС (на какой день цикла), Me [25%; 75%]	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,041*
Продолжительность ПМС, дни, Me [25%; 75%]	5,0 [4,0; 7,0]	6,5 [4,0; 9,0]	0,034*
Проявления ПМС, n (%):			
вегетососудистые	26 (33,3)	28 (41,2)	0,327
обменно-эндокринные	23 (29,5)	25 (36,8)	0,350
психические	72 (92,3)	62 (91,2)	0,803
Лечение ПМС, n (%)	5 (6,4)	12 (17,7)	0,035*
Ухудшение состояния в период овуляции, n (%)	3 (2,5)	15 (12,5)	0,003*

Для сравнения прогностического значения отдельных показателей менструально-репродуктивной функции все женщины с РДР были разделены на пять групп в зависимости от дебюта заболевания: группа 0 — дебют депрессии не связан с периодами гормональной перестройки (n=34, или 28,3%); группа 1 — депрессия дебютировала в период пубертата (n=39, или 32,5%); группа 2 — депрессия дебютировала в послеродовом периоде (n=15, или 12,5%); группа 3 — депрессия дебютировала в перименопаузе (n=14, или 11,7%); группа 4 — депрессия дебютировала в постменопаузе (n=18, или 15%).

При сравнении показателей по группам было установлено, что возраст начала половой жизни был наиболее ранним у женщин группы 1 по сравнению с женщинами груп-

пы 0 (p=0,007) и группы 4 (p=0,024), различия достигали уровня статистической тенденции (табл. 4). В то же время группа 1 отличалась от всех других групп самым низким уровнем сексуальной удовлетворенности, особенно по сравнению с группами 3 (p=0,007) и 4 (p=0,006), и в этом случае различия находились на уровне статистической тенденции. Нарушения менструального цикла также достоверно чаще отмечались у женщин группы 1, реже всего — у женщин группы 4 (p=0,002). Менее половины женщин группы 1 с началом депрессии в подростковом возрасте имели беременности по сравнению с женщинами групп 2 и 4 (p<0,001), различия достоверны. На уровне статистической тенденции различались группы 1 и 3 (p=0,016). Наименьшее количество беременностей также отмечено у женщин группы 1 по

Таблица 4. Особенности репродуктивной функции и ПМС в зависимости от периода, в котором дебютировала депрессия

Показатель	Группы пациенток с РДР				
	0	1	2	3	4
Возраст начала половой жизни, годы, Ме [25%; 75%]	19,0 [18,0; 21,0]	18,0 [16,0; 19,0]	18,0 [18,0; 20,0]	18,0 [18,0; 18,0]	18,0 [18,0; 20,0]
Нарушения менструального цикла, n (%)	11 (32,4)	21 (53,9)	6 (40,0)	5 (35,7)	2 (11,1)
Удовлетворенность половой жизнью, n (%)	12 (35,3)	7 (18,4)	7 (46,7)	8 (57,1)	11 (61,1)
Беременности (наличие), n (%)	27 (79,4)	19 (48,7)	15 (100,0)	12 (85,7)	18 (100,0)
Количество беременностей, Ме [25%; 75%]	2,0 [1,0; 3,0]	0,0 [0,0; 2,0]	2,0 [1,0; 4,0]	2,0 [1,0; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]
Роды (наличие), n (%)	27 (79,4)	17 (53,1)	15 (100,0)	11 (78,6)	18 (100,0)
Количество родов, Ме [25%; 75%]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]
Количество детей, Ме [25%; 75%]	1,0 [1,0; 2,0]	0,0 [0,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	1,5 [1,0; 2,0]
ПМС, n (%)	21 (61,8)	32 (82,1)	10 (66,7)	8 (57,1)	7 (38,9)
Возраст начала ПМС, годы, Ме [25%; 75%]	20,0 [18,0; 24,0]	17,5 [16,0; 19,5]	16,0 [15,0; 23,0]	25,0 [19,0; 32,5]	25,0 [16,0; 30,0]
За сколько дней до менструации возникает ПМС, Ме [25%; 75%]	4,0 [3,0; 5,0]	3,0 [3,0; 5,0]	3,5 [3,0; 5,0]	2,5 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]
Продолжительность ПМС, дни, Ме [25%; 75%]	5,0 [4,0; 8,0]	5,5 [4,0; 7,0]	5,0 [4,0; 6,0]	4,0 [3,0; 5,0]	4,0 [4,0; 5,0]

сравнению с женщинами других групп: с группой 4 ($p<0,001$), 0 и 2 — достоверные различия ($p=0,001$), а с группой 3 — различия на уровне статистической тенденции ($p=0,007$). При оценке показателя «наличие родов» выявлено, что 100% женщин групп 2 и 4 рожали и имеют детей, меньше всего рожавших (53,1%) и имеющих детей женщин было в группе 1. Таким образом, достоверно различались группы 1 и 2 ($p=0,001$) и группы 1 и 4 ($p<0,001$), на уровне тенденции группа 1 также отличалась от группы 0 ($p=0,024$). Женщины группы 1 имели меньшее количество родов по сравнению с женщинами других групп: для групп 1–4 ($p<0,001$), групп 1–0 ($p=0,005$) и групп 1–2 ($p=0,001$) — различия статистически достоверны, для групп 1–3 — различия на уровне статистической тенденции ($p=0,006$). Также на уровне статистической тенденции по количеству родов различались группы 0 и 4 ($p=0,048$). Соответственно, достоверно наименьшее количество детей опять же имели женщины группы 1: для групп 0–1 — $p=0,001$, для групп 1–2 — $p<0,001$, для групп 1–3 — $p=0,002$ и групп 1–4 — $p<0,001$. Таким образом, менструально-генеративная функция больше всего нарушена у женщин с началом заболевания в подростковом возрасте, в наименьшей степени — у женщин с манифестацией болезни в постменопаузе.

Наибольшее количество женщин, страдающих ПМС, было выявлено в группе 1, а наименьшее — в группе 4 ($p=0,001$), различия достоверны. Наиболее ранний возраст начала ПМС отмечался у женщин с дебютом депрессии после родов (группа 2), что на уровне статистической тенденции отличает их от женщин группы 3 ($p=0,033$). Достоверно различались группы 1 и 3 ($p=0,003$). Наибольшую продолжительность ПМС имели женщины группы 1, наименьшую — группы 3 и 4. На уровне статистической тенденции имелись различия между группами 3 и 1 ($p=0,046$) и группами 3 и 0 ($p=0,023$).

Результаты исследования подтвердили существующее мнение о четкой взаимосвязи и взаимовлиянии депрессии и менструально-генеративной функции [4, 16, 19, 24]. На основании полученных данных можно с большой степенью достоверности утверждать, что у женщин с РДР значительно нарушается менструально-генеративная функция по сравнению со здоровыми при одинаковой частоте гинекологической патологии. У пациенток с депрессией менструации устанавливаются в более позднем возрасте, в половине случаев они нерегулярные (дисменорея, аменорея), преме-нопауза начинается раньше, продолжается дольше и протекает тяжелее, чем у психически здоровых женщин. До сих пор не существует единой точки зрения на механизмы нейрорегуляторной регуляции этих процессов [16]. Вследствие нарушения менструальной функции снижается и репродуктивная способность женщин с РДР: беременности и роды наблюдаются реже, количество беременностей и родов, приходящихся на одну больную, значительно меньше (соответственно меньше и детей). Аборт чаще делают здоровые женщины, а выкидыши чаще отмечаются у пациенток с депрессией. Беременность лучше переносят женщины с РДР, у них реже встречается токсикоз 1-й и 2-й половины беременности. Однако на детородную функцию, по данным нашего исследования, влияет и худшая семейная адаптация женщин вследствие болезни: только половина женщин замужем, остальные — разведены, вдовы или никогда не состояли в браке; только около половины женщин ведут регулярную половую жизнь и лишь чуть более трети испытывают сексуальное удовлетворение, что, в свою очередь, можно объяснить особенностями клинической картины эндогенной депрессии (снижение настроения, активности, общения, сексуального влечения и т. д.).

Как показали результаты исследования, у большинства женщин начало болезни связано с периодами гормональ-

ной перестройки, что согласуется с данными литературы [1, 4, 8–14]. Наиболее неблагоприятно влияет на менструально-генеративную функцию депрессия, манифестирующая в пубертате. Именно при такой депрессии в наибольшей степени страдает менструальная и генеративная функция женщин (наименьшее количество беременностей, родов, детей). Наиболее благоприятной в этом плане можно считать депрессию, которая начинается в постменопаузе, так как к этому времени женщины уже реализовали свою детородную функцию. Необходимо также отметить, что ПМС при депрессии, по данным нашего исследования, встречался чаще, чем в популяции, что подтверждают и полученные ранее данные [24]. Однако оказывается, что наиболее часто ПМС отмечается при депрессии с дебютом в подростковом периоде и протекает длительнее и тяжелее, что свидетельствует о менее благоприятном течении заболевания в этой группе больных в целом. Наиболее редко ПМС наблюдался у женщин с дебютом депрессии в постменопау-

зе, даже реже, чем в популяции, что также свидетельствует о меньшей степени взаимовлияния менструально-генеративной функции и депрессии у пациенток этой группы.

Многочисленные исследования, в которых авторы пытались установить корреляции между уровнем овариальных гормонов в том или ином периоде гормональной перестройки и депрессией, противоречивы [16–18, 20]. Возможно, для возникновения депрессии важен не абсолютный уровень гормонов, а их индивидуальные изменения в определенные периоды [21] в результате регулирующего влияния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [23].

Заключение. Таким образом, депрессия и менструально-генеративная функция у женщин тесно связаны и оказывают взаимное влияние. Это необходимо учитывать не только при оценке психического и гинекологического статуса женщин, но и при назначении терапии. Лечение депрессии у таких больных способствует восстановлению менструальной и детородной функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тювина НА. Депрессии у женщин. Москва: Сервье; 2006. 32 с. [Tyuvina NA. *Depressii u zhen-shchin* [Depressions in Women]. Moscow: Serv'e; 2006. 32 p.].
2. Silverstein B, Edwards T, Gamma A, et al. The role played by depression associated with somatic symptomatology in accounting for the gender difference in the prevalence of depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013 Feb;48(2): 257–63. doi: 10.1007/s00127-012- 0540-7. Epub 2012 Jul
3. Nolen-Hoekesma S. Gender differences in depression. *Current directions in psychological science*. 2001;10(5):173–6.
4. Тювина НА, Балабанова ВВ, Воронина ЕО. Гендерные особенности депрессивных расстройств у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(2):75–8. [Tyuvina NA, Balabanova VV, Voronina EO. Gender features of depressive disorders in women. *Neurologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(2):75–8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-2-75-79
5. Жилиева ТВ. Предменструальные расстройства настроения: этиология, патогенез, диагностика и лечение (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015;(4):76–85. [Zhilyaeva TV. Premenstrual mood disorders: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment (literature review). *Problemy reproduktcii*. 2015;(4):76–85. (In Russ.)].
6. Сметник ВП, Кулаков ВИ. Руководство по климактерию. Москва: МИА; 2001. 685 с. [Smetnik VP, Kulakov VI. *Rukovodstvo po klimakteriyu* [Guide to menopause]. Moscow: MIA; 2001. 685 p.].
7. Сметник ВП, Ткаченко НМ, Глезер ГА, Москаленко НП. Климактерический синдром. Москва: Медицина; 1988. 270 с. [Smetnik VP, Tkachenko NM, Glezer GA, Moskalenko NP. *Klimaktericheskii sindrom* [Climacteric syndrome]. Moscow: Meditsina; 1988. 270 p.].
8. Юренева СВ, Каменецкая ТЯ. Депрессивные расстройства у женщин в пери- и постменопаузе. *Журнал гинекологии*. 2007;9(2):5–12. [Yureneva SV, Kamenetskaya TYa. Depressive disorders in women in peri- and postmenopausal women. *Zhurnal ginekologii*. 2007;9(2):5–12. (In Russ.)].
9. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, et al. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol*. 2004 Apr;103(4): 698–709.
10. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang YF, et al. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med*. 2011 Sep;41(9): 1879–88. doi: 10.1017/S003329171100016X. Epub 2011 Feb 9.
11. Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord*. 2007 Nov;103(1–3):267–72. Epub 2007 Feb 28.
12. Epperson C, Steiner M, Hartlage S, et al. Premenstrual dysphoric disorder: evidence for a new category for DSM-5. *Am J Psychiatry*. 2012 May;169(5):465–75.
13. Lee PJ, Liaw JJ, Chen CM. Concept Analysis of Postpartum Depression. *Hu Li Za Zhi*. 2015 Jun;62(3):66–71. doi: 10.6224/JN.62.3.66.
14. Ross L, Steiner M. A biopsychosocial approach to premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2003 Sep;26(3):529–46.
15. Cheslack-Postava K, Keyes KM, Lowe SR, et al. Oral contraceptive use and psychiatric disorders in a nationally representative sample of women. *Arch Womens Ment Health*. 2015 Feb;18(1):103–11. doi: 10.1007/s00737-014-0453-4. Epub 2014 Aug 13.
16. Romans S, Kreindler D, Asllani E, et al. Mood and the menstrual cycle. *Psychother Psychosom*. 2013; 82(1):53–60. doi: 10.1159/000339370. Epub 2012 Nov 6
17. Woods NF, Smith-Dijulio K, Percival DB, et al. Symptoms during the menopausal transition and early postmenopause and their relation to endocrine levels over time: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2007 Jun;16(5):667–77.
18. Viviani-Taylor J, Hickey M. Menopause and depression: is there a link? *Maturitas*. 2014 Oct;79(2): 142–6. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.014. Epub 2014 Jun 2.
19. Romans S, Clarkson R, Einstein G, et al. Mood and the menstrual cycle: a review of prospective data studies. *Gen Med*. 2012 Oct;9(5):361–84. doi: 10.1016/j.genm.2012.07.003.
20. Rubinow DR, Schmidt PJ. Gonadal steroid regulation of mood: the lessons of premenstrual syndrome. *Front Neuroendocrinol*. 2006 Jul;27(2): 210–6. Epub 2006 May 2.
21. Lokuge S, Frey BN, Foster JA, et al. Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin. *J Clin Psychiatry*. 2011 Nov;72(11): e1563–9. doi: 10.4088/JCP.11com07089.
22. Weiss EL, Longhurst JG, Mazure CM. Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: Psychosocial and neurobiological correlates. *Am J Psychiatry*. 1999 Jun;156(6):816–28.
23. Young E, Korsun A. Women, stress, and depression: Sex differences in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation. *J Gend Specif Med*. 1998 Sep;1(1):21–7.
24. Тювина НА. Клинические особенности предменструального синдрома при основных психических заболеваниях. Дисс. канд. мед. наук. Москва; 1983. 231 с. [Tyuvina NA. Clinical features of premenstrual syndrome with major mental illness. Diss. cand. med. sci. Moscow; 1983. 231 p.].

Поступила 7.02.2018

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.

Бурлакова Н.С.^{1,2}, Микадзе Ю.В.^{1,3}, Федорова Ю.Н.¹, Бембеева Р.Ц.⁴, Ильина Е.С.⁵, Заваденко Н.Н.⁴

¹Кафедра нейро- и патопсихологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; ²кафедра психотерапии, ³кафедра клинической психологии, ⁴кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁵отделение психоневрологии № 2

ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва, Россия

¹125009, Москва, ул. Моховая, 11, стр. 9; ^{2,3,4}117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁵119571, Москва, Ленинский проспект, 117

Клинико-психологические особенности психического развития детей с опсоклонус-миоклонус-синдромом

Цель исследования — изучение и анализ особенностей психического развития детей с опсоклонус-миоклонус-синдромом (ОМС) в сопоставлении с числом обострений.

Пациенты и методы. Обследованы 19 детей с ОМС (8 мальчиков, 11 девочек) в возрасте от 1 года 7 мес до 10 лет 7 мес. Исследование включало анализ историй болезни пациентов, наблюдение за детьми с оценкой их поведения, эмоциональных реакций и психических функций, беседу с родителями. Использовались отдельные методики патопсихологического (для детей до 5 лет) и нейропсихологического (для детей старше 5 лет) обследования.

Результаты и обсуждение. Установлено, что увеличение числа обострений ОМС усиливает выраженность нарушений психического развития у детей, при наличии >5 ухудшений отмечается сильное отставание в развитии. Выявлены особенности эмоционального состояния, двигательного поведения детей с ОМС, а также устойчивый комплекс наиболее уязвимых в условиях заболевания психических процессов и функций: особенности нейродинамики психических процессов; нарушения моторного компонента реализации психических функций, в том числе речи; дефицит зрительно-пространственных функций. Позитивные тенденции в психическом развитии (в виде общего познавательного интереса, готовности к коммуникации со взрослым) свидетельствуют о потенциальных ресурсах компенсации, которые нужно использовать для психокоррекции и реабилитации у детей с ОМС.

Заключение. Наблюдается отставание психического развития детей с ОМС, степень тяжести которого возрастает при увеличении числа рецидивов заболевания. Необходимы дальнейшие исследования детей с ОМС.

Ключевые слова: опсоклонус-миоклонус-синдром; нарушения психического развития в детском возрасте; развитие детей в условиях хронического заболевания; психокоррекция; социальная адаптация детей с тяжелыми неврологическими расстройствами.

Контакты: Юрий Владимирович Микадзе; ymikadze@yandex.ru

Для ссылки: Бурлакова НС, Микадзе ЮВ, Федорова ЮН и др. Клинико-психологические особенности психического развития детей с опсоклонус-миоклонус-синдромом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):52–56.

The clinical and psychological features of mental development in children with opsoclonus-myoclonus syndrome

Burlakova N.S.^{1,2}, Mikadze Yu.V.^{1,3}, Fedorova Yu.N.¹, Bembeeva R.Ts.⁴, Ilyina E.S.⁵, Zavadenko N.N.⁴

¹Department of Neuro- and Pathopsychology, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ²Department of Psychotherapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Department of Clinical Psychology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁵Psychoneurology Department Two, Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹11, Mokhovaya St., Build. 9, Moscow 125009; ^{2,3,4}1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ⁵117, Leninsky Prospekt, Moscow 119571

Objective: to investigate and analyze the specific features of mental development in children with opsoclonus-myoclonus syndrome (OMS) in relation to the number of exacerbations.

Patients and methods. A total of 19 infants (8 boys and 11 girls) aged 1 year 7 months to 10 years 7 months with OMS were examined. The investigation included an analysis of medical records, a follow-up of the children with evaluation of their behavior, emotional responses, and mental functions, and an interview with their parents. Pathopsychological and neuropsychological examinations were used separately for children under 5 years and for those over 5 years, respectively.

Results and discussion. It was established that a larger number of OMS exacerbations increased the severity of mental developmental disorders in children if they had >5 deteriorations; there was a severe developmental retardation. The children with OMS were found to have the features of an emotional state and motor behavior and a stable set of the most vulnerable mental processes and functions in the presence of the disease: the neurodynamic features of mental processes; impairments in the motor component of mental functions, including speech; visual and spatial deficits. Positive trends in mental development (as general cognitive interest, readiness for communication with adults) are suggestive of the potential compensation resources that should be used for the psychocorrection and rehabilitation of children with OMS.

Conclusion. Mental retardation is seen in children with OMS, the severity of which increases with the number of disease relapses. There is a need for further studies of children with OMS.

Keywords: *opsoclonus-myoclonus syndrome; childhood mental developmental disorders; development of children with chronic disease; psychocorrection; social adaptation of children with severe neurological disorders.*

Contact: Yuri Vladimirovich Mikadze; ymikadze@yandex.ru

For reference: Burlakova NS, Mikadze YuV, Fedorova YuN, et al. The clinical and psychological features of mental development in children with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):52–56.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-52-56

Опсоклонус-миоклонус-синдром (ОМС) — редкое, зачастую хронически рецидивирующее (примерно у 2/3 пациентов) и мало исследованное как с медицинской, так и с клинко-психологической точки зрения тяжелое неврологическое заболевание. Данные о распространенности синдрома крайне малочисленны: в США регистрируется 1 случай на 10 млн человек; в Великобритании, по данным популяционного исследования, — 0,018 на 100 тыс. населения всех возрастных групп [1, 2]. Первые описания данного расстройства появились в 60-е гг. прошлого столетия в Австрии, США, Англии. Генез заболевания до конца неясен, как и факторы, влияющие на тяжесть его течения, успешность лечения и прогноз. В структуре дефекта при данном синдроме описываются совокупность неврологических нарушений, а также отдельные клинко-психологические симптомы [3–8].

Основные неврологические симптомы ОМС:

1) тремор в руках и ногах, нарушения манипулирования с предметами, самостоятельной ходьбы, атаксия и, как следствие, массивный регресс сформированных к определенному возрасту возможностей ребенка;

2) опсоклонус, который проявляется в виде резких, произвольных, хаотичных движений глаз;

3) нарушения сна, значительно выраженная эмоциональная неустойчивость, агрессия или, напротив, апатия.

В зарубежной и отечественной клинко-психологической отсутствуют исследования клинко-психологического состояния психических функций и особенностей психического развития детей с ОМС. В то же время данные медицинских наблюдений свидетельствуют о том, что последствия неврологических нарушений могут проявляться в эмоциональном состоянии детей, приводить к нарушению психических функций, а накопление неврологической симптоматики от эпизода к эпизоду влечет за собой серьезные расстройства вплоть до сильного отставания в психическом развитии и инвалидизации [6–12]. Требуется изучения связь указанных неврологических нарушений с особенностями формирования разных психических функций ребенка, а также влияние на психическое развитие детей рецидивов заболевания. Исследование общих особенностей психического развития, состояния отдельных психических функций, особенно наиболее уязвимых, у детей с ОМС позволит оценить не только ущерб, который наносит болезнь развитию ребенка, но и возможность его дальнейшего обучения в массовой школе и коррекции имеющихся расстройств, уточнить характеристики качества жизни и социальной адаптации [13–17].

Цель исследования — анализ особенностей психического развития детей с ОМС в зависимости от числа обострений, которые рассматриваются как показатели разной степени тяжести течения заболевания.

Пациенты и методы. В исследование включены 19 детей (8 мальчиков, 11 девочек) с ОМС. Возраст мальчиков на

момент обследования составлял от 2 лет 9 мес до 8 лет 8 мес, возраст девочек — от 1 года 7 мес до 10 лет 7 мес. На лечении в отделении психоневрологии Российской детской клинко-больницы находились 10 детей, амбулаторную помощь с последующей консультацией лечащего врача-невролога и беседой с психологом получили 9 детей.

Были использованы следующие методы исследования: анализ историй болезни пациентов; полуструктурированная беседа с родителями, направленная на выяснение трудностей в психическом развитии ребенка¹; наблюдение за поведением, эмоциональными реакциями ребенка в ситуации обследования с фиксацией следующих параметров: включенность во взаимодействие с психологом; общая эмоциональность в разных ситуациях; особенности двигательного поведения.

Дети были разделены на две группы в зависимости от возраста, в каждой из которых использовали разные *методы оценки психического развития*: 1) в младшей группе (от 1 года 7 мес до 4 лет 11 мес) патопсихологическое обследование проводили в соответствии с традицией Московской школы патопсихологии и психологии аномального развития [18–20]. Задания предлагались с опорой на возрастные нормативы [18], структура обследования варьировалась в соответствии с возможностями ребенка; 2) в старшей группе (от 4 лет 11 мес до 10 лет 7 мес) обследование осуществляли в соответствии с логикой и схемой проведения нейропсихологического обследования по А.Р. Лурия, адаптированного для детского возраста и направленного на качественную оценку состояния психических функций [15].

Состояние психического развития оценивали по следующим параметрам:

- общая ориентировка ребенка в окружающей среде;
- особенности внимания и работоспособности;
- уровень развития сенсомоторных навыков, зрительно-

го и зрительно-пространственного восприятия, памяти (у детей старшей группы), мышления, графических навыков, речи.

Все участвовавшие в обследовании дети были доступны для проведения психологического обследования.

Результаты. Пациенты были разделены на несколько подгрупп в зависимости от числа обострений ОМС, наличие которых определяли по записи в истории болезни об ухудшении состояния ребенка, необходимости в госпитализации и лечении. Демографические и клинко-показатели у детей представлены в таблице.

Из таблицы видно, что в большинстве случаев отмечалась тяжелая степень ОМС. Возраст начала заболевания составлял 1–3 года (в среднем — 1 год 10 мес), в ряде случаев наблюдалось более раннее (до 1 года, у этих детей зафиксировано и наибольшее число обострений) либо более позднее (после 3 лет) начало заболевания.

В процессе психологического обследования у всех пациентов были отмечены общие черты, которые свидетель-

¹Результаты интервью с родителями не приводятся в данной статье.

Демографические и клинические показатели у детей с ОМС

Число детей	Возраст на момент обследования	Число обострений	Тяжесть заболевания (оценка неврологом по специальной шкале)		Возраст начала заболевания			Наличие/отсутствие опухоли	
			средняя	тяжелая	до 1 года	1–3 года	после 3 лет	есть	нет
5	1 год 7 мес — 10 лет 7 мес	1	2	3	0	4	1	4	1
4	3 года 2 мес — 7 лет	2	1	3	0	4	0	1	3
4	2 года 9 мес — 5 лет	3	1	3	1	2	1	2	2
4	4 года 1 мес — 8 лет 8 мес	4–5	0	4	1	3	0	2	2
2	6–8 лет	>5	0	2	1	1	0	2	0

ствуют о сохранности познавательного интереса: способность выдерживать время обследования около 40 мин, готовность к взаимодействию с психологом, понимание обращенной речи.

При психологическом обследовании выявлены следующие особенности и нарушения эмоционального состояния, двигательного поведения, когнитивных функций у детей с ОМС. Независимо от числа рецидивов в эмоциональном состоянии присутствовали разные симптомы. У 11 (58%) из 19 детей эмоциональное состояние было стабильным и при небольшом числе обострений (1–3) характеризовалось умеренно повышенным настроением (у 3) или проявлениями тревожности и сдержанности (у 6). При большом количестве обострений (>5) на фоне сильного отставания в развитии эмоциональное состояние определялось стабильной слабой модулированностью с преобладанием аспонтанности (у 1 ребенка) или приподнято-дурашливым настроением (у 1). У 8 (42%) из 19 пациентов отмечалось нестабильное эмоциональное состояние с проявлениями протестных реакций и раздражения в старшей группе (у 6) и недовольства и крика, резко сменявшихся яркой радостью в младшей группе (у 2).

Независимо от числа обострений и возраста отмечены две стратегии двигательного поведения: у 9 (47%) из 19 детей наблюдалось выраженное стремление к двигательной активности и овладению пространством кабинета, а у 10 (53%) — склонность оставаться в статичном состоянии, несмотря на отсутствие ограничений для самостоятельного передвижения.

Отмечены следующие нейродинамические особенности психических процессов: у 13 (68%) детей преобладали снижение общего психического тонуса, астеничность, медлительность при вхождении в задание, замедленный темп его выполнения, трудности переключения внимания и снижение его объема; у 6 (32%) — умеренно быстрый либо неравномерный темп выполнения заданий, ярко выраженные сложности поддержания устойчивого контакта со взрослым, быстрое переключение с одного задания на другое и на посторонние предметы. Данные особенности отмечались независимо от числа обострений ОМС.

Вне связи с возрастом выявлялась недостаточность зрительно-пространственных функций — сложности воссоздания целостной фигуры из-за трудностей соотнесения ее частей. У пациентов младшей группы эти сложности могут быть скорректированы с помощью взрослых, у детей старшей группы данные нарушения усиливались по мере увели-

чения числа обострений, и если их было >5, наблюдалось выраженное отставание в развитии.

У 6 из 8 детей младшей группы даже при небольшом числе обострений (1–3) диагностировалась задержка речевого развития в виде длительного сохранения автономной речи. В 2 случаях при переходе к стадии овладения взрослой речью отмечались трудности в экспрессивной речи в виде преобладания односложных предложений, что соотносится с проявлениями общего недоразвития речи разного уровня.

У детей старшей группы по мере увеличения эпизодов обострений происходило нарастание речевых нарушений — от минимальных (трудности звукопроизношения при 1 эпизоде обострения) до ярко выраженных (нарушения связной речи). Если ребенок перенес >5 обострений, данные сложности отмечались на фоне ярко выраженного отставания в развитии.

Изучение мелкой моторики у детей младшей группы с небольшим числом обострений (1–2) показало, что в большинстве случаев они могли воспроизвести простые изображения (круг, линия, крест). У детей старшей группы при увеличении эпизодов обострений ОМС (>3) процесс копирования был затруднен, наблюдались сложности при соотношении частей изображения и воспроизведении верного перцептивного образа, а также персеверативные тенденции при воспроизведении предыдущей формы либо сочетании предыдущей формы и нового изображения.

Общая оценка психического развития в соотношении с числом ухудшений показала, что маркеры разного по структуре задержанного психического развития имелись у всех детей, даже при минимальном числе обострений. В случае большого числа рецидивов ОМС (>5) у детей отмечалось сильное отставание в развитии вплоть до интеллектуальной недостаточности в сочетании с нарушениями эмоционального состояния, ярко выраженными расстройствами речевой функции (произношение, экспрессивная речь), зрительно-пространственных функций, мелкой моторики.

Обсуждение. Проведенное клинико-психологическое исследование является первым в отечественной литературе. Учитывая невысокую частоту ОМС и вследствие этого медленное накопление данных (например, в Великобритании за 53 года наблюдений зафиксирован 101 случай ОМС), можно отметить, что полученные нами результаты носят предварительный характер, так как обследованная группа детей с ОМС была неоднородна по возрасту, а также времени манифестации заболевания, числу ухудшений. По мере описания новых случаев заболевания и результатов исследований бу-

дет происходить дальнейшая унификация групп по каждому параметру, что позволит уточнить характер и динамику выявленных нарушений психического развития у детей с ОМС.

По данным литературы, средний возраст начала заболевания (18 мес) приближен к нашим данным [6, 9]. В некоторых случаях наблюдалось только 1 ухудшение состояния (первый эпизод, сопровождавшийся частичным или массивным регрессом), но у большинства детей зафиксировано несколько рецидивов ОМС. С точки зрения динамики психического развития обострение характеризовалось частичным либо массивным регрессом достигнутых к определенному возрасту навыков и возможностей психического развития ребенка в связи с болезнью и последующим их восстановлением на фоне лечения. Вместе с тем наряду с нарушениями психического развития формировались и специфические функциональные перестройки, в структуру психических, поведенческих функций включались вторичные и третичные компенсаторные компоненты [14–17], что делает неочевидным утверждение о прямом соответствии числа перенесенных обострений ОМС степени повреждений психического развития. Анализ изменений функционального психологического статуса у детей с единичным эпизодом заболевания по сравнению с детьми, у которых таких обострений было несколько, показал, что только наличие >5 эпизодов ухудшений коррелирует с массивными нарушениями психического развития. Это означает, что в иных случаях процесс развития может оставаться пластичным, хоть и в разной степени отклоняющимся от нормы, что требует специального изучения механизмов компенсации с дальнейшим их использованием в процессе коррекции развития детей с ОМС.

Рядом авторов показано, что дефицит интеллектуальных возможностей, трудности обучения и поведенческие сложности чаще наблюдаются при более раннем начале заболевания и большом числе рецидивов [6, 10–12]. Опубликованные катамнестические данные демонстрируют, что в отдаленном периоде большая часть взрослых пациентов с ОМС, начавшихся в детстве, имела серьезные речевые и интеллектуальные нарушения [8]. Наше исследование позволяет обсуждать как структуру наиболее уязвимых «зон» психического развития у детей с ОМС, так и соотношение состояния отдельных психических функций с числом перенесенных обострений, что ранее не являлось предметом изучения.

Выявлены особенности эмоционального состояния, двигательного поведения детей с ОМС, а также устойчивый комплекс наиболее уязвимых в условиях заболевания психических процессов и функций, который включает: особенности нейродинамики психических процессов; дефицит моторных и зрительно-пространственных функций; сложности формирования экспрессивной речи. Данные «зоны» психологической уязвимости присутствуют независимо от

числа ухудшений, несмотря на имеющуюся вариативность отклонений, обусловленную возрастом, временем манифестации заболевания.

Вместе с тем показано, что большое число обострений ОМС (>5) коррелирует с наиболее выраженными нарушениями психического развития, что подтверждает имеющиеся медицинские наблюдения данными объективной психологической диагностики и имеет значение для обсуждения прогноза в отношении обучения и качества жизни таких детей.

Нарушение двигательных и глазодвигательных функций при каждом обострении в большинстве случаев характеризуется стабильными неврологическими проявлениями. Однако отставание в психическом развитии, которое усиливается при большом числе рецидивов ОМС (>5), вероятно, может быть связано не только с ухудшением неврологического состояния, но и с психомоторными расстройствами, которые обуславливают все более нарастающие трудности социализации ребенка и адаптации к окружающей среде.

Психомоторные нарушения (зрительно-пространственные и двигательные) могут объяснять и наблюдаемое рассогласование между задержкой формирования экспрессивной речи (отчетливо выраженной уже после второго эпизода ухудшения) и более высоким уровнем восприятия и понимания доступно организованной в соответствии с возрастом ребенка обращенной к нему речи взрослого. Вместе с тем данное расхождение между восприятием и пониманием речи, с одной стороны, и мысленным представлением, воплощением в произнесенном слове (экспрессивная речь) — с другой, требует дальнейшего изучения.

Данные клинико-психологического обследования позволили выделить и общие особенности психической активности и поведения детей с ОМС, которые свидетельствуют об определенной степени формирования у них познавательного интереса и присутствия интенций к развитию (проявлялись независимо от возраста и числа рецидивов). Среди этих особенностей: 1) расположенность к взаимодействию и возможность включенности в контакт со взрослым; 2) при условии несложной организации речевой деятельности взрослого возможность понимания обращенной речи в полном объеме, готовность к поддержанию контакта даже в условиях слабо развитой речевой функции. Дети, перенесшие от 1 до 5 обострений ОМС, проявляли интерес к спонтанному рисованию (хотя графическая деятельность у многих из них была слабо структурирована), а также настойчивость при выполнении отдельных знакомых заданий.

Заключение. Отмеченные ресурсы психического развития наряду с выделенными проблемами и нарушениями развития, позволяют планировать дальнейшие исследования, нацеленные на создание коррекционных и реабилитационных программ для оптимального обучения детей с ОМС и снижения риска их социальной дезадаптации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tate ED, Allison TJ, Pranzatelli MR, Verhulst SJ. Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus myoclonus syndrome. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2005 Jan-Feb;22(1):8-19.
2. Pang KK, de Sousa C, Lang B, Pike MG. A prospective study of the presentation and management of dancing eye syndrome/opsoclonus-myoclonus syndrome in the UK. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010 Mar;14(2):156-61. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.03.002. Epub 2009 May 6.
3. Bravo J, Lopez-Almaraz R, Mateos M, et al. Neuropsychological profile in opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome presenting as neuroblastoma. *Rev Neurol*. 2016 Mar 16; 62(6):249-57.
4. Вильниц АА, Иожефович ОВ, Харит СМ. Клинический случай энцефалопатии Кинсбурна. Журнал инфектологии. 2014;6(3):92-6. [Vil'nits AA, Iozefovich OV, Kharit SM. A clinical case of Kinsbourne's encephalopathy. *Journal of Infectology. Zhurnal infektologii*. 2014;6(3):92-6. (In Russ.)].

5. Mitchell WG, Wooten AA, O'Neil SH, et al. Effect of Increased Immunosuppression on Developmental Outcome of Opsoclonus Myoclonus Syndrome (OMS). *J Child Neurol*. 2015 Jul;30(8):976-82. doi: 10.1177/0883073814549581. Epub 2014 Oct 23.
6. Pranzatelli MR, Tate ED. Trends and tenets in relapsing and progressive opsoclonus-myoclonus syndrome. *Brain Dev*. 2016 May; 38(5):439-48. doi: 10.1016/j.braindev.2015.11.007. Epub 2016 Jan 16.
7. Brunklaus A, Pohl K, Zuberi SM, de Sousa C. Investigating neuroblastoma in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch Dis Child*. 2012 May;97(5):461-3. doi: 10.1136/adc.2010.204792. Epub 2011 Apr 3.
8. Brunklaus A, Pohl K, Zuberi SM, de Sousa C. Outcome and Prognostic Features in Opsoclonus-Myoclonus Syndrome From Infancy to Adult Life. *Pediatrics*. 2011 Aug;128(2):e388-94. doi: 10.1542/peds.2010-3114. Epub 2011 Jul 25.
9. Ильина ЕС, Бобылова МБ. Энцефалопатия Кинсбурна, или синдром опсоклонуса-миоклонуса в детском возрасте. Лечащий врач. 2006;(5):36-8. [Il'ina ES, Bobylova MB. Kinsbourne's encephalopathy, or opsoclonus-myoclonus syndrome in children. *Lechashchii vrach*. 2006;(5):36-8. (In Russ.)].
10. Бембеева РЦ, Петрухин АС, Бологое АА и др. Опсоклонус-миоклонус синдром у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;(2):54-8. [Bembееva RTs, Petrukhin AS, Bologoe AA, et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome in children. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;(2):54-8. (In Russ.)].
11. Шнайдер НА, Кантимирова ЕА, Ежикова ВА. Синдром опсоклонуса-миоклонуса. Нервно-мышечные болезни. 2013;(3):22-6. [Shnaider NA, Kantimirova EA, Ezhikova VA. Opsoclonus-myoclonus syndrome. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2013;(3):22-6. (In Russ.)].
12. Ben Achour N, Mrabet S, Rebai I, et al. Childhood opsoclonus-myoclonus syndrome: A case series from Tunisia. *Brain Dev*. 2017 Oct;39(9):751-755. doi: 10.1016/j.braindev.2017.05.001. Epub 2017 May 23.
13. Burlakova N, Mikadze Y, Fedorova Y, et al. Children with opsoclonus myoclonus syndrome: Types of psychological development. *European Psychiatry*. 2017 April;41:436.
14. Лебединская КС, Лебединский ВВ. Нарушения психического развития в детском и подростковом возрасте. Москва: Трикта; 2013. [Lebedinskaya KS, Lebedinskii VV. *Narusheniya psikhicheskogo razvitiya v detskom i podrostkovom vozraste* [Disorders of mental development in childhood and adolescence]. Moscow: Triksa; 2013.]
15. Микадзе ЮВ. Нейропсихология детского возраста: учебное пособие. Санкт-Петербург: Питер; 2013. [Mikadze YuV. *Neiropsikhologiya detskogo vozrasta: Uchebnoe posobie* [Neuropsychology of childhood: a textbook]. Saint-Petersburg: Piter; 2013.]
16. Мамайчук ИИ. Психологическая помощь детям с проблемами в развитии. Санкт-Петербург: Речь; 2008. [Mamaichuk II. *Psikhologicheskaya pomoshch' detyam s problemami v razviti* [Psychological assistance to children with developmental problems]. Saint-Petersburg: Rech'; 2008].
17. Заваденко НН, Козлова ЕВ. Дисфазия развития у детей: перспективы нейротрофической терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(5-2):43-7. [Zavadenko NN, Kozlova EV. Dysphasia of development in children: perspectives of neurotrophic therapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* im. S.S. Korsakova. 2013;113(5-2):43-7. (In Russ.)].
18. Зейгарник БВ, Николаева ВВ, Лебединский ВВ, редакторы. Практикум по патопсихологии. Москва: Издательство МГУ; 1987. [Zeigarnik BV, Nikolaeva VV, Lebedinskii VV, editors. *Praktikum po patopsikhologii* [Workshop on abnormal psychology]. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 1987].
19. Бурлакова НС. К проблеме сохранения и рефлексии профессионального опыта: фрагменты клинико-психологической работы В.В.Лебединского. В кн.: Печникова ЛС, редактор. Идеи Виктора Васильевича Лебединского в психологии аномального развития. Москва: Акрополь; 2012. С. 395-428. [Burlakova NS. On the problem of preservation and reflection of professional experience: fragments of clinical and psychological work of V. V. Lebedinsky. In: Pechnikova LS, editor. *Idei Viktora Vasil'evicha Lebedinskogo v psikhologii anomal'nogo razvitiya* [Ideas of Victor Vasil'evich Lebedinsky in the psychology of abnormal development]. Moscow: Akropol'; 2012. P. 395-428].
20. Печникова ЛС. Фундаментальные принципы структурно-функциональной модели дизонтогенеза, сформулированные В.В. Лебединским. В кн.: Печникова ЛС, редактор. Идеи Виктора Васильевича Лебединского в психологии аномального развития. Москва: Акрополь; 2012. С. 23-33. [Pechnikova LS. Fundamental principles of the structural and functional model of dysontogenesis formulated by V. V. Lebedinsky. In: Pechnikova LS, editor. *Idei Viktora Vasil'evicha Lebedinskogo v psikhologii anomal'nogo razvitiya* [Ideas of Victor Vasil'evich Lebedinsky in the psychology of abnormal development]. Moscow: Akropol'; 2012. P. 23-33].

Поступила 26.03.2018

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.

Танашян М.М., Бердникович Е.С., Лагода О.В.
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН), Москва, Россия
125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Нарушения глотания в постинсультном периоде: новые подходы к лечению

В статье представлены результаты обследования и лечения пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Рассмотрено совместное использование медицинских и логопедических методов для улучшения реабилитации пациентов с нарушениями речи и глотания после инсульта.

Цель исследования — определение роли логопедических и нейропсихологических занятий в комплексной терапии нарушений речи и глотания в раннем восстановительном периоде ишемического полушарного инсульта.

Пациенты и методы. Обследовано 45 пациентов (32/71% мужчин и 13/ 29% женщин) с давностью ишемического полушарного инсульта 2–3 мес. Срок наблюдения составил 2 мес. Пациенты были разделены на две группы: в 1-ю (основную) группу вошли 30 больных, получавших комплексную терапию (медикаментозное лечение, занятия с логопедом, компенсаторные приемы восстановления функции глотания). Все больные имели дисфагию умеренной степени выраженности, которая сопровождалась речевыми нарушениями. Сенсомоторная афазия умеренной степени наблюдалась у 15 пациентов, дизартрия умеренной степени — также у 15. В качестве вазоактивной терапии был выбран винпоцетин (Кавинтон®) и его таблетированная диспергируемая форма Кавинтон® Комфорте. Во 2-ю группу (группа сравнения) включено 15 пациентов с дисфагией, у которых проводили только стандартную терапию и логопедические занятия. Сенсомоторная афазия имела у 2 (4%) пациентов, дизартрия — у 13 (29%). Было осуществлено комплексное психолого-логопедическое обследование с использованием шкал оценки глотания (Mann Assessment of Swallowing Ability, MASA), оценки дизартрии, шкалы Л.И. Вассерман для определения степени выраженности речевых нарушений у больных с локальными поражениями мозга.

Результаты и обсуждение. Улучшение функции глотания после лечения наблюдалось у всех 45 пациентов, однако более выраженная положительная динамика зафиксирована у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$). Критериями эффективности применяемой модели восстановления функции глотания служили данные обследования, возможность модификации диеты, повышение коммуникативности пациентов, улучшение качества жизни, отзывы родственников и медицинского персонала.

Субъективное улучшение состояния выражалось в повышении инициализации фарингеального глотания у 25 (56%) больных, отсутствии «легких» (до 5 с) задержек при перемещениях пищевого комка в полости рта — у 10 (22%), приеме пищи различной консистенции — у 10 (22%).

После курса лечения в 1-й группе число больных с дисфагией легкой степени выраженности увеличилось до 30%, умеренная степень нарушения глотания имела у 63% пациентов, что потребовало продолжения медикаментозной и речевой коррекции. Значительное улучшение функции глотания отмечалось у 10% больных 1-й группы со средними корковым и корково-подкорковыми очагами поражения, умеренное — у 67% со средними и малыми очагами той же локализации. В то же время во 2-й группе незначительная положительная динамика отмечалась лишь у 20% пациентов, у большинства из которых имела дизартрия.

Заключение. Высокая распространенность дисфагии после нарушений мозгового кровообращения делает обоснованным использование логопедических методов в комплексе мультидисциплинарной специализированной помощи. Такая помощь должна быть персонализированной, немаловажную роль при этом играет назначение диспергируемых препаратов, которые пациент может легко проглотить. Это позволит улучшить качество жизни больного и защитить его от нежелательных осложнений.

Ключевые слова: аспирация; афазия; дисфагия; инсульт; речевая терапия.

Контакты: Ольга Викторовна Лагода; angionev@gmail.com

Для ссылки: Танашян ММ, Бердникович ЕС, Лагода ОВ. Нарушения глотания в постинсультном периоде: новые подходы к лечению. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):57–62.

Post-stroke dysphagia: novel treatment approaches

Tanashyan M.M., Berdnikovich E.S., Lagoda O.V.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367

The paper presents the results of examination and treatment in patients in the early recovery period of ischemic stroke. It considers the current use of drug and speech therapies to improve the rehabilitation of patients with post-stroke speech and swallowing disorders.

Objective: to identify the role of speech-language therapy and neuropsychology sessions in the treatment of speech and swallowing disorders in the early recovery period of ischemic hemispheric stroke.

Patients and methods. A total of 45 patients (32 (71%) men and 13 (29%) women) with a 2–3-month history of ischemic hemispheric stroke were examined. The follow-up period was 2 months. The patients were divided in two groups. Group 1 (a study group) included 30 patients who received combination therapy (drug treatment; sessions with a speech-language pathologist; and compensatory treatments for restoring swal-

lowing function). All the patients had moderate dysphagia accompanied by speech disorders. Moderate sensorimotor aphasia was observed in 15 patients; moderate dysarthria was also seen in 15 patients. Vinpocetine (Cavinton®) and its dispersible tablets (Cavinton® Comfort) were chosen as an agent for vasoactive therapy. Group 2 (a comparison group) consisted of 15 patients with dysphagia who had only standard therapy and speech therapy sessions. There was sensorimotor aphasia in 2 (4%) patients and dysarthria in 13 (29%). A complex psychological and logopedic examination was carried out using the Mann Assessment of Swallowing Ability (MASA), dysarthria assessment, and the scale designed by L.I. Vasserman for estimating the degree of speech disorders in patients with local brain injuries.

Results and discussion. Posttreatment swallowing function improved in all the 45 patients; however, more pronounced positive changes were recorded in the patients of Group 1 ($p < 0.05$). Survey data, possible diet modification, better patient communications, improved quality of life in the patients, and the opinions of their relatives and medical staff served as criteria for the effectiveness of the model used to recover swallowing function.

A subjective improvement showed itself as an increased ability to initialize the pharyngeal phase of swallowing in 25 (56%) patients and none mild delays (up to 5 sec) in the movement of a food bolus in the oral cavity in 10 (22%) patients and in the intake of the food of different consistency in 10 (22%).

After a treatment cycle in Group 1, the number of patients with mild dysphagia increased up to 30%; moderate swallowing disorders were present in 63% of patients, which required that medical and speech correction should be continued. A significant improvement in swallowing function was noted in 10% of Group 1 patients with medium-sized cortical and cortical-subcortical lesions; a moderate improvement was seen in 67% with medium and small cerebral foci at the same location. At the same time, in Group 2 there were insignificant positive changes only in 20% of patients, most of whom had dysarthria.

Conclusion. The high incidence of post-stroke makes it reasonable to use speech therapy methods in a set of multidisciplinary specialized types of care. This care should be personalized; prescribing easy-to-swallow dispersible drugs plays an important role in this case. This will improve quality of life in the patient and protect him from unwanted complications.

Keywords: aspiration; aphasia; dysphagia; stroke; speech therapy.

Contact: Olga Viktorovna Lagoda; angionev@gmail.com

For reference: Tanashyan MM, Berdnikov ES, Lagoda OV. Post-stroke dysphagia: novel treatment approaches. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(2):57–62.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-57-62

Инсульт и цереброваскулярные заболевания занимают ведущее место среди причин утраты трудоспособности и смертности. Сосудистые заболевания головного мозга из-за высокой распространенности и тяжелых последствий для состояния здоровья являются важнейшей медико-социальной проблемой. Ежегодно в России регистрируются более 500 тыс. инсультов и свыше 1 млн человек, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). В Российской Федерации ежегодно погибают от инсульта около 250 тыс. человек, летальность превышает 40%; более 90% выживших в первый год после инсульта становятся инвалидами, 20% из них нуждаются в постоянной посторонней помощи. К привычной жизни и трудовой деятельности способны вернуться лишь 8% пациентов, перенесших инсульт [1–4].

Важным фактором дезадаптации больного в постинсультном периоде являются афазия и дисфагия. Одним из наиболее жизнеугрожающих осложнений в постинсультном периоде становится дисфагия — нарушение глотания. Постинсультная дисфагия может быть следствием поражения ядер IX–X (а иногда и XII) черепно-мозговых нервов в бульбарном отделе ствола (бульбарный синдром) головного мозга или двустороннего поражения надъядерных структур (псевдобульбарный синдром). Глотание представляет собой жизненно важную функцию, которая обеспечивается иннервацией жевательных мышц, языка, глотки и мышц пищевода. По данным международных эпидемиологических исследований, распространенность дисфагии в раннем постинсультном периоде составляет от 19,7 до 63% [5–7]. Дисфагия может привести к возникновению аспирационной пневмонии, а также нарушениям нормального потребления жидкости и пищи. Поскольку в остром периоде инсульта утрачен-

ные функции восстанавливаются наиболее интенсивно, важным является раннее выявление и лечение дисфагии в условиях стационара.

Инсульты в бассейне левой средней мозговой артерии и большой объем поражения вещества мозга чаще приводят к возникновению речевых нарушений, среди которых наиболее значимой является афазия. Существуют так называемые речевые зоны головного мозга: задние отделы нижней лобной извилины, средние и задние отделы верхней височной извилины, нижняя теменная область (область, граничащая с отделами передней центральной извилины, отвечающими за движения гортани, губ и языка), а также зона, расположенная на стыке теменной, височной и затылочной областей левого доминантного полушария головного мозга [8]. Поражение нижних отделов постцентральной зоны головного мозга сопровождается нарушением кинестетической афферентации произвольных оральных движений при моторной афазии. Центральным расстройством является орально-артикуляционная апраксия, при которой больные теряют способность совершать по заданию те или иные движения языком, губами и другими органами артикуляции.

Сочетание афазии и дисфагии в остром и раннем восстановительном периодах инсульта существенно ухудшает качество жизни больных и увеличивает сроки реабилитации. В связи с этим значительное место в комплексе лечебно-восстановительных мероприятий занимает терапия речевых расстройств, включающая различные методы логопедического и нейропсихологического воздействия.

Цель исследования — определение роли логопедических и нейропсихологических занятий в комплексной терапии нарушений речи и глотания в раннем восстановительном периоде ишемического полушарного инсульта.

Результаты обследования состояния речевой функции в зависимости от локализации очага поражения у пациентов двух групп (в %)

Вид речевого нарушения	Локализация очага поражения			Всего больных
	корковая	корково-подкорковая	подкорковая	
Сенсомоторная афазия умеренной степени	5 (11)	10 (22)	2 (4)	17 (38)
Дизартрия умеренной степени	6 (13)	18 (40)	4 (9)	28 (62)
Итого	11 (24)	28 (62)	6 (13)	45 (100)

Пациенты и методы. В исследовании участвовали 45 пациентов, находившихся на лечении в Научном центре неврологии, у которых давность ишемического инсульта составляла 2–3 мес. Все обследованные были правшами и перенесли инсульт в левом полушарии головного мозга по данным магнитно-резонансной (МРТ) либо компьютерной (КТ) томографии. Среди обследованных было 32 (71%) мужчины и 13 (29%) женщин. Всех пациентов с клинически значимыми речевыми нарушениями наблюдали в течение 2 мес.

Критерии включения в исследование: 1) наличие дисфагии легкой и умеренной степени на фоне речевых расстройств в виде сенсомоторной афазии либо дизартрии в раннем восстановительном периоде инсульта; 2) ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, подтвержденный данными МРТ/КТ; 3) единичный очаг инфаркта с локализацией в левом полушарии головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии.

Все больные имели в анамнезе дисфагию умеренной степени выраженности, которая сопровождалась речевыми нарушениями. Пациенты были разделены на две группы, в каждой из которых проводились базисная терапия в соответствии с федеральным стандартом, направленная на преодоление ведущих неврологических симптомов, и логопедические занятия.

В 1-ю (основную) группу вошли 30 больных, получавших комплексную терапию, включавшую медикаментозное лечение, занятия с логопедом, применение компенсаторных приемов восстановления функции глотания. В связи с нарушениями глотания пациентам проводили инфузионную терапию в течение 10 дней с последующим переходом на таблетированный прием препаратов в течение 8 нед. В качестве базисной вазоактивной терапии был выбран винпоцетин (Кавинтон®) и его таблетированная диспергируемая форма Кавинтон® Комфорте¹, который входит в клинические рекомендации по ведению больных ишемическим инсультом [9].

Сенсомоторная афазия умеренной степени наблюдалась у 15 больных этой группы, дизартрия умеренной степени — также у 15. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что в раннем периоде инсульта преобладали пациенты с умеренными речевыми нарушениями.

Во 2-ю группу (группа сравнения) включено 15 пациентов с дисфагией, которым назначали только стандартную терапию и логопедические занятия; сенсомоторная афазия имела у 2 (4%) больных, дизартрия — у 13 (29%).

Нарушения акта глотания (дисфагия легкой и умеренной степени выраженности) выявлены у 68% больных обеих групп.

В исследовании преобладали мужчины, которых было в 2,75 раза больше, чем женщин. Обе группы пациентов были сопоставимы по возрасту: в 1-й группе средний возраст пациентов составил 59 [27–75] лет, во 2-й группе — 58 [32–70] лет.

В зависимости от объема, размера и локализации очага поражения головного мозга все больные были распределены соответственно на три группы: с малым, средним и большим очагом поражения.

В соответствии с локализацией очага поражения все пациенты также были разделены на три группы:

- **корковый очаг** — 11 (24%) больных (поражение коры и прилежащего белого вещества лобно-теменно-височной области);

- **корково-подкорковый очаг** — 28 (62%) пациентов (поражение лобно-теменно-височной области с распространением на островок, наружную капсулу, чечевицеобразное ядро, внутреннюю капсулу, головку хвостатого ядра);

- **подкорковый очаг** — 6 (13%) больных (поражение глубоких отделов белого вещества теменной, лобной области с распространением на чечевицеобразное ядро, внутреннюю капсулу, головку хвостатого ядра, наружную капсулу, островок, лучистый венец, зрительный бугор либо левое полушарие мозжечка).

В таблице представлены результаты, отражающие зависимость формы афазии и дизартрии от локализации очага поражения на стадии исследования дисфагии у пациентов. Установлено, что в раннем восстановительном периоде инсульта в группах с сенсомоторной афазией и дизартрией преобладали пациенты со средними корково-подкорковыми очагами поражения.

Для уменьшения выраженности нарушений глотания всем пациентам назначали медикаментозное лечение в сочетании с речевой терапией.

Было проведено комплексное психолого-логопедическое обследование с использованием шкал оценки глотания (Mann Assessment of Swallowing Ability, MASA), оценки дизартрии, шкалы Л.И. Вассерман для определения степени выраженности речевых нарушений при локальных поражениях головного мозга. Шкала MASA (шкала качественной и количественной оценки функции глотания) позволяет определить наличие и степень тяжести дисфагии и риск развития аспирационных осложнений.

Скрининговое логопедическое обследование включало в себя исследование функции губ, жевательной мускулатуры, объема движений нижней челюсти и работоспособности языка, функции мягкого нёба и глоточного рефлекса, вытекания жидкости или пищи изо рта, оценку скорости

¹ОАО «Гедеон Рихтер».

формирования пищевого болюса и проглатывания жидкости, регистрацию поперхивания, кашля либо удушья во время или после глотка, состояния голоса и его изменения после акта глотания. Дифференцированный подход во время логопедических занятий позволяет специалисту оказывать воздействие на ротовую и частично пищеводную фазы глотания при дисфагии. С каждым больным отработывались различные глотательные маневры: глоток «насухую»; целенаправленное сглатывание слюны; глотание небольших объемов вязкой жидкости; маневр Мендельсона.

Основными принципами комплексной реабилитационной программы являлись: раннее начало; систематичность и длительность; комплексность и адекватность; активное участие самого больного либо его родственников.

Всем больным для преодоления дисфагии проводился логопедический массаж как метод активного механического воздействия. Массаж артикуляционного аппарата изменяет состояние мышечной, кровеносной и лимфатической систем, активизирует трофику тканей, оживляет кинестезии, нормализует мышечный тонус артикуляционной и мимической мускулатуры, снижает гиперсаливацию, улучшает произносительные навыки, способствует преодолению орально-артикуляционной апраксии.

Статистическая обработка данных проводилась в программах Microsoft Excel и Statistica (версия 10.0). Использовали следующие методы непараметрической статистики: сравнение двух групп по критерию Манна–Уитни, описательную статистику.

Результаты. На фоне медикаментозной и речевой терапии улучшение функции глотания отмечалось у всех больных с афазией и дизартрией. На рис. 1 представлена динамика восстановления функции глотания в зависимости от локализации очага поражения у больных обеих групп после лечения.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что лучшее восстановление функции глотания отмечалось у больных со средним и малым очагом поражения в корково-подкорковых структурах головного мозга — 28 (62%) пациентов ($p < 0,05$). Субъективное улучшение состояния выявлено у 50% женщин и 50% мужчин, что выражалось прежде всего в повышении инициализации фарингеального глотания у 25 (56%) больных, отсутствии «легких» (до 5 с) задержек при перемещениях пищевого комка в полости рта у 10 (22%) пациентов, приеме пищи различной консистенции также у 10 (22%). Женщины оказались наиболее восприимчивы к методам дифференцированного подхода, и восстановление у них проходило лучше, чем у мужчин ($p < 0,05$). По мере преодоления дисфагии у женщин меньше страдала концентрация внимания, что позволило им сосредоточиться на выполнении задания по приему и

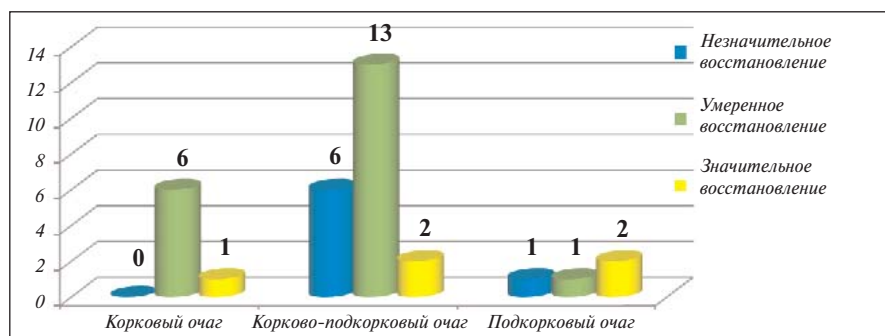


Рис. 1. Динамика восстановления функции глотания в зависимости от локализации очага поражения после лечения

глотанию пищевого болюса, увеличить подвижность гортани и корня языка, а также сократить сроки восстановления.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности логопедического воздействия в обеих группах больных с постинсультной дисфагией и указывают на значимость персонифицированной методики восстановления речи с использованием сенсорной стимуляции с помощью активации тактильно-кинестетической и проприоцептивной модальности. Таким образом, улучшение функции глотания после лечения достигнуто у всех 45 пациентов, однако более выраженная положительная динамика отмечена у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$). Критериями эффективности применяемой модели восстановления функции глотания служили данные обследования, возможность модификации диеты, повышение коммуникативности, улучшение качества жизни пациентов, отзывы родственников и медицинского персонала.

На рис. 2 и 3 представлены изменения выраженности нарушений глотания у больных обеих групп под влиянием лечения.

Как видно, после курса лечения в 1-й группе число больных с дисфагией легкой степени выраженности увеличилось на 9 (30%), у 19 (63%) пациентов выявлена умеренная степень нарушения глотания, требующая продолжения медикаментозной и речевой коррекции. Значительное улучшение функции глотания отмечалось у 3 (10%) больных 1-й группы со средними корковым и корково-подкорковыми очагами поражения, умеренное — у 20 (67%) со средними и малыми очагами той же локализации. В то же время в группе сравнения незначительная положительная динамика выявлена лишь у 3 (20%) больных, у большинства из которых имелась дизартрия.

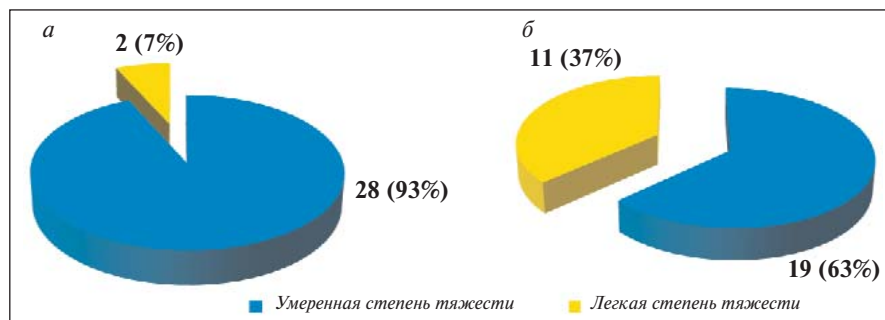


Рис. 2. Выраженность нарушений глотания у больных 1-й группы до (а) и после (б) лечения

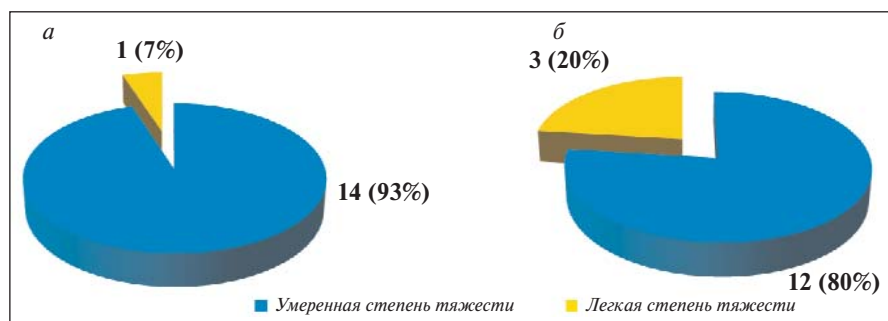


Рис. 3. Выраженность нарушений глотания у больных 2-й группы до (а) и после (б) лечения

Особо отметим, что у пациентов, регулярно принимавших диспергируемую форму препарата Кавинтон® Комфорте, повысилась приверженность лечению и наблюдался лучший клинический исход.

Обсуждение. Система лечения пациентов с ишемическим инсультом складывается из неотложной госпитализации при подозрении на инсульт в специализированные стационары (отделения для лечения больных с ОНМК), проведения базисной и специфической терапии, определения и осуществления мероприятий по вторичной профилактике инсульта, а также ранней активизации и реабилитации [10]. Ранняя реабилитация с участием логопеда позволяет избежать тяжелых последствий инсульта.

Существует множество методов, используемых для реабилитации пациентов с нейрогенной дисфагией: медикаментозный, компенсаторный, диетический, физиотерапевтический, тренировочный, стимулирующий, хирургический, заместительный с нутриционной поддержкой. В рамках мультидисциплинарного подхода в логопедической практике возможно применение компенсаторного, тренировочного и стимулирующего методов.

Для компенсации дисфагии чрезвычайно важны активизация и повышение работоспособности артикуляционного аппарата, мимических и жевательных мышц, что достигается с помощью комплекса логопедической гимнастики.

Нарушения глотания наблюдались у 68% пациентов с инфарктами полушарной локализации. Следует помнить, что дисфагия может развиваться не только при поражении бульбарных нервов (IX, X пары черепно-мозговых нервов), но и при расстройствах артикуляционного аппарата при афазии и дизартрии, приводящих к нарушениям формирования пищевого комка. Наличие щечно-язычной, оральной апраксии в сочетании с гиперсаливацией у пациентов с левополушарной локализацией инсульта также вызывает нарушение глотания и чувство затруднения движений мышц губ и языка. Этот вариант дисфагии нередко недооценивается в клинической практике.

Как показано в нашем исследовании, восстановление функции глотания отмечалось у пациентов с малыми и средними очагами поражения корково-подкорковой локализации по сравнению с пациентами с изолированными корковыми или подкорковыми очагами. Известно, что подкорковые поражения могут влиять как на моторные, так и на чувствительные пути, ведущие от коры и обратно. Данная положительная динамика может быть обусловлена небольшим объемом поражения вещества головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии, предраспола-

ющим к более выраженной нейропластичности коры головного мозга за счет активизации компенсаторных процессов. Основу комплексного персонализированного подхода составлял в том числе принцип моторного обучения, основанный на многократном повторении определенного действия (акта глотания). Пациенты с корково-подкорковыми очагами поражения успешнее овладевали обучающими методиками, направленными на активизацию глотательных движений.

При этом, как уже отмечалось, женщины оказались более восприимчивы к методам дифференцированного подхода, восстановление у них проходило лучше, чем у мужчин. Показаны эффективность модели логопедического воздействия в обеих группах больных с постинсультной дисфагией и важное значение персонализированной методики восстановления речи с использованием сенсорной стимуляции с помощью активации тактильно-кинестетической и проприоцептивной модальности.

В настоящее время накоплен значительный опыт использования препаратов с различным механизмом действия у пациентов с острыми и хроническими формами нарушения мозгового кровообращения, большинство таких исследований проводилось на базе отечественных лечебно-профилактических учреждений специалистами ведущих неврологических школ. Одним из основных критериев выбора препарата для восстановительного лечения у больных после инсульта является его благоприятное воздействие на процессы нейропластичности тканей головного мозга [11]. Недостаточный клинический ответ на терапию у пациентов, перенесших инсульт, может быть обусловлен рядом факторов: поздним назначением, использованием неадекватных доз или трудностями приема препарата из-за нарушения глотания. Кроме того, обширность и тяжесть очагового поражения вещества мозга вследствие ишемии диктуют необходимость комплексного подхода при ведении данной категории пациентов и назначения препаратов с полифакторным механизмом действия, влияющих на многие патогенетические звенья церебральной ишемии [12].

Подобным механизмом действия обладает винпоцетин (Кавинтон®), исследования которого в Научном центре неврологии проводятся с конца 70-х годов прошлого столетия. Применению этого препарата при ишемических ОНМК посвящены многочисленные клинические исследования, в которых подтверждены его антиагрегационные свойства [13], церебральное вазоактивное и нейропротективное действие при хронической цереброваскулярной недостаточности [14], церебропротективный и цереброактивирующий эффекты, связанные с влиянием на когнитивные и другие высшие корковые функции [15]. Наряду с положительным клиническим действием винпоцетин улучшает и модулирует нейропластичность головного мозга посредством повышения концентрации нейротрофического фактора мозга (BDNF), физиологически активного пептида, регулирующего рост и дифференцировку нейронов, а также способствующего формированию новых синаптических связей в головном мозге [16].

В 2015 г. в России появилась новая диспергируемая форма винпоцетина — Кавинтон® Комфорте. Таблетки растворяются в воде или слюне, что является важным преимуществом при лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, сопровождающимися нарушением глотания. Как показано в ранее проведенных исследованиях, у Кавинтона® отсутствует «эффект обкрадывания» в отношении центральной гемодинамики, что способствует достижению оптимального артериального давления, кроме того, препарат не оказывает диабетогенного действия и не препятствует достижению целевого уровня гликемии у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, имеющих нарушения углеводного обмена [16, 17].

В нашем исследовании подтверждено, что новая диспергируемая форма винпоцетина (Кавинтон® Ком-

форте) является эффективной и удобной для пациентов с нарушениями глотания, повышает приверженность лечению. Кроме того, у пациентов, регулярно принимающих препарат, отмечен более благоприятный клинический исход, в том числе речевых нарушений и расстройств глотания.

Заключение. Таким образом, в связи с высокой распространенностью дисфагии после ОНМК необходимо использование логопедических методов в комплексе мультидисциплинарной специализированной помощи. Такая помощь должна быть персонализированной, немаловажную роль при этом играет назначение диспергируемых препаратов, которые пациент может легко проглотить. Это позволит улучшить качество жизни больного и защитить его от нежелательных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пирадов МА, Иллариошкин СН, Танашиян ММ, редакторы. Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей. Москва: АТМО; 2015. 1240 с. [Piradov MA, Illarioshkin SN, Tanashyan MM, editors. *Neurologiya XXI veka: diagnosticheskie, lecheniye i issledovatel'skie tekhnologii. Rukovodstvo dlya vrachei* [Neurology of the XXI century: diagnostic, therapeutic and research technologies. A guide for physicians]. Moscow: ATMO; 2015. 1240 p.]
2. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet Neurol.* 2016 Aug; 15(9):913–924. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4. Epub 2016 Jun 9.
3. Стаховская ЛВ, Клочихина ОА, Богатырева МД, Коваленко ВВ. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(5): 4–10. [Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD, Kovalenko VV. Epidemiology of stroke in Russia according to the results of the territorial-population registry (2009–2010). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2013;113(5): 4–10. (In Russ.)]
4. Кадыков АС, Шахпаронова НВ. Лечение и реабилитация больных в восстановительном резидуальном периодах инсульта. Москва; 2014. 93 с. [Kadykov AS, Shakhparonova NV. *Lechenie i reabilitatsiya bol'nykh v vosstanovitel'nom rezidual'nom periode insul'ta* [Treatment and rehabilitation of patients in the recovery residual periods of stroke. Moscow; 2014. 93 p.]
5. Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke.* 1999 Apr;30(4):744–8.
6. Baroni AF, Fäbio SR, Dantas RO. Risk factors for swallowing dysfunction in stroke patients. *Arg Gastroenterol.* 2012 Apr-Jun;49(2):118–24.
7. Terre R, Mearin F. Oropharyngeal dysphagia after the acute phase of stroke: predictors of aspiration. *Neurogastroenterol Motil.* 2006 Mar;18(3):200–5. doi.org/10.1111/j.1365-2982.2005.00729.x
8. Luria AR. The functional organization of the brain. *Sci Am.* 1970 Mar;222(3):66–72 passim.
9. Стаховская ЛВ, редактор. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Москва; 2017. 208 с. [Stakhovskaya LV, editor. *Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s ishemicheskim insul'tom i tranzitornymi ishemicheskimi atakami* [Clinical guidelines for management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks]. Moscow; 2017. 208 p.]
10. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013 Mar;44(3):870–947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a. Epub 2013 Jan 31.
11. Пирадов МА, Танашиян ММ, Домашенко МА. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения. Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015;9(1):41–50. [Piradov MA, Tanashyan MM, Domashenko MA. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: the search for life on Mars or a promising direction of treatment. Part 1. Acute disorders of cerebral circulation. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii.* 2015;9(1):41–50. (In Russ.)]
12. Пирадов МА, Танашиян ММ, Домашенко МА, Максимова МЮ. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015;9(3):10–9. [Piradov MA, Tanashyan MM, Domashenko MA, Maksimova MYu. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: the search for life on Mars or a promising direction of treatment. Part 2. Chronic forms of cerebral circulation disorders. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii.* 2015;9(3):10–9. (In Russ.)]
13. Суслина ЗА, Танашиян ММ, Ионова ВГ и др. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения — новые аспекты действия. Лечение нервных болезней. 2002; 3(3):19–24. [Suslina ZA, Tanashyan MM, Ionova VG, et al. Cavinton in the treatment of patients with ischemic cerebrovascular disease—new aspects of the action. *Lechenie nervnykh boleznei.* 2002;3(3):19–24. (In Russ.)]
14. Суслина ЗА, Танашиян ММ, Максимова МЮ и др. Кавинтон (винпоцетин) в лечении больных с острыми и хроническими формами сосудистых заболеваний головного мозга: новые аспекты терапии. Фарматека. 2004;(14):99–104. [Suslina ZA, Tanashyan MM, Maksimova MYu, et al. Cavinton (Vinpocetine) in the treatment of patients with acute and chronic forms of vascular diseases of the brain: new aspects of therapy. *Farmateka.* 2004;(14):99–104. (In Russ.)]
15. Танашиян ММ, Лагода ОВ, Федин ПА и др. Современные подходы к лечению больных с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга. Нервные болезни. 2010;(4):19–22. [Tanashyan MM, Lagoda OV, Fedin PA, et al. Modern approaches to treatment of patients with chronic vascular diseases of the brain. *Nervnye bolezni.* 2010;(4):19–22. (In Russ.)]
16. Живолупов СА, Самарцев ИН, Яковлев ЕВ и др. Оценка эффективности винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по уровню нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(1):49–54. [Zhiwolupov SA, Samartsev IN, Yakovlev EV, et al. Evaluation of the efficacy of Vinpocetine (Cavinton Comforte) in the treatment of dizziness in patients with dyscirculatory encephalopathy by the level of neurotrophic factor of the brain (BDNF) in blood plasma. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2016;25(1):49–54. (In Russ.)]
17. Танашиян ММ, Лагода ОВ, Антонова КВ, Коналов РН. Хронические цереброваскулярные заболевания и метаболический синдром: подходы к патогенетической терапии когнитивных нарушений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(9):106–10. [Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV, Kononov RN. Chronic cerebrovascular diseases and metabolic syndrome: approaches to pathogenetic therapy of cognitive disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2016;116(9):106–10. (In Russ.)]

Поступила 26.03.2018

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.

Коваленко Е.А., Боголепова А.Н.

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва, Россия

117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Предшествующие инсульту когнитивные нарушения и их влияние на приверженность терапии

Приверженность длительной терапии — один из наиболее важных компонентов эффективной терапии. Многие факторы оказывают существенное влияние на приверженность терапии, особую роль среди них играют когнитивные нарушения (КН).

Цель исследования — определить у пациентов, перенесших инсульт, наличие доинсультного когнитивного дефицита и его влияние на приверженность длительной терапии.

Пациенты и методы. Обследовано 103 пациента в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе. Средний возраст больных составил $64,18 \pm 10,24$ года. Когнитивные функции оценивали по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA); наличие доинсультного когнитивного снижения — по опроснику IQCODE. У всех пациентов собраны данные анамнеза о наличии сосудистых факторов риска. Приверженность терапии оценивали ретроспективно с помощью шкалы Мориски—Грина.

Результаты и обсуждение. Исследование показало, что только 44,7% пациентов были привержены длительному лечению до развития инсульта. Пациенты, занимавшиеся в течение жизни физическим трудом, достоверно хуже выполняли медицинские рекомендации. Также влияние на снижение приверженности терапии оказывало наличие хронической сердечной недостаточности. Доинсультный когнитивный дефицит имелся у 53,4% обследованных. В отличие от больных с нормальным когнитивным функционированием, у большинства пациентов с предшествующими инсульту КН наблюдалось нарушение приверженности лечению (28,1 и 71,9% соответственно). При этом приверженность длительной терапии зависела от степени тяжести когнитивного дефицита.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что КН оказывают значительное влияние на приверженность длительной терапии. С целью повышения уровня первичной профилактики инсульта все больные с сосудистыми заболеваниями, получающие длительную лекарственную терапию, нуждаются в оценке когнитивных функций. При выявлении КН необходимы направленные медикаментозное лечение и надлежащий контроль за его проведением.

Ключевые слова: инсульт; доинсультные когнитивные нарушения; факторы риска; приверженность терапии.

Контакты: Екатерина Андреевна Коваленко; ekaterinakov90@mail.ru

Для ссылки: Коваленко ЕА, Боголепова АН. Предшествующие инсульту когнитивные нарушения и их влияние на приверженность терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):63–67.

Pre-stroke cognitive impairment and its impact on medication adherence

Kovalenko E.A., Bogolepova A.N.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Adherence to long-term medication is one of the most important components of effective therapy. Many factors have a substantial influence on medication adherence; a special role among them is played by cognitive impairment (CI).

Objective: to identify whether poststroke patients have pre-stroke cognitive deficit and to assess its impact on adherence to long-term medication.

Patients and methods. A total of 103 patients with acute ischemic stroke in the carotid system were examined. The mean age of the patients was 64.18 ± 10.24 years. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was applied to assess cognitive functions; the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) was used to determine the presence of pre-stroke cognitive decline. Data concerning vascular risk factors were collected for all the patients. Medication adherence was retrospectively evaluated using the Morisky—Green scale.

Results and discussion. Our study showed that only 44.7% of patients were adherent to long-term medication before the stroke. Patients who were engaged in manual labor during their lives were significantly more poorly compliant. Chronic heart failure was also responsible for a reduction in medication adherence. Pre-stroke cognitive deficit was present in 53.4% of the examinees. Unlike patients with normal cognitive function, the majority of patients with pre-stroke CI were non-adherent to medication (28.1 and 71.9%, respectively). At the same time, the adherence to long-term medication depended on the severity of cognitive deficit.

Conclusion. The results of the investigation suggest that CI has a considerable impact on adherence to long-term therapy. To improve primary stroke prevention, cognitive functions should be evaluated in all patients with vascular diseases who receive long-term drug treatment. When CI is identified, there is a need for targeted drug treatment and its proper monitoring.

Keywords: stroke; pre-stroke cognitive impairment; risk factors; medication adherence.

Contact: Ekaterina Andreevna Kovalenko; ekaterinakov90@mail.ru

For reference: Kovalenko EA, Bogolepova AN. Pre-stroke cognitive impairment and its impact on medication adherence. Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(2):63–67.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-63-67

Инсульт — одна из ведущих медико-социальных проблем, которая оказывает значительное влияние на жизнь и здоровье населения во всем мире. Как правило, инсульт редко возникает в здоровом мозге. Существует спектр сосудистых заболеваний, которые способны вызывать церебральную гипоперфузию и приводить к развитию острого нарушения мозгового кровообращения. К ним относятся: артериальная гипертензия, атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, заболевания сердца (фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, пороки сердца), сахарный диабет, гиперхолестеринемия и др. [1].

Драматичным является то, что в последние годы наблюдается тенденция к старению населения и, как следствие, увеличение числа больных с хроническими, в том числе сосудистыми, заболеваниями. Данная проблема затрагивает не только медико-экономическую сферу, но и в значительной степени самих пациентов, которые вынуждены покупать и принимать большое количество лекарственных средств. Полипрогмазия — частое явление не только в нашей стране, но и во всем мире [2]. Так, больные пожилого и старческого возраста в среднем получают от 1,5 до 7,1 лекарственного препарата [3].

Сложные схемы приема, режим дозирования, высокая стоимость и наличие побочных эффектов обуславливают низкую приверженность пациентов терапии. Термин «приверженность» впервые был введен комиссией Всемирной организации здравоохранения в 2003 г. и обозначает степень, в которой поведение человека (прием препарата, соблюдение диеты и/или изменение стиля жизни) соответствует согласованным рекомендациям медицинского специалиста [4].

В среднем в развитых странах только половина пациентов с хроническими заболеваниями придерживается врачебных рекомендаций [5]. Многие отечественные и зарубежные авторы указывают на низкую приверженность лечению у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями. Так, в США из 16 тыс. пациентов, которым на стационарном этапе лечения был назначен варфарин, 43% больных прекратили его прием в течение года [6]. С.А. Jackevicius и соавт. [7] указывают, что среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, которым необходима терапия аспирином, статинами и бета-блокаторами, через 1 мес после выписки из стационара 34% перестают принимать один препарат, а 12% — все три.

К сожалению, данные литературы демонстрируют, что пациенты крайне редко полностью выполняют врачебные рекомендации, и это может быть обусловлено многими причинами.

Приверженность терапии — мультифакторный параметр, она может быть осознанной или неосознанной. К одним из основных неосознанных факторов риска низкой приверженности относятся когнитивные нарушения (КН) [8]. Для больных с КН, особенно выраженными, характерны: расстройство исполнительных функций, снижение критики к своему состоянию и мотивации к длительной терапии, ухудшение памяти и внимания [9]. Поэтому пациенты с КН часто испытывают трудности, связанные с кратностью и частотой приема лекарственных средств, могут забыть принять препарат или, наоборот, превысить допустимую дозу. Согласно опросу, проведенному на базе одной из клинических больниц Саратова, 43,5% больных считают,

что забывчивость негативно сказывается на продолжении приема лекарственных средств [10].

У пациентов с инсультом встречаемость КН достаточно высока, а доинсультное когнитивное снижение регистрируется у каждого 6-го больного, перенесшего острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [11]. По данным отечественного исследования, в котором использовали опросник IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly), предшествующие инсульту недементные КН наблюдаются у 50% больных, из них у 26% они достигают степени деменции [12].

Поскольку наличие сосудистых заболеваний может усугублять когнитивную дисфункцию, а больные с КН хуже следуют врачебным рекомендациям, можно сделать вывод: многие пациенты еще до развития инсульта имеют низкую приверженность терапии. Возможно, именно это становится одним из пусковых факторов, влияющих на развитие ОНМК.

Цель исследования — оценить у пациентов, перенесших инсульт, наличие доинсультного когнитивного дефицита и его влияние на приверженность длительной терапии.

Пациенты и методы. Обследовано 103 пациента с полусферным ишемическим инсультом в каротидной системе. Средний возраст больных составил $64,18 \pm 10,24$ года. Диагноз был подтвержден данными нейровизуализации и клинического осмотра, который проводили в остром периоде инсульта.

Критерии включения: в исследование вошли больные от 40 до 90 лет с первичным полусферным ишемическим инсультом в системе сонной артерии и легкой или средней степени тяжести инсульта по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale).

Критерии исключения: афазия, наличие расстройств сознания и депрессии, а также прием психотропных препаратов в течение последних 6 мес и наблюдение у психиатра.

Когнитивные функции в остром периоде инсульта оценивали по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment scale, MoCA). Доинсультный когнитивный дефицит определяли с помощью опросника IQCODE. Для исключения из исследования пациентов с депрессией использовали шкалу Гамильтона (Hamilton depression rating scale). У всех пациентов были оценены сосудистые факторы риска: длительное повышение артериального давления, атеросклеротическое поражение магистральных сосудов головного мозга, отягощенный сосудистый анамнез, наличие кардиальной патологии (нарушение ритма сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность) и метаболические расстройства (гиперхолестеринемия, сахарный диабет). Приверженность терапии определяли ретроспективно с помощью шкалы Мориски—Грина (Morisky Medication Adherence Scale): 4 балла — полностью приверженный лечению пациент и 0 — полностью не приверженный.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel для Windows XP и IBM SPSS Statistics, version 23, 2015. В исследовании использовали методы описательной и сравнительной статистики. Для оценки качественных показателей рассчитывали частоту и долю (%) от общего числа, для количественных — среднее арифметическое значение и стандартное отклоне-

Таблица 1. Социально-демографические характеристики и приверженность длительной терапии у пациентов двух групп, n (%)

Параметр	Не привержены терапии (n=57)	Привержены терапии (n=46)	p-value
Пол:			
мужчины	35 (61,40)	22 (47,8)	0,16
женщины	22 (38,6)	4 (52,2)	
Уровень образования:			
среднее	29 (50,9)	20 (43,5)	0,45
высшее	28 (49,1)	26 (56,5)	
Семейное положение:			
не замужем/не женат	17 (29,8)	9 (19,6)	0,23
замужем/женат	40 (70,2)	37 (80,4)	
Совместное проживание с семьей или опекуном:			
одинок	7 (12,3)	5 (10,8)	0,82
в семье	50 (87,7)	41 (89,2)	
Профессия:			
умственный труд	30 (52,6)	33 (71,7)	0,048*
физический труд	27 (47,4)	13 (28,3)	
Трудоспособность:			
трудоспособен	14 (24,6)	11 (23,9)	0,94
нетрудоспособен	43 (75,4)	35 (76,1)	
Инвалидность:			
I группа	1 (1,7)	0	0,58
II группа	9 (15,8)	9 (19,6)	
III группа	7 (12,3)	3 (6,5)	
Нет	40 (70,2)	34 (73,9)	

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$.

Таблица 2. Сосудистые факторы риска и приверженность длительной терапии, n (%)

Фактор риска	Не привержены терапии (n=57/100%)	Привержены терапии (n=46/100%)
Артериальная гипертензия	56 (98,2)	44 (95,6)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	57 (100)	45 (97,8)
Отягощенный сосудистый анамнез	46 (80,7)	36 (78,2)
Наличие инфаркта миокарда	9 (16,1)	7 (15,2)
Нарушения ритма сердца	12 (21,1)	9 (19,5)
Пороки сердца	1 (1,8)	1 (2,1)
Хроническая сердечная недостаточность	43 (75,4)	26 (56,5)*
Сахарный диабет	13 (22,8)	11 (23,9)
Гиперхолестеринемия	17 (29,8)	15 (32,6)

Примечание. Здесь и в табл. 3: в скобках — процент больных.

ние ($M \pm SD$). Сравнение качественных показателей проводилось с помощью критерия χ^2 . Выбор критерия при сравнении количественных показателей зависел от распределения выборочной совокупности: при нормальном распределении использовали параметрический критерий

Стьюдента, при отличном от нормального — непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия в группах считали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки корреляционной взаимосвязи разных показателей использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты. В остром периоде ишемического инсульта у всех больных была проведена ретроспективная оценка приверженности терапии по шкале Мориски–Грина. Среднее количество баллов составило $2,40 \pm 0,97$. По результатам тестирования полностью приверженными длительной терапии оказались 16 (15,6%) пациентов, получивших наивысшую оценку (4 балла), недостаточно приверженными (3 балла) — 30 (29,1%), не приверженными лечению (0–2 балла) — 57 (55,3%).

Больные были разделены на две группы: 1) приверженные лечению — 46 (44,7%) пациентов с оценкой 3 и 4 балла по шкале Мориски–Грина и 2) не приверженные длительной терапии — 57 (55,3%) больных с оценкой 0–2 балла.

Средний возраст больных, придерживающихся медицинских назначений, составил $62,08 \pm 10,15$ года, не придерживающихся — $65,87 \pm 10,20$ года. Хотя возраст не приверженных лечению пациентов был выше, достоверных различий между двумя группами не получено ($p > 0,05$).

Социально-демографические параметры больных в сравниваемых группах представлены в табл. 1.

Среди социально-демографических параметров наибольшее значение имела профессиональная занятость пациента. Так, у больных, занимавшихся физическим трудом, достоверно чаще отмечалось снижение приверженности продолжительной терапии ($\chi^2 = 4,14$; $p < 0,05$). Также важную роль играли пол и семейное положение пациента. Лица мужского пола и больные, не состоящие в браке, характеризовались более низкой приверженностью длительному лечению, однако различия не имели статистической значимости ($p > 0,05$).

В табл. 2 показана взаимосвязь приверженности терапии с основными сосудистыми заболеваниями, которые наблюдались у пациентов до развития инсульта.

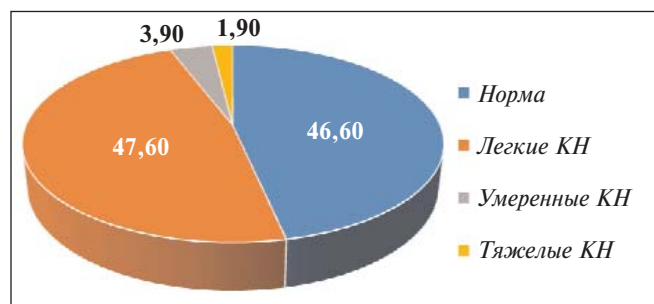
В группе не приверженных лечению больных несколько чаще встречались артериальная гипертензия, атеросклероз магистральных артерий головы, отягощенная сосуди-

стая наследственность, инфаркт миокарда в анамнезе и нарушения ритма сердца, однако различия были минимальными и не имели статистической достоверности.

Среди сосудистых факторов риска особую роль играло только наличие хронической сердечной недостаточности. Пациенты, имеющие данную сосудистую патологию, достоверно хуже придерживались рекомендаций медицинских специалистов ($\chi^2=4,11$; $p<0,05$).

В табл. 2 наглядно продемонстрировано, что многие не соблюдавшие медицинские рекомендации больные имели сосудистые факторы риска, как и пациенты, следовавшие всем предписаниям врача. Возникает закономерный вопрос: а влияет ли наличие определенного фактора риска на соблюдение пациентами врачебных назначений или, возможно, существует иная причина низкой приверженности лечению у больных до развития инсульта? Вероятно, нарушение приверженности терапии обусловлено не только отдельными сосудистыми факторами риска, но и их совокупностью или наличием у данной группы пациентов доинсультного когнитивного снижения.

В остром периоде ишемического инсульта КН, по данным шкалы МоСА, выявлены у 89 (86,4%) пациентов. При этом некоторые больные предъявляли жалобы на забывчивость, ухудшение памяти и внимания, снижение работоспособности еще до развития ОНМК. В связи с этим в нашем исследовании у всех больных проводилась оценка доинсультного когнитивного дефицита по опроснику IQCODE. Результаты данного опроса представлены на рисунке.



Доинсультные КН (в %)

По данным опросника IQCODE, у 48 больных КН отсутствовали (<3,0–3,0 баллов), у 49 имелись легкие КН (3,01–3,50 балла), 4 – умеренные (3,51–4,00 балла) и у 2 – тяжелые (4,01–5,00 баллов).

Взаимосвязь предшествующего инсульту когнитивного снижения и приверженности длительной терапии показана в табл. 3.

Таблица 3. Степень тяжести предшествующего инсульту когнитивного дефицита и приверженность длительной терапии

Когнитивный статус до инсульта (количество баллов по данным IQCODE)	Не привержены терапии (n=57)	Привержены терапии (n=46)
Отсутствие КН (<3,0–3,0 баллов)	16 (28,1)	32 (69,6)
КН легкой степени выраженности (3,01–3,50 балла)	35 (61,4)	14 (30,4)
Умеренные КН (3,51–4,00 балла)	4 (7)	0
КН тяжелой степени (4,01–5,00 баллов)	2 (3,5)	0

При сравнении результатов, полученных по данным опросника IQCODE, и приверженности продолжительному лечению было установлено, что большинство приверженных лечению пациентов (69,6%) не имели предшествующих инсульту КН. В группе больных, не придерживающихся медицинских предписаний, тенденция была обратной: самой высокой оказалась доля пациентов с легкой когнитивной дисфункцией (61,4%), в этой группе также встречались больные с умеренными и тяжелыми КН.

В нашем исследовании обнаружена корреляция между доинсультным когнитивным снижением и приверженностью длительной терапии: чем более выраженные КН имели пациенты до развития церебрального инсульта, тем хуже они соблюдали медицинские рекомендации ($r=-0,402$; $p<0,0001$).

Обсуждение. Не стоит забывать, что основные составляющие эффективного медикаментозного лечения выглядят следующим образом: назначение адекватной терапии → хорошая приверженность → благоприятный исход заболевания. К сожалению, на практике большинство пациентов часто нарушают лекарственный режим или перестают принимать назначенную терапию, придерживаясь медицинских рекомендаций. Это приводит к ухудшению состояния пациента и, как следствие, к неблагоприятному исходу.

Одним из таких негативных последствий низкой приверженности лекарственной терапии является ОНМК. При наличии сосудистых факторов риска, особенно их совокупности, пациенты вынуждены принимать большое количество лекарств. Из-за этого возникает проблема низкой приверженности терапии. Не менее важную роль в ее формировании играют доинсультные КН, которые могут усугублять течение сосудистых заболеваний. В то же время наличие длительной гипоперфузии головного мозга и нарушение приверженности терапии могут отрицательно влиять на развитие и прогрессирование КН.

В нашем исследовании только 44,7% пациентов оказались приверженными длительной терапии, остальные 55,3% не соблюдали врачебных рекомендаций. Из социально-демографических параметров, на которые стоит обратить особое внимание при оценке приверженности лечению, можно выделить пол и семейное положение. Так, мужчины и больные, не состоящие в браке, хуже придерживались медицинских назначений. Достоверное влияние на приверженность длительной терапии оказала профессия больного: пациенты, которые на протяжении жизни были заняты умственным трудом, лучше соблюдали врачебные рекомендации. Вероятно, у этих пациентов полученный результат обусловлен постоянной интеллектуальной деятель-

ностью, социальной активностью и формированием более высокого когнитивного резерва.

Среди сосудистых факторов риска наибольшее значение имело наличие хронической сердечной недостаточности. Влияние другой сосудистой патологии на приверженность длительной терапии не имело достоверного статистического подтверждения. Вероятно, полученный результат можно объяснить тем, что на приверженность лечению оказывает воздействие не один конкретный сосудистый фактор риска, а их совокупность.

Не менее важной предпосылкой для формирования низкой приверженности лечению является наличие сосудистых заболеваний в сочетании с когнитивным снижением. В нашем исследовании доинсультный когнитивный дефицит разной степени выраженности имели 53,4% больных. При этом большинство пациентов (71,9%) с доинсультным

когнитивным дефицитом не придерживались врачебных рекомендаций, а приверженность длительной терапии коррелировала со степенью тяжести доинсультного когнитивного снижения. Поэтому выявление КН у больных с сосудистой патологией, назначение адекватной лекарственной терапии и надлежащий контроль за приемом препаратов имеют важное значение для первичной профилактики инсульта.

Заключение. Таким образом, результаты исследования показали, что установление сосудистых факторов риска и доинсультного когнитивного дефицита требует повышения уровня профилактики инсульта, так как эти факторы оказывают неоспоримое влияние на приверженность длительной терапии, а следовательно, и на исход заболевания. Один из способов повышения приверженности лечению у пациентов с большим спектром сосудистых расстройств — улучшение когнитивных функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов ВА. Факторы риска и вторичная профилактика ишемического инсульта. Нервные болезни. 2007;(1):2-8. [Parfenov VA. Risk factors and secondary prevention of ischemic stroke. *Nervnye bolezni*. 2007;(1):2-8. (In Russ.)].
2. Laufß U, Rettig-Ewen V, Böhm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J*. 2011 Feb;32(3):264-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehq297. Epub 2010 Aug 21.
3. Белоусов ЮБ, Леонова МВ. Особенности применения лекарств в гериатрической практике. Фарматека. 2008;(8):13-9. [Belousov YuB, Leonova MV. Specificity of using drugs in geriatric practice. *Farmateka*. 2008;(8):13-9. (In Russ.)].
4. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization; 2003.
5. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, et al. Medication adherence: A call for action. *Am Heart J*. 2011 Sep;162(3):412-24. doi: 10.1016/j.ahj.2011.06.007.
6. Song X, Sander SD, Varker H, et al. Patterns and predictors of use of warfarin and other common long-term medications in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012 Aug 1;12(4):245-53. doi: 10.2165/11632540-000000000-00000.
7. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008 Feb 26;117(8):1028-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706820.
8. O'Carroll R, Dennis M, Johnston M, et al. Improving adherence to medication in stroke survivors (IAMSS): a randomised controlled trial: study protocol. *BMC Neurol*. 2010 Feb 24;10:15. doi: 10.1186/1471-2377-10-15.
9. Arlt S, Lindner R, Rösler A, et al. Adherence to medication in patients with dementia. *Drugs Aging*. 2008;25(12):1033-47. doi: 10.2165/0002512-200825120-00005.
10. Семенова ОН, Наумова ЕА. Факторы, влияющие на приверженность к терапии: параметры ВОЗ и мнение пациентов кардиологического отделения. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013; 3(3):507-11. [Semenova ON, Naumova EA. Factors affecting adherence to therapy: WHO parameters and patients' opinion of the cardiology department. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*. 2013;3(3):507-11. (In Russ.)].
11. Henon H, Pasquier F, Durieu MD, et al. Preexisting dementia in stroke patients. *Stroke*. 1997 Dec;28(12):2429-36.
12. Вахнина НВ, Никитина ЛЮ, Парфенов ВА и др. Постинсультные когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(S22):16-21. [Vakhnina NV, Nikitina LY, Parfenov VA, et al. Post-stroke cognitive impairments. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(S22):16-21. (In Russ.)].
13. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 124 с. [Parfenov VA. *Distsirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistye kognitivnye rasstroistva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 124 p.]
14. Saletu B, Garg A, Shueb A. Safety of Nicergoline as an Agent for Management of Cognitive Function Disorders. *Biomed Res Int*. 2014;2014:610103. doi: 10.1155/2014/610103. Epub 2014 Aug 28.
15. Bes A, Orgogozo JM, Poncet M, et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoariosis. *Eur J Neurol*. 1999 May;6(3):313-22.
16. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD003159. doi: 10.1002/14651858.CD003159
17. Fioravanti M, Nakashima T, Xu J, Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open*. 2014 Jul 30;4(7):e005090. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005090.

Поступила 27.03.2018

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.

Абраменко Ю.В.

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия
170100, Тверь, ул. Советская, 4

Влияние мексидола на изменения липидно-фосфолипидного профиля при острых нарушениях мозгового кровообращения у пациентов пожилого возраста

Цель исследования — оценить эффективность включения мексидола в комплексную медикаментозную терапию у больных в остром периоде ишемического (ИИ) и геморрагического инсульта.

Пациенты и методы. Обследовано 60 пациентов в возрасте 60–74 лет с впервые возникшим полушарным инсультом: у 34 из них диагностирован ИИ, у 26 — внутримозговое кровоизлияние (ВМК). Основную группу составил 31 пациент, получавший, помимо терапии в соответствии со стандартами, принятыми в Российской Федерации, мексидол. В группу сравнения вошли 29 пациентов, которым назначали только стандартную терапию.

До и на фоне внутривенного капельного введения мексидола по 500 мг в течение 10 дней проводилась оценка показателей по шкале инсульта американского Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), индексу мобильности Ривермид, модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартел. Также исследовали процентное поглощение липидно-фосфолипидных комплексов в инфракрасном спектре сыворотки крови.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Результаты и обсуждение. Обнаружено, что динамика липидно-фосфолипидных комплексов сыворотки крови соотносится с типом инсульта. Включение мексидола в комплексную медикаментозную терапию у пожилых больных в остром периоде ИИ и ВМК способствовало регрессу очагового неврологического дефицита, улучшению повседневной активности и функциональной независимости. Прием мексидола оказывал положительное влияние на уровень фосфолипидов нейрональных мембран.

Заключение. Отмечено положительное влияние мексидола на уровень фосфолипидов сыворотки крови. Сделан вывод об эффективности его включения в комплексную терапию острого периода ИИ и геморрагического инсульта, особенно у лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: ишемический инсульт; внутримозговое кровоизлияние; терапия; мексидол; фосфолипиды.

Контакты: Юлия Вячеславовна Абраменко; juliya-abramenko@rambler.ru

Для ссылки: Абраменко ЮВ. Влияние мексидола на изменения липидно-фосфолипидного профиля при острых нарушениях мозгового кровообращения у пациентов пожилого возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):68–75.

Effect of mexidol on lipid-phospholipid profile changes in elderly patients with stroke

Abramenko Yu.V.

Tver State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tver, Russia
4, Sovetskaya St., Tver 170100

Objective: to evaluate the efficiency of incorporating of mexidol into combination drug therapy for elderly patients with acute ischemic and hemorrhagic stroke (IS and HS).

Patients and methods. Sixty patients aged 60 to 74 years with new-onset hemispheric stroke were examined. 34 patients of them were diagnosed with IS; 26 patients had intracerebral bleeding (ICB). A study group consisted of 31 patients who had taken mexidol in addition to therapy in accordance with the standards adopted in the Russian Federation. A comparison group included 29 patients who used only the standard therapy.

Indicators were assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), the Riverbed mobility index, the modified Rankin scale, and the Barthel index before and during intravenous dropwise infusion of mexidol 500 mg for 10 days. The percentage absorption of lipid-phospholipid complexes was also examined in the infrared spectrum of blood serum.

A control group comprised 20 healthy individuals.

Results and discussion. The time course of changes in the serum lipid-phospholipid complexes was found to correlate with the type of stroke. The incorporation of mexidol into combination drug therapy for elderly patients with the acute period of IS and ICB contributed to the regression of focal neurological deficit and to the improvement of daily activity and functional independence. Mexidol also exerted a positive effect on the level of neuronal membrane phospholipids.

Conclusion. Mexidol was noted to have a positive effect on serum phospholipid levels. It is concluded that the incorporation of the drug into the combination therapy is effective in patients with acute IS and HS, in elderly people in particular.

Keywords: ischemic stroke; intracerebral bleeding; therapy; mexidol; phospholipids.

Contact: Yulia Vyacheslavovna Abramenko; juliya-abramenko@rambler.ru

For reference: Abramenko YuV. Effect of mexidol on lipid-phospholipid profile changes in elderly patients with stroke. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):68–75.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-68-75

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — одна из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено растущей распространенностью заболевания, высоким уровнем смертности и инвалидизации во всем мире. Ежегодно в России регистрируется 450 тыс. случаев ОНМК (75% — первичные и около 25% — повторные). Заболеваемость ишемическим инсультом (ИИ) продолжает нарастать, достигая 2,5–3,0 на 1000 населения в год [1, 2]. В Российской Федерации ОНМК занимают 2-е место в структуре общей смертности населения (21,4%), уступая лишь кардиальной патологии. Показатель инвалидизации после инсульта лидирует среди причин стойкой утраты трудоспособности и составляет 3,2 на 10 тыс. населения [3]. Поэтому столь важным является оказание эффективной специализированной медицинской помощи с применением высокотехнологичных методов на самых ранних этапах заболевания, когда еще можно минимизировать неврологический дефицит, облегчить последующую реабилитацию и избежать развития осложнений острого периода инсульта [4].

В соответствии с современными представлениями о механизмах нейронального повреждения при гипоксии и ишемии большое практическое значение приобретает изучение возможности применения нейропротективных препаратов на разных этапах лечения ОНМК, а также в комплексе реабилитационных мероприятий [5]. Однако, несмотря на многочисленные клинические исследования, в области нейропротекции не произошло существенного прорыва, не получены подтверждения преимущества какого-либо препарата этой группы в клинической практике. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности догоспитального назначения магния сульфата при ИИ [6] положительного влияния препарата на исход заболевания не выявлено. Согласно рекомендациям по ведению больных ИИ Европейской организации инсульта (ESO, 2008) [7] и рекомендациям по раннему ведению больных ИИ Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации инсульта (AHA/ASA, 2018) [8], в настоящее время ни один из препаратов с предполагаемым нейропротективным действием не продемонстрировал эффективности в отношении улучшения исходов ИИ и не включен в рекомендации.

Однако идея нейропротекции на разных этапах лечения ОНМК не теряет своей актуальности. За последние 20 лет проведено множество экспериментальных исследований, доказавших возможность восстановления до 80% объема ишемизированной ткани головного мозга с помощью ранней нейропротекции [9]. Были выявлены механизмы повреждения нервной ткани при острой церебральной ишемии и установлены звенья ишемического каскада, являющиеся точками приложения того или иного нейропротективного агента [10].

В соответствии со стандартами лечения ОНМК, принятыми в нашей стране, у всех пациентов, помимо специализированных лечебных технологий, с первого часа после поступления в сосудистый центр используется нейропротек-

тивная терапия для уменьшения последствий гипоперфузии при ИИ и перифокальных изменений при внутримозговых кровоизлияниях (ВМК), реперфузионного повреждения вследствие реканализирующих операций и полиорган-ных нарушений. Среди препаратов, включенных в стандарты лечения ОНМК, наиболее часто применяются те, которые обладают мультимодальным эффектом, безопасны как при ИИ, так и при геморрагическом инсульте, а также улучшают регенеративно-репаративные процессы, воздействуя на нейрональную пластичность [11]. В стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга (приказ Минздрава России № 1740н от 29.12.2012) входят следующие препараты с нейпротективным действием: магния сульфат, глицин, метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (семакс), церебролизин, полипептиды коры головного мозга скота (кортексин), цитиколин, холина альфосцерат, инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота (цитофлавин), этилметилгидроксипиридина сукцинат. В стандарт специализированной медицинской помощи при ВМК (консервативное лечение; приказ Минздрава России № 1692н от 29.12.2012) включены: магния сульфат, актовегин, N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон (фенотропил), глицин, цитиколин, полипептиды коры головного мозга скота (кортексин), церебролизин, инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота (цитофлавин).

В Российской Федерации широкое применение в остром и восстановительном периодах различных по патогенезу инсультов получил отечественный препарат мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) [11, 12]. Мексидол представляет собой соль янтарной кислоты и оказывает антигипоксическое, мембранопротективное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое действие [13]. Важным его свойством в остром периоде ИИ является нормализация липидного обмена: снижение концентрации общего холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов и повышение уровня липопротеинов высокой плотности [14–16].

В настоящее время накоплен большой опыт клинического применения мексидола в комплексной терапии как острой, так и хронической церебральной ишемии [12, 17–20]. Многочисленные открытые клинические исследования показали, что применение мексидола у больных с ОНМК было ассоциировано с более полным и быстрым регрессом очагового неврологического дефицита, а значит, и с более широкими возможностями для последующей ранней реабилитации. Установлено, что максимальный клинический эффект препарата наблюдается при его раннем назначении, т. е. в первые 2–6 ч после развития инсульта. Также отмечено позитивное влияние препарата на реологические показатели крови, эндотелиальную дисфункцию и параметры липидного спектра [13–15, 21–23].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности и безопасности применения мексидола в остром периоде каротидного ИИ

[24] показано, что его курсовое назначение в дозе 300 мг/сут приводит к достоверному ускорению регресса неврологических нарушений по шкале инсульта американского Национального института здоровья к 14-м суткам и достоверному функциональному восстановлению по индексу Бартел к 21-м суткам заболевания, а также способствует нормализации биоэлектрической активности головного мозга. Исследование антиоксидантной системы выявило повышение активности ферментов супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы при введении мексидола по сравнению с плацебо. При анализе ферментов дыхательной цепи митохондрий отмечено увеличение активности сукцинатдегидрогеназы. Доказана безопасность применения мексидола в остром периоде каротидного ИИ.

В 2017 г. опубликованы результаты мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ («ЭПИКА») [25]. Участники исследования методом простой рандомизации были разделены на две группы. Пациенты 1-й группы получали мексидол внутривенно капельно по 500 мг/сут в течение 10 дней, а затем продолжали прием препарата перорально по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки в течение 8 нед. Пациенты 2-й группы получали плацебо по аналогичной схеме. Выявлена отчетливая положительная динамика восстановления нарушенных неврологических функций при раннем назначении мексидола и продолжении терапии до 2 мес (66 сут). В ходе терапии мексидолом отмечалось достоверно более выраженное по сравнению с плацебо улучшение жизнедеятельности, оцененное по модифицированной шкале Рэнкина. К моменту окончания терапии уровень жизнедеятельности был достоверно выше в группе терапии мексидолом. При тестировании по опроснику качества жизни EQ-5D было установлено, что терапия мексидолом способствовала достоверному улучшению качества жизни по сравнению с плацебо. В этом исследовании доказаны безопасность длительного применения мексидола в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ, благоприятный профиль переносимости.

Однако применение мексидола у пациентов с геморрагическим инсультом недостаточно освещено в литературе, как и влияние препарата на состояние мембранных фосфолипидов (ФЛ) у больных ОНМК. Между тем известно, что ткань головного мозга чрезвычайно богата ненасыщенными липидами, входящими в состав мембранных ФЛ и являющимися основными субстратами свободнорадикального (перекисного) окисления [26]. Усиление процессов перекисного окисления липидов и развитие оксидативного стресса при острой церебральной ишемии приводят к дестабилизации нейрональных мембран, нарушению метаболизма и функции нейронов с появлением неврологических симптомов [27]. О наличии дестабилизации нейрональных мембран можно судить по изменению содержания в крови пациентов различных фракций мембранных ФЛ.

Цель исследования — изучить эффективность включения мексидола в комплексную медикаментозную терапию в остром периоде ИИ и геморрагического инсульта.

Пациенты и методы. Обследовано 60 больных с впервые развившимся полушарным инсультом в возрасте от

60 до 74 лет (32 женщины и 28 мужчин, средний возраст — $65,7 \pm 1,2$ года), госпитализированных в первые 3 ч с момента появления клинических симптомов. Диагноз устанавливали на основании принятых в нашей стране критериев [28]. У 34 пациентов диагностирован ИИ, у 26 — ВМК.

Критерии включения в исследование: возраст от 60 до 74 лет; ИИ, верифицированный по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга с локализацией процесса в каротидном или вертебробазилярном бассейне; ВМК, верифицированное при КТ головного мозга; уровень сознания по шкале комы Глазго (при поступлении в стационар) — 13–15 баллов; выраженность неврологического дефицита по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) при поступлении в стационар — от 10 до 17 баллов; преобладающая клиническая симптоматика — афатические расстройства и парезы конечностей различной степени выраженности.

Критерии исключения: геморрагический инсульт по типу субарахноидального кровоизлияния; тотальная афазия; психомоторное возбуждение; угнетение сознания (по шкале комы Глазго <13 баллов); тяжелое соматическое состояние; перенесенные инсульты.

Всем больным, включенным в исследование, проводили терапию в соответствии с принятыми в Российской Федерации стандартами лечения ИИ и консервативной терапии ВМК. Основную группу составил 31 пациент (18 женщин и 13 мужчин, средний возраст — $66,1 \pm 1,1$ года), дополнительно получавший мексидол в дозе 500 мг/сут (10,0 мл/сут 5% раствора) внутривенно капельно в течение 10 дней. Из них у 19 больных был верифицирован ИИ, у 12 — ВМК. В группе сравнения 29 пациентов (14 женщин и 15 мужчин, средний возраст — $65,3 \pm 1,2$ года) в течение 10 дней использовали лишь стандартную терапию; у 15 из них диагностирован ИИ, у 14 — ВМК.

Состояние пациентов обеих групп оценивали в 1-й день (при поступлении, до начала терапии) на 5-й и 10-й день лечения с использованием NIHSS, индекса мобильности Ривермид, модифицированной шкалы Рэнкина, индекса Бартел. При анализе безопасности внутривенного введения мексидола учитывали любое субъективное либо объективное нежелательное явление (НЯ), отсутствовавшее до начала лечения, связанное или не связанное с исследуемым препаратом или препаратами стандартной терапии.

Процентное поглощение липидных комплексов (ЛК) в сыворотке крови определяли в 1-й день (до начала терапии) и на 10-й день лечения в одной пробе крови методом инфракрасной спектроскопии на 9 каналах аппаратно-программного комплекса «ИКАР» [29]. Положение и число исследуемых диапазонов характеризовало особенности 9 спектров поглощения фундаментальных компонентов крови с определением химических группировок основных липидов, относящихся к спектральной области от 3500 до 963 см^{-1} . На 1-м канале регистрировалось поглощение химических соединений холестерина, триглицеридов, жирных кислот (ЖК), сфингомиелина (СФМ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилинозитов, фосфатидилэтаноламинов; на 2-м — холестерина, триглицеридов и ЖК; на 3-м (опорном) — слабых сигналов всех функциональных групп, входящих в состав сыворотки крови; на 4-м — СФМ, ФХ; на 5-м — СФМ; на 6-м — метиленовых и метиловых групп; на 7-м — ФЛ и ЖК; на 8-м — фосфатной части спектра, обусловленной всеми ФЛ, кроме СФМ;

Таблица 1. Динамика регресса неврологического дефицита по NIHSS (в баллах, $M \pm m$)

День лечения	Основная группа (n=31)		Группа сравнения (n=29)	
	ИИ (n=19)	ВМК (n=12)	ИИ (n=15)	ВМК (n=14)
1-й	13,3±0,2	14,1±0,2	13,5±0,1	13,9±0,2
5-й	8,5±0,2*	9,9±0,2*	12,2±0,3°	13,1±0,2°
10-й	6,1±0,2**	8,2±0,1*	8,4±0,2*°	8,8±0,1*

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (достоверные различия показателей по сравнению с исходными значениями); ° – $p < 0,05$ (достоверные различия показателей в основной группе и группе сравнения).

Таблица 2. Динамика индекса мобильности Ривермид (в баллах, $M \pm m$)

День лечения	Основная группа (n=31)		Группа сравнения (n=29)	
	ИИ (n=19)	ВМК (n=12)	ИИ (n=15)	ВМК (n=14)
1-й	2,3±0,1	1,1±0,1	2,2±0,1	1,1±0,2
5-й	6,5±0,1*	4,3±0,1*	3,2±0,1°	2,9±0,1°
10-й	7,5±0,2**	5,2±0,1**	6,4±0,1*°	4,4±0,1*°

Таблица 3. Динамика уровня функциональной активности по модифицированной шкале Рэнкина (в баллах, $M \pm m$)

День лечения	Основная группа (n=31)		Группа сравнения (n=29)	
	ИИ (n=19)	ВМК (n=12)	ИИ (n=15)	ВМК (n=14)
1-й	4,7±0,1	5,1±0,1	4,9±0,1	5,2±0,2
5-й	3,5±0,1*	4,7±0,1	4,2±0,1	4,9±0,1
10-й	3,1±0,1*	4,2±0,1	3,9±0,2*°	4,4±0,1

Таблица 4. Динамика уровня повседневной активности по индексу Бартел (в баллах, $M \pm m$)

День лечения	Основная группа (n=31)		Группа сравнения (n=29)	
	ИИ (n=19)	ВМК (n=12)	ИИ (n=15)	ВМК (n=14)
1-й	20,1±0,2	15,1±0,1	20,2±0,1	15,2±0,2
5-й	35,5±0,1*	20,7±0,1	23,2±0,1°	20,9±0,1
10-й	63,1±0,1**	30,2±0,1*	48,9±0,2*°	30,4±0,1*

Примечание. °° – $p < 0,01$ (достоверные различия показателей в основной группе и группе сравнения).

на 9-м – ФС и ФХ. Регистрировалась дисперсия показателей после их многократного определения на 9 широких диапазонах в слоях жидкости толщиной 15 мк, при этом цикл измерений не превышал 1 с. Инфракрасная спектрометрия ЛК сыворотки крови отражает прямую процентную зависимость поглощения от концентрации.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, у которых также определяли показатели инфракрасной спектрометрии.

Количественные данные обрабатывали с помощью стандартного пакета программ SPSS 13.0 for Windows; использовали критерии t и χ^2 . Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Все включенные в исследование пациенты его завершили. Выраженность неврологического дефицита по NIHSS до лечения в основной группе и группе сравнения достоверно не различалась. При оценке динамики клинического состояния больных на 10-й день в обеих группах выявлен значительный регресс симптомов (более чем на

4 балла), однако у пациентов с ИИ, получавших мексидол, регресс был достоверно более выражен при сопоставлении как с исходным средним баллом при поступлении ($p < 0,01$), так и с показателями в группе сравнения ($p < 0,05$). На фоне терапии мексидолом более быстрый регресс симптомов отмечен у пациентов и с ИИ, и с ВМК – снижение неврологического дефицита более чем на 4 балла наблюдалось уже на 5-й день лечения ($p < 0,05$; табл. 1).

При анализе результатов исследования установлено, что исходные показатели функциональной активности по индексу мобильности Ривермид, модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартел в основной группе и группе сравнения статистически значимо не различались, однако были несколько хуже у пациентов с ВМК, чем с ИИ. При сравнительной оценке показателей на 5-й и 10-й день лечения выявлена положительная динамика в обеих группах ($p < 0,05$). При этом степень улучшения в основной группе достоверно превышала таковую в группе сравнения ($p < 0,05$ – $0,01$; табл. 2–4).

При исследовании динамики индекса мобильности Ривермид отмечено, что на 5-й день лечения мексидолом по параметру «перемещение на стул и обратно без посторонней помощи» у пациентов с ИИ средний балл составил $6,5 \pm 0,1$, а у пациентов с ВМК по параметру «переход из положения сидя в положение стоя» — $4,3 \pm 0,1$, тогда как у больных группы сравнения сопоставимые результаты были достигнуты только на 10-й день лечения. На 10-й день терапии мексидолом средний балл у пациентов с ИИ по параметру «ходьба по комнате» составил $7,5 \pm 0,2$, у больных с ВМК по параметру «стояние без поддержки» — $5,2 \pm 0,1$ (см. табл. 2).

При оценке уровня функциональной активности по модифицированной шкале Рэнкина выявлено постепенное снижение в процессе лечения среднего балла, что соответствовало умеренным признакам инвалидности у пациентов с ИИ в обеих группах ($p < 0,05$). При этом у пациентов с ИИ, получавших мексидол, достоверное улучшение показателей наблюдалось уже на 5-й день лечения ($p < 0,05$), тогда как у больных ИИ группы сравнения — на 10-й день терапии. У пациентов с ВМК основной группы и группы сравнения улучшение в течение 10 дней оказалось статистически недостоверным, и состояние характеризовалось как выраженное нарушение жизнедеятельности (см. табл. 3).

При анализе динамики уровня повседневной активности по индексу Бартел отмечено достоверное улучшение показателей на фоне лечения мексидолом у пациентов с ИИ при сопоставлении как с исходными данными, так и с группой сравнения уже на 5-й день лечения ($p < 0,05$), положительная динамика продолжала нарастать к 10-му дню терапии ($p < 0,01$). Статистически значимых различий данного показателя у пациентов с ВМК основной группы и группы сравнения на 10-й день лечения не установлено. Результат, достигнутый после завершения исследования, у пациентов с ИИ, получавших мексидол, соответствовал умеренной зависимости в повседневной жизни и возможности дальнейшей реабилитации без ограничений, а у пациентов с ИИ группы сравнения и у больных с ВМК обеих групп — выраженной зависимости в повседневной жизни и возможности дальнейшей реабилитации с посторонним сопровождением (см. табл. 4).

При инфракрасной спектроскопии крови у больных с ВМК установлено исходное увеличение степени поглощения электромагнитных волн в диапазоне частот $3085\text{--}1610\text{ см}^{-1}$, указывающее на присутствие ряда фракций мембранных ФЛ. Оказалось, что у всех пациентов с ВМК в 1-й день заболевания (до начала терапии) при сопоставлении с контрольной группой были достоверно ($p < 0,05\text{--}0,01$) увеличены концентрации атерогенных липидов (2-й канал), недифференцируемого полиморфного макромолекулярного состава сыворотки крови (3-й опорный канал), сочетания СФМ и ФХ (4-й канал). Без значительных изменений оставались комплексы атерогенных липидов с ФЛ (1-й канал), СФМ (5-й канал), метиленовых и метиловых соединений (6-й канал), ФЛ с ЖК (7-й канал), комплекса всех ФЛ, не включающего СФМ (8-й канал), ФХ и ФС (9-й канал). При этом до лечения у всех пациентов с ИИ, наоборот, наблюдалось резкое снижение степени поглощения инфракрасного излучения крови в диапазоне длин волн $3085\text{--}963\text{ см}^{-1}$. У больных с ВМК основной группы на фоне лечения мексидолом к 10-му дню заболевания по сравнению с 1-м днем отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение концент-

рации липидно-фосфолипидных комплексов на 2-м, 3-м и 4-м каналах, тогда как у пациентов с ВМК группы сравнения к 10-му дню заболевания выявлено дальнейшее по сравнению с показателями 1-го дня, и особенно контрольной группы ($p < 0,05\text{--}0,01$), увеличение концентрации как атерогенных липидов, так и ФЛ на указанных каналах. К 10-му дню у пациентов с ИИ в обеих группах происходило резкое увеличение содержания липидно-фосфолипидных комплексов крови по сравнению с таковым в 1-й день заболевания и в контрольной группе ($p < 0,05\text{--}0,01$). Возможно, это связано с тем, что ишемизированная ткань головного мозга нуждается в усиленном притоке ФЛ, что выражается в увеличении их концентрации в сыворотке крови к 10-му дню заболевания. При использовании мексидола этот сдвиг носил менее выраженный характер, по-видимому, в связи с церебропротекторным эффектом препарата, что способствовало выживаемости нейронов пенумбры (табл. 5).

Обсуждение. Таким образом, включение мексидола в комплексную терапию у пожилых пациентов с ИИ и ВМК в остром периоде заболевания привело к более быстрому и выраженному регрессу очагового неврологического дефицита, улучшило повседневную активность и функциональную независимость, что имеет важное значение для последующей реабилитации. Выявленную в ходе исследования большую эффективность мексидола при ИИ, чем при ВМК, вероятно, можно объяснить его фармакологическими свойствами. Острая церебральная ишемия возникает как результат так называемого ишемического каскада. Мексидол, являясь в первую очередь антиоксидантом-антигипоксантом, прерывает его развитие, воздействуя на такие звенья, как оксидативный стресс и энергодифицит [26, 27].

Выявленные существенные различия степени поглощения электромагнитных волн инфракрасного спектра в остром периоде ИИ и ВМК отражают неодинаковые темп и тяжесть деструкции клеточных элементов вещества головного мозга при этих двух клинических формах ОНМК. Повышение степени поглощения инфракрасного излучения крови у пациентов с ВМК в диапазоне длин волн $3085\text{--}1610\text{ см}^{-1}$ свидетельствует о массивной деструкции ФЛ мембран нервных и глиальных клеток, быстро развивающейся в результате непосредственного повреждающего воздействия изливающейся крови и стремительно нарастающей гипоксии мозга. Повреждение нейрональных мембран приводит к резкому повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и проникновению фосфолипидных фракций из ткани мозга в кровь, что резко изменяет ее физико-химические и инфракрасно-спектральные характеристики. Снижение степени поглощения электромагнитных волн в диапазоне частот $3085\text{--}963\text{ см}^{-1}$ у пациентов с ИИ объясняется медленным темпом и меньшей выраженностью деструкции клеточных мембран, менее существенным повреждением гематоэнцефалического барьера и меньшим накоплением в крови фракций мембранных ФЛ. Кроме того, в условиях фокальной ишемии мозга низкое содержание фосфолипидных фракций в крови обусловлено избыточным потреблением их тканью мозга в связи с активацией компенсаторных процессов и формированием коллатеральных путей кровотока, т. е. с так называемым феноменом возрастающего приоритетного потребления вещества [30].

У пожилых пациентов с ИИ и ВМК тенденцию к нормализации уровня ряда фосфолипидных фракций нейро-

Таблица 5. Динамика показателей инфракрасной спектрометрии ЛК крови у пациентов основной группы и группы сравнения (% , $M \pm m$)

Канал поглощения	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=31)				Группа сравнения (n=29)			
		1-й день		10-й день		1-й день		10-й день	
		ИИ (n=19)	ВМК (n=12)	ИИ (n=19)	ВМК (n=12)	ИИ (n=15)	ВМК (n=14)	ИИ (n=15)	ВМК (n=14)
1-й	0	0	0,5±0,01	5,5±0,03	0,9±0,01	0	0,4±0,01	5,5±0,03	0,7±0,01
2-й	7,6±0,05	0,1±0,01##	38,2±0,16##	21,7±0,21***	28,2±0,15*#	0,1±0,01##	37,2±0,15##	29,7±0,21***	48,6±0,21***
3-й	25,5±0,16	0,2±0,01##	44,4±0,13#	33,3±0,24**	33,4±0,13*	0,2±0,01##	43,4±0,11#	39,8±0,25***	54,7±0,28***
4-й	16,3±0,09	0,4±0,01##	53,0±0,13##	23,6±0,22**	38,4±0,13*,#	0,4±0,01##	53,1±0,12##	28,6±0,23***	65,5±0,2***
5-й	7,3±0,02	0,1±0,01##	8,1±0,12	10,4±0,12*	7,1±0,12	0,1±0,01##	8,3±0,11	19,4±0,12***	13,9±0,09
6-й	12,3±0,13	0,1±0,01##	19,6±0,12	13,2±0,12*	14,3±0,13	0,1±0,01##	19,2±0,11	18,2±0,12*	22,7±0,19#
7-й	14,7±0,12	0##	16,1±0,14	16,0±0,2*	15,3±0,13	0##	15,8±0,12	19,0±0,21*	18,5±0,1
8-й	10,9±0,09	0##	12,4±0,14	22,1±0,18*#	11,4±0,14	0##	12,4±0,11	31,1±0,21***	19,5±0,1
9-й	14,2±0,12	0,2±0,01##	12,5±0,13	24,5±0,16*#	13,8±0,14	0,2±0,01##	12,6±0,11	32,5±0,16***	15,9±0,19

Примечание. # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ (достоверные различия показателей по сравнению с контрольной группой здоровых).

нальных мембран (по данным инфракрасной спектрометрии крови) на фоне терапии мексидолом, вероятно, можно рассматривать как доказательство уменьшения дестабилизации клеточных мембран вследствие проявления мембранопротективного действия препарата.

В нашем исследовании мексидол продемонстрировал высокую безопасность: за весь период наблюдения случаев непереносимости препарата и каких-либо НЯ не зафиксировано. Не отмечалось нежелательных взаимодействий с другими препаратами (гипотензивными и антиагрегантами) и клинически значимых изменений показателей артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела. Приверженность терапии составила 100%.

Заключение. Таким образом, применение мексидола у пациентов пожилого возраста в остром периоде ИИ и ВМК ассоциируется с более быстрым и выраженным регрессом очагового неврологического дефицита, а также с более высокими показателями повседневной активности и функциональной независимости, что расширяет возможности реабилитации. Включение мексидола в комплексную терапию инсульта, независимо от его типа, у пациентов пожилого возраста стабилизирует ФЛ сыворотки крови на уровне, достаточном для обеспечения адаптивной реакции в условиях оксидативного стресса. Установленные у пациентов в остром периоде ИИ и ВМК различия показателей фосфо- и атерогенных липидов сыворотки крови имеют прогностическое значение, так как соотносятся с типом ОНМК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стаховская ЛВ, Котова СВ, редакторы. Инсульт: руководство для врачей. Москва: МИА; 2013. [Stakhovskaya LV, Kotova SV, editors. *Insult: Rukovodstvo dlya vrachei* [Stroke: a guide for doctors]. Moscow: MIA; 2013].
2. Гусев ЕБ, Коновалов АН, Никифоров АС. Клиническая неврология. Москва: GEOTAR-Media; 2014. [Gusev EB, Kononov AN, Nikiforov AS. *Klinicheskaya neurologiya* [Clinical neurology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014].
3. Шмонин АА, Панов ИЮ, Симаненкова АВ и др. Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга: эритропоэтин, пре- и посткондиционирование. Экспериментальная неврология. 2010;4(3):29-35. [Shmonin AA, Panov IYu, Simanenkova AV, et al. Endogenous neuroprotection in cerebral ischemia: erythropoietin, pre- and postconditioning. *Ekspperimental'naya neurologiya*. 2010; 4(3):29-35. (In Russ.)].
4. Кадыков АС, Шахпаронова НВ. Лечение и реабилитация больных в восстановительном и резидуальном периодах инсульта. Методические рекомендации. Москва: Научный центр неврологии РАМН; 2014. [Kadykov AS, Shakhparonova NV. *Lechenie i reabilitatsiya bol'nykh v vosstanovitel'nom i rezidual'nom periodakh insul'ta. Metodicheskie rekomendatsii* [Treatment and rehabilitation of patients in the recovery and residual periods of stroke. Methodical recommendations]. Moscow: Nauchnyi tsentr neurologii RAMN; 2014].
5. Стаховская ЛВ, Мешкова КС, Дадашева МН и др. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта. Вестник российской военно-медицинской академии. 2012;(1):238-44. [Stakhovskaya LV, Meshkova KS, Dadasheva MN, et al. Multicenter randomized prospective double blind placebo controlled study of safety and efficacy of Cortexin in acute and early recovery period of hemispheric ischemic stroke. *Vestnik rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2012;(1):238-44. (In Russ.)].
6. Saver JL, Starkman S, Eckstein M, et al; FAST-MAG Investigators and Coordinators. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N Engl J Med*. 2015 Feb 5;372(6):528-36. doi: 10.1056/NEJMoa1408827.
7. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association.

- Stroke*. 2018 Mar;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.000000000000158. Epub 2018 Jan 24.
9. Торшин ИЮ, Громова ОА, Сардарян ИС и др. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016;(4):19-30. [Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, et al. Comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2016;(4):19-30. (In Russ.)].
 10. Пирадов МА, Танащян ММ, Домашенко МА, Максимова МЮ. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях. *Medicamenta*. 2016;(1):4-13. [Piradov MA, Tanashyan MM, Domashenko MA, Maksimova MYu. Neuroprotection in cerebrovascular diseases. *Medicamenta*. 2016;(1):4-13. (In Russ.)].
 11. Хасанова ДР, Гаврилов ИА, Прокофьева ЮВ, Камалов ИР. Опыт внедрения многоуровневой системы оказания медицинской помощи больным с инсультом в Республике Татарстан. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(2):74-9. [Khasanova DR, Gavrilov IA, Prokof'eva YuV, Kamalov IR. Experience of introduction of multilevel system of rendering medical care to patients with stroke in the Republic of Tatarstan. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(2):74-9. (In Russ.)].
 12. Стаховская ЛВ, Тютюмова ЕА, Федин АИ. Современные подходы к нейропротективной терапии ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(2):75-80. [Stakhovskaya LV, Tyutyumova EA, Fedin AI. Modern approaches to neuroprotective therapy of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2017;117(2):75-80. (In Russ.)].
 13. Пирадов МА, Танащян ММ, Домашенко МА и др. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015;9(1):41-50. [Piradov MA, Tanashyan MM, Domashenko MA, et al. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: the search for life on Mars or promising direction of treatment? Part 1. Acute disorders of cerebral circulation. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2015;9(1):41-50. (In Russ.)].
 14. Новикова ЛБ, Шарафутдинова ЛР, Шарипова КМ. Применение мексидола в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(9):83-5. [Novikova LB, Sharafutdinova LR, Sharapova KM. The use of Mexidol in the acute period of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(9):83-5. (In Russ.)].
 15. Щепанкевич ЛА, Николаев ЮА, Долгова НА. Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(2):42-5. [Shchepankevich LA, Nikolaev YuA, Dolgova NA. Optimization of lipid lowering therapy in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus of the 2nd type. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2):42-5. (In Russ.)].
 16. Танащян ММ, Лагода ОВ, Антонова КВ. Сосудистые заболевания головного мозга: перспективы патогенетической метаболической гемангио коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(9):78-83. [Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Vascular diseases of the brain: the perspective of pathogenetic metabolic hemangiocorrection. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(9):78-83. (In Russ.)].
 17. Янишевский СН, Цыган НВ, Голохвастов СЮ и др. Современные стратегии защиты при гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(12):78-86. [Yanishevskii SN, Tsygan NV, Golokhvastov SYu, et al. Modern protection strategies in hypoxic-ischemic brain damage. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(12):78-86. (In Russ.)].
 18. Абраменко ЮВ. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(11):35-41. [Abramenko YuV. Evaluation of clinical efficacy, vasoactive and metabolic effects of Mexidol in elderly patients with dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(11):35-41. (In Russ.)].
 19. Чуканова ЕИ, Чуканова АС, Мамаев ХИ. Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(2):71-4. [Chukanova EI, Chukanova AS, Mamaev KhI. Results of the study of the efficacy and safety of Mexidol in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(2):71-4. (In Russ.)].
 20. Антипенко ЕА, Дерюгина АВ, Густов АВ. Системное стресслимитирующее действие мексидола при хронической ишемии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(4):28-31. [Antipenko EA, Deryugina AV, Gustov AV. Systemic stress limiting effect of Mexidol in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(4):28-31. (In Russ.)].
 21. Живолупов СА, Самарцев ИН, Иванова КВ. Эволюция оптимизации лечения инсультов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(8):49-58. [Zhivolupov SA, Samartsev IN, Ivanova KV. Evolution of optimization of stroke treatment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(8):49-58. (In Russ.)].
 22. Чефранова ЖЮ, Макотрова ТА, Удачин ВА, Колединцев ЕВ. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(4):49-52. [Chefranova ZhYu, Makotrova TA, Udachin VA, Koledintsev EV. Evaluation of the effectiveness of Mexidol in combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(4):49-52. (In Russ.)].
 23. Одинак ММ, Янишевский СН, Цыган НВ и др. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(12):12-7. [Odinak MM, Yanishevskii SN, Tsygan NV, et al. Application of succinate to correct metabolic disorders in the area of ischemic penumbra in patients with stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(12):12-7. (In Russ.)].
 24. Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Нарцисов ЯР и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106(18):47-54. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsisov YaR, et al. Randomized double blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of Mexidol in the complex treatment of ischemic stroke in the acute period. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(18):47-54. (In Russ.)].
 25. Стаховская ЛВ, Шамалов НА, Хасанова ДР и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полусферного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(3):55-65. [Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. The results of a randomized double-blind multicenter, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy and safety of Mexidol during long-term sequential therapy in patients in the acute and early recovery periods of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3):55-65. (In Russ.)].

26. Воронина ТА. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2016;24(7):434-8. [Voronina TA. Pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;24(7):434-8. (In Russ.)].
27. Федин АИ. Клинические аспекты патогенетической терапии ишемии головного мозга. Минимизация негативного прогноза. Москва: АСТ; 2016. [Fedin AI. *Klinicheskie aspekty patogeneticheskoi terapii ishemii golovno-go mozga. Minimizatsiya negativnogo prognoza* [Clinical aspects of pathogenetic therapy of cerebral ischemia. Minimization of negative prognosis]. Moscow: AST; 2016].
28. Шмидт ЕВ. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1985;85(9):1281-8. [Shmidt EV. Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord. *Zhurnal nevropatologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 1985;85(9):1281-8. (In Russ.)].
29. Ермолова СН, Шпак ЛВ, Зубарева ГМ. Влияние мексидола на изменения липидно-фосфолипидного профиля и водного компонента сыворотки крови при остром коронарном синдроме. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015;(6):58-66. [Ermolova SN, Shpak LV, Zubareva GM. Effect of Mexidol on changes in lipid-phospholipid profile and water component of blood serum in acute coronary syndrome. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2015;(6):58-66. (In Russ.)].
30. Соловьева ЭЮ, Фаррахова КИ, Карнеев АН, Чипова ДТ. Роль фосфолипидов при ишемическом повреждении мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(1):104-12. [Solov'eva EYu, Farrakhova KI, Karneev AN, Chipova DT. The role of phospholipids in ischemic brain damage. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(1):104-12. (In Russ.)].

Поступила 16.04.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Шмидт Т.Е.¹, Пронин И.Н.², Казанцев К.Ю.¹, Воскресенская О.Н.¹, Дамулин И.В.¹, Александров А.А.¹, Яхно Н.Н.¹

¹Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11; ²125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

CLIPPERS-синдром

CLIPPERS-синдром (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids) — недавно описанное редкое заболевание с поражением ЦНС. Оно характеризуется подострым развитием симптомов поражения, преимущественно ствола головного мозга и мозжечка, специфическими изменениями, выявляемыми при магнитно-резонансной томографии (МРТ), наличием периваскулярной лимфатической инфильтрации в веществе головного мозга и хорошим ответом на проведение терапии глюкокортикоидами (ГК).

В статье приведено описание CLIPPERS-синдрома у пациента, наблюдавшегося в клинике в течение 10 лет. На протяжении этого периода рассматривались разные варианты клинического диагноза. Окончательный диагноз был поставлен лишь при сопоставлении клинического течения и проявлений болезни, данных МРТ, а также реакции на терапию ГК и ее отмену.

Приведены данные литературы и диагностические критерии этого заболевания.

Ключевые слова: CLIPPERS-синдром; рассеянный склероз; магнитно-резонансная томография; лимфоцитарная инфильтрация; варолиев мост; лимфома; глиома; васкулиты.

Контакты: Татьяна Евгеньевна Шмидт; schmidttnb@gmail.com

Для ссылки: Шмидт ТЕ, Пронин ИН, Казанцев КЮ и др. CLIPPERS-синдром. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):76–82.

CLIPPERS syndrome

Schmidt T.E.¹, Pronin I.N.², Kazantsev K.Yu.¹, Voskresenskaya O.N.¹, Damulin I.V.¹, Aleksandrov A.A.¹, Yakhno N.N.¹

¹A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Academician N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery,

Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Moscow 119021; ²16, Fourth Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047

CLIPPERS syndrome (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids) is a recently described rare disease affecting the central nervous system. It is characterized by subacute development of symptoms of lesions predominantly in the brain stem and cerebellum, by specific magnetic resonance imaging (MRI) changes, perivascular lymphocytic infiltration in the brain substance and a good response to glucocorticoid (GC) therapy.

The paper describes CLIPPERS syndrome in a patient who has been followed up in a clinic for 10 years. During this period, different variants of clinical diagnosis have been considered. The final diagnosis was made only when comparing the clinical course and manifestations of the disease, MRI data, as well as the reaction to GC therapy and its discontinuation.

Literature data and diagnostic criteria of this disease are presented.

Keywords: CLIPPERS syndrome; multiple sclerosis; magnetic resonance imaging; lymphocytic infiltration; pons varolii; lymphoma; glioma; vasculitides.

Contact: Tatiana Evgenyevna Shmidt; schmidttnb@gmail.com

For reference: Schmidt TE, Pronin IN, Kazantsev KYu, et al. CLIPPERS syndrome. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(2):76–82.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-76-82

CLIPPERS-синдром (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids) — хроническое лимфоцитарное воспаление с периваскулярным накоплением контрастного вещества в варолиевом мосту, реагирующее на терапию глюкокортикоидами (ГК). Впервые этот синдром был описан в 2010 г. S. Pittock и соавт. [1] как воспалительное заболевание ЦНС, преимущественно поражающее ствол мозга и мозжечок и имеющее характерные клинические и нейровизуализационные признаки. Авторы представили 8 пациентов со схожими проявлениями заболевания и полага-

ли, что для его диагностики достаточно таких признаков, как периодическое развитие ствовой симптоматики, характерное точечное накопление контрастного вещества в стволе мозга (преимущественно в варолиевом мосту) в виде «соли с перцем» и хороший эффект применения ГК, при условии исключения других диагнозов [1]. К настоящему времени описано немногим более 50 случаев возможного или достоверного CLIPPERS-синдрома. В отечественной литературе имеется лишь одна публикация, в которой приведено описание 2 пациентов с этим заболеванием [2].

Представляем наше клиническое наблюдение.

Пациент М., 42 лет, врач-хирург, наблюдался в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова в течение 10 лет (с 2008 г.). В 2007 г. у него подостро (в течение нескольких недель) развился левосторонний гемипарез. После появления слабости в левых конечностях проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, в режиме T2 ВИ выявлен гиперинтенсивный очаг в варолиевом мосту. Пациент обратился в специализированный неврологический центр, в котором проводили дифференциальный диагноз между демиелинизирующим заболеванием и глиальной опухолью ствола головного мозга. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) не подтвердила наличия опухоли, и поставлен диагноз «рассеянный склероз». Тогда же впервые была проведена пульс-терапия ГК, приведшая к полному регрессу симптоматики. Однако на протяжении следующего года отмечались периоды нарастания слабости в левой руке и левой ноге, в связи с чем пациент получал повторные курсы гормональной терапии, всегда с положительным эффектом. В конце 2008 г. он впервые был госпитализирован в нашу клинику по поводу медленно нарастающей слабости в левых конечностях и появления парестезий в лице. В то время наиболее вероятным диагнозом представлялся «вторично-прогрессирующий рассеянный склероз с обострениями». Для купирования прогрессирования симптоматики проведена инфузия митоксантрона из расчета 20 мг/м² поверхности тела и 1000 мг метилпреднизолона, что привело к увеличению силы в конечностях и исчезновению парестезий в лице. Однако после выписки из стационара слабость в левых конечностях вновь стала нарастать, вследствие чего пациент был вынужден оставить работу.

Повторно обратился в клинику в 2014 г. в связи с очередным нарастанием левостороннего гемипареза и присоединившимися пошатыванием при ходьбе, нечеткостью речи, а также снижением слуха на правое ухо. При поступлении он сообщил, что весной 2010 г. самостоятельно в течение недели принимал преднизолон в таблетках, начиная с дозы 80 мг, с последующим постепенным ее снижением. Наблюдалось значимое улучшение, но через несколько недель слабость в левых конечностях вновь выросла. После этого пациент гормональной терапии не получал, а самостоятельно несколько месяцев принимал антибиотик тетрациклинового ряда.

При поступлении в клинику в 2014 г. общее состояние удовлетворительное. В соматическом статусе — без отклонений от нормы. В неврологическом статусе: горизонтальный нистагм при следящих движениях глаз, мозжечковая дизартрия. Мышечная сила в правой руке — 5 баллов, в проксимальном отделе левой руки — 3,5 балла, в дистальном — 5 баллов; в ногах — мышечная сила в правой ноге — 5 баллов, в проксимальном отделе левой ноги — 4 балла, в дистальном — 5 баллов. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по спастическому типу. Сухожильные рефлексы высокие, с расширенными зонами. Анзорефлексия с акцентом слева, двусторонний симптом Бабинского. Пошатывание в пробе Ромберга. Походка — атактическая. Правосторонняя глухота.

Клинические и биохимические показатели в анализах крови — без отклонений от нормы.

Было проведено исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с определением синтеза олигоклональных антител. Получен 1-й тип синтеза (наличие антител в крови и отсут-

ствие в ЦСЖ), не характерный для рассеянного склероза. Содержание белка — 0,3 %/ω, цитоз — 3/3.

При МРТ в режимах T2 и T2-FLAIR выявлялось поражение варолиева моста с частичным вовлечением ножек среднего мозга и распространением поражения на область подкорковых образований справа. Определялись признаки окклюзионной гидроцефалии без перивентрикулярного отека, обусловленные стенозированием силвиева водопровода за счет увеличения размеров ствола мозга (рис. 1, а—в). При внутривенном контрастном усилении в режиме T1 в аксиальной (рис. 1, г) и сагиттальной (рис. 1, д) проекциях наблюдалось мелкоочаговое патологическое накопление контрастного вещества, соответствующее локализации изменений, выявленных в режиме T2.

Зрительные вызванные потенциалы в норме. При офтальмологическом исследовании патологии не обнаружено. При компьютерной томографии (КТ) грудной клетки и брюшной полости патологии не выявлено.

Концентрация ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в крови — 40 ЕД (при норме 20–70 ЕД), что не подтвердило возможности атипично текущего нейросаркоидоза.

При иммунологическом исследовании крови не обнаружено наличия антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) и антинуклеарного фактора (АНФ).

Неизменный значимый регресс симптоматики на фоне терапии ГК заставлял предполагать в первую очередь дизиммунную природу болезни. Пациенту вновь была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, оказавшая, как и прежде, отчетливый положительный эффект.

Следующее обращение в клинику — в 2017 г. Пациент сообщил, что со времени последней госпитализации в 2014 г. у него отмечались периодические ухудшения состояния, по поводу чего он перорально принимал преднизолон (80 мг в течение недели с последующим постепенным снижением дозы), который, однако, уже не оказывал значимого положительного эффекта, и симптоматика продолжала медленно нарастать.

При поступлении в соматическом статусе по-прежнему отклонений не выявлено. В неврологическом статусе: грубый горизонтальный нистагм с ротаторным компонентом, выраженная мозжечковая дизартрия. Мышечная сила в правой руке — 5 баллов, в проксимальном отделе левой руки — 2,5 балла, в дистальном — 5 баллов; в правой ноге — 5 баллов, в проксимальном отделе левой ноги — 3 балла, в дистальном — 5 баллов. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по спастическому типу. Высокие сухожильные рефлексы с расширенными зонами, клонус левой стопы, двусторонний симптом Бабинского. В пробе Ромберга — пошатывание. Ходьба с выраженной атаксией. Правосторонняя глухота. В общем клиническом и биохимическом анализах крови отклонений не обнаружено.

Исследование вызванных сенсорных потенциалов выявило грубое асимметричное поражение варолиева моста, больше справа, грубое поражение быстропроводящих волокон с левых конечностей на стволовом уровне, значительное поражение быстропроводящих волокон с правой ноги выше поясничного утолщения.

При МРТ в режиме T2 ВИ на уровне моста с переходом на ножки мозга и ножки мозжечка, таламус и белое вещество правой гемисферы большого мозга определялись мелкие гиперинтенсивные очаговые изменения, накапливающие контрастное вещество в режиме T1 ВИ. Мозолистое тело на всем протяжении истончено.

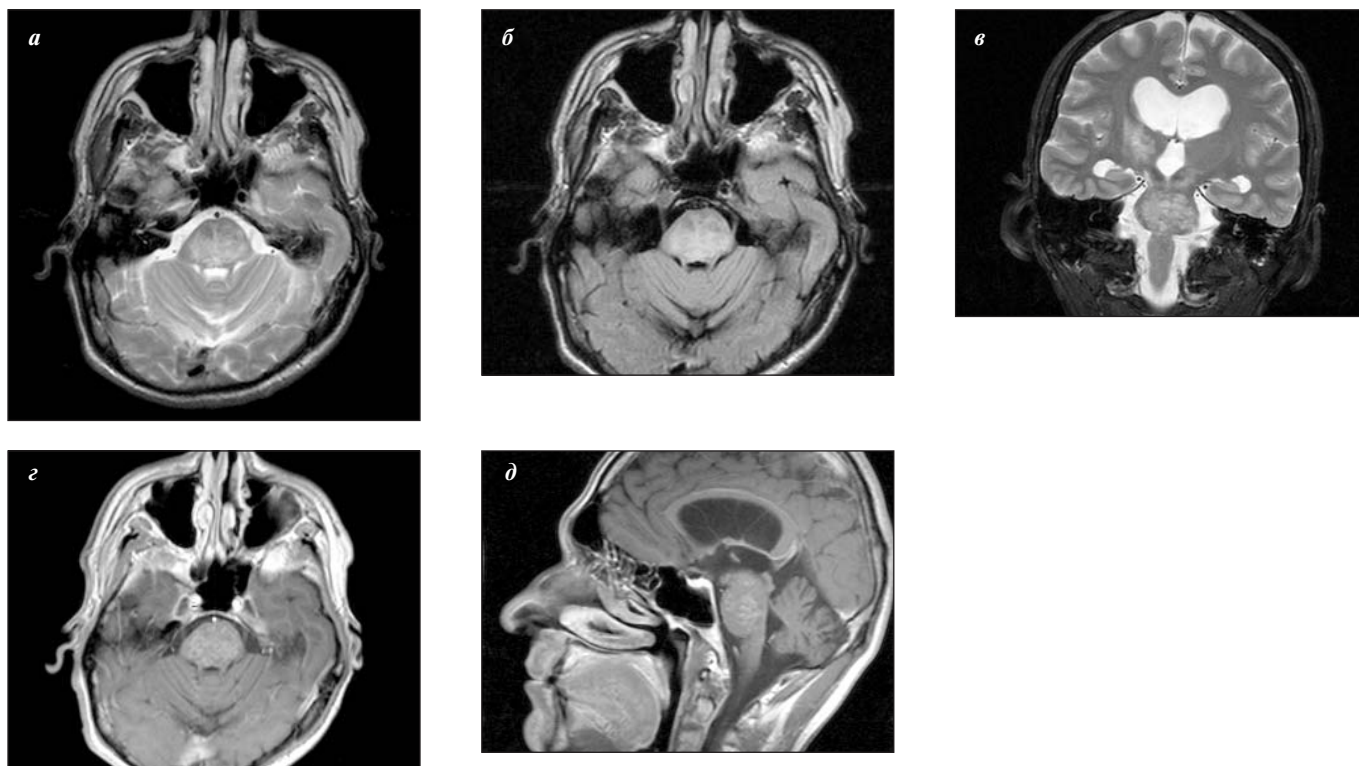


Рис. 1. МРТ в режимах T2 (а) и T2-FLAIR (б) в аксиальной, а также в режиме T2 (в) во фронтальной проекциях. Выявляется поражение варолиевого моста с частичным вовлечением ножек среднего мозга и распространением поражения на область подкорковых образований справа. Также определяются признаки окклюзионной гидроцефалии без перивентрикулярного отека, обусловленные стенозированием силвиева водопровода за счет увеличения размеров ствола мозга. При внутривенном контрастном усилении в режиме T1 в аксиальной (г) и сагиттальной (д) проекциях визуализируется мелкоочаговое патологическое накопление контрастного вещества, соответствующее локализации изменений, выявленных в режиме T2

Вновь проведена внутривенная пульс-терапия ГК, приведшая к незначительному клиническому улучшению в виде некоторого уменьшения мозжечковой симптоматики.

При повторной МРТ головного мозга (рис. 2, а, б): в режимах T2 и T2-FLAIR в аксиальной проекции отмечались единичные микроочаги патологического повышения МР-сигнала с развитием признаков атрофии варолиевого моста. После внутривенного контрастного усиления в режиме T1 в аксиальной и сагиттальной проекциях не выявлено признаков накопления контрастного препарата в структурах мозга, включая область ствола (рис. 2, в, г). Определялся выраженный стеноз водопровода мозга с увеличением вентральных отделов за счет формирования спайки на уровне его входа в 4-й желудочек.

В связи с неясностью диагноза вновь были проанализированы все данные МРТ головного мозга. Локализация, размер, характер очагов в стволе головного мозга, накопление контрастного вещества в них, а также выраженная динамика нейровизуализационной картины в зависимости от проводимой гормональной терапии в сопоставлении с клиникой заболевания позволили остановиться на диагнозе «CLIPPERS-синдром».

Обсуждение. Таким образом, у пациента на протяжении всех 10 лет отмечалось ремиттирующее течение болезни с однотипной клинической симптоматикой в виде преимущественно левостороннего гемипареза, к которому затем присоединились атактические нарушения, мозжечковая дизартрия и правосторонняя глухота. Клиническая картина соответствовала поражению ствола головного мозга, преимущественно справа, и средних ножек мозжечка. При ней-

ровизуализационных исследованиях неизменно выявлялись очаги в стволе мозга с дальнейшим распространением на область подкорковых образований справа. Изменения вызванных потенциалов также указывали на стволовой уровень повреждения. Рассматривалась вероятность того, что глухота, имеющаяся у пациента, могла быть обусловлена длительным приемом антибиотика. Однако в таком случае снижение слуха было бы двусторонним, а в данном случае слух отсутствовал только на правое ухо, что также, вероятно, обусловлено поражением правой половины ствола мозга.

Молодой возраст пациента, ремиттирующее течение заболевания с развитием пирамидно-мозжечковой симптоматики, гиперинтенсивные очаги в режиме T2 ВИ, которые накапливали контрастный препарат в режиме T1 ВИ, при первом обращении в клинику заставляли прежде всего предполагать рассеянный склероз, диагноз которого и был вначале поставлен. Однако, когда больной через 7 лет вновь обратился в клинику, этот диагноз стал вызывать сомнения. Нормальные зрительные вызванные потенциалы, отсутствие изменений глазного дна и тазовых нарушений, столь характерных для этого заболевания, наличие глухоты, которая практически никогда не встречается при рассеянном склерозе, отсутствие супратенториальных очагов при МРТ, а также олигоклональных антител в ЦСЖ заставили сомневаться в правильности поставленного диагноза. В качестве возможного диагноза рассматривались глиальная опухоль, первичная лимфома ЦНС, нейросаркоидоз, системный васкулит, первичный ангиит ЦНС.

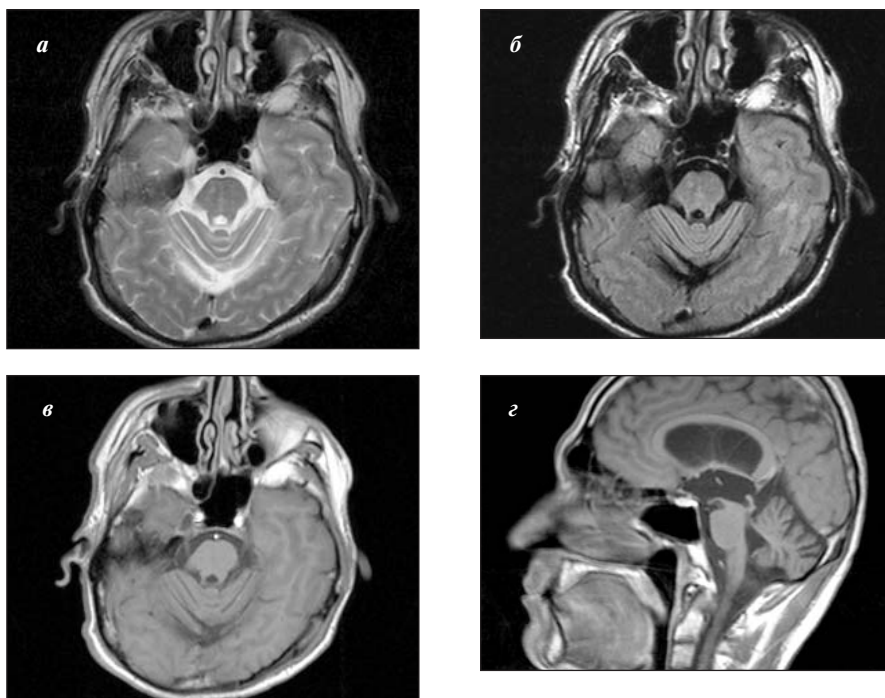


Рис. 2. МРТ в режимах T2 (а) и T2-FLAIR (б). В аксиальной проекции отмечают единичные микроочаги патологического повышения МР-сигнала с развитием признаков атрофии варолиевого моста. После внутривенного контрастного усиления в режиме T1 в аксиальной (в) и сагитальной (г) проекциях не выявлено признаков накопления контрастного вещества в структурах мозга, включая область ствола. Определяется выраженный стеноз водопровода мозга с увеличением его вентральных отделов за счет формирования спайки на уровне входа в IV желудочек

Гормональная терапия при глиальной опухоли ствола головного мозга и первичной лимфоме ЦНС также могла бы приводить к улучшению, но данные ранее проведенной ПЭТ и длительное относительно благополучное течение болезни позволяли исключить эти заболевания.

Предполагалось также наличие у пациента нейросаркоидоза. Однако при нейросаркоидозе изолированное поражение ствола мозга и мозжечка встречается крайне редко. Для этого заболевания типичны поражение легких и повышенная концентрация АПФ. Уровень АПФ у пациента был нормальным, а КТ легких не выявила изменений. Кроме того, очаги поражения в головном мозге при нейросаркоидозе, как правило, локализируются в оболочках мозга и супратенториально.

Симптомы поражения ствола мозга могли указывать на стволовой энцефалит Бикерстаффа. Однако его типичным нейровизуализационным признаком является наличие единичных ненакапливающих контрастное вещество очагов в верхнем отделе ствола мозга, зрительном бугре и варолиевом мосту. Нехарактерно для этого заболевания и длительное рецидивирующее относительно благоприятное течение, наблюдавшееся у нашего пациента.

В качестве возможного диагноза рассматривался системный васкулит. Однако ему присущи экстракраниальные проявления и воспалительные изменения в анализе крови, чего не было у нашего пациента. Кроме того, АНЦА, которые, как правило, определяются при гранулематозных васкулитах, и АНФ, выявляемый при системной красной волчанке и других аутоиммунных заболеваниях, обнаружены не были.

Гемипарез, а также атаксия и дизартрия, имеющиеся у пациента, могли быть проявлением первичного ангиита ЦНС. Но ведущими в его клинической картине являются головная боль и когнитивные нарушения, чего не отмечалось у пациента. Атаксия и дизартрия, присутствовавшие у больного, обычно появляются лишь на поздней стадии заболевания. Кроме того, при первичном ангиите ЦНС при МРТ обнаруживаются множественные кортикальные и субкортикальные инфаркты, а поражение ствола мозга, напротив, нехарактерно.

Лишь длительное динамическое наблюдение за пациентом, тщательный анализ течения заболевания (хороший ответ на гормональную терапию, быстрое возобновление симптоматики при ее отмене и, главное, специфический характер нейровизуализационных изменений) позволили установить диагноз «CLIPPERS-синдром».

CLIPPERS-синдром — недавно выделенный хронический энцефаломиелит, хорошо отвечающий на терапию ГК. У всех пациентов, представленных S. Pittock и соавт. [1], имелась схожая симптоматика в виде диплопии, дизартрии, нистагма, парестезий

в лице и мозжечковой атаксии. Кроме того, у некоторых из них были признаки вовлечения спинного мозга и/или когнитивные нарушения. При МРТ определялись двусторонние периваскулярные мелкие очаги (диаметром <3 мм) с точечным, но не кольцевидным, как при рассеянном склерозе, накоплением контрастного препарата в варолиевом мосту и мозжечке в виде «соли с перцем». В последовавших за первым описанием этого синдрома клинических наблюдениях было отмечено, что, помимо варолиева моста и мозжечка, очаги могут обнаруживаться в верхних отделах спинного мозга, зрительном бугре, внутренней капсуле, мозолистом теле, базальных ганглиях и в белом веществе больших полушарий. С каждым новым описанием CLIPPERS-синдрома выявляются новые клинические и радиологические его проявления. Описаны случаи с парезом вертикального зрения, «полутормым синдромом», межъядерной офтальмоплегией, параличом отводящего нерва, периферическим парезом мимических мышц, дистальным нарушением чувствительности в ногах, парестезиями в пальцах рук, в области волосистой части головы, гиперактузией, насильственным плачем, психотическим эпизодом с делюзиями, гипертензионным синдромом (утренние головная боль и рвота), тошнотой, икотой, онемением языка [2–5]. Имеется наблюдение, в котором, помимо характерных для CLIPPERS-синдрома очагов, были обнаружены двусторонние очаги в красных ядрах, кольцевидно, а не диффузно, накапливающие контрастное вещество. У этого пациента в течение 6 мес медленно нарастали дизартрия и негрубая атаксия. Пульс-терапия метилпреднизолоном привела к исчезновению симптомов, однако

в течение 3 дней после ее прекращения стали возникать пароксизмы дизартрии и дискоординации в конечностях. Эти эпизоды длились несколько секунд и повторялись более 20 раз в день. Назначение карбамазепина привело к полному их купированию. Подобные пароксизмальные проявления изредка встречаются при рассеянном склерозе, болезни Бехчета, стволовом энцефалите Бикерстаффа. Как полагают, они обусловлены эфалпической активацией демиелинизированных аксонов вокруг красных ядер, что приводит к временному блокированию мозжечково-таламоторковых связей [6]. Иногда очаги при CLIPPERS-синдроме могут сливаться в более крупные, но всегда без видимого масс-эффекта. Однако чем дальше от варолиева моста, тем меньше число очагов. Течение заболевания ремиттирующее. В некоторых случаях во время обострения в ЦСЖ обнаруживаются олигоклональные антитела [4].

Патогенез CLIPPERS-синдрома остается неясным. В качестве этиологического фактора предполагалась патология сосудов. Однако по данным МРТ с мощностью поля 7 Т выявляется распространенное периваскулярное воспаление, а при морфологическом исследовании признаков васкулита не обнаруживается, несмотря на выраженное воспаление вокруг сосудов. Характерное точечное накопление контрастного препарата в белом и сером веществе в сочетании с морфологией периваскулярного инфильтрата, выявляемой при биопсии, свидетельствует об аутоиммунной или какой-либо другой природе этого заболевания, обусловленной воспалением, с периваскулярным тропизмом [7]. Учитывая характерную локализацию очагов, S Pittock и соавт. [1] предположили, что в основе этого синдрома лежит специфический дизиммунный процесс, направленный против эпитопов аутоантигенов, расположенных в варолиевом мосту. Появление олигоклональных антител в ЦСЖ во время обострений и исчезновение их в период ремиссий указывает на дизиммунный процесс, отличный от такового при рассеянном склерозе, при котором олигоклональные антитела присутствуют постоянно. Эффекторными клетками этого воспалительного процесса являются Т-лимфоциты, преимущественно CD4-клетки [3]. В другом исследовании было показано, что при биопсии обнаруживаются выраженная Т-лимфоцитарная (преимущественно CD3-клетками) и незначительная В-лимфоцитарная (преимущественно CD20-клетками) инфильтрация, а также инфильтрация макрофагами, которые наиболее выражены периваскулярно, но также диффузно присутствуют в паренхиме серого и белого вещества и в оболочках мозга. Это сопровождается астроглиозом и вторичной демиелинизацией [4].

В части описанных случаев CLIPPERS-синдрома диагноз был поставлен ретроспективно на основании изучения клинической и нейровизуализационной картины ранее неопределенных заболеваний ЦНС. Так G. Taieb и соавт. [3] представили данные длительного наблюдения за 12 пациентами из 9 французских центров по изучению рассеянного склероза, которым в результате был поставлен диагноз CLIPPERS-синдрома. Возраст больных колебался от 13 до 64 лет (средний возраст — 46,5 года), за средний период наблюдения 5,5 года (от 6 мес до 34 лет) они перенесли 42 обострения. Наиболее частыми проявлениями обострения были: мозжечковая атаксия (в 31 обострении), диплопия (в 16) и нистагм (в 13). Чаще всего обострения проявлялись изолированным стволовым синдромом, но в ряде из них отме-

чалось сочетание признаков поражения ствола головного мозга со спинальной симптоматикой [3].

CLIPPERS-синдром развивается подостро, в течение нескольких недель — нескольких месяцев, встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин и может дебютировать в любом возрасте. Предположение о наличии этого синдрома должно возникать при выявлении характерной нейровизуализационной картины. Для ранних стадий заболевания типичны выраженный клинический и нейровизуализационный ответ на терапию ГК и ухудшение клинической и радиологической картины при их отмене [1, 5, 8]. Именно такая динамика болезни была у нашего пациента. Важной нейровизуализационной характеристикой CLIPPERS-синдрома является двустороннее накопление контрастного вещества в стволе мозга. Одностороннее его накопление должно побуждать к поиску другой причины — опухоли или заболевания из группы гранулематозов. Площадь очагов на T2 ВИ-изображениях практически совпадает с площадью накопления контрастного препарата в режиме T1 ВИ. Подобная МРТ-картина имеется и у нашего пациента. Состав ЦСЖ может быть нормальным, в некоторых случаях выявляются повышение содержания белка до 1 г/л или незначительный лимфоцитарный плеоцитоз, а также олигоклональные антитела, которые, как уже отмечалось, исчезают во время улучшения состояния [9].

Несмотря на вполне определенную картину CLIPPERS-синдрома, этот диагноз должен устанавливаться только при исключении других возможных причин. Ранняя диагностика CLIPPERS-синдрома чрезвычайно важна, так как правильная тактика лечения позволяет в значительной степени задержать развитие инвалидизации пациентов [10].

Некоторые авторы полагают, что для диагностики CLIPPERS-синдрома достаточно характерной триады: симптомов поражения ствола головного мозга, хорошего ответа на терапию ГК и очагов на МРТ в виде «соли с перцем». Однако в некоторых случаях, в которых предполагался диагноз CLIPPERS-синдрома, впоследствии были выявлены В-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина, лимфоматоидный гранулематоз. В связи с этим высказано предположение, что CLIPPERS-синдром может быть предвестником злокачественного заболевания, и предложено во всех случаях подозрения на этот синдром обязательно проводить биопсию мозговой ткани [4, 10, 11]. Однако биопсия ткани ствола мозга небезопасна, поэтому рекомендуется использовать МР-спектроскопию, которая при В-клеточной лимфоме выявляет повышенное соотношение холина/N-ацетиласпартата.

Высказывалось предположение о том, что этот синдром является вариантом рассеянного склероза. Однако ни в одном из тех случаев CLIPPERS-синдрома, в которых проводилась биопсия ткани мозга, не обнаружено характерных признаков рассеянного склероза. Типичные для последнего клинические и радиологические проявления также не присущи CLIPPERS-синдрому.

W. Tobin и соавт. [4] проанализировали 35 пациентов с диагнозом CLIPPERS-синдрома. У 2 из них впоследствии были выявлены злокачественные новообразования: у одного через 33 мес после диагностики CLIPPERS-синдрома и через 16 мес после начала лечения азатиоприном обнаружена лимфома ЦНС; у другого во время операции по удалению аденомы надпочечника случайно была выявлена В-клеточная лимфома низкой степени злокачественности.

В целом оказалось, что из 35 проанализированных случаев в 12 диагноз был установлен ошибочно. В 4 из них удалось определить причины развития симптоматики, весьма сходной с клинической картиной CLIPPERS-синдрома. Такими причинами оказались: семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, стволовой энцефалит, вызванный реактивацией вируса опоясывающего герпеса, множественная системная атрофия и первичный васкулит ЦНС. У 4 из оставшихся 8 пациентов была проведена биопсия мозга, не позволившая установить определенный диагноз.

В 2017 г. W. Tobin и соавт. [4] на основании анализа клинических, нейровизуализационных и патоморфологических признаков CLIPPERS-синдрома, а также ответа на терапию ГК модифицировали диагностические критерии этого заболевания, предложенные в 2012 г. N. Simon и соавт. [5]. Они выделили *следующие критерии*:

1. Клинические:

- подостро развившиеся симптомы поражения варолиева моста и мозжечка, возможно (но необязательно), с другими признаками поражения ЦНС, такими как когнитивные нарушения или миелопатия;
- хороший ответ на терапию ГК;
- отсутствие вовлечения периферической нервной системы;
- отсутствие другого объяснения имеющейся симптоматики.

2. Нейровизуализационные:

- очаги, гомогенно накапливающие контрастное вещество, без масс-эффекта, преимущественно расположенные в варолиевом мосту и мозжечке, диаметром <3 мм;
- значительное уменьшение накопления контрастного вещества на фоне терапии ГК;
- площадь гомогенных очагов в режиме T2 ВИ не должна существенно превышать площадь накопления контрастного вещества в режиме T1 ВИ;
- очаги в спинном мозге, аналогичные в режимах T1 ВИ и T2 ВИ очагам в головном мозге.

3. Патоморфологические:

- значительная, преимущественно периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, и диффузная паренхиматозная инфильтрация с возможным вовлечением как белого, так и серого вещества;
- преимущественно Т-лимфоцитарная инфильтрация (CD4 и CD8) с макрофагами;
- отсутствие демиелинизации или фокальная вторичная демиелинизация;
- отсутствие другого лучшего объяснения имеющихся изменений.

Установить диагноз достоверного CLIPPERS-синдрома позволяет только наличие всех представленных критериев. Если имеются лишь клинические и нейровизуализационные признаки, следует диагностировать возможный CLIPPERS-синдром. Предлагаемые диагностические критерии могут не полностью отражать весь спектр возможных при этом заболевании изменений и требуют дальнейшего уточнения.

Таким образом, исходя из предложенных диагностических критериев, диагноз у нашего пациента должен быть

сформулирован как «возможный CLIPPERS-синдром». Для достоверного диагноза этого заболевания необходимо выполнение биопсии ткани мозга с морфологическим подтверждением, однако пациент отказался от проведения этого исследования.

«Красными флажками» при подозрении на CLIPPERS-синдром являются: отсутствие ответа на терапию ГК; отсутствие таких характерных признаков, как дизартрия и атаксия; отсутствие очагов в варолиевом мосту, выявляемых при МРТ; острое развитие; гипертермия; угнетение сознания; эпилептические припадки в дебюте болезни; менингизм; потеря массы тела; наличие экстракранеральной патологии; плеоцитоз в ЦСЖ >100/мл³; выявление злокачественных клеток в ЦСЖ [12, 13]. Ни одного «красного флажка» у нашего пациента не было.

Лечение CLIPPERS-синдрома заключается в применении неселективных иммуносупрессоров, что обусловлено наличием в очагах как Т-, так и В-лимфоцитов. Рандомизированных контролируемых исследований, посвященных терапии CLIPPERS-синдрома, не проводилось в связи с редкостью этого заболевания. Наиболее часто применяют внутривенное введение 1000 мг метилпреднизолона в течение 5 дней с последующим переходом на длительный пероральный прием небольших (20–30 мг) доз преднизолона, что позволяет эффективно предупреждать развитие новых обострений. Длительность приема ГК индивидуальна — терапия должна продолжаться до достижения клинко-радиологического эффекта [14]. Как полагают, назначение ГК в комбинации с иммуномодуляторами или иммуносупрессорами (азатиоприн, циклофосфан, метотрексат, ритуксимаб) окажется более действенным, чем использование только ГК. Предлагается постепенно наращивать дозу цитостатиков на фоне ежедневного приема 20 мг преднизолона до достижения их целевых доз (метотрексат — 22,5 мг/сут, азатиоприн — 20 мг/сут). Такое сочетание, вероятно, позволит снизить дозы иммуносупрессоров, что приведет к уменьшению нежелательных явлений. На фоне постоянной иммуносупрессивной терапии возможно достижение стойкого положительного эффекта.

В представленном клиническом случае пациент не получал длительной иммуносупрессивной терапии после коротких курсов ГК, что и вызывало развитие обострений. У некоторых пациентов с длительным течением заболевания наблюдается нарастание симптоматики, несмотря на агрессивную иммуносупрессивную терапию, что указывает также на наличие невоспалительного нейродегенеративного процесса [3, 4, 12–15]. У нашего пациента об имеющемся нейродегенеративном компоненте свидетельствует истончение мозолистого тела. При CLIPPERS-синдроме необходимо проводить МРТ в динамике, так как клиническая ремиссия на фоне терапии ГК сопровождается значительным снижением или полным исчезновением накопления контрастного вещества при нейровизуализации, которое вновь появляется при очередном обострении, что помогает в установлении диагноза. Если же, несмотря на применение адекватных доз ГК, развивается очередное обострение или наблюдается отрицательная динамика при МРТ, диагноз CLIPPERS-синдрома должен быть пересмотрен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pittock S, Debruyne J, Krecke K, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *Brain*. 2010 Sep;133(9):2626-34. doi: 10.1093/brain/awq164. Epub 2010 Jul 17.
2. Лихачев СА, Астапенко АВ, Плешко ИВ и др. Аутоиммунный стволовой энцефалит-синдром CLIPPERS. Неврологический журнал. 2015;(6):15-21. [Likhachev SA, Astapenko AV, Pleshko IV, et al. Autoimmune stem encephalitis syndrome CLIPPERS. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2015;(6):15-21. (In Russ.)].
3. Taieb G, Duflos C, Renard D, et al. Long-term of CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) in a consecutive series of 12 patients. *Arch Neurol*. 2012 Jul;69(7):847-55. doi: 10.1001/archneurol.2012.122.
4. Tobin W, Guo Y, Krecke K, et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2017 Sep 1;140(9):2415-2425. doi: 10.1093/brain/awx200.
5. Simon N, Parratt J, Barnett M, et al. Expanding the clinical, radiological and neuropathological phenotype of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jan;83(1):15-22. doi: 10.1136/jnnp-2011-301054. Epub 2011 Nov 5.
6. Duprez T, Sindic C. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging and perfusion-weighted imaging for monitoring features in severe CLIPPERS. *Brain*. 2011 Aug;134(Pt 8):e184; author reply e186. doi: 10.1093/brain/awr034. Epub 2011 Mar 7.
7. Duvernoy H. Human brainstem vessels. Berlin: Springer-Verlag; 1978. P. 2-34.
8. Lefaucher N, Bouwyn J, Ahtoy P, et al. Teaching neuroimages: punctuate and curvilinear enhancement peppering the pons responsive to steroids. *Neurology*. 2011 Sep 6;77(10):e57-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822cfa4a.
9. Jones J, Dean A, Antoun N, et al. Radiologically compatible CLIPPERS may conceal a numbers of pathologies. *Brain*. 2011 Aug;134(Pt 8):e187. doi: 10.1093/brain/awr134. Epub 2011 Jun 7.
10. Limousin N, Praline J, Motica O, et al. Brain biopsy is required in steroid-resistance patients with chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J Neurooncol*. 2012 Mar;107(1):223-4. doi: 10.1007/s11060-011-0724-0. Epub 2011 Oct 4.
11. Kleinschmidt-DeMasters B, West M. CLIPPERS with chronic small vessel damage more often overlap small vessel vasculitis?. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014 Mar;73(3):262-7. doi: 10.1097/NEN.0000000000000050.
12. Шмидт ТЕ. Редкие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. Неврологический журнал. 2016;(5):252-64. [Shmidt TE. Rare demyelinating diseases of the central nervous system. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2016;(5):252-64. (In Russ.)].
13. Reddy SM, Lath R, Swain M, Ranjan A. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): A case report and review of literature. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015 Jul-Sep;18(3):345-7. doi: 10.4103/0972-2327.152085.
14. Gabilondo I, Saiz A, Graus F, Villoslada P. Response to immunotherapy in CLIPPERS syndrome. *J Neurol*. 2011 Nov;258(11):2090-2. doi: 10.1007/s00415-011-6068-z. Epub 2011 May 8.
15. Sempere A, Mola S, Martin-Medina P, et al. Responsive to immunotherapy in CLIPPERS. *J Neuroimaging*. 2013 Apr;23(2):254-5. doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00631.x. Epub 2011 Aug 17.

Поступила 7.02.2018

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.

Григорьева В.Н.¹, Семенова Т.Н.^{1,2}, Егорова Е.А.²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ²ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия

¹603950, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 18; ²603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190

Синдром Шарля Бонне: клинический случай и обзор литературы

Синдром Шарля Бонне (СШБ) включает зрительные галлюцинации у больных со снижением/утратой зрения на оба глаза либо с изменением полей зрения, не связанные с нарушением когнитивных функций или помрачением сознания.

Приведено клиническое наблюдение, в котором у больной 77 лет отмечались ежедневные сложные подвижные зрительные галлюцинации, возникавшие преимущественно в предраусветные часы при открытых глазах и ясном сознании. Пациентка была направлена в сосудистый центр в связи с выявленным при магнитно-резонансной томографии лакунарным инсультом, который был бессимптомным и не мог явиться причиной галлюцинаций. Впервые галлюцинации появились у пациентки за год до развития инсульта на фоне резкого двустороннего снижения зрения, обусловленного пролиферативной диабетической ретинопатией. Галлюцинации расценены как проявление СШБ. Адекватная терапия привела к их прекращению.

Представлен обзор современных публикаций, посвященных распространенности, причинам, особенностям клинических проявлений и лечению СШБ.

Ключевые слова: синдром Шарля Бонне; зрительные галлюцинации; билатерное снижение зрения; гемианопсия.

Контакты: Вера Наумовна Григорьева; vrgr@yandex.ru

Для ссылки: Григорьева ВН, Семенова ТН, Егорова ЕА. Синдром Шарля Бонне: клинический случай и обзор литературы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):83–87.

Charles Bonnet syndrome: a clinical case and a review of literature

Grigoryeva V.N.¹, Semenova T.N.^{1,2}, Egorova E.A.²

¹Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia; ²N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

¹18, Verkhne-Volzhskaya Embankment, Nizhny Novgorod 603950; ²190, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126

Charles Bonnet syndrome (CBS) includes the visual hallucinations in patients with decreased/lost vision in both eyes or hemianopsia, which are unassociated with cognitive dysfunction or confusion.

The paper describes a clinical case of a 77-year-old woman who had daily complex mobile visual hallucinations occurring mainly in the early dawning with open eyes and in clear consciousness. The patient was referred to the vascular center with lacunar stroke detected by magnetic resonance imaging, which was asymptomatic and could not cause hallucinations. The latter appeared for the first time a year before stroke in the presence of a dramatic bilateral visual decrease caused by proliferative diabetic retinopathy. The hallucinations were regarded as a manifestation of the CBS. Adequate therapy led to their disappearance.

The paper provides a review of current publications on the prevalence, causes, clinical presentations, and treatment of CBS.

Key words: Charles Bonnet syndrome; visual hallucinations; bilateral visual decrease; hemianopsia.

Contact: Vera Naumovna Grigoryeva; vrgr@yandex.ru

For reference: Grigoryeva VN, Semenova TN, Egorova EA. Charles Bonnet syndrome: a clinical case and a review of literature. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(2):83–87.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-83-87

Синдром Шарля Бонне (СШБ) — зрительные галлюцинации у больных с билатеральным снижением/утратой зрения либо с изменением полей зрения, не связанные с нарушением когнитивных функций или помрачением сознания [1]. Зрительные галлюцинации при этом синдроме обусловлены нарушением проведения зрительной информации к коре головного мозга. Патологический процесс может локализоваться как на уровне глазного яблока и зрительного нерва, так и в веществе головного мозга [1, 2]. Ряд авторов дает более узкое определение данного синдрома, трактуя его как

зрительные галлюцинации, сопряженные лишь со снижением/утратой зрения при «периферическом», «прехиазмальном» уровне поражения, но не с гемианопсией при очагах в веществе головного мозга [3]. На практике СШБ у многих больных диагностируется с большим опозданием, лишь через несколько лет после возникновения галлюцинаций [4].

Приводим наше наблюдение.

Пациентка Н., 77 лет, жительница села, направлена в отделение для больных с острыми нарушениями мозгового кро-

вообращения из диагностического центра. По данным выполненной в диагностическом центре плановой магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пациентки был выявлен лакунарный ишемический инсульт.

На протяжении последних 15 лет пациентка страдала гипертонической болезнью и сахарным диабетом (СД), лечилась нерегулярно. Год назад отметила быстрое ухудшение зрения. Была диагностирована диабетическая пролиферативная ретинопатия, по поводу которой выполнена периферическая лазерная коагуляция сетчатки. Зрение не восстановилось.

Через несколько недель после операции на рассвете пациентка начала замечать вылетающих из-под ее кровати кошек или больших желтых мух, выползающих из стены напротив и собирающихся в кучи на полу. Когда больная подходила, чтобы потрогать их, они исчезали. Спустя некоторое время под утро увидела двух мужчин, которые приблизились к ее постели и начинали беззвучно встряхивать какие-то флаконы, подобно тому, как это делала ее дочь, собираясь ввести ей инсулин. В другие дни в утренних сумерках видела мужчину, лежащего за ее спиной. Иногда замечала в комнате рядом со своей постелью двух женщин и двух девочек, улыбавшихся ей, но не произносивших ни слова. Если больная делала резкое движение головой, то эти фигуры исчезали, «растворяясь в воздухе». Однажды под утро заметила в окне бегущее мимо ограды ее дома стадо коз, коров и овец. Испугавшись, что они сломают ограду и затопчат посадки, выбежала из дома, но на улице никого не было. На следующий день, встав на рассвете с постели, обнаружила, что вся мебель в комнате сломана и на полу нагромождены спинки, сиденья, ножки кресел. Однако, вернувшись через несколько минут из другой комнаты, застала все предметы мебели вновь целыми и стоящими на привычных местах.

Со временем образы стали являться ей не только на рассвете, но и днем, когда пациентка лежала в постели в плохо освещенной комнате. Образы были весьма разнообразны. Чаще всего она видела лишь очертания фигур и предметов, но иногда различала и детали, которые в реальности из-за плохого зрения рассмотреть не смогла бы. Так, однажды у окна появился неестественно высокий мужчина, одетый в ткань висевшей на этом месте штора, вокруг горловины его рубашки были мелкие сборки, у пояса шаровар — складочки. Через несколько минут голова мужчины «винтилась» в туловище, туловище растворилось, а на его месте вновь оказалась штора со сборками по верхнему краю и «подхватом» в середине полотна.

Хотя пациентка понимала, что это только «видения», они вызвали у нее сильный эмоциональный отклик: сломанная мебель или котята — удивление, а мужчины — страх из-за того, что могут ей навредить: «Вдруг сделают укол? Ладно, умру сразу, а если буду мучиться?» В ответ на замечание врача о том, что этих мужчин не существует, больная возразила, что они «могут реализоваться». Пациентка вела себя с появлявшимися образами как с реальными: разговаривала с ними, задавала вопросы и просила уйти.

Родственники не верили ее рассказам, но каких-либо иных изменений в поведении больной не отмечали. Несмотря на плохое зрение, она продолжала себя обслуживать и выполнять привычные дела.

За 2 нед до госпитализации в сосудистый центр пациентка обратилась к неврологу, который в связи с подозрением на нейродегенеративное заболевание головного мозга назначил МРТ, был выявлен лакунарный инсульт в острой стадии, больную направили в сосудистый центр.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на ухудшение зрения, неустойчивость при ходьбе, ощущения «покалывания» в стопах, а также периодические галлюцинации в виде людей, животных и предметов.

При осмотре: сознание ясное, ориентация в месте и времени сохранена. Выраженное снижение остроты зрения: $vis\ od=0,1$; $vis\ os=0,02$ без коррекции. Консультация офтальмолога: грубые дистрофические изменения сетчатки обоих глаз, лазерокоагуляты по всей сетчатке, помутнение хрусталика (заключение офтальмолога вынесено в приведенный ниже диагноз). Движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметрично. Бульбарные функции сохранены. Отмечаются неустойчивость в позе Ромберга, небольшое промахивание с обеих сторон при выполнении координаторных проб. Сила в конечностях сохранена. Сухожильные рефлексы с рук обычной амплитуды, коленные — снижены, ахилловы — отсутствуют с обеих сторон. Имеется негрубое уменьшение болевой и тактильной чувствительности в ногах по типу «носков».

В нейропсихологическом статусе на первый план выступили признаки дисфункции лобной доли с дефицитом произвольного управления психической деятельностью, о чем свидетельствовали трудности сосредоточения и переключения внимания, ограничение фонетической беглости речи при сохранной семантической беглости, «лобно-подкорковый» характер нарушения кратковременной слухоречевой памяти (эффективность семантического опосредования и сохранность узнавания стимульного материала), снижение возможностей обобщения и абстрагирования. Умеренная выраженность этих расстройств и сохранение способности справляться с повседневными делами указывали на отсутствие у пациентки деменции [5].

Лабораторное обследование при поступлении: обнаружены повышение уровня глюкозы крови до 11,9 ммоль/л и HbA1c до 8,5%, а также признаки гиперлипотеинемии IIa типа. На электрокардиограмме — регулярный синусовый ритм, частота сердечных сокращений — 73 в минуту. Явления умеренной перегрузки левого желудочка.

При МРТ определялись признаки мелкой зоны острого ишемического инсульта в левой теменной области, множественных мелкоочаговых изменений в веществе мозга обоих полушарий сосудистого характера, перивентрикулярного лейкоареоза, биполушарной кортикальной церебральной и цереbellарной атрофии с внутренней неокклюзионной гидроцефалией.

При дуплексном сканировании сосудов шеи обнаружена неоднородная бляшка на стенке правой внутренней сонной артерии с сужением просвета до 30%. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) покоя и при проведении функциональных проб типичная эпилептиформная активность не выявлена.

Установлен диагноз: лакунарный ишемический инсульт в левой теменной области (по данным нейровизуализации) бессимптомного течения, острый период. Церебральная микроангиопатия. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Атеросклероз сосудов головного мозга с гемодинамически незначимым стенозом правой внутренней сонной артерии. Гиперлипидемия IIa типа. СД 2-го типа, инсулинозависимый. Умеренные когнитивные нарушения с преимущественным снижением управляющих функций. Легкая мозжечковая атаксия. Типичная диабетическая симметричная дистальная сенсомоторная полиневропатия. Проллиферативная диабетическая ретинопатия, центральная хориоретинальная и периферическая хориоретинальная дистрофия обоих глаз. Состояние пос-

ле периферической панретиальной лазерной коагуляции сетчатки обоих глаз. Начальная катаракта обоих глаз. Зрительный галлюциноз Шарля Бонне.

Для купирования зрительных галлюцинаций больной был назначен кветиапин в дозе 25 мг. Через неделю после начала терапии эпизоды галлюцинаций стали возникать существенно реже, а их длительность сократилась до нескольких минут.

Обсуждение. Зрительные галлюцинации у потерявшего зрение пожилого человека (своего деда) первым описал в 1760 г. швейцарский натуралист Charles Bonnet, а назвать эти клинические проявления в честь Шарля Бонне предложил в 1967 г. швейцарский ученый G. De Morsier [1].

Распространенность СШБ, по данным разных авторов, варьирует от 0,4 до 15% [1, 4, 6]. Происхождение зрительных галлюцинаций при снижении зрения или выпадении полей зрения у больных с СШБ ряд авторов объясняют феноменом «коркового высвобождения». Этот феномен связан с тем, что при снижении зрительной афферентации уменьшается тормозное влияние, которое в норме структуры ствола головного мозга и таламуса оказывают на потоки зрительных импульсов. В итоге «второстепенная» по значимости визуальная информация (ингибируемая у человека с нормальным зрением) начинает активировать зрительную ассоциативную кору, способствуя возникновению галлюцинаций [7]. Другие авторы связывают природу зрительных галлюцинаций при СШБ с сенсорной депривацией, которая приводит к повышению возбудимости нейронов ассоциативной зрительной коры и возникновению в ней спонтанных разрядов [4].

Предрасполагающими факторами к развитию галлюцинаций при снижении остроты зрения или выпадении полей зрения являются структурное поражение головного мозга (вызывающее изменение модулирующих влияний на зрительные пути со стороны базальных ганглиев, таламуса и стволовых структур), сопутствующее снижение слуха (увеличивающее выраженность сенсорной депривации у людей с ухудшением зрения), а также когнитивные нарушения [4, 8, 9]. Большое значение придается ухудшению регуляторных функций, играющих первостепенную роль в обеспечении «мониторинга реальности», т. е. различении реально существующих объектов и тех, которые присутствуют в воображении или галлюцинациях [10].

У одного и того же больного с СШБ могут возникать (не одновременно) как простые, так и сложные зрительные галлюцинации [8]. Сложные галлюцинации представляют собой подвижные отчетливые цветные или черно-белые образы знакомых людей, лиц, животных, растений, предметов [8, 11]. Образы иногда имеют естественный вид, а иногда — уменьшенные или увеличенные размеры, искаженные формы и пропорции, фрагментарную структуру [8]. Возможно появление множества копий одного и того же объекта [8], например новорожденных котят, увиденных нашей пациенткой во время одного из эпизодов галлюциноза. Отмечается также возникновение экстракампинных галлюцинаций, наблюдаемых за пределами доступного зрительному восприятию пространства.

У больных с частично сохранившимся зрением галлюцинации могут сочетаться с иллюзиями, при этом несуществующие образы интерферируют с реально видимыми [8]. Так, больная видела высокого, ростом до потолка, мужчину на месте оконной шторы, при этом складки на его одежде соответствовали по расположению сборкам на шторе.

Некоторые исследователи указывают на возможность развития слуховых галлюцинаций у пациентов с СШБ [12, 13].

Галлюцинации чаще возникают в ситуациях, когда человек бездействует, в условиях плохого освещения (вечером или на рассвете), хотя могут появляться и днем. Реже они отмечаются при очень ярком свете [8]. При СШБ глаза пациента чаще всего открыты и совершают следящие движения, в то время как при работе воображения или при воспроизведении образов из памяти глаза человека обычно закрыты или неподвижны [8]. Длительность эпизода зрительных галлюцинаций составляет от нескольких секунд до нескольких часов, очередной эпизод может возникнуть как в этот же день, так и через несколько дней, недель и даже месяцев [1, 4].

Галлюцинаторные образы при СШБ могут вызывать удивление, любопытство, а у трети пациентов — страх и тревогу. Со временем сила эмоциональных реакций ослабевает [11, 14].

Большинство пациентов осознают, что видимые ими образы не существуют. Однако у некоторых больных критика к галлюцинациям снижается, чему способствует сопутствующее органическое поражение головного мозга, метаболические нарушения и интоксикация [8]. У нашей пациентки снижение критического отношения к возникающим зрительным образам с наибольшей вероятностью было обусловлено диффузным изменением белого вещества головного мозга в результате церебральной микроангиопатии.

Диагноз СШБ требует исключения ряда патологических процессов, способных приводить к зрительным галлюцинациям: нейродегенеративных заболеваний; инсульта и травмы головного мозга; энцефалита; эпилепсии; вторичного диффузного повреждения головного мозга при инфекциях и нарушениях метаболизма; мигрени; психиатрической патологии; делирия; употребления наркотических и психотропных веществ [4].

Из нейродегенеративных заболеваний зрительные галлюцинации чаще всего вызывают деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона и назначаемые для ее лечения препараты, а также задняя корковая атрофия. При СШБ имеется нетипичное для перечисленных заболеваний снижение остроты или нарушение полей зрения. В то же время у пациентов с СШБ отсутствуют экстрапирамидные расстройства, присущие болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви, а также нарушения сна и изменения высших психических функций, характерные для деменции с тельцами Леви и задней кортикальной атрофии [1].

Ишемический инсульт в области зрительной лучистости или первичной зрительной коры, приводящий к выпадению контралатеральных половин полей зрения, может сопровождаться развитием гемианопсических галлюцинаций, которые, как отмечалось, расцениваются рядом авторов как СШБ [7]. Однако те зрительные галлюцинации, которые возникают через несколько дней после развития ишемического инсульта в области среднего мозга и таламуса, обозначаются не как СШБ, а как педункулярный галлюциноз, который протекает в виде эпизодов длительностью от нескольких минут до нескольких часов и повторяется на протяжении нескольких недель и даже лет [1]. В отличие от СШБ зрительные галлюцинации при педункулярном галлюцинозе возникают не только при открытых, но и при закрытых глазах, часто сочетаются с тактильными и слуховыми галлюцинациями, при этом у больных отсутствуют расстройства зрения

и зрительные иллюзии, зато нередко отмечаются глазодвигательные расстройства, вертикальный парез взора, атаксия, гиперсомния или психомоторное возбуждение; при МРТ выявляются патологические очаги в ростральных отделах ствола головного мозга и/или таламусе [9, 15]. Не относятся к СШБ также те зрительные галлюцинации, которые могут возникнуть по механизму «коркового высвобождения» через несколько дней после ишемического инсульта в нижних отделах височной доли или в зрительных ассоциативных зонах затылочной, теменно-затылочной, височно-затылочной или височно-теменно-затылочной коры больших полушарий [15]. В связи с этим следует отметить, что выявленный у больной при проведении МРТ лакунарный инсульт явился нейровизуализационной находкой, клинически не проявлялся и не имел прямого отношения к зрительным галлюцинациям, возникшим у нее почти за год до этого.

Сложные зрительные галлюцинации эпилептической природы клинически отличаются от галлюцинаций при СШБ краткостью и стереотипностью приступов, а также возможным переходом в билатеральный тонико-клонический эпилептический припадок. Для подтверждения эпилептического характера приступа большое значение имеет выявление на ЭЭГ эпилептиформных разрядов в задней теменной или височной ассоциативной коре головного мозга [1].

Гипнагогические и гипнопомпические галлюцинации представлены зрительными и (реже) слуховыми обманами восприятия. Они описаны у 25–30% больных с нарколепсией, хотя могут встречаться и у здоровых людей, а также у лиц с нарушениями ночного сна и повышенной дневной сонливостью [16]. В отличие от сновидения во время галлюцинаций человек находится вне наблюдаемых им картин и действий и не принимает активного участия в событиях.

Галлюцинации при делирии, в противоположность СШБ, возникают на фоне измененного сознания. В последующем больной не помнит период галлюцинаций и не может их описать.

Зрительные галлюцинации могут быть побочным действием некоторых лекарств, в частности бримонидина тарtrate (селективный агонист альфа₂-адренергических рецепторов), используемого для лечения глаукомы. После отмены препарата его побочные эффекты исчезают [17].

У больных шизофренией также возможны зрительные галлюцинации, но они сочетаются со слуховыми галлюцинациями и расстройствами мышления, а критическое отношение к ним снижено существенно в большей степени, чем при СШБ.

Основными направлениями лечения СШБ являются: разъяснительная работа с пациентом; улучшение остаточного зрения; лекарственная терапия галлюциноза. С паци-

ентом проводится беседа о доброкачественной природе галлюцинаций и их связи с нарушениями зрения. При наличии предрасполагающих к галлюцинациям факторов пациентов обучают произвольно влиять на них. Так, оборвать эпизод галлюцинаций, провоцируемых очень ярким светом, помогает закрывание глаз или моргание, а галлюцинаций, возникающих при плохом освещении, — повышение освещенности и переключение внимания на хорошо видимые реальные предметы [1]. Некоторые больные избавляются от галлюцинаций, если начинают говорить с ними или идут на встречу им [18].

Компенсация имеющихся зрительных нарушений осуществляется путем подбора очков, контактных линз и других оптических приспособлений, а патогенетическая терапия — путем воздействия на основное заболевание. Применяются хирургическое лечение катаракты, панретинальная лазерная коагуляция сетчатки при пролиферативной форме диабетической ретинопатии, лазерная фотокоагуляция при субретинальном кровоизлиянии. Однако в ряде случаев сама лазерная коагуляция сетчатки глаза может спровоцировать развитие СШБ [18]. По мнению указанных авторов, происхождение зрительных галлюцинаций в подобных случаях может быть связано с быстрым уменьшением отека и структурными изменениями в области макулы после такого рода вмешательств. В связи с этим обращает на себя внимание то, что у нашей пациентки зрительные галлюцинации появились через несколько недель после лазерной коагуляции сетчатки, хотя зрение у нее ухудшилось раньше. В то же время причинно-следственную связь между вмешательством на сетчатке и развитием галлюцинаций у больной невозможно надежно ни подтвердить, ни опровергнуть, поскольку временная последовательность событий не является доказательством такой связи.

Симптоматическую медикаментозную терапию СШБ начинают лишь в тех случаях, когда галлюцинации сильно тревожат больного, а коррекция зрения оказывается неэффективной. С терапевтической целью используют нейролептики, антиконвульсанты, некоторые антидепрессанты (венлафаксин), анксиолитики (диазепам), агонисты серотониновых 5-HT₄-рецепторов (цизаприд) и блокаторы серотониновых 5-HT₃-рецепторов (ондансетрон). Однако уровень имеющейся в настоящее время доказательности этих рекомендаций остается невысоким, поскольку крупных мультицентровых исследований эффективности такой терапии при СШБ не проводилось [1].

Таким образом, при наблюдении пожилых пациентов со зрительными расстройствами важно помнить о возможности развития у них СШБ, своевременная диагностика и терапия которого позволяет улучшить качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pang L. Hallucinations Experienced by Visually Impaired: Charles Bonnet Syndrome. *Optom Vis Sci.* 2016 Dec;93(12):1466–1478. doi: 10.1097/OPX.0000000000000959
2. Madill SA, Ffytche DH. Charles Bonnet Syndrome in patients with glaucoma and good acuity. *Br J Ophthalmol.* 2005 Jun;89(6):785–6; author reply 786. doi: 10.1136/bjo.2005.066027/10.1136/bjo.2005.068510
3. Chokron S, Perez C, Peyrin C. Behavioral Consequences and Cortical Reorganization in Homonymous Hemianopia. *Front Syst Neurosci.* 2016 Jun 28;10:57. doi: 10.3389/fnsys.2016.00057. eCollection 2016.
4. Vale TC, Fernandes LC, Caramelli P. Charles Bonnet syndrome: characteristics of its visual hallucinations and differential diagnosis. *Arg Neuropsiquiatr.* 2014 May;72(5):333–6. doi: 10.1590/0004-282x20140015
5. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Парфенов ВА. Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии. Медицинский совет. 2017;(1S):6–12. [Zakharov VV, Vakhnina NV, Parfenov VA. Cognitive disorders and their treatment in hypertension. *Meditsinskii sovet.* 2017;(1S):6–12. (In Russ.).]

6. O'Hare F, Bentley SA, Wu Z, et al. Charles Bonnet Syndrome in advanced retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 2015 Sep;122(9):1951-3. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.03.006. Epub 2015 Apr 11.
7. Tombini M, Pellegrino G, Zappasodi F, et al. Complex visual hallucinations after occipital extrastriate ischemic stroke. *Cortex*. 2012 Jun; 48(6):774-7. doi: 10.1016/j.cortex.2011.04.027. Epub 2011 May 6.
8. Sacks O. Hallucinations. New York: Knopf; 2012. 288 p.
9. Mü ri RM. Thalamic and brainstem regulatory systems – why disturbances external to the visual system can cause hallucinations. In: Collerton D, Mosimann U, Perry E, editors. *The Neuroscience of Visual Hallucinations*. Wiley-Blackwell: 2015. P. 255-80.
10. Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. The pathology of hallucinations: one or several points of processing breakdown? In: Collerton D, Mosimann U, Perry E, editors. *The Neuroscience of Visual Hallucinations*. Wiley-Blackwell: 2015. P. 281-306.
11. Gilmour G, Schreiber C, Ewing C. An examination of the relationship between low vision and Charles Bonnet Syndrome. *Can J Ophthalmol*. 2009 Feb;44(1):49-52. doi: 10.3129/i08-169.
12. Ffytche DH. Visual hallucinatory syndromes: past, present, and future. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(2):173-89.
13. Sarkar S, Subramaniam E, Jha KN. Multimodal Hallucinations in a Visually Impaired Elderly Female: Is it a Variant of Charles Bonnet Syndrome? *Indian J Psychol Med*. 2017 May-Jun;39(3):366-368. doi: 10.4103/0253-7176.207331.
14. Cox TM, Ffytche DH. Negative outcome Charles Bonnet syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2014 Sep;98(9):1236-9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-304920. Epub 2014 May 13.
15. Onofrj M, Thomas A, Martinotti G, et al. The clinical associations of visual hallucinations. In: Collerton D, Mosimann U, Perry E, editors. *The Neuroscience of Visual Hallucinations*. Wiley-Blackwell: 2015. P. 91-118.
16. Teeple RC, Caplan JP, Stern TA. Visual hallucinations: differential diagnosis and treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009;11(1):26-32. doi: 10.4088/pcc.08r00673.
17. Hughes DF. Charles Bonnet Syndrome: a literature review into diagnostic criteria, treatment and implications for nursing practice. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2013 Mar;20(2): 169-75. doi: 10.1111/j.1365-2850.2012.01904.x. Epub 2012 Mar 27.
18. Cohen SY, Safran AB, Tadayoni R, et al. Visual hallucinations immediately after macular photocoagulation. *Am J Ophthalmol*. 2000 Jun; 129(6):815-6. Doi: 10.1016/s0002-9394(00)00374-3.

Поступила 15.03.2018

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.

Головачева В.А., Головачева А.А.

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

Диагностика и лечение постинсультных когнитивных нарушений

К социально значимым проблемам у пациентов, перенесших инсульт, относятся постинсультные когнитивные нарушения (ПКН), распространенность которых высока (от 24 до 70%). Среди причин нетрудоспособности у таких пациентов часто недооценивается роль когнитивных расстройств и уделяется внимание только двигательным дефектам. Патогенез ПКН может включать не только сосудистые, но и нейродегенеративные (вследствие болезни Альцгеймера) механизмы повреждения головного мозга. Диагностика ПКН на ранних стадиях имеет большое практическое значение, так как наиболее эффективно лечение легких ПКН. В статье рассматриваются современные подходы к профилактике и лечению ПКН. Представлен собственный опыт лечения пациента с умеренными ПКН.

Ключевые слова: постинсультные когнитивные нарушения; постинсультная деменция; экстракт Гинкго Билоба (EGb 761®).

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoxo.veronicka@gmail.com

Для ссылки: Головачева ВА, Головачева АА. Диагностика и лечение постинсультных когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):88–94.

Poststroke cognitive impairment: diagnosis and treatment

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.

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

The socially significant problems in patients with prior stroke include post-stroke cognitive impairment (PCI), the prevalence of which is high (from 24 to 70%). The causes of disability in these patients are that the role of cognitive impairment is often underestimated and attention is paid only to motor defects. The pathogenesis of PCI may include not only vascular, but also neurodegenerative (due to Alzheimer's disease) mechanisms of brain damage. The diagnosis of early PCI is of great practical importance, as it is most effective to treat mild PCI.

The paper considers current approaches to preventing and treating PCI. The authors give their own experience in treating a patient with moderate PCI.

Keywords: poststroke cognitive impairment; poststroke dementia; Ginkgo Biloba extract (EGb 761®).

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

For reference: Golovacheva VA, Golovacheva AA. Poststroke cognitive impairment: diagnosis and treatment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(2):88–94.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-88-94

Инсульт — третья по частоте причина смерти и первая по частоте причина нетрудоспособности взрослого населения во всем мире [1]. Благодаря улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с инсультом, показатели смертности при этом заболевании снижаются. Так, в 2008 г. в США смертность от инсульта составляла 40,6 случая на 100 тыс. населения, что на 3/4 меньше аналогичного среднего показателя, зарегистрированного с 1931 по 1960 г. [2]. Ввиду снижения смертности вследствие инсульта все большее значение придается качеству жизни после инсульта, сохранению трудоспособности и эффективному лечению таких пациентов. Ежегодно в мире 15 млн человек переносят инсульт, 30% из них становятся нетрудоспособными [3]. В России ежегодно регистрируется 450 тыс. новых случаев инсульта [4], при этом лишь 20% пациентов, пере-

несших инсульт, возвращаются к прежней работе [5]. По данным Регистра инсульта Научного центра неврологии, только 25,4% больных после инсульта были полностью независимы в повседневной жизни и трудоспособны [6]. Среди причин, по которым пациенты после инсульта не могут вернуться к прежней деятельности и быть полностью самостоятельными, часто обнаруживаются когнитивные нарушения (КН). Однако на практике нередко уделяют внимание проблемам физической нетрудоспособности, а постинсультные КН (ПКН) недооценивают или игнорируют. Понимание патогенетических механизмов развития ПКН, их своевременная диагностика и эффективное лечение позволят улучшить качество жизни, трудоспособность, увеличить самостоятельность в быту у пациентов, перенесших инсульт.

Распространенность ПКН

Эпидемиологии ПКН посвящено множество исследований. Показатели распространенности ПКН варьируются в разных странах (рис. 1) [7–24]. Это связано с тем, что используются разные когнитивные тесты и критерии для диагностики ПКН, различны и сроки проведения когнитивного исследования, а также популяции больных (общая, больничная). Другой проблемой при определении достоверной распространенности ПКН считается невозможность полностью исключить из исследований пациентов, имевших КН до развития инсульта.

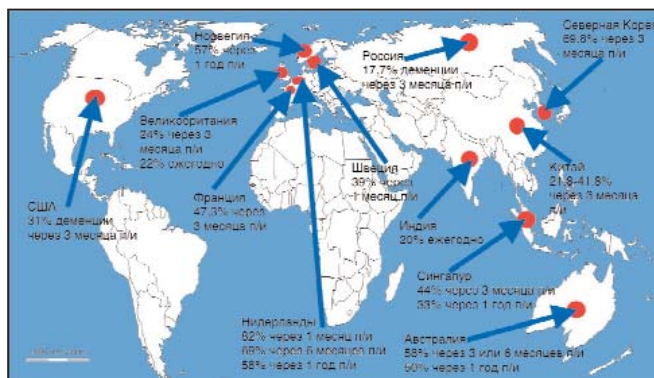


Рис. 1. Распространенность ПКН в разных странах. Указан срок развития ПКН после инсульта (n/u)

Авторы крупного перекрестного эпидемиологического исследования, проведенного в 10 странах мира, обнаружили, что в среднем 30% пациентов, перенесших первый инсульт, набирают <27 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) [25]. Однако, если рассматривать показатели распространенности ПКН во всех 10 странах по отдельности, то они колеблются от 24 до 70%. Отмечено, что при нейропсихологическом исследовании, состоящем из серии когнитивных тестов, ПКН обнаруживаются значимо чаще, чем при использовании только КШОПС. Например, в Великобритании, по данным КШОПС, через 3 мес после первого инсульта ПКН обнаружены у 24% пациентов, а при углубленном нейропсихологическом исследовании тех же пациентов — уже у 96% [18]. В российском исследовании постинсультная деменция выявлена у 17,7% пациентов [24], перенесших первый инсульт, а в североамериканском исследовании — у 31% [16].

Выраженность и частота КН в различные периоды ишемического инсульта также неодинаковы, о чем свидетельствуют результаты отечественного исследования: у пациентов, перенесших ишемический инсульт и имеющих легкую степень неврологического дефицита без афазии, КН в острый период определялись в 68% случаев, в восстановительный период — в 83%, из них в 30% наблюдений степень КН соответствовала деменции, в 53% — умеренным КН [26].

Факторы риска ПКН

Вероятность возникновения КН после инсульта повышается при наличии у пациентов факторов риска, которые схожи с известными факторами риска развития cerebrovascular заболеваний и деменции [13]. Возраст — фактор риска возникновения не только инсульта и деменции, но и ПКН. Считается, что у пациентов, перенесших инсульт по-

сле 65 лет, повышен риск развития ПКН [27]. Чем старше пациент, тем выше риск возникновения постинсультной деменции. У пациентов 60–69 лет постинсультная деменция развивается в 15% случаев, 70–79 лет — в 26%, а старше 80 лет — в 36% [28]. Обсуждается риск возникновения ПКН в зависимости от уровня образования. Авторы крупного исследования, включавшего 4100 пациентов, перенесших инсульт, заключили, что высокий уровень образования снижает вероятность развития КН [29]. Показано, что высокий уровень образования уменьшает риск развития ПКН сосудистого генеза [30]. Однако высокий уровень образования не снижает степень прогрессирования ПКН [30, 31]. Предполагают, что род профессиональной деятельности также может оказывать влияние на риск развития ПКН. Так, у пациентов, занятых в основном физическим трудом, ПКН развиваются чаще, чем у пациентов, связанных с интеллектуальной деятельностью [18].

После инсульта риск появления сосудистых или дегенеративных (альцгеймеровских) КН повышен у курильщиков и пациентов, имеющих артериальную гипертензию (АГ), гиперлипидемию, сахарный диабет (СД), мерцательную аритмию [32]. Повторный инсульт, наличие повреждения головного мозга в анамнезе увеличивают вероятность развития ПКН [33]. Постинсультная деменция отмечается после первого инсульта в 10% случаев, после повторного — в 30%. Развитие деменции после первого инсульта в свою очередь повышает риск повторного инсульта [34]. Это подчеркивает важность коррекции сердечно-сосудистых факторов риска для профилактики инсульта и ПКН, в частности деменции.

Патогенез ПКН

Ранее все КН, возникшие после инсульта, называли «сосудистыми» [35]. Однако в дальнейшем было выяснено, что ПКН могут иметь не только сосудистый, но и дегенеративный, альцгеймеровский генез. По клиническим данным, признаки болезни Альцгеймера (БА) определяются у каждого третьего пациента с ПКН [36]. Результаты аутопсии головного мозга у пациентов с постинсультной деменцией свидетельствуют о сочетании цереброваскулярного заболевания и БА в 50% случаев [37].

Патогенетические механизмы развития ПКН продолжают обсуждаться [38]. К ПКН приводит очаговое повреждение стратегически важных для когнитивных функций зон (префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, зрительный бугор, структуры лимбической системы, базальные ганглии). Сосудистые и/или дегенеративные повреждения головного мозга, имевшиеся у пациента до инсульта, также способствуют декомпенсации когнитивных функций и развитию ПКН. После инсульта возможна декомпенсация нейродегенеративного процесса (преимущественно БА). Ключевые патогенетические механизмы ПКН представлены на рис. 2.

Диагностика ПКН

Обозначение КН как ПКН возможно только при установлении временной и причинно-следственной связи между инсультом и КН [39]. Выделяют *ранние ПКН*, развивающиеся в первые 3 мес после инсульта, и *поздние ПКН*, возникающие через 3–12 мес после инсульта. Развитие деменции в первые 3 мес после инсульта — важный критерий для установления диагноза «постинсультная деменция» [40].

Выделяют три степени КН: легкие, умеренные и выраженные (деменция) [38]. На стадии *легких КН* клинически изменения минимальны, результаты нейропсихологических тестов без отклонений от нормы, однако пациент осознает наличие КН и сообщает о них, но продолжает выполнять свои повседневные обязанности в полном объеме [41]. При *умеренных КН* он начинает испытывать трудности в повседневной жизни: например, требуется больше времени для понимания и выполнения заданий, нужны подсказки для запоминания слов (записки, напоминания и т. п.) [42]. Снижение познавательных функций становится заметно окружающим. Но на стадии умеренных КН, в отличие от деменции, пациент может выполнять повседневные дела, самостоятельно себя обслуживать, сохраняется социальная адаптация. При *выраженных КН (деменция)* пациент ограничен в повседневной активности, развивается социальная, бытовая и трудовая дезадаптация [41].

Соответственно, основанием для диагностики ПКН служат: данные анамнеза о снижении когнитивных функций в повседневной жизни, со слов пациента и его близких, наличие сердечно-сосудистых факторов риска, установление временной и причинно-следственной связи между инсультом и КН, выявление КН по данным нейропсихологических тестов, признаки органического повреждения головного мозга, определяемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Профилактика и лечение ПКН

Своевременная диагностика и лечение ПКН на ранних стадиях позволяют снизить темп прогрессирования КН. Нелекарственные и лекарственные методы, направленные на профилактику инсульта, предупреждают развитие ПКН [38]. Среди *нелекарственных методов* большое значение имеют контроль массы тела (ее снижение при ожирении), уровня холестерина и глюкозы, артериального давления (АД), здоровое питание (низкое содержание холестерина и легкоусвояемых углеводов), отказ от курения и злоупотребления алкоголем, физическая и умственная активность, когнитивный тренинг. Крупное длительное исследование, включавшее 2932 участника молодого возраста, продемонстрировало, что здоровый образ жизни уменьшает риск развития КН в старшем возрасте [43].

При наличии сердечно-сосудистых факторов риска (АГ, гиперхолестеринемия, атеросклеротическое стенозирование артерий, СД) важна их *медикаментозная коррекция* для предупреждения ПКН.

Учитывая данные о повышении риска развития и прогрессирования КН после повторного ишемического инсульта, необходима вторичная медикаментозная профилактика ишемического инсульта: антигипертензивная терапия

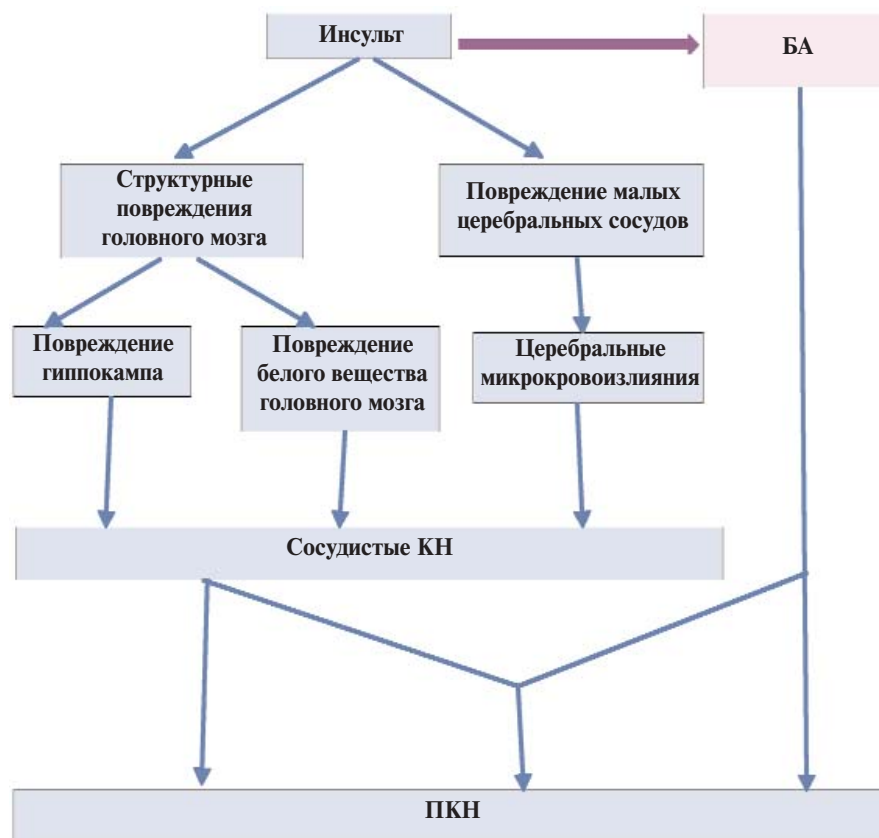


Рис. 2. Ключевые патогенетические механизмы развития ПКН

(при наличии АГ), антиагрегантная или антикоагулянтная терапия, прием статинов. Коррекция АГ имеет ведущее значение для профилактики инсульта (ишемического, геморрагического) и ПКН. В крупном популяционном исследовании, включавшем 6249 участников, показано, что оптимальная антигипертензивная терапия снижает риск развития КН на 8% в год у лиц моложе 75 лет [44].

Возможности нейрометаболической терапии при ПКН продолжают обсуждаться. Ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин), мемантин — препараты, доказавшие свою эффективность в лечении КН на стадии деменции, преимущественно альцгеймеровского типа [45–48]. Эти препараты назначают и при сосудистой деменции, но в данном случае их эффективность ниже. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы, мемантин могут использоваться для лечения постинсультной деменции, преимущественно смешанного генеза (сосудистого, альцгеймеровского). Подчеркивается, что они могут улучшать отдельные когнитивные функции (исполнительные, внимание, запоминание), но не повышают значимо функциональную активность пациентов в повседневной жизни. Среди возможных побочных эффектов ингибиторов ацетилхолинэстеразы — желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, понос, анорексия) и потеря массы тела, которые полностью проходят при отмене препарата. При хорошей переносимости ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы или мемантин назначают пациенту с деменцией пожизненно. В терапии легких и умеренных ПКН ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы, мемантин неэффективны [38].

На стадии легких и умеренных ПКН в зарубежных исследованиях подчеркивается эффективность стандартизированного экстракта Гинкго Билоба (EGb 761®)¹. Этот препарат продемонстрировал эффективность в профилактике постинсультной деменции [49]. Он широко используется у пациентов с КН в Европе (Франции, Германии) и России. Выделяют несколько механизмов терапевтического действия EGb 761®: уменьшение оксидативного стресса, улучшение микроциркуляции, уменьшение накопления и токсического влияния бета-амилоида, стабилизация митохондрий, усиление процессов нейрогенеза в гиппокампе, улучшение глутаматергической, а также ацетилхолинергической и дофаминергической нейротрансмиссии [50].

Эффективность и безопасность EGb 761® в лечении пациентов с КН сосудистого, а также смешанного происхождения (с наличием сосудистого компонента) подтверждена контролируемыми рандомизированными исследованиями. EGb 761® улучшает навыки обучения и запоминания, ингибирует процессы апоптоза в коре головного мозга и гиппокампе [51]. В метаанализе 9 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований применения EGb 761® в лечении деменции, включавших 2372 пациента, показаны его эффективность в улучшении когнитивных функций и хорошая переносимость [52, 53]. Практически значимо, что терапия EGb 761® не только положительно влияет на когнитивные функции, но и повышает повседневную функциональную активность пациентов с сосудистой деменцией [54]. Данное положение подтверждено результатами клинического исследования, в котором 71 пациент с сосудистой деменцией получал EGb 761® на протяжении 24 мес. Результаты клинического исследования, в котором участвовали пациенты с умеренными сосудистыми КН, продемонстрировали улучшение когнитивных функций и кровоснабжения головного мозга на фоне терапии EGb 761® в течение 3 мес [55]. В недавнем метаанализе 10 систематических обзоров эффективности и безопасности EGb 761® у пациентов с деменцией и умеренными КН сделан вывод, что препарат улучшает когнитивные функции и повседневную двигательную активность у пациентов с умеренными КН [56].

Терапия EGb 761® проводится курсами. Препарат назначают в дозе 120 мг/сут в 3 приема. Продолжительность терапии — 3 мес; по назначению врача возможно более длительное лечение.

Как показывают представленные данные, ПКН важно диагностировать и лечить на ранних стадиях, при этом нужно использовать комплексный подход, включающий нелекарственные методы профилактики инсульта [57], медикаментозную коррекцию сердечно-сосудистых факторов риска [58], прием EGb 761® (при легких, умеренных, выраженных ПКН), ингибиторов ацетилхолинэстеразы или мемантина (при постинсультной деменции).

Приведем собственный опыт лечения пациента с ПКН, обратившегося в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Пациент Н., 65 лет, предъявляет жалобы на снижение памяти. Пациент имеет высшее образование, преподаватель черчения. Последние 13 лет не работает, уволился по собственному желанию из-за повышенной утомляемости, частых

госпитализаций по поводу «гипертонических кризов» и для прохождения «курсового лечения нейрометаболическими препаратами, вводимыми внутривенно». Пациент курит на протяжении 45 лет, по 1 пачке сигарет в день. До 45 лет злоупотреблял алкоголем. Женат, есть дочь и внук.

В 50 лет пациент перенес первый ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии. Клинически ишемический инсульт проявлялся центральным левосторонним парезом правой руки, через несколько месяцев наблюдалось восстановление силы в правой руке. В 55 лет развился повторный ишемический инсульт, в бассейне правой средней мозговой артерии, который клинически проявлялся центральным левосторонним гемипарезом, левосторонней гемигипестезией, моторной афазией. На момент осмотра присутствовали двигательные и чувствительные нарушения, речь практически полностью восстановилась.

После первого инсульта у пациента диагностирована гипертоническая болезнь, назначена антигипертензивная терапия. Однако антигипертензивную терапию не принимал, продолжал курить. От алкоголя полностью отказался. Уволился с работы, снизил умственную и физическую активность. После первого инсульта в течение 12 мес отмечал снижение способности к концентрации внимания.

После повторного инсульта вновь были назначены антигипертензивная терапия, антиагрегант (препарат ацетилсалициловой кислоты). Пациент принимал антиагрегант постоянно, антигипертензивную терапию — эпизодически. Продолжал курить. Алкоголь не употреблял. После повторного инсульта постепенно появились трудности в повседневной активности, связанные не только парезом, но и с забывчивостью, снижением скорости понимания и выполнения бытовых действий, что стало заметно родственникам пациента. Продолжал самостоятельно себя обслуживать. Пациент неоднократно обращался в медицинские учреждения, но исследование когнитивных функций ни разу не проводилось, а все имеющиеся трудности в повседневной активности связывали только с гемипарезом и гемигипестезией.

При объективном осмотре: нормального телосложения. АД — 150/90 мм рт. ст., ритм синусовый, 70 ударов в минуту. Рефлекс орального автоматизма (хоботовый). Левосторонний центральный гемипарез. Левосторонняя болевая гемигипестезия.

Нейропсихологическое исследование: нарушение памяти, преимущественно «динамического» типа, и внимания. Введение стратегий запоминания и подсказок при воспроизведении слов улучшало память. Легкие нарушения праксиса и зрительного гнозиса. Снижение беглости речи. В умеренной степени нарушено мышление, отмечалась замедленность когнитивных процессов. Диагностированы умеренные КН, нейродинамически-дисрегуляторного характера в рамках подкорково-лобной дисфункции, вероятно, сосудистого генеза.

Данные лабораторных и инструментальных исследований: стенозирующий атеросклероз экстракраниальных артерий (30–40%); гиперлипидемия; субкортикальный и перивентрикулярный лейкоареоз, множественные очаги сосудистого генеза в белом веществе головного мозга, постинсультная киста.

Отсутствие адекватного лечения гипертонической болезни и курение привели к прогрессирующему повреждению вещества головного мозга, преимущественно сосудистого генеза, что подтверждено данными МРТ, выполненной с интервалом в 5 лет (в возрасте 60 и 65 лет; рис. 3, 4).

¹Танакан.

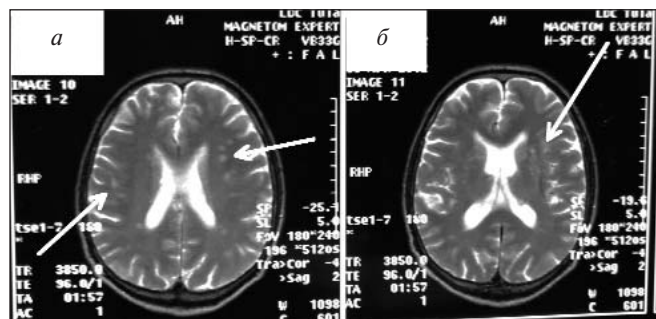


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента Н. в возрасте 60 лет (а, б); пациент перенес два ишемических инсульта, регулярно не принимает антигипертензивную терапию, курит. Стрелками обозначены множественные сосудистые очаги в белом и сером веществе головного мозга. По данным анамнеза, в возрасте 60 лет пациент, возможно, имел легкие ПКН

Поставлен клинический диагноз: умеренные ПКН, преимущественно сосудистого генеза. Сочетанные заболевания: гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, очень высокого риска; атеросклероз артерий; гиперлипидемия.

В присутствии дочери с пациентом проведена образовательная беседа с элементами поведенческой терапии, направленная на повышение приверженности медикаментозному лечению и отказу от курения, а также на увеличение физической, умственной и социальной активности. Назначена постоянная антигипертензивная терапия (комбинированный препарат, включающий периндоприла 5 мг, индапамида 1,25 мг, утром); антиагрегантная (препарат ацетилсалициловой кислоты 75 мг/сут) и гиполипидемическая (аторвастатин 20 мг/сут) терапия. В качестве ноотропного средства, направленного на улучшение когнитивных функций, рекомендован EGB 761® (танакан) 40 мг 3 раза в день в течение 3 мес, курсовой прием 3 раза в год.

При повторной консультации через 6 мес не обнаружено прогрессирования КН, отмечалось улучшение исполнительных функций. Пациент регулярно принимал назначенную медикаментозную терапию, АД — 130–135/80 мм рт. ст., увеличена повседневная активность (физическая, умственная, социальная).

Представленный клинический случай демонстрирует типичную картину возникновения и прогрессирования ПКН. Возможно, после первого инсульта у пациента развились легкие ПКН, после повторного инсульта КН усилились и достигли стадии умеренных. Очевидны факторы, способствовавшие развитию инсульта и ПКН — нелеченая АГ, атеросклероз артерий, гиперлипидемия, курение, злоупотребление алкоголем в анамнезе, сниженная умственная и физическая активность. К сожалению, ранее пациенту не проводилось исследование когнитивных функций, ограничения в повседневной активности связывали исключительно с гемипарезом и гемигипестезией, вследствие чего КН не были своевременно диагностированы и прогрессировали с течением времени до стадии умеренных. Ранняя диагностика КН после инсульта имеет принципиальное значение, так как чем раньше начато лечение, тем оно эффективнее.

Представленное наблюдение демонстрирует распространенное среди пациентов заблуждение о важности проведения «регулярных, внутривенных вливаний ноотропных препаратов в стационаре» для лечения цереброваскулярных заболеваний. Очевидно, что подобный подход не улуч-

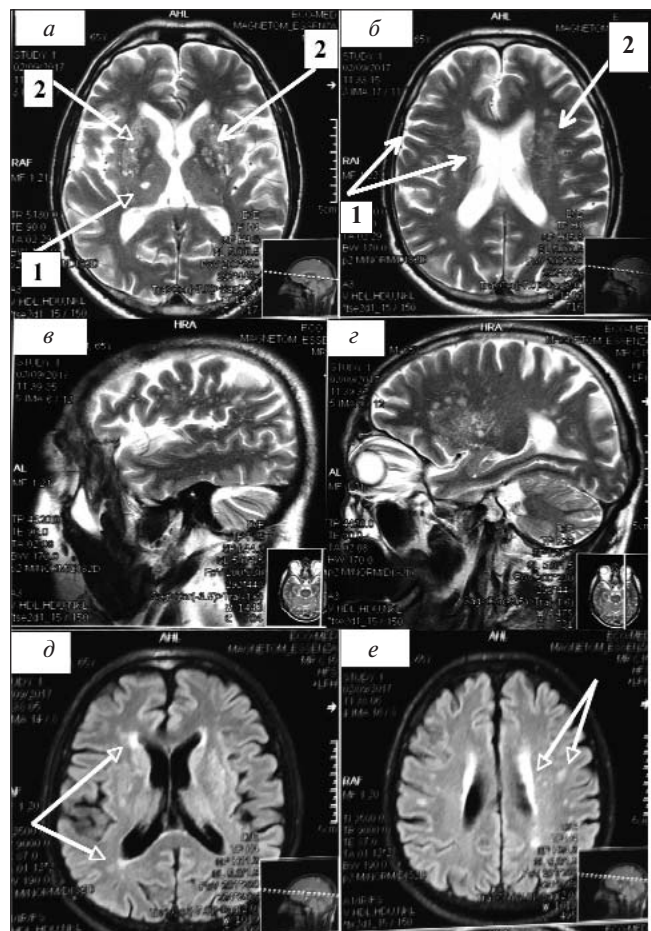


Рис. 4. МРТ головного мозга того же пациента Н. в возрасте 65 лет; пациент по-прежнему регулярно не принимает антигипертензивную терапию и продолжает курить (а–е). При сравнении с данными МРТ 5-летней давности (см. рис. 3) наблюдается прогрессирующее повреждение вещества головного мозга, преимущественно сосудистого генеза. Клинически определяется прогрессирование КН, которые достигли стадии умеренных. Выявляются признаки сосудистого повреждения головного мозга: а — лакуна в правом зрительном бугре (стрелка 1), расширение периваскулярных пространств (стрелки 2); б — расширение боковых желудочков и ликворных пространств (признаки атрофии вещества головного мозга, стрелки 1); постинсультный очаг в области левых прецентральной и постцентральной извилин (стрелка 2); в, г — множественные очаги в белом веществе головного мозга, расширение периваскулярных пространств; д, е — субкортикальный, перивентрикулярный лейкоареоз (стрелки)

шал состояния пациента. Данный клинический случай показывает, как отсутствие адекватного лечения гипертонической болезни и продолжение курения приводят к повторным инсультам, КН и прогрессирующему повреждению вещества головного мозга (по данным МРТ). Оптимальное лечение, включающее мотивацию пациента к выполнению всех рекомендаций, нелекарственные методы профилактики инсульта, терапию сердечно-сосудистых заболеваний, прием EGB 761® (танакан), позволяет предупредить прогрессирование ПКН, повторные инсульты и улучшить качество жизни пациента.

Таким образом, ПКН – распространенная причина нетрудоспособности взрослого населения. Однако на практике среди причин нетрудоспособности нередко рассматриваются только постинсультные двигательные нарушения, при этом не уделяется внимания состоянию когнитивных функций. Своевременная диагностика ПКН имеет большое значение, так как лечение КН на ранних стадиях наиболее эффективно. ПКН могут быть связаны с сосудистым или смешанным (сосудистым и нейродегенеративным) повреждением головного мозга. Диагноз ПКН устанавливается при наличии причинно-следственной и временной связи между инсультом и КН.

Лечение ПКН должно быть комплексным и включать не-лекарственные рекомендации по профилактике инсульта, терапию сердечно-сосудистых заболеваний, прием ноотропного препарата. По данным международных исследований и метаанализов, препарат EGb 761® (танакан) характеризуется клинической эффективностью и безопасностью при лечении КН сосудистого и смешанного генеза. Терапия EGb 761® может быть назначена на любой стадии ПКН, однако наиболее эффективного улучшения когнитивных функций и повседневной активности можно добиться, если лечение начато на ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

- Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*. 2007 Feb;6(2):182-7.
- Towfighi A, Saver JL. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke*. 2011 Aug;42(8):2351-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.621904. Epub 2011 Jul 21.
- Mackay J, Mensah GA, editors. The atlas of heart disease and stroke. Geneva: World Health Organization; 2004.
- Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ. Эпидемиология инсульта в России. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003;(8):4-9. [Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Epidemiology of stroke in Russia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;(8):4-9. (In Russ.)].
- Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Камчатнов ПР. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы. Доктор.ру. 2013;(5):2-7. [Gusev EI, Martynov MYu, Kamchatnov PR. Ischemic stroke. Current state of the problem. *Doktor.ru*. 2013;(5):2-7. (In Russ.)].
- Шахпаронова НВ, Кадыков АС. Постинсультные когнитивные нарушения. Возможности медикаментозной коррекции цитиколином (Цераксон). Нервные болезни. 2011;(2):16-9. [Shakhparonova NV, Kadykov AS. Post-stroke cognitive impairment. Medical correction with citicoline (Ceraxon). *Nervnye bolezni*. 2011;(2):16-9. (In Russ.)].
- 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.
- 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.
- Rasquin SM, Verhey FR, van Oostenbrugge RJ, et al. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Nov;75(11):1562-7.
- Ilhe-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, et al. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;32(6):401-7. doi: 10.1159/000335361. Epub 2012 Feb 3.
- 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.
- Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(5-6):275-83. Epub 2006 Feb 10.
- Srikanth VK, Anderson JF, Donnan GA, et al. Progressive dementia after first-ever stroke: a community-based follow-up study. *Neurology*. 2004 Sep 14;63(5):785-92.
- Srikanth VK, Thrift AG, Saling MM, et al. Increased risk of cognitive impairment 3 months after mild to moderate first-ever stroke: a Community-Based Prospective Study of Nonaphasic English-Speaking Survivors. *Stroke*. 2003 May;34(5):1136-43. Epub 2003 Apr 17.
- 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.
- Lisabeth LD, Sanchez BN, Baek J, et al. Neurological, functional, and cognitive stroke outcomes in Mexican Americans. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1096-101. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003912. Epub 2014 Mar 13.
- Chausson N, Olindo S, Cabre P, et al. Five-year outcome of a stroke cohort in Martinique, French West Indies: Etude Realisee en Martinique et Centre sur l'Incidence des Accidents vasculaires cerebraux, Part 2. *Stroke*. 2010 Apr;41(4):594-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.573402. Epub 2010 Feb 18.
- Yu KH, Cho SJ, Oh MS, et al. Cognitive impairment evaluated with Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards in a multicenter prospective stroke cohort in Korea. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):786-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.668343. Epub 2012 Dec 27.
- Tham W, Auchus AP, Thong M, et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients. *J Neurol*. 2002 Nov 15;203-204:49-52.
- Das S, Paul N, Hazra A, et al. Cognitive dysfunction in stroke survivors: a community-based prospective study from Kolkata, India. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Nov;22(8):1233-42. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.03.008. Epub 2012 Jun 19.
- Tang WK, Chan SS, Chiu HF, et al. Frequency and clinical determinants of post-stroke cognitive impairment in nondemented stroke patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2006 Jun;19(2):65-71.
- Zhou DH, Wang JY, Li J, et al. Frequency and risk factors of vascular cognitive impairment three months after ischemic stroke in china: the Chongqing stroke study. *Neuroepidemiology*. 2005;24(1-2):87-95. Epub 2004 Sep 23.
- Tu Q, Ding B, Yang X, et al. The current situation on vascular cognitive impairment after ischemic stroke in Changsha. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014 Mar-Apr;58(2):236-47. doi: 10.1016/j.archger.2013.09.006. Epub 2013 Oct 6.
- Гусев ЕИ, Боголепова АН. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 160 с. [Gusev EI, Bogolepova AN. *Kognitivnye narusheniya pri tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh* [Cognitive impairments in cerebrovascular diseases]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 160 p.].
- 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.
- Парфенов ВА. Артериальная гипертония и инсульт. Неврологический журнал. 2001;(6):4-7. [Parfenov VA. Arterial hypertension and stroke. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2001;(6):4-7. (In Russ.)].
- 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.
- Шахпаронова НВ, Кадыков АС. Нейропротекторная терапия в реабилитации боль-

- ных с постинсультными когнитивными нарушениями и в профилактике деменции при хронических сосудистых заболеваниях мозга. Атмосфера. Нервные болезни. 2011;(1):23–6. [Shakhparonova NV, Kadykov AS. Neuroprotective therapy in the rehabilitation of patients with post-stroke cognitive impairment and in the prevention of dementia in chronic vascular brain diseases. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2011;(1):23–6. (In Russ.)].
29. Elbaz A, Vicente-Vytopilova P, Tavernier B, et al. Motor function in the elderly: evidence for the reserve hypothesis. *Neurology*. 2013 Jul 30;81(5):417–26. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829d8761. Epub 2013 Jun 26.
30. Wu Y, Wang M, Ren M, et al. The effects of educational background on Montreal Cognitive Assessment screening for vascular cognitive impairment, no dementia, caused by ischemic stroke. *J Clin Neurosci*. 2013 Oct;20(10):1406–10. doi: 10.1016/j.jocn.2012.11.019. Epub 2013 Jul 24.
31. Singh-Manoux A, Marmot MG, Glymour M, et al. Does cognitive reserve shape cognitive decline? *Ann Neurol*. 2011 Aug;70(2):296–304. doi: 10.1002/ana.22391. Epub 2011 May 11.
32. Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review. *Int J Stroke*. 2012 Jan;7(1):61–73. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00731.x.
33. 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.
34. Sibolt G, Curtze S, Melkas S, et al. Poststroke dementia is associated with recurrent ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jul;84(7):722–6. doi: 10.1136/jnnp-2012-304084. Epub 2013 Feb 16.
35. Erkinjuntti T. Cerebrovascular Dementia: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs*. 1999;12:35–48.
36. Desmond DW, Moroney JT, Paik MC, et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology*. 2000 Mar 14;54(5):1124–31.
37. Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement*. 2007 Jan;3(1):40–53. doi: 10.1016/j.jalz.2006.09.002.
38. 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.
39. Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, et al. Restrictions of the Mini-Mental State Examination in acute stroke. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005 Jul;20(5):623–9.
40. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Work Group. *Neurology*. 1993 Feb;43(2):250–60.
41. Palmer K, Wang HX, Bäckman L, et al. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons. *Am J Psychiatry*. 2002 Mar;159(3):436–42.
42. Захаров ВВ, Яхно НН. Синдром умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте – диагностика и лечение. Русский медицинский журнал. 2004;(10):573–6. [Zakharov VV, Yakhno NN. Syndrome of moderate cognitive impairment in the elderly – diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;(10):573–6. (In Russ.)].
43. Reis JP, Loria CM, Launer LJ, et al. Cardiovascular health through young adulthood and cognitive functioning in midlife. *Ann Neurol*. 2013 Feb;73(2):170–9. doi: 10.1002/ana.23836. Epub 2013 Feb 26.
44. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: A prospective cohort study. *Neurology*. 2009 May 19;72(20):1727–34. doi: 10.1212/01.wnl.0000345062.86148.3f. Epub 2009 Feb 18.
45. Birks J, Craig D. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(4):CD004746. doi: 10.1002/14651858.CD004746.pub2.
46. Rockwood K, Mitnitski A, Black SE, et al. Cognitive change in donepezil treated patients with vascular or mixed dementia. *Can J Neurol Sci*. 2013 Jul;40(4):564–71.
47. Ballard C, Sauter M, Scheltens P, et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Curr Med Res Opin*. 2008 Sep;24(9):2561–74. doi: 10.1185/03007990802328142. Epub 2008 Jul 31.
48. Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD003154.
49. Baskys A, Cheng JX. Pharmacological prevention and treatment of vascular dementia: approaches and perspectives. *Exp Gerontol*. 2012 Nov;47(11):887–91. doi: 10.1016/j.exger.2012.07.002. Epub 2012 Jul 13.
50. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. [Parfenov VA. *Distirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistye kognitivnye rasstroistva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p.].
51. Li WZ, Wu WY, Huang H, et al. Protective effect of bilobalide on learning and memory impairment in rats with vascular dementia. *Mol Med Rep*. 2013 Sep;8(3):935–41. doi: 10.3892/mmr.2013.1573. Epub 2013 Jul 8.
52. Wang BS, Wang H, Song YY, et al. Effectiveness of standardized ginkgo biloba extract on cognitive symptoms of dementia with a six-month treatment: a bivariate random effect meta-analysis. *Pharmacopsychiatry*. 2010 May;43(3):86–91. doi: 10.1055/s-0029-1242817. Epub 2010 Jan 26.
53. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2010 Mar 17;10:14. doi: 10.1186/1471-2318-10-14.
54. Ihl R, Tribanek M, Bachinskaya N, et al. Efficacy and tolerability of a once daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761(R) in Alzheimer's disease and vascular dementia: results from a randomised controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 2012 Mar;45(2):41–6. doi: 10.1055/s-0031-1291217. Epub 2011 Nov 15.
55. Zhang SJ, Xue ZY. Effect of Western medicine therapy assisted by Ginkgo biloba tablet on vascular cognitive impairment of none dementia. *Asian Pac J Trop Med*. 2012 Aug;5(8):661–4. doi: 10.1016/S1995-7645(12)60135-7.
56. Zhang HF, Huang LB, Zhong YB, et al. An Overview of Systematic Reviews of Ginkgo biloba Extracts for Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2016 Dec 6;8:276. doi: 10.3389/fnagi.2016.00276. eCollection 2016.
57. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика ишемического инсульта и когнитивных нарушений. Медицинский совет. 2016;(11):18–24. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of ischemic stroke and cognitive impairment. *Meditsinskii sovet*. 2016;(11):18–24. (In Russ.)].
58. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные расстройства и их лечение при артериальной гипертензии. Нервные болезни. 2015;(1):16–22. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders and their treatment in arterial hypertension. *Nervnye bolezni*. 2015;(1):16–22. (In Russ.)].

Поступила 20.05.2018

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.

Остроумова О.Д.^{1,2}, Ших Е.В.¹, Реброва Е.В.¹, Абросимов А.Г.¹

¹Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²кафедра факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
¹119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Влияние некоторых широко применяемых лекарственных средств на когнитивные функции

Обсуждается действие лекарственных средств (ЛС) различных фармакологических групп на когнитивные функции. Подробно рассмотрено влияние на когнитивные функции препаратов для лечения заболеваний нервной системы, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, дыхательной и эндокринной систем. Подчеркивается, что как негативное, так и (реже) позитивное влияние на когнитивные функции отмечается у многих ЛС, но особенно выражено оно у препаратов, применяемых для лечения заболеваний нервной системы. Приведены данные, свидетельствующие об отсутствии класс-эффекта в отношении когнитивных функций у различных представителей ряда фармакологических групп.

Ключевые слова: когнитивные функции; лекарственные средства.

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

Для ссылки: Остроумова ОД, Ших ЕВ, Реброва ЕВ, Абросимов АГ. Влияние некоторых широко применяемых лекарственных средств на когнитивные функции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):95–101.

Effects of some commonly used drugs on cognitive functions **Ostroumova O.D.^{1,2}, Shikh E.V.¹, Rebrova E.V.¹, Abrosimov A.G.¹**

¹Department of Clinical Pharmacology and Internal Propedeutics, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow Russia; ²Department of Intermediate-Level Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow Russia
¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473

The paper discusses the effects of drugs from different pharmacological groups on cognitive functions. It details the impact of drugs used to treat nervous system, cardiovascular, gastrointestinal, respiratory, and endocrine diseases on cognitive functions. It is emphasized that many drugs exert both negative and (less frequently) positive effect on cognitive functions, but it is especially pronounced in drugs used to treat nervous system diseases. There is evidence suggesting that different representatives of a number of pharmacological groups have no class effect on cognitive functions.

Keywords: cognitive functions; drugs.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova OD, Shikh EV, Rebrova EV, Abrosimov AG. Effects of some commonly used drugs on cognitive functions. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):95–101.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-95-101

Под когнитивными функциями принято понимать наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира [1, 2]. Согласно последнему пересмотру международных рекомендаций по диагностике психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases, DSM-V) [3], к когнитивным нарушениям (КН) относится снижение по сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций, обеспечивающих процессы восприятия, сохранения, преобразования и передачи информации [2, 3].

Интерес к проблеме КН появился давно, что обусловлено, с одной стороны, пониманием патогенеза данного процесса, а с другой — увеличением доли пациентов, выживших после цереброваскулярных и сердечно-сосудистых катастроф [4]. В настоящее время актуальность проблемы

стала еще более очевидной. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, в 2010 г. более 35 млн человек в мире страдали деменцией и КН, ожидается, что к 2030 г. этот показатель возрастет примерно до 65 млн [5]. Современная тенденция к увеличению продолжительности жизни и, соответственно, популяции пожилых людей делает проблему КН крайне важной не только для неврологов и психиатров, но и для врачей всех специальностей.

Наблюдается неуклонный рост числа больных с коморбидной патологией. Хорошо известно, что коморбидные состояния требуют назначения нескольких групп фармакологических препаратов, которые могут влиять и на когнитивные функции. В связи с этим отмечается повышенный интерес к изучению действия лекарственных средств (ЛС) разных фармакологических групп на когнитивные функции.

В настоящем обзоре обсуждаются вопросы влияния на когнитивные функции часто назначаемых ЛС, используемых для лечения соматических (патология сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет — СД) и некоторых неврологических заболеваний. Эти ЛС имеют другие основные показания, однако могут оказывать действие, как положительное, так и отрицательное, на когнитивные функции, что должны принимать во внимание врач-невролог и врач общей практики, особенно при лечении больных пожилого возраста с множественной сопутствующей патологией. В данный анализ не входят собственно ноотропные препараты, поскольку это отдельная тема, которая широко обсуждается в литературе.

В 2016 г. были опубликованы результаты важного кросс-секционного исследования [6], посвященного влиянию терапии различными ЛС на когнитивные функции. В исследовании использованы данные тестов оценки когнитивных функций (словесно-числовые рассуждения, память и время реакции) у участников биобанка Великобритании в возрасте 37–73 лет, полученные при плановом посещении медицинских учреждений в 2006–2010 гг. В исследовании приняли участие 502 647 больных из 21 центра.

Тест словесно-числовых рассуждений включал вопросы с множественным выбором (максимум 13), на которые нужно было дать как можно больше ответов в течение 2 мин, после чего оценивалось количество правильных ответов. Оценка памяти проводилась с помощью так называемого теста соответствия пар: испытуемые должны были запомнить в течение 5 с шесть пар фигур и их расположение, после чего регистрировалось общее количество ошибок, возникающих при сопоставлении. Тест на время реакции предполагал измерение времени, которое потребовалось участнику исследования для выбора идентичных изображений. За результат принимали среднее время реакции (в мс) восьми испытаний с правильной идентификацией пар совпадений. Результаты были представлены в виде коэффициента регрессии (b).

В этом кросс-секционном исследовании оценивали влияние на когнитивные функции следующих групп ЛС: противопаркинсонические, противоэпилептические, нейролептики, антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные агонисты серотониновых рецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, антиаритмики, антиагреганты, антикоагулянты, блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, селективные бета₂-агонисты, м-холиноблокаторы, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы, препараты, влияющие на моторику желудка, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды (ГК), препараты для лечения СД 1-го и 2-го типов и др. [6].

Большинство ЛС (262 из 368) не показали достоверного влияния на когнитивные функции пациентов после поправки на возраст, пол, уровень образования, наличие вредных привычек, сопутствующих заболеваний, прием психостимуляторов/ноотропных препаратов [6].

ЛС для лечения заболеваний нервной системы

Эти препараты оказывали наибольшее влияние на когнитивные функции.

Противоэпилептические препараты. Оценены эффекты примидона (барбитураты), бензодиазепинов и их производных (клоназепам, диазепам, лоразепам, нитразепам, темазепам), карбамазепина (производное карбоксамида), вальпроевой кислоты (производное жирных кислот), фенитоина (производное гидантоина), габапентина (ГАМК¹-производное), ламотриджина (стабилизатор нейрональной мембраны), леветирацетама (производное пирролидона), прегабалина (производное ГАМК), топирамата (блокатор генерации разрядов в нейронах очага). Примидон статистически значимо снижал скорость реакции у пациентов, включенных в исследование. У больных, принимающих препараты бензодиазепинового ряда и их производные, также обнаружено статистически значимое ($p=0,005-0,05$) снижение когнитивных функций. Так, на фоне лечения диазепамом худшие результаты выявлены во всех трех тестах, лоразепам и темазепам снижали скорость реакции. Нитразепам не влиял на когнитивные функции. Карбамазепин и вальпроевая кислота статистически значимо снижали скорость реакции ($p=0,005$), а прегабалин оказывал негативное действие, на что указывали результаты теста словесно-числовых рассуждений ($p=0,05$). Отрицательное влияние на когнитивные функции наблюдалось также у топирамата и леветирацетама (тест словесно-числовых рассуждений, оценка памяти), габапентина и ламотриджина (снижали скорость реакции; $p=0,005$). Фенитоин был нейтрален по отношению к высшим функциям головного мозга [6].

Нейролептики. Среди препаратов этой группы были изучены оланзапин (группа тиенобензодиазепинов), кветиапин (атипичный нейролептик), литий, рисперидон (производное бензизоксазола), хлорпромазин (производное фенотиазина), прохлорперазин, трифлуоперазин (группа фенотиазинов), флупентиксол (производное тioxантена). Рисперидон статистически значимо ($p<0,05$) снижал скорость реакции, как и оланзапин, трифлуоперазин, кветиапин. Рисперидон также оказывал отрицательное влияние на память ($p<0,05$), в то время как литий, хлорпромазин, прохлорперазин, флупентиксол статистически значимо такого действия не проявляли [6].

Антидепрессанты. Эти ЛС в кросс-секционном исследовании были представлены трициклическими антидепрессантами (амитриптилин, кломипрамин, досулепин, имипрамин, лофепрамин, нортриптилин), тетрациклическим антидепрессантом миртазапином, производным триазолопиридина (тразодон), СИОЗС (дулоксетин, венлафаксин, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин) [6]. Известно, что применения трициклических антидепрессантов следует избегать у пациентов с выраженными КН из-за высокого риска ухудшения когнитивных функций [7]. На фоне применения амитриптилина обнаружены статистически значимо худшие показатели во всех трех тестах, тогда как досулепин, миртазапин, тразодон, как и некоторые представители СИОЗС (флуоксетин и сертралин), статистически значимо снижали скорость реакции. Кломипрамин, имипрамин, лофепрамин, нортриптилин, тразо-

¹ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

дон, дулоксетин, венлафаксин, циталопрам, эсциталопрам, пароксетин не влияли на когнитивные функции [6].

Противопаркинсонические препараты. Изучены амантадин (производные адамантана), бенсеразид, карбидопа (ингибиторы декарбоксилазы), леводопа (левовращающий изомер диоксифенилаланина), прамипексол и ропинирол (агонисты допамина). Прамипексол и ропинирол статистически значимо ($p=0,005$) увеличивали скорость реакции. Амантадин, бенсеразид, карбидопа, леводопа значимого влияния на когнитивные функции не оказали [6].

ЛС для лечения сердечно-сосудистых заболеваний

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Оценено влияние на КН каптоприла, эналаприла, фозиноприла, лизиноприла, периндоприла, рамиприла, трандолаприла. Улучшали когнитивные функции периндоприл (тест словесно-числовых рассуждений; $p=0,005$) и каптоприл (тесты на память; $p<0,05$). Эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл статистически значимого действия на когнитивные функции не оказывали [6].

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II. Препараты этой группы (кандесартан, эпросартан, ирбесартан, лозартан, олмесартан медоксомил, телмисартан, валсартан), согласно данным кросс-секционного исследования, не затрагивали когнитивные функции [6]. Однако в ряде исследований отмечен положительный эффект блокаторов рецепторов к ангиотензину II (лозартан, валсартан, телмисартан) в отношении когнитивных функций у больных с артериальной гипертензией (АГ) [8–12]. Так, в исследовании М.А. Tedesco и соавт. [8] у пациентов с АГ сравнивали влияние на когнитивные функции лозартана и диуретика гидрохлортиазида. Оценку проводили по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) и Sandoz Clinical Assessment Geriatric. Через 26 мес лечения в группе лозартана выявлено статистически значимое ($p<0,001$) улучшение когнитивных функций, согласно результатам обеих шкал, в то время как в группе гидрохлортиазида значимых изменений не было. Еще в одном исследовании, в котором участвовали 120 пациентов с АГ, сравнивали влияние на когнитивные функции лозартана и атенолола, срок наблюдения составил 6 мес [9]. В группе лозартана отмечено статистически значимое ($p<0,05$) положительное влияние на память (непосредственное и отсроченное воспроизведение слов).

Е. Katada и соавт. [10] оценивали влияние валсартана и амлодипина на когнитивные функции у пациентов с АГ (средний возраст — 71,3 года). Длительность наблюдения — 6 мес. Валсартан оказывал статистически значимое ($p<0,01$) положительное действие на память (непосредственное и отсроченное воспроизведение слов), тогда как при использовании амлодипина изменений не обнаружено. R. Fogari и соавт. [11] изучали когнитивные функции у пожилых пациентов с АГ, которые получали валсартан и эналаприл. В конце 18-недельного наблюдения выявлено, что валсартан, в отличие от эналаприла, оказывал статистически значимое ($p<0,01$) положительное влияние на когнитивные функции.

В проспективном открытом исследовании та же группа исследователей [12] оценивала влияние телмисартана/гидрохлортиазида и лизиноприла/гидрохлортиазида на когнитивные функции, период наблюдения — 24 мес. У пожилых больных с АГ терапия телмисартаном, в отличие от

лечения лизиноприлом, уже через 3 мес приводила к статистически значимому улучшению памяти (запоминание и воспоминание слов) и внимания.

Различия между результатами кросс-секционного исследования [6] и данными упомянутых выше исследований [8–12], по-видимому, обусловлены тем, что в кросс-секционное исследование включали пациентов не только с неосложненной АГ, но и с ишемической болезнью сердца и/или хронической сердечной недостаточностью.

Блокаторы кальциевых каналов. Однако не все ЛС, применяемые при патологии сердечно-сосудистой системы, оказывают положительное влияние на когнитивные функции. Так, в группе блокаторов кальциевых каналов в рассматриваемом кросс-секционном исследовании были изучены дилтиазем (бензотиазепиновые производные), амлодипин, фелодипин, лацидипин, лерканидипин, нифедипин (дигидропиридиновые производные), верапамил (производные фенилалкиламинов) [6]. При использовании амлодипина наблюдалось статистически значимое ($p<0,005$) ухудшение результатов всех трех тестов (тест словесно-числовых рассуждений, тест на память, тест оценки скорости реакции), хотя в исследовании Е. Katada и соавт. [10] амлодипин не влиял на память у пациентов с АГ через 16 нед лечения. У пациентов, принимающих нифедипин, отмечено ухудшение результатов тестов на память и скорость реакции ($p<0,005$). Дилтиазем, фелодипин, лацидипин, лерканидипин, верапамил значимого влияния на изучаемые показатели не продемонстрировали [6].

Диуретики. В кросс-секционном исследовании оценивали влияние на когнитивные функции амилорида, спиронолактона (калийсберегающие диуретики), буметанида, фуросемида (петлевые диуретики), хлорталидона, индапамида, бендрофлуметиазида, гидрохлортиазида (тиазидные и тиазидоподобные диуретики). Отмечено отрицательное влияние на когнитивные функции фуросемида: у длительно принимавших его пациентов статистически значимо ($p=0,005$) снижалось время реакции. Остальные препараты этой группы были нейтральны по отношению к когнитивным функциям [6].

Бета-адреноблокаторы. Изучены карведилол, атенолол, бисопролол, метопролол, небиволол, пропранолол, соталол, тимолол, левобунолол [6]. Скорость реакции была статистически значимо ($p=0,005$) ниже на фоне лечения атенололом и пропранололом, тогда как карведилол, бисопролол, метопролол, небиволол, соталол, тимолол, левобунолол не оказали значимого влияния на когнитивные функции [6].

Гиполипидемические ЛС. Атеросклероз является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, и с этим связана необходимость широкого использования статинов. Так, в США около 30% взрослого населения в возрасте 40 лет и старше принимают статины [13]. Как свидетельствует анализ данных литературы, сведения о том, что статины могут вызывать краткосрочные обратимые КН, получены в небольших нерандомизированных исследованиях по типу «случай-контроль», в то же время в других работах отмечено снижение риска развития деменции на фоне применения этих ЛС [14]. Связь между уровнем липидов, терапией статинами и состоянием когнитивных функций окончательно неясна [15]. Возможные механизмы положительного влияния статинов могут включать: торможение прогрессирования ате-

росклероза вне- и внутричерепных артерий, улучшение функции эндотелия, влияние на отложение амилоида, положительное воздействие на метаболизм бета-амилоида, тау-протеина, оксидативный стресс и др. [7, 16].

По данным кросс-секционного исследования, в котором были оценены результаты применения аторвастатина, флувастатина, правастатина, розувастатина и симвастатина, статины в целом и перечисленные препараты по отдельности влияния на когнитивные функции не оказывали [6].

При недостижении целевого уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), согласно современным рекомендациям, в комбинации со статинами рекомендуется назначать эзетимиб (блокатор кишечного всасывания холестерина) [17]. В анализируемом кросс-секционном исследовании эзетимиб, а также фибраты (безафибрат и фенофибрат) оказались нейтральными в отношении когнитивных функций [6].

В последние годы появилась новая группа гиполипидемических ЛС — ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9), к которым относятся эволокумаб и алирокумаб, зарегистрированные в Российской Федерации. Препараты этой группы эффективно снижают уровень ЛПНП, но опыт их клинического применения ограничен, они продолжают активно изучаться. Заслуживают внимания опубликованные в 2018 г. данные о низкой частоте возникновения КН на фоне терапии алирокумабом [18]: показатели ухудшения когнитивных функций на фоне приема этого препарата были низкими (1,2%), не выявлено статистически значимых различий с группой плацебо.

Антиаритмические ЛС. В рассматриваемом кросс-секционном исследовании изучалось действие на когнитивные функции флекаинида (блокатор натриевых каналов) и амиодарона (блокатор калиевых каналов) [6]. Флекаинид статистически значимо ($p=0,005$) улучшал скорость реакции, в то время как амиодарон был нейтрален.

Антитромботические препараты. Некоторые антитромботические ЛС, согласно данным кросс-секционного исследования, проявляли статистически значимое негативное влияние на когнитивные функции (ацетилсалициловая кислота — в тесте словесно-числовых рассуждений, антагонисты витамина К, в частности варфарин, — в тесте определения скорости реакции) [6]. Также в группе антиагрегантов были изучены клопидогрел и дипиридамо, которые не затрагивали когнитивные функции [6]. Интересны результаты исследования Р. Kirchhof и соавт. [19], опубликованного в 2018 г.: когнитивные функции в группах пациентов, принимавших апиксабан и варфарин, через 90 дней достоверно ($p=0,005$) улучшились без статистически значимых различий между группами. В исследовании Н. Stefansdottir и соавт. [20] терапия варфарином не влияла на состояние когнитивных функций у пациентов с фибрилляцией предсердий. Таким образом, исследования влияния варфарина на когнитивные функции единичны, а их данные противоречивы. В настоящее время приоритет в профилактике инсульта при фибрилляции предсердий отдан группе новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) [21], их действие на когнитивные функции требует изучения.

В кросс-секционном исследовании проанализировано также влияние на когнитивные функции ряда других препаратов, применяемых в кардиологической практике, таких как моксонидин (агонист I₁-имидазолиновых рецеп-

торов), доксазозин (альфа-адреноблокатор), нитратов, в том числе изосорбида-5-мононитрата, никорандила (активатор калиевых каналов), которые, согласно полученным результатам, оказались нейтральны по отношению к изучаемым параметрам [6].

ЛС для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта

В кросс-секционном исследовании рассматривали влияние на когнитивные функции многих препаратов, влияющих на функцию желудочно-кишечного тракта, в том числе антисекреторных ЛС — блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов (ранитидин, циметидин), ингибиторов протонной помпы (эзомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол, рабепразол) [6]. Статистически значимо ($p<0,005$) худшие показатели когнитивных тестов были зарегистрированы при лечении следующими препаратами: ранитидин (снижение скорости реакции), омепразол (тест словесно-числовых рассуждений, память, скорость реакции), лансопразол (тест словесно-числовых рассуждений, скорость реакции). Циметидин, эзомепразол, пантопразол, рабепразол не вызывали нарушения когнитивных функций. ЛС, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта, в том числе слабительные средства (альверин, бисакодил, лактулоза), также были включены в исследование: эти препараты статистически значимо ($p<0,05$) снижали скорость реакции. Антипропульсивный препарат лоперамид значимого влияния на когнитивные функции не продемонстрировал [6].

Противовоспалительные препараты

Противовоспалительные ЛС, согласно результатам кросс-секционного исследования, характеризуются разнонаправленным действием на когнитивные функции [6]. В этой группе препаратов оценивали влияние диклофенака, этодолака, индометацина (производные индолилуксусной кислоты), балсалазида, месалазина, сульфасалазина (производные аминосалициловой кислоты), беклометазона, будесонида, клобетазола, дексаметазона, флутиказона, гидрокортизона, мометазона, преднизолона, триамцинолона (ГК), цефекоксиба, эторикоксиба (коксибы), мелоксикама, пироксикама (оксикамы), ибупрофена, кетопрофена, напроксена (производные пропионовой кислоты), парацетамола (анилиды). Обнаружено, что скорость реакции у пациентов, принимающих ибупрофен, была статистически значимо ($p<0,05$) выше, тест словесно-числовых рассуждений также показал статистически значимое ($p<0,05$) улучшение когнитивных функций. У пациентов, получающих парацетамол, обнаружено статистически значимое ($p<0,05$) снижение когнитивных функций по данным всех трех тестов, препараты базисной противовоспалительной терапии, ГК мометазон и производное аминосалициловой кислоты сульфасалазин вызывали статистически значимое ($p<0,05$) снижение скорости реакции. Остальные ЛС значимо не влияли на когнитивные функции [6].

Опиатные анальгетики

Действие кодеина, декстропропоксифена, дигидрокодеина, фентанила, морфина, оксикодона, трамадола на когнитивные функции также было различным. Кодеин статистически значимо улучшал память, а дигидрокодеин и трамадол снижали скорость реакции [6]. Декстропропоксифен,

фентанил, морфин, оксикодон значимого влияния на когнитивные функции не оказывали.

Антибактериальные препараты

В кросс-секционном исследовании оценивали влияние на когнитивные функции различных групп антибиотиков: пенициллинов (амоксиксиллин, бензатина бензилпенициллин, флуоксациллин, феноксиметилпенициллин), цефалоспоринов 1-го поколения (цефалексин), фторхинолонов (ципрофлоксацин), макролидов (азитромицин, эритромицин), тетрациклинов (доксикалин, лимецилин, миноциклин, окситетрациклин, тетрациклин) — все они оказались нейтральны по отношению к изучаемым показателям [6].

ЛС для лечения заболеваний органов дыхания

Исследовали следующие группы препаратов: антигистаминные препараты 1-го поколения (дифенгидрамин, прометазин, циклизин, цетиризин, левоцетиризин, хлорфенамин) и 2-го поколения (акривастин, азеластин, дезлоратадин, фексофенадин, лоратадин, терфенадин), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст), селективные бета₂-агонисты (формотерол, салбутамол, сальметерол, тербуталин), м-холиноблокаторы (оксибутирин, ипратропия бромид, тиотропия бромид). Лоратадин, циклизин, монтелукаст, салбутамол, оксибутирин, ипратропия бромид статистически значимо ($p < 0,05$) снижали скорость реакции. Другие препараты значимого влияния на когнитивные функции не оказывали [6].

ЛС для лечения СД

СД во многих странах очень быстро приобретает характер эпидемии. Его распространенность среди населения нашей страны в возрасте 20–79 лет составляет 9,2%, или 12,1 млн [22]. Таким образом, Россия занимает 5-е место среди стран с наибольшей популяцией лиц, страдающих СД [22, 23]. У пациентов с СД 2-го типа повышен риск развития макрососудистых (инсульт, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность) и микрососудистых (диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая полиневропатия, диабетическая стопа) осложнений, КН, в том числе болезни Альцгеймера [22–24]. В недавно проведенном метаанализе было получено очередное подтверждение связи между состоянием когнитивных функций и уровнем гликированного гемоглобина, однако подобной связи с индексом массы тела и длительностью СД не обнаружено [25].

Для предотвращения развития или замедления прогрессирования связанных с СД 2-го типа осложнений необходима адекватная гипогликемическая терапия. С этой целью используют несколько групп ЛС. Метформин — гипогликемический препарат из группы бигуанидов, является препаратом первой линии в лечении СД 2-го типа [26]. Его влияние на когнитивные функции оценено в ряде работ [27, 28]. В исследовании T.P. Ng и соавт. [27] участвовали 365 пожилых пациентов с СД. Авторы обнаружили статистически значимое ($p < 0,05$) снижение риска развития КН при долгосрочном (более 6 лет) лечении метформином.

Положительные эффекты метформина также отмечены в крупном проспективном исследовании [29], включавшем пациентов с СД 2-го типа: в 1-й группе ($n = 10\,519$) медикаментозную сахароснижающую терапию не назначали;

во 2-й группе ($n = 3753$) использовали препараты сульфонилмочевины; в 3-й группе ($n = 1864$) — метформин; в 4-й группе ($n = 9257$) — комбинированную терапию препаратами сульфонилмочевины и метформином. Согласно данным длительного наблюдения (8 лет), у пациентов с СД 2-го типа, получавших комбинированную терапию метформином и препаратами сульфонилмочевины, статистически значимо ($p < 0,005$) снизился риск развития деменции (на 35%).

В исследовании японских авторов [30] участвовали 58 пациентов с СД 2-го типа и депрессией. Пациенты были разделены на две группы, в одной из которых в качестве сахароснижающей терапии использовали метформин, а в другой — плацебо, наблюдение продолжалось 24 нед. В группе метформина отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение познавательных характеристик, оцениваемых по шкале памяти Wechsler-Revised. Однако, по данным метаанализа, метформин значимого влияния на когнитивные функции не оказывал [6].

Недавно опубликован систематический обзор [31], посвященный влиянию инкретин-направленной терапии (ингибитор дипептидилпептидазы-4, аналоги глюкагоноподобного пептида-1) на когнитивные функции у пациентов с СД. Согласно полученным результатам, терапия ингибиторами дипептидилпептидазы-4 в течение 2 лет приводила к улучшению ряда когнитивных параметров по сравнению с таковыми в контрольной группе больных СД, получавших препараты сульфонилмочевины, несмотря на отсутствие различий в динамике снижения уровня гликированного гемоглобина [32].

В проспективном наблюдательном исследовании A.T. Isik и соавт. [33] участвовали 253 пациента с СД 2-го типа, которые были разделены на группы: 1) получавшие ситаглиптин (ингибитор дипептидилпептидазы-4) и 2) использовавшие другие сахароснижающие ЛС (метформин, препараты сульфонилмочевины, инсулин). Исходно и спустя 6 мес терапии оценивали когнитивные функции по КШОПС. Терапия ситаглиптином статистически значимо ($p = 0,034$) улучшала когнитивные функции. Пациенты без сопутствующей болезни Альцгеймера на фоне терапии ситаглиптином продемонстрировали лучшие результаты по КШОПС по сравнению с пациентами, принимавшими метформин, инсулин, препараты сульфонилмочевины ($p = 0,024$). Аналогично в группе пациентов с СД и болезнью Альцгеймера, получавших ситаглиптин, отмечено статистически значимое увеличение количества баллов по КШОПС, различия по сравнению с такой же группой пациентов, леченных метформином, инсулином, препаратами сульфонилмочевины, также были статистически значимыми ($p = 0,024$).

В открытом неконтролируемом исследовании у 19 пациентов с СД 2-го типа, в течение 4 нед принимавших лираглутид (аналог глюкагоноподобного пептида-1), отмечено улучшение когнитивных функций [34]. В другом открытом рандомизированном исследовании через 12 мес экзенагид (аналог глюкагоноподобного пептида-1) статистически значимо ($p < 0,05$) улучшал когнитивные функции по сравнению со стандартной сахароснижающей терапией (бигуаниды, препараты сульфонилмочевины) [35].

В кросс-секционном исследовании среди ЛС, применяемых для лечения СД, помимо метформина, были изучены инсулин, препараты сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид, глимепирид), тиазолидиндионы (пиогли-

зон, розиглитазон) [6]. На фоне терапии инсулином скорость реакции была статистически значимо меньше ($p < 0,005$), препараты сульфонилмочевины и тиазолидионы были нейтральны в отношении когнитивных функций.

Таким образом, СД является одним из главных факторов риска развития КН и деменции. Влияние же гипогликемических ЛС на когнитивные функции изучено недостаточно, а результаты ряда исследований противоречивы. Учитывая высокую медицинскую и социальную значимость проблемы СД, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Заключение

В настоящее время в связи с увеличением продолжительности жизни населения неуклонно растет популяция пациентов пожилого и старческого возраста с полиморбид-

ной патологией, требующей назначения большого числа препаратов разных фармакологических групп. Проведенный анализ современной литературы показал статистически значимое отрицательное воздействие большого числа препаратов, применяемых для лечения разных заболеваний, на состояние когнитивных функций, в то же время на фоне лечения некоторыми ЛС отмечено их улучшение. Изучение этой проблемы находится на начальном этапе: слишком мало проведено исследований влияния ЛС на когнитивные функции, недостаточно данных о патогенетических механизмах их воздействия. Нужны дальнейшие исследования в этом направлении. Однако уже сегодня можно говорить о необходимости персонализированного подхода к пациенту и дифференцированного выбора ЛС с учетом их влияния на когнитивные функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lezak MD. Neuropsychology assessment. N.Y. University Press; 1983. 768 p.
2. Захаров ВВ. Когнитивные нарушения в неврологической практике. Трудный пациент. 2005;3(5):4-9. [Zakharov VV. Cognitive impairment in neurological practice. *Trudnyi patsient*. 2005;3(5):4-9. (In Russ.)].
3. Diagnostic and statistical manual of mental diseases. V ed. (DSM-V). London: American Psychiatric Association; 2013. 358 p.
4. Гимоян ЛГ, Силванян ГГ. Нарушение когнитивных функций: актуальность проблемы, факторы риска, возможности профилактики и лечения. Архив внутренней медицины. 2013;2(10):35-40. [Gimoyan LG, Silvanian GG. Infringement of cognitive functions: an urgency of a problem, risk factors, possibilities of preventive maintenance and treatment. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2013;2(10):35-40. (In Russ.)].
5. Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013 Jan;9(1):63-75.e2. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
6. Nevado-Holgado AJ, Kim CH, Winchester L, et al. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ Open*. 2016 Nov 30;6(11):e012177. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012177.
7. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. [Parfenov VA. *Distirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistye kognitivnye rasstroistva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive impairment]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p.].
8. Tedesco MA, Ratti G, Mennella S, et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 1999 Nov;12(11 Pt 1):1130-4.
9. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2003 Nov;17(11):781-5. doi: 10.1038/sj.jhh.1001613.
10. Katada E, Uematsu N, Takuma Y, et al. Comparison of effects of valsartan and amlodipine on cognitive functions and auditory p300 event-related potentials in elderly hypertensive patients. *Clin Neuropharmacol*. 2014 Sep-Oct;37(5):129-32. doi: 10.1097/WNF.0000000000000042.
11. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Feb;59(12):863-8. Epub 2004 Jan 28.
12. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2006 Mar;20(3):177-85.
13. CDC. NCHS. Underlying Cause of Death 1999-2013 on CDC WONDER Online Database. Underlying Cause Death 1999-2013 CDC WONDER Online Database. 2015.
14. Schultz BG, Patten DK, Berlau DJ. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms. *Transl Neurodegener*. 2018 Feb 27;7:5. doi: 10.1186/s40035-018-0110-3. eCollection 2018.
15. Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med*. 2015 Mar;30(3):348-58. doi: 10.1007/s11606-014-3115-3. Epub 2015 Jan 10.
16. Li R, Wang TJ, Lyu PY, et al. Effects of Plasma Lipids and Statins on Cognitive Function. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Feb 20;131(4):471-476. doi: 10.4103/0366-6999.225062.
17. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 г. Российский кардиологический журнал. 2017;(5):7-77. doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-7-77. [The recommendations of the EOC/EOA for the diagnosis and treatment of dyslipidemias in 2016. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2017;(5):7-77. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2017-5-7-77.
18. Harvey PD, Sabbagh MN, Harrison JE, et al. No evidence of neurocognitive adverse events associated with alirocumab treatment in 3340 patients from 14 randomized Phase 2 and 3 controlled trials: a meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 2018 Feb 1;39(5):374-381. doi: 10.1093/eurheartj/ehx661.
19. Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J*. 2018 Mar 20. doi: 10.1093/eurheartj/ehy176. [Epub ahead of print].
20. Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, et al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. *Stroke*. 2013 Apr;44(4):1020-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.12.679381. Epub 2013 Feb 26.
21. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал. 2017;(7):7-86. [Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC recommendations for the treatment of patients with atrial fibrillation, developed in conjunction with EACTS. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2017;(7):7-86. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
22. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Dec;94(3):311-21. doi: 10.1016/j.diabres.2011.10.029. Epub 2011 Nov 12.
23. IDF atlas (7th edition update). Brussels: International Diabetes Federation; 2015.
24. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104-12. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes

in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyi diabet.* 2016;19(2):104-12. (In Russ.).

25. Mansur RB, Lee Y, Zhou AJ, et al. Determinants of cognitive function in individuals with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Ann Clin Psychiatry.* 2018 Feb;30(1):38-50.
26. Adler AI, Shaw EJ, Stokes T, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2009 May 22;338:b1668. doi: 10.1136/bmj.b1668.
27. Ng TP, Feng L, Yap KB, et al. Long-Term Metformin Usage and Cognitive Function among Older Adults with Diabetes. *J Alzheimers Dis.* 2014;41(1):61-8. doi: 10.3233/JAD131901.
28. Moreira PI. Metformin in the diabetic brain: friend or foe? *Ann Transl Med.* 2014 Jun;2(6):54. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.10.
29. Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee MS, et al.

- Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *J Alzheimers Dis.* 2011;24(3):485-93. doi: 10.3233/JAD-2011-101524.
30. Guo M, Mi J, Jiang QM, et al. Metformin may produce antidepressant effects through improvement of cognitive function among depressed patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014 Sep;41(9):650-6. doi: 10.1111/1440-1681.12265.
31. Dumbrill JL, Moulton CD. Effects of incretin-based therapies on neurocognitive function in humans: A systematic review of the literature. *Prim Care Diabetes.* 2018 Feb;12(1):51-58. doi: 10.1016/j.pcd.2017.06.009. Epub 2017 Jul 18.
32. Rizzo MR, Barbieri M, Boccardi V, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor have protective effect on cognitive impairment in aged diabetic patients with mild cognitive impairment.

- J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014 Sep;69(9):1122-31. doi: 10.1093/gerona/glu032. Epub 2014 Mar 26.
33. Isik AT, Soysal P, Yay A, et al. The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Jan;123:192-198. doi: 10.1016/j.diabres.2016.12.010. Epub 2016 Dec 21.
34. Mansur RB, Ahmed J, Cha DS, et al. Liraglutide promotes improvement in objective measures of cognitive dysfunction in individuals with mood disorders: a pilot, open-label study. *J Affect Disord.* 2017 Jan 1;207:114-120. doi: 10.1016/j.jad.2016.09.056. Epub 2016 Oct 1.
35. Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, et al. Motor and cognitive advantages persist 12 months after exenatide exposure in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(3):337-44. doi: 10.3233/JPD-140364.

Поступила 21.04.2018

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.

Медведева А.В., Косивцова О.В., Махинов К.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

Современная тактика ведения пациентов с деменцией

Деменция формируется в результате длительного, многолетнего прогрессирования менее тяжелых когнитивных нарушений (КН). Основу лечения деменции составляют социальные и психологические методы (нейрокогнитивное стимулирование и нейрокогнитивный тренинг). В настоящий момент не существует препаратов, способных не только вылечить деменцию, но и остановить процесс дегенерации нервной ткани. Современная фармакотерапия деменции направлена на максимально долгое поддержание когнитивных функций пациента и замедление инвалидизации, обеспечивая тем самым более высокий уровень жизни. Терапия КН наиболее часто складывается из компенсации когнитивного дефекта. Среди всего многообразия фармакологических средств в отношении деменции эффективны препараты лишь двух групп — ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты глутамат N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов. При психотических расстройствах используются атипичные нейролептики, при депрессии — антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Особого внимания заслуживают когнитивно-поведенческая терапия и когнитивное стимулирование. Профилактике деменции способствуют высокий уровень образования пациента, физическая активность, активность в социальной и интеллектуальной сферах.

Ключевые слова: деменция; болезнь Альцгеймера; антихолинэстеразные препараты; антагонисты NMDA-рецепторов.

Контакты: Анастасия Владимировна Медведева; anastasia_medved@mail.ru

Для ссылки: Медведева АВ, Косивцова ОВ, Махинов КА. Современная тактика ведения пациентов с деменцией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):102–108.

Current management tactics for patients with dementia

Medvedeva A.V., Kosivtsova O.V., Makhinov K.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
11, Rossolimo St., Moscow 119021

Dementia develops as a result of continuous long-term progression of less severe cognitive impairment (CI). Social and psychological methods (neurocognitive stimulation and neurocognitive training) are the mainstay of treatment for dementia. At the moment, there are no drugs both to cure dementia and to stop the degeneration of nerve tissue. Modern pharmacotherapy for dementia aims to maintain cognitive functions in the patient for as long as possible and to slow down disability, thus ensuring higher living standards. CI therapy most often consists of compensation for cognitive defect. Among the whole variety of pharmacological agents, the effective drugs to treat dementia are only two groups, such as acetylcholinesterase inhibitors and N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptor antagonists. Atypical neuroleptics are employed for the treatment of psychotic disorders; antidepressants from a group of selective serotonin reuptake inhibitors are for depression. Cognitive behavioral therapy and cognitive stimulation deserve special attention. A high educational level and physical, social, and intellectual activities can prevent dementia.

Keywords: dementia; Alzheimer's disease; anticholinesterase drugs; NMDA receptor antagonists.

Contact: Anastasia Vladimirovna Medvedeva; anastasia_medved@mail.ru

For reference: Medvedeva AV, Kosivtsova OV, Makhinov KA. Current management tactics for patients with dementia. Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(2):102–108.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-102-108

Деменцией страдает 5,4% населения мира старше 65 лет, или 35,6 млн человек, в Западной Европе она диагностирована у 7 млн, в Восточной Азии — у 5,5 млн, в Северной Америке — у 5,5 млн [1–4]. Ежегодный прирост пациентов с впервые выявленной деменцией составляет 7,7 млн, т. е. диагноз деменции ставится каждые 4 с. По прогнозам ВОЗ, этот показатель удвоится к 2030 г. и, если ситуация не изменится, утроится к 2050 г. [1].

Болезнь Альцгеймера (БА) — самое частое нейродегенеративное заболевание, на его долю приходится 50–60%

случаев прогрессирующего ухудшения когнитивных функций у пожилых пациентов [3]. Распространенность БА в возрастной группе 60–64 лет составляет 1%, при этом у пациентов старше 85 лет ее частота увеличивается до 40% [1, 3, 4]. При БА деменция практически всегда сочетается с некогнитивными нервно-психическими расстройствами (ННПР) [5, 6].

В Российской Федерации диагноз БА устанавливается редко, в 2012 г. смертность от БА составила всего 0,26 на 100 тыс. населения, тогда как в США это заболевание диаг-

ностируют в 100 раз чаще, и смертность таких пациентов достигает 27,4 [7, 8]. Низкий показатель смертности от БА в нашей стране связан с особенностями установления диагноза и кодирования по МКБ-10. Неврологи зачастую направляют пациентам с деменцией диагноз «Хроническая ишемия головного мозга с когнитивными расстройствами», который кодируется под рубрикой I67.9 «Другие цереброваскулярные болезни». Этим можно объяснить, что в Российской Федерации в отличие от других развитых стран одной из причин повышенной смертности населения вследствие цереброваскулярных заболеваний является гиподиагностика БА и других видов деменции [8].

Шаблонный диагноз «Хроническая ишемия головного мозга» у пациента с БА приводит к назначению «шаблонного» же лечения в виде сосудистой и нейрометаболической терапии кратковременными курсами, при этом не назначается эффективная с точки зрения доказательной медицины терапия.

В последние годы в мире отмечается увеличение продолжительности жизни населения, и все чаще поднимается проблема полиморбидности у пожилого пациента. Известно, что у каждого пациента старше 65 лет имеется как минимум два или более хронических заболевания, и он получает в среднем пять обязательных лекарственных препаратов, поэтому назначение нового лекарственного средства должно быть тщательно обосновано с точки зрения доказательной медицины.

Лечение тяжелых когнитивных нарушений (КН)

Лечение деменции складывается из фармакологической и немедикаментозной терапии. В качестве профилактики деменции обсуждаются высокий уровень образования пациента, физическая активность, активность в социальной и интеллектуальной сферах [9–11]. Не существует препаратов, способных не только вылечить деменцию, но и остановить процесс дегенерации нервной ткани. Так, в работах, посвященных оценке эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ), витамина E, EGb 761® и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на этапе умеренных КН, не выявлено, что терапия может отсрочить развитие деменции [2, 3, 12].

Современная фармакотерапия дегенеративных деменций направлена на максимально долгое поддержание когнитивных функций пациента и замедление инвалидизации, она позволяет обеспечить более высокое качество жизни. Это положение должно быть четко объяснено пациенту и его родственникам, поскольку связанные с терапией ожидания должны быть реалистичными. При деменции эффективны препараты всего двух групп — ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) и антагонисты глутамат N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов. В настоящее время применяются донепезил, ривастигмин и галантамин, относящиеся к группе ИАХЭ, и только один препарат из группы антагонистов NMDA-рецепторов — акатинола мемантин [2, 3, 9].

ИАХЭ

Использование препаратов этой группы обосновано экспериментальными данными, подтверждающими наличие холинергического дефицита при БА [2]. Центральные ИАХЭ эффективны как при нарушениях памяти, других когнитивных функций, так и при ННПР (депрессия, апатия, агрессия,

ажитация, эмоциональная лабильность, аномальная двигательная активность, нарушения сна, галлюцинации и бред) [5, 6, 9]. Постоянное применение препаратов данной фармакологической группы увеличивает время относительной функциональной самостоятельности пациентов с БА.

В клинических испытаниях показано, что ИАХЭ эффективны прежде всего в отношении внимания и регуляторных когнитивных процессов, связанных с функцией лобных долей. Вторично при этом могут улучшаться память, зрительно-пространственные и речевые функции. Помимо влияния на собственные когнитивные функции, препараты этой группы повышают активность и степень бытовой независимости больных, снижают потребность в постороннем уходе, позволяют продлить пребывание пациента в семье, уменьшают выраженность психотических нарушений, агрессивности, возбуждения, а также потребность в назначении нейролептиков.

После улучшения, которое наблюдается в среднем 3–4 мес, и стабилизации функций, которая сохраняется в среднем около 12 мес (у отдельных пациентов — до нескольких лет), у большинства больных, несмотря на продолжение лечения, наблюдается снижение когнитивных функций, которое тем не менее происходит более медленно и плавно, чем в отсутствие приема препарата [2, 9].

Клинические эффекты ИАХЭ при деменции (по J. Cummings, 2007) [2]:

1. Улучшение, стабилизация или замедление прогрессирования КН по данным нейропсихологического тестирования (когнитивная часть шкалы для БА — ADAS-Cog, и краткая шкала оценки психического статуса — КШОПС).
2. Долгосрочная стабилизация на ранее достигнутом уровне и замедление прогрессирования когнитивного и функционального снижения (по сравнению с ожидаемым уровнем ухудшения у нелеченых больных).
3. Улучшение общего функционирования примерно у трети больных и стабилизация или улучшение у двух третей больных.
4. Предупреждение утраты функциональных навыков и замедление скорости утраты базисной и инструментальной повседневной активности.
5. Коррекция имеющихся поведенческих нарушений и снижение риска появления новых поведенческих нарушений.
6. Уменьшение потребности в нейролептиках и других психотропных средствах.
7. Снижение нагрузки на родственников и ухаживающих лиц.
8. Откладывание момента госпитализации пациента в специализированное учреждение.
9. Фармакоэкономическая эффективность.

С.И. Гаврилова и соавт. [9] показали, что уже после 2 мес применения ИАХЭ происходит улучшение ННПР у пациентов с БА. Уменьшается уровень депрессии, апатии, эмоциональной лабильности, тревоги, агрессии, возбуждения и других симптомов. Это позволяет снижать дозы психотропных препаратов после достижения оптимальных доз противодементной терапии, обладающих выраженными побочными эффектами, которые очень тяжело переносятся пациентами с БА.

Было также установлено, что ИАХЭ нормализуют показатели электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Под влиянием ривастигмина и донепезила на ЭЭГ наблюдается снижение

дельта- и тета-ритма в лобных, теменных и височных областях головного мозга, а также повышения альфа-ритма. Кроме того, увеличивается как внутри-, так и межполушарная когерентность лобных и теменно-височных областей [13, 14].

Основной механизм действия ИАХЭ заключается в блокировании ацетилхолинэстеразы, которая разрушает ацетилхолин, поэтому его концентрация в синаптической щели увеличивается, а вероятность передачи импульса усиливается. Однако ацетилхолинэстераза — не единственная мишень препаратов этой группы, так, ривастигмин ингибирует бутирилхолинэстеразу, а галантамин — никотиновые рецепторы.

Основные побочные эффекты ИАХЭ — повышение кислотной секреции, поэтому симптомы могут включать в себя тошноту, рвоту, а также обострение язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Поэтому следует с осторожностью назначать их пациентам, вынужденным длительно применять НПВП (ревматоидный артрит и др.). Еще одним значимым побочным эффектом ИАХЭ является повышение уровня ацетилхолинэстеразы в периферических синапсах, что приводит к спазму гладких мышц в легких и повышению секреции. Поэтому препараты этой группы также с большой осторожностью следует применять у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких и астмой. Поскольку дегенерация коры приводит к снижению противосудорожной активности, на фоне приема ИАХЭ возможно развитие судорожных приступов. К побочным эффектам этих препаратов относится и активизация блуждающего нерва, которая приводит к брадикардии и повышению тонуса констриктора мочевого пузыря, что нежелательно у пациентов с простатитом.

Толерантность к побочным эффектам обычно развивается в течение нескольких недель, однако, если побочный эффект весьма стойкий, следует вернуться к минимально переносимой дозе. Данные о взаимозаменяемости препаратов и перекрестных реакциях незначительны, но они говорят о том, что при непереносимости или неэффективности одного препарата возможен переход на другой.

Метаболизм препаратов немного различается (табл. 1). Например, донепезил обладает высокой афинностью к протеинам плазмы, поэтому при полифармации концентрация других препаратов, применяемых у пожилых пациентов (варфарин, дигоксин), может повышаться; а ингибиторы CYP2D6 (циметидин) и CYP3A4 (амиодарон, грейпфрутовый сок) могут увеличивать концентрацию донепезила. У ривастигмина свои особенности: курение повышает клиренс ривастигмина до 23% [9, 15–17].

ИАХЭ оказывают влияние на когнитивные функции, поведение, повседневную активность. Клинические исследования, посвященные сравнению эффективности препаратов этой группы, включали малочисленные выборки пациентов, и пока нет данных, указывающих на большую эффективность того или иного препарата.

У большой группы пациентов было показано, что ИАХЭ эффективны при БА средней степени тяжести (16–26 баллов по КШОПС) и тяжелом течении заболевания (<10 баллов по КШОПС). Остается неясным, на каком этапе заболевания следует отменять данную терапию.

Антагонисты NMDA-рецепторов

В патогенезе БА важную роль играет эксайтотоксичность [1], связанная с гиперстимуляцией глутаматных NMDA-рецепторов. В связи с этим представляет интерес акатинола мемантин (1-амино-3,5-диметил-адамантан), являющийся низкоаффинным антагонистом NMDA-рецепторов к глутамату [2, 9, 12, 17, 18].

В экспериментальных исследованиях была показана способность мемантина предотвращать эксайтотоксическое повреждение нейронов, индуцированное глутаматом и NMDA [2, 3]. Антагонистически заблокированный рецептор не активируется и не открывает Ca-каналы, тем самым поступление его в клетку снижается. Ионы Ca в большом количестве токсичны, а уменьшение их концентрации в клетке приводит к снижению эксайтотоксичности и «продлению» клеточной жизнедеятельности.

Таблица 1. Основные характеристики ИАХЭ

Название	Метаболизм и выведение	Дозы
Донепезил	CYP2D6, CYP3A4, выводится через печень	<i>Слабая-средняя деменция:</i> 5 мг 1 раз в день, после 4–6 нед увеличение дозы до 10 мг; <i>средняя-тяжелая:</i> 10 мг/сут в течение 3 мес, затем повышение дозы до 23 мг/сут (принимают утром)
Галантамин	Плазма крови, ацетилхолинэстераза выводится почками	<i>Слабая-средняя деменция:</i> быстродействующие формы и раствор: 4 мг 2 раза в день, увеличение дозы до 8 мг/сут не ранее чем через 4 нед; капсулы длительного действия: 8 мг 1 раз в день, повышение дозы до 16 мг/сут не ранее чем через 4 нед. При перерыве в лечении более 3 дней следует начинать с минимальной дозы в 4 мг/сут с постепенным ее увеличением до прежней дозы
Ривастигмин, капсулы (есть дженерики) и пластырь (только оригинальный препарат)	Плазма крови, ацетилхолинэстераза выводится почками	<i>Слабая-средняя деменция:</i> 1,5 мг 2 раза в день. При хорошей переносимости возможно увеличение дозы до 3 мг 2 раза в день; при хорошей переносимости возможно дальнейшее увеличение дозы на 1,5 мг каждые 7 дней до максимальной дозы 12 мг; <i>средняя-тяжелая деменция:</i> пластырь 4,6 мг, увеличение дозы до 9,5 мг не ранее чем через 4 нед. Максимальная доза — 13,3 мг/сут. При перерыве в лечении более 3 дней следует начинать с минимальной дозы 1,5 мг 2 раза в день с постепенным ее повышением до прежней дозы

Результаты исследований свидетельствуют о способности антагонистов NMDA-рецепторов уменьшать выраженность характерных для БА КН, обусловленных ацетилхолинергическим дефектом [9, 14]. Акатинол мемантин эффективен при деменциях различного генеза. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о его способности повышать высвобождение ацетилхолина в области синапса. Было продемонстрировано положительное влияние мемантина в дозе 30 мг/сут на психопатологические и поведенческие нарушения у пациентов с деменцией. Показаны эффективность и безопасность акатинола мемантина при БА, деменции с тельцами Леви и сосудистой деменции [9, 17, 18]. Препарат хорошо переносится пациентами и способен корректировать не только мнестические расстройства и другие КН, но и положительно влиять на эмоциональные и поведенческие нарушения у пациентов с БА [5, 6, 9, 17]. Положительный эффект акатинола мемантина сохраняется и после прекращения его приема, что может свидетельствовать о способности препарата стимулировать компенсаторные механизмы в ЦНС [19].

При тяжелых КН эффект мемантина был более выраженным, чем при умеренных КН. В целом данные литературы свидетельствуют о положительном влиянии антагонистов NMDA-рецепторов при КН любой степени тяжести. Эффективность мемантина в отношении динамики и сопутствующих симптомов подтверждена в анализе шести исследований, включавших пациентов с показателями КШОПС <20 баллов. Показано влияние мемантина не только на течение когнитивного дефекта, но и на такие симптомы, как ажитация, агрессия и раздражительность [10]. Исследования продемонстрировали, что применение препарата один раз в сутки имеет такой же терапевтический эффект и такие же шансы на развитие побочных эффектов, как доза, разделенная на два приема. Начинать терапию следует с 5 мг/сут, шаг титрации — 5 мг/нед до 20–30 мг/сут. У пациентов с нейродегенеративными заболеваниями время титрации составляет 4 нед. Эффективной дозой является 20 мг/сут, при тяжелом течении деменции возможно увеличение дозы до 30 мг/сут. После приема внутрь препарат быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови отмечается через 3–8 ч. Связывание с белками плазмы — 45%. При приеме препарата в дозе 20 мг/сут достигается стационарная концентрация в крови от 70 до 150 нг/мл. Объем распределения препарата составляет 10 л/кг. Акатинол мемантин частично метаболизируется в печени. Выводится почками, период полувыведения составляет 60–100 ч; клиренс — 170 мл/мин/1,73 м². Противопоказаниями являются тяжелая печеночная недостаточность, беременность, период лактации (грудного вскармливания), детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не изучены), повышенная чувствительность к мемантину. Препарат обычно хорошо переносится, однако иногда на-

блюдаются утомление, повышение артериального давления, головная боль и запор.

В ряде исследований показано, что на фоне приема мемантина на протяжении 28 нед достоверно улучшались показатели КШОПС и ряда других диагностических шкал. При этом побочные эффекты были такими же, как в группе плацебо.

На фоне длительного многолетнего (более 10 лет) приема акатинола мемантина не наблюдалось выраженных побочных эффектов, что является важным аргументом в пользу его выбора у пожилого пациента с деменцией, который, кроме противодementной терапии, обычно имеет множество других назначений.

Безусловно, лечение деменции должно быть индивидуальным, при этом золотым стандартом терапии является сочетание высокой эффективности препарата с минимальным количеством побочных эффектов, этому стандарту в полной мере соответствует акатинол мемантин [12, 17, 19] (табл. 2).

Комбинация мемантина с ИАХЭ на поздних стадиях заболевания оптимальна, поскольку механизмы действия этих препаратов различны. Малочисленные исследования такой терапии показывают, что совместное использование этих препаратов дает более выраженный эффект, чем монотерапия на более тяжелой стадии деменции [19].

Известно, что за память, обучение и ряд других когнитивных функций отвечает нейропластичность — способность образовывать новые связи между нейронами и прокладывать новые нейронные цепи в обход утраченных. Если предположить, что при прогрессирующей гибели нейронов новые связи не успевают сформироваться, то на фоне действия мемантина продолжительность жизни нейронов увеличивается, возникают новые связи, а комбинация с ИАХЭ усиливает образование этих связей за счет повышения концентрации ацетилхолина в синаптической щели, что делает связи еще более прочными. Это объясняет большую эффективность комбинированной терапии.

Коррекция поведенческих расстройств

Терапия КН наиболее часто сводится к компенсации когнитивного дефекта, однако у таких пациентов также наблюдаются поведенческие и эмоциональные изменения, что часто может усложнять уход за ними.

Наиболее часто для коррекции психотических расстройств применяются нейролептики. По данным клинических исследований (CATIE-AD), наиболее значимыми побочными эффектами являются острые нарушения мозгового кровообращения. Кроме того, нейролептики отрицательно влияют на когнитивные функции. Потенциальный риск развития данных осложнений должен быть компенсирован эффектом терапии.

Препаратами первой линии являются атипичные нейролептики (табл. 3), среди которых наиболее часто применяют

Таблица 2. Основные характеристики мемантина (антагониста NMDA-рецепторов)

Препарат	Дозы	Особенности действия
Акатинол мемантин (1-амино-3,5-диметил-адамantan)	Начальная доза — 5 мг/сут, шаг титрации — 5 мг/нед до 20–30 мг/сут. Период титрации — 4 нед. Эффективная доза — 20 мг/сут, при тяжелом течении деменции — 30 мг/сут	Хорошая переносимость, высокая эффективность, доказанная у оригинального мемантина

Таблица 3. Основные характеристики антипсихотических препаратов

Название	Дозы	Особенности действия
Рisperидон	Начальная доза — 0,25 мг на ночь, максимальная доза — 2–3 мг/сут, разделенные на два приема	Возможно развитие экстрапирамидных нарушений при использовании дозы 2 мг/сут
Оланзапин	Начальная доза — 2,5 мг на ночь, максимальная доза — 10 мг/сут, разделенные на два приема	Хорошо переносится
Кветиапин	Начальная доза — 12,5 мг два раза в сутки, максимальная доза — 200 мг/сут, разделенные на два приема	Обладает более выраженным седативным эффектом, возможно развитие ортостатической гипотензии

кветиапин, оланзапин, рisperидон. Показано, что они в меньшей степени влияют на нарастание когнитивного дефицита.

Однако в отсутствие эффекта возможно применение и нейролептиков первого поколения, а при тяжелых эмоционально-личностных и поведенческих нарушениях — типичных нейролептиков [5, 9]. С учетом нарастания когнитивного дефицита на фоне приема типичных нейролептиков их применение стараются ограничить. Это относится, в частности, к галоперидолу, который следует назначать по 0,5 мг 3 раза в день, максимальная доза — 2–3 мг. На фоне лечения галоперидолом немного чаще развиваются экстрапирамидные нарушения. Следует избегать его комбинации с бензотропином и тригексифенидилом. Еще одним типичным нейролептиком является клозапин, особенно эффективный у пациентов с деменцией с тельцами Леви. Его начальная доза — 25 мг/сут, максимальная — 100 мг/сут.

При депрессии у пациентов с деменцией используют антидепрессанты. Первой линией являются препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), поскольку они лучше переносятся в отличие от трициклических антидепрессантов. К тому же у них нет противопоказаний, которые часто имеются у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Основные препараты этой группы представлены в табл. 4.

Показана эффективность циталопрама (10–20 мг/сут) в лечении ажитации и паранойи. Важно помнить, что циталопрам должен быть исключен при высоком риске возникновения аритмии (увеличение интервала QT на электрокардиограмме — ЭКГ, гипокалиемия, снижение уровня магния, развитие сердечной недостаточности) [20–22]. В 2011 г. был проведен систематический анализ 9 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучали влияние антидепрессантов на нейропсихиатрические симптомы [21, 23, 24]. Из них в пяти сравнивали действие СИОЗС (цитало-

прам, сертралин, флуоксетин, флувоксамин) и плацебо, и только в одном исследовании было показано преимущество циталопрама перед остальными препаратами в уменьшении нейропсихиатрических проявлений. Кроме того, проводилось сравнение СИОЗС (циталопрам) с антипсихотическими препаратами (галоперидол, рисполепт и др). Не установлено доказанной разницы в эффективности препаратов в отношении уменьшения выраженности психотических проявлений, показано увеличение числа побочных явлений и риска от применения психотических препаратов [25, 26]. Поэтому, по-видимому, препаратами выбора могут являться СИОЗС. Также сравнивали действие тразодона (треттико) и галоперидола. Не выявлено достоверной разницы в уменьшении степени выраженности психотических синдромов [27].

Тем не менее ряд исследователей считает, что, несмотря на хорошую переносимость антидепрессантов, их эффективность доказана лишь в отношении депрессии у пациентов с тяжелыми КН [5, 9]. В одном из рандомизированных исследований, включавших 186 пациентов с БА и частой и серьезной ажитацией, показано, что циталопрам (30 мг/сут) уменьшает выраженность ажитации и дистресса у родственников по сравнению с группой плацебо, но в то же время увеличивает интервал QT, что было продемонстрировано у 48 пациентов, которым выполняли ЭКГ (холтеровское мониторирование) [27]. Дозозависимое увеличение интервала QT является выраженным побочным эффектом. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA, US FDA) рекомендует считать 20 мг/сут максимально допустимой дозой СИОЗС у пациентов старше 60 лет.

Очень мало исследований, доказывающих эффективность СИОЗС у пациентов с проявлениями лобно-височной дегенерации [25]. Для стабилизации эмоционально-поведенческих расстройств возможно применение нормотими-

Таблица 4. Основные СИОЗС, применяемые при депрессии у пациентов с деменцией

Название	Дозы	Особенности действия
Флуоксетин	Начальная доза — 10 мг утром, максимальная доза — 20 мг утром	Обладает умеренным активирующим эффектом
Циталопрам	Начальная доза — 10 мг в день, максимальная доза — 40 мг/сут, разделенная на два приема	Хорошо переносится
Сертралин	Начальная доза — 25–50 мг/сут, максимальная доза — 200 мг/сут, разделенная на два приема	Отличается хорошей переносимостью в сравнении с другими СИОЗС
Пароксетин	Начальная доза — 10 мг/сут, максимальная доза — 40 мг утром или на ночь	Менее активирующий, более антихолинергический эффект

ков. Показаниями к их назначению служат ажитированное поведение, агрессия и избыточное возбуждение. В настоящее время у таких пациентов используются противоэпилептические препараты. Исследований их эффективности при данных состояниях мало. Наиболее часто назначают такие нормотимики, как карбамазепин, вальпроевая кислота и дивалпрокс. Исследования этих препаратов показали, что применяемые дозы недостаточны для развития побочного и терапевтического эффекта. Однако эти препараты обычно комбинируют с нейрорепетитивами, что позволяет снизить дозу последних. Карбамазепин назначают в дозе 100 мг 2 раза в день, возможна его титрация до 4–8 мкг/мл в крови. При его использовании нужно контролировать уровень аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, а также другие показатели крови. Дивалпрокс назначают в дозе 125 мг 2 раза в день с последующей ее титрацией до 40–90 мкг/мл в крови. Побочные эффекты у этого препарата хоть и менее выражены, чем у других нормотимиков, но контроль функции печени, а также количества тромбоцитов необходим.

Когнитивная реабилитация

Когнитивная реабилитация направлена на поддержание памяти и других когнитивных функций на ранней стадии деменции [28–30]. Не так много исследований посвящено когнитивной реабилитации. Был проведен системный обзор данных, доказывающих эффективность когнитивного стимулирования (значительное улучшение когнитивных навыков) [31, 32].

В нескольких исследованиях показано, что существуют программы, которые позволяют улучшить когнитивное состояние пациентов или хотя бы затормозить имеющийся когнитивный дефект при БА. Рандомизированное исследование с участием 153 пациентов с БА, которым проводили когнитивное стимулирование (хотя бы в течение 30 мин в день), показало улучшение многих функций и уменьшение депрессии [11].

Важной является и работа с родственниками пациента, страдающего БА. Необходимо уменьшать степень дистресса у родственников и ухаживающего персонала [28].

В исследовании, включавшем 210 пациентов, показано, что лучше были адаптированы к ежедневной нагрузке и имели больше независимости те пациенты, которым проводили когнитивное стимулирование, по сравнению с теми, кто не делал упражнений. В течение 1 года отмечалось статистически достоверное улучшение в высокочувствительном тесте рисования часов, однако показатели клинической рейтинговой шкалы деменции (Clinical Dementia Rating scale, CDR) и теста на литеральные ассоциации не улучшились [30].

Когнитивно-поведенческая терапия

В рандомизированных исследованиях М.Д. Графф и соавт. [31] 68 из 135 пациентов с легкой и умеренной деменцией была проведена когнитивно-поведенческая терапия (10 сессий на протяжении 5 нед). Индивидуализированная терапия была направлена на обучение пациента навыкам и копированию необходимых методов для компенсации определенного дефицита. Отмечено улучшение определенных навыков как через 6 нед, так и через 3 мес после такой терапии. Это указывает на то, что когнитивно-поведенческая терапия дает хороший эффект, который сохраняется длительное время [31, 32]. Кроме того, такая терапия позволяет уменьшить затраты, которые ложатся на пациента и его родственников [30].

Регулярная физическая активность может препятствовать развитию деменции, снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут провоцировать формирование дегенеративных изменений при БА. Наблюдение за пожилыми пациентами показывает, что регулярная физическая активность сочетается с замедлением прогрессирования КН, снижением частоты развития деменции. Вероятно, длительность, интенсивность и характер физических нагрузок требуют индивидуального подхода с учетом возможностей пациента и имеющихся у него сочетанных заболеваний [33].

Правильное питание играет важную роль в предупреждении развития деменции. Антиоксиданты, содержащиеся в свежих фруктах и овощах, могут ослабить процессы оксидативного стресса, который может играть значительную роль в развитии БА [33]. Диета с большим содержанием антиоксидантов (свежие фрукты и овощи), полиненасыщенных жирных кислот может способствовать снижению частоты развития БА, умеренных КН и прогрессирования их в деменцию. У пациентов с БА богатая антиоксидантами пища может и не дать существенного положительного результата, так как не предотвращает гибель большого количества нейронов [33].

Высокий уровень образования, регулярная умственная работа создают когнитивный резерв, который позволяет замедлить когнитивный дефицит, возникающий при БА [33]. Многие авторы рекомендуют умственную деятельность как здоровым людям, так и пациентам с когнитивным дефицитом. Конкретные рекомендации должны учитывать индивидуальные особенности, степень когнитивного дефицита, приобретенные интересы на протяжении жизни, а также уровень образования пациента [33].

Таким образом, мультидисциплинарный нефармакологический подход к лечению деменции имеет много преимуществ. Однако пока недостаточно данных для выработки стандартизированного подхода к ведению таких пациентов [29].

ЛИТЕРАТУРА

1. Edhag O, Aguero-Eklund H, Almkvist O, et al, editors. Dementia — Etiology and Epidemiology. Vol. 1. Mölndal: Elanders Infologistics Väst AB; 2008. 514 p.
2. Cummings J, Lee G, Mortsdorf T, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2017. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017 May 24;3(3): 367–384. doi: 10.1016/j.trci.2017.05.002. eCollection 2017 Sep.
3. Яхно НН, Преображенская ИС. Болезнь Альцгеймера: патогенез, клиника, лечение. Русский медицинский журнал. 2002;(10): 1143–6. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS. Alzheimer's disease: pathogenesis, clinic, treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;(10): 1143–6. (In Russ.)].
4. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, et al. Incidence of Dementia, Alzheimer's Disease, and Vascular Dementia in Italy. The ILSA Study. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Jan;50(1):41–8.
5. Гаврилова СИ. Психические расстройства при первичных дегенеративных (атрофических) процессах. В кн.: Тиганов АС, редактор. Руководство по психиатрии. Том 2. Москва: Медицина; 1999. С. 57–117. [Gavrilova SI. Mental disorders in primary degenerative (atrophic) processes. V kn.: Tiganov AS, redaktor. *Rukovodstvo po psikiatrii* [Manual on psychiatry]. Vol. 2. Moscow: 1999. P. 57–117.]

- Meditisina; 1999. P. 57-117].
6. Левин ОС. Взаимоотношение депрессии и деменции у пожилых. Лечение нервных болезней. 2008;(3):3-9. [Levin OS. Relationship between depression and dementia in elderly. *Lechenie nervnykh boleznei*. 2008;(3):3-9. (In Russ.)].
 7. Ватолина МА, Самородская ИВ, Бойцов СА. Потерянные годы жизни и смертность в результате болезни Альцгеймера в России. Психиатрия. 2014;(1):49-54. [Vatolina MA, Samorodskaya IV, Boitsov SA. Lost years of life and death as a result of Alzheimer's disease in Russia. *Psikhiatriya*. 2014;(1):49-54. (In Russ.)].
 8. 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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):15-24. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24
 9. Гаврилова СИ. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Москва: Пульс; 2003. 337 с. [Gavrilova SI. *Farmakoterapiya bolezni Al'tsgeimera* [Pharmacotherapy of Alzheimer's disease]. Moscow: Pul's; 2003. 337 p.].
 10. Almkvist O, Basun H, Backman L, et al. Mild cognitive impairment — an early stage of Alzheimer's disease? *J Neural Transm Suppl*. 1998;54:21-9.
 11. Pitkälä KH, Pöysti MM, Laakkonen ML, et al. Effects of the Finnish Alzheimer disease exercise trial (FINALEX): a randomized controlled trial. *JAMA Intern Med*. 2013 May 27; 173(10):894-901. doi: 10.1001/jamaintern-med.2013.359.
 12. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA*. 2014 Jan 1;311(1):33-44. doi: 10.1001/jama.2013.282834.
 13. Adler G, Brassen S. Short-term rivastigmine treatment reduces EEG slow-wave power in Alzheimer patients. *Neuropsychobiology*. 2001; 43(4):273-6.
 14. Londo E, Passant U, Brun A. Regional cerebral blood flow and EEG in clinically diagnosed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr*. 2003 May-Jun;36(3):231-45.
 15. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1106668.
 16. Lu S, Hill J, Fillit H. Impact of donepezil use in routine clinical practice on health care costs in patients with Alzheimer's disease and related dementias enrolled in a large medicare managed care plan: a case-control study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005 Jun;3(2):92-102.
 17. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008 Mar 4;148(5):379-97.
 18. Рошина ИФ, Гаврилова СИ, Жариков ГА. Оценка эффективности терапии акаинолом мемантином больных с болезнью Альцгеймера по результатам нейропсихологического исследования. Психиатрия и психофармакология. 2002;(6):230-1. [Roshchina IF, Gavrilova SI, Zharikov GA. Evaluation of the effectiveness of acatinol memantine therapy in patients with Alzheimer's disease by neuropsychological study. *Psikhiatriya i psikhofarmakologiya*. 2002;(6):230-1. (In Russ.)].
 19. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol*. 2015 Dec; 14(12):1171-81. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00258-6. Epub 2015 Oct 27.
 20. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry*. 2002 Mar;159(3):460-5.
 21. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 Nov;15(11):942-52. Epub 2007 Sep 10.
 22. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, et al. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia// *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD008191. doi: 10.1002/14651858.CD008191.pub2.
 23. Auchus AP, Bissey-Black C. Pilot study of haloperidol, fluoxetine, and placebo for agitation in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997 Fall;9(4):591-3.
 24. Gaber S, Ronzoli S, Bruno A, Biagi A. Sertraline versus small doses of haloperidol in the treatment of agitated behavior in patients with dementia. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*. 2001;7:159-62.
 25. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, et al. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1997 Winter;5(1):60-9.
 26. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Feb 19;311(7):682-91. doi: 10.1001/jama.2014.93.
 27. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm>
 28. Liu Z, Chen QL, Sun YY. Mindfulness training for psychological stress in family caregivers of persons with dementia : a systematic review and meta –analysis of randomized control trials. *Clin Interv Aging*. 2017 Sep 22;12:1521-1529. doi: 10.2147/CIA.S146213. eCollection 2017.
 29. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;(2):CD005562. doi: 10.1002/14651858.CD005562.pub2.
 30. Öhman H, Savikko N, Strandberg TE, et al. Effects of Exercise on Cognition: The Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial: A Randomized, Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Apr; 64(4):731-8. doi: 10.1111/jgs.14059. Epub 2016 Apr 1.
 31. Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Thijssen M, et al. Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *BMJ*. 2006 Dec 9; 333(7580):1196. Epub 2006 Nov 17.
 32. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Oct 15;290(15):2015-22.
 33. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. С. 87-102. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. P. 87-102].

Поступила 21.04.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Масякин А.В., Костюк Г.П.

ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия
117152, Москва, Загородное шоссе, 2

Возможные пути повышения эффективности психиатрической помощи

В статье освещены основные пути повышения эффективности организации психиатрической помощи, по данным зарубежной литературы и отечественных авторов. Изложены основные направления развития психиатрической помощи и возможности их реализации. Рассмотрены основополагающие документы Всемирной организации здравоохранения, определяющие важнейшие векторы развития европейской психиатрии.

Ключевые слова: психиатрическая помощь; общественно-ориентированная психиатрия; современные направления развития.

Контакты: Антон Валерьевич Масякин; masyakinanton@yandex.ru

Для ссылки: Масякин АВ, Костюк ГП. Возможные пути повышения эффективности психиатрической помощи. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):109–113.

Possible ways to improve the efficiency of mental health care

Masyakin A.V., Kostyuk G.P.

*N.A. Alekseev Mental Hospital One, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
2, Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152*

The paper highlights the main ways to increase the efficiency of mental health care according to the data available in foreign and Russian literature. It sets forth the main directions for development of mental health care and the possibilities of their implementation. The basic documents of the World Health Organization, which define the most important vectors of the development of European psychiatry, are considered.

Keywords: mental health care; socially oriented psychiatry; modern directions in development.

Contact: Anton Valeryevich Masyakin; masyakinanton@yandex.ru

For reference: Masyakin AV, Kostyuk GP. Possible ways to improve the efficiency of mental health care. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):109–113.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-109-113

Современная концепция организации психиатрической помощи предполагает использование биопсихосоциального подхода, лежащего в основе общественно-ориентированной психиатрии [1]. В соответствии с данным подходом при рассмотрении причин возникновения психических расстройств учитывается комплекс факторов — биологические, психологические и социальные. Каждый из этих факторов имеет определенный патогенетический потенциал и может быть трансформирован в процессе лечения. Широкое разнообразие указанных факторов определяет необходимость участия в лечении пациентов с психическими расстройствами специалистов как медицинского (психиатры, врачи общей практики, реабилитологи), так и немедицинского (социальные работники, юристы, социологи, педагоги, трудовые терапевты и др.) профиля. Общественно-ориентированная психиатрия в равной степени использует медицинские и общественные ресурсы, что делает ее более эффективной в сравнении со сложившимся в первой половине прошлого века традиционным подходом.

В докладе Европейской рабочей группы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [2] были предложены следующие направления развития психиатрических служб, соответствующие концепции общественно-ориентированной психиатрии:

- создание психиатрических отделений на базе общесоматических стационаров;
- развитие первичной медицинской сети, расширение амбулаторных служб и организация дневных стационаров;
- формирование немедицинских социальных служб;
- работа в мультидисциплинарных бригадах;
- сокращение коечного фонда психиатрических стационаров.

В 2005 г. Европейским союзом приняты декларация и план действий по охране психического здоровья, а в 2013 г. на 63-й сессии Европейского регионального комитета ВОЗ — план действий по охране психического здоровья, основанный на комплексном плане действий в области психического здоровья на 2013–2020 гг., выработанном на 66-й сессии ВОЗ.

На Европейской конференции ВОЗ (Хельсинки, 2005) сформулированы следующие первоочередные задачи в области охраны психического здоровья:

- борьба со стигматизацией, дискриминацией и неравенством лиц с психическими расстройствами, а также расширение прав и возможностей больных и членов их семей;
- разработка и внедрение комплексных систем охраны психического здоровья, обеспечивающих профилактику психических расстройств и укрепление здоровья таких пациентов, их лечение и реабилитацию, мероприятия по уходу;

- удовлетворение потребностей в квалифицированном персонале;

- использование опыта взаимодействия больных со службами охраны психического здоровья в качестве основы для планирования развития этих служб.

В 2012 г. 65-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения приняла резолюцию о Глобальном бремени психических расстройств и указала, что страны должны разработать комплексные скоординированные ответные меры в области здравоохранения и социальной политики. В принятом Комплексном плане действий в области психического здоровья на 2013–2020 гг. сформулированы 6 основных принципов и подходов:

- всеобщий охват медико-санитарными услугами;
- соблюдение прав человека, в том числе Конвенции о правах инвалидов;

- разработка стратегий развития на основе научных данных и передовой медицинской практики;

- учет потребностей пациента на протяжении всей жизни;

- комплексный подход: партнерские связи в области здравоохранения, образования, занятости, правовой защиты, социального обеспечения на государственном уровне;

- расширение прав и возможностей лиц с психическими расстройствами.

Общественно-ориентированная психиатрия подчеркивает важность обеспечения для пациентов с психическими расстройствами возможности поддерживать связи с семьей, друзьями, коллегами по работе и социумом в целом, что позволяет им осознать свои сильные стороны и способствует дальнейшему выздоровлению [3]. Происходит пересмотр понятия «восстановление», т. е. расширение традиционного определения, выход за рамки фокусирования только на ремиссии симптомов, привлечение социальных и функциональных факторов, расширяющих возможности лиц с психическими расстройствами [4, 5]. Смещение акцентов в сторону психосоциального выздоровления вместо клинического и функционального улучшения связано с тем, что психические нарушения, в том числе тяжелые, необязательно являются пожизненными, хроническими и инвалидизирующими.

До сих пор основные усилия были сосредоточены на преобразовании стационарной психиатрической помощи, однако в настоящее время все большее внимание уделяется первичной медико-санитарной помощи. В концепции общественно-ориентированной психиатрии особое значение придается индивидуальному уходу и лечению. Лечение, ориентированное на пациента, — один из ключевых элементов высококачественной медицинской помощи и главная цель улучшения здравоохранения в целом. Этот подход связан с положительными результатами, такими как улучшение эмоционального состояния пациентов и общее сокращение использования медицинских услуг [6]. Понятие «ориентированное на пациента лечение» трудно определить, и существуют сложности включения этого подхода в структуру оказания повседневной медицинской помощи. Составляющими ориентированного на пациентов лечения являются информирование пациента и его активное участие в процессе терапии. Если мы рассматриваем «лечение, ориентированное на пациента», как «предоставление ухода, которое учитывает индивидуальные предпочтения пациента, его потребности и ценности, а также обеспечение клинических решений, соот-

ветствующих ценностями пациента», то важно научить врачей быть внимательными к больным, а больных более активно участвовать в консультациях [7].

Сбор данных анамнеза может стать основой 70% диагнозов [8], поэтому крайне важно обсуждение физической, социальной и психологической составляющих истории болезни пациента, а также текущей ситуации. Коммуникативные навыки, такие как активное слушание, вопросы для открытого обсуждения, невербальные поощрения, перефразирование и стратегическое использование пауз, могут позволить сосредоточиться на основных проблемах пациентов во время консультации [8]. Возможно приглашение пациентов к обобщению и разъяснению вариантов лечения и принятию совместных решений [7]. При некоторых заболеваниях, особенно при биполярном расстройстве, когда симптомы колеблются циклически и в течение болезни способность принимать решения может быть нарушена, пациенту полезно иметь предварительный план, в котором он заранее изложит свои пожелания, касающиеся лечения [9].

В учреждениях первичной медицинской помощи наблюдается высокая частота прекращения лечения пациентами с психическими заболеваниями. В некоторых исследованиях показано, что более 70% пациентов не придерживаются плана лечения через 3 мес после первого посещения врача. В. Puschner и соавт. [9] указывают, что приверженность лечению можно повысить с помощью общей модели принятия решений. Конечная цель — тесное сотрудничество между пациентом и врачом, что имеет решающее значение для эффективного лечения [8]. Успехи в области психосоциальной терапии и реабилитации позволяют ставить задачу не только купирования и предотвращения обострений, но и достижения социально-личностного восстановления.

В Комплексном плане действий в области психического здоровья на 2013–2020 гг. ВОЗ и других основополагающих документах признана необходимость участия потребителей услуг в процессе разработки, планирования и практической реализации стратегий развития охраны психического здоровья [10–12], т. е. осуществления обратной связи не только на индивидуальном, но и на общественном уровне.

Также задачами общественно-ориентированной психиатрии являются снижение стигматизации психических расстройств, расширение спектра услуг, создание скоординированных программ лечения, оказание услуг по месту жительства, развитие амбулаторного ухода и партнерства с предоставляющими помощь профессионалами, интеграция психиатрической помощи в соматическую медицину как на амбулаторном, так и на стационарном уровне. Рассмотрим отдельно перечисленные ключевые моменты.

Организация психиатрических отделений в соматических стационарах. Перспективным подходом может являться интеграция психиатрических отделений в соматические многопрофильные стационары. Это позволит улучшить территориальный охват населения специализированной психиатрической помощью, снизить стигматизацию и изоляцию пациентов от общества, обеспечить комплексное лечение в случае коморбидности, часто наблюдаемой у лиц с психическими заболеваниями [13]. Однако у такого подхода есть и недостатки, в частности невозможность трудовой реабилитации на базе стационара, а также отсутствие специализированной среды, в которой могут нуждаться лица с психическими расстройствами.

Важным моментом является возможность взаимодействия между учреждениями, оказывающими различные формы помощи, и перевода пациентов в случае необходимости из соматического в психиатрический стационар [12].

Дневные стационары. Альтернативой стационарному лечению пациентов с психическими заболеваниями может являться наблюдение и лечение в дневных стационарах [14]. Было показано, что длительность лечения лиц с психотическими нарушениями в стационаре и дневном стационаре статистически не различается, при этом стоимость лечения ниже, а приверженность терапии и психическое состояние пациентов в дневном стационаре лучше.

Развитие стационарного звена. В отличие от тенденций, наблюдавшихся в здравоохранении на рубеже XX–XXI вв. и заключавшихся в интенсивном сокращении стационарного звена, в настоящее время все чаще встает вопрос о необходимости сохранения возможности стационарного лечения для определенных групп пациентов — лиц с высоким уровнем агрессии и аутоагрессии, больных, нуждающихся в жестком контроле соблюдения медицинских предписаний и приема лекарств [15].

Интенсификация оказания помощи возможна за счет разработки экономически эффективных алгоритмов лечения и сокращения сроков пребывания в стационаре. Для повышения приверженности пациентов лечению и поддержки членов их семей необходимо разрушение сложившихся стереотипов и замена их на положительные с помощью использования социальной рекламы и других доступных методов.

Комплексный подход. Известно, что образование, занятость и наличие жилья влияют на личное здоровье и благополучие, а также на выздоровление. Признание этого как части проблемы здравоохранения и решение этих вопросов как составляющая лечения — актуальная задача современной психиатрии. В настоящее время помощь должна быть направлена на социальную, экономическую и правовую поддержку лиц с психическими нарушениями в таких областях, как образование, работа, жилищные условия и участие в общественной жизни [11, 12]. Необходимо создание сети учреждений, занимающихся социальной поддержкой, трудоустройством, образованием, правовой защитой и вопросами здравоохранения [16].

Улучшению качества оказания медицинской помощи может способствовать организация центров и отделений профилактики рецидивов и восстановительного лечения. Их функционирование должно способствовать предупреждению повторной госпитализации или поддержке пациентов в случае ранней выписки из стационара для стимулирования выздоровления. Целевая группа данного вида помощи — больные, не нуждающиеся в стационарном лечении, но еще не готовые к полной интеграции в общество [17]. В системе здравоохранения могут быть успешно реализованы следующие существующие модели: отделения восстановительного лечения в психиатрических стационарах и специализированные общежития и дома [18].

Мультидисциплинарный подход. Все большее число исследований посвящено оценке эффективности моделей мультидисциплинарного лечения. Совместная медицинская помощь представляет собой многокомпонентное вмешательство, построенное по принципу коллегиальности (без иерархических взаимоотношений внутри группы) или

на основе иерархической/координационной модели, когда руководители связывают между собой поставщиков медицинской помощи, специалистов по психическому здоровью и пациентов с целью улучшения наблюдения за последними, оценки приверженности пациентов лечению, мониторинга терапевтического прогресса и оказания психологической поддержки. Обучение моделям ухода за пациентом требует привлечения широкого круга лиц, занятых диагностикой и лечением психических расстройств. Основную помощь продолжают оказывать врачи-психиатры, но специалисты по трудотерапии, физиотерапевты, психотерапевты, психологи, врачи лечебной физкультуры, медицинские сестры, социальные работники, социологи и юристы также могут сыграть определенную роль в стратегиях улучшения диагностики и лечения психических расстройств. Поощрение и облегчение профессионального сотрудничества способствуют большей эффективности лечения. Консультации, являющиеся простейшей формой совместной помощи, достаточно эффективны. Метаанализ большого количества рандомизированных контролируемых исследований показал устойчивый положительный эффект постоянных всесторонних совместных моделей заботы о пациентах с психическими заболеваниями. Однако пока неясно, сколько и какие компоненты воздействия необходимы [19]. Тем не менее неоднократно установлено, что мультидисциплинарный подход позволяет снизить степень инвалидизации пациентов, продолжительность госпитализаций и количество повторных госпитализаций, повышает качество жизни лиц с психическими заболеваниями и способствует их интеграции в общественную среду. При этом пациенты с более тяжелыми психическими заболеваниями могут больше выиграть от совместной помощи [19]. К сожалению, было показано, что внедрение моделей совместного ухода связано с увеличением затрат на лечение.

Набирает популярность использование работников, которые помогают больным на этапе восстановления и соблюдения режима лечения. Это люди, сами пережившие психическое заболевание, которые работают в команде совместно с другими специалистами в организациях, занимающихся поддержкой психического здоровья [20]. Интеграция таких работников в мультидисциплинарные бригады поможет улучшить взаимодействие с пациентами, страдающими психическими заболеваниями.

Уменьшение стигматизации. Стигматизация — повсеместная проблема для людей с психическими расстройствами. Е. Goffman [21] определил стигматизацию как «атрибут, который глубоко дискредитирует... превращая целостного и обычного человека в обесцененную личность». В западных обществах возможность или наличие психического заболевания обычно считается весьма дискредитирующим признаком. Кроме того, стигматизирующим является и использование медицинских услуг для решения проблем со здоровьем, особенно психических. Стигматизация — один из основных факторов, обуславливающих низкий уровень охвата медицинскими услугами пациентов с психическими расстройствами; опросы регулярно показывают, что примерно 50–60% лиц с психическими расстройствами добровольно не обращаются в службы здравоохранения [22]. Необходимы активные усилия по уменьшению стигматизации таких пациентов, которые должны более активно обращаться за медицинской помощью, а также повышение уровня

информированности населения в этой области [10, 12, 16]. Важнейшее значение имеет обратная связь пользователей услуг с лицами, осуществляющими уход. Для уменьшения стигматизации необходимы законодательные решения, важно привлекать к этому процессу средства массовой информации [10]. Увеличивается количество исследований, основанных на мнении пациентов, эти исследования могут способствовать появлению другой модели оказания услуг в психиатрии [23].

Снижение дискриминации. Необходима борьба с дискриминацией лиц с психическими расстройствами путем расширения их прав и возможностей [10, 12, 16]. Оказание медицинской помощи должно основываться на уважении к человеческому достоинству, конфиденциальности и безопасности [11]. Условия доступа к лечению и право на него в настоящее время являются весьма дискриминирующими по отношению к лицам с психическими проблемами, наибольший объем льгот и помощи должен предоставляться людям с наиболее серьезными проблемами [16].

Госпитализация и лечение пациентов с психическими расстройствами должны быть добровольными, важна возможность независимого рассматривания каждого случая, проверки условий содержания больных в условиях ограничения свободы, подачи жалоб, доступа к независимой пра-

вовой помощи и иной поддержке. Трудоустройство, жилищное обеспечение и образование лиц с психическими расстройствами следует осуществлять с учетом приспособительных коррекций. Лица с психическими расстройствами должны иметь такой же, как и все население, доступ к медицинской помощи по поводу соматических заболеваний (сердечно-сосудистые, онкологические, сахарный диабет), к стоматологическим услугам и неотложной медицинской помощи [17].

Проведение научных исследований и обучение высококвалифицированных кадров. В настоящее время признана необходимость проведения научных исследований в области психического здоровья [10–12, 16] и мониторинга эффективности внедрения новых методик [12]. Используемые показатели должны быть стандартизированы и сопоставимы на местном, национальном и международном уровнях, необходимы партнерство между практическими и научными работниками [12] и координация научных исследований [11].

Существует потребность в компетентных врачах и работниках вспомогательного уровня, включении вопросов охраны психического здоровья в первичные учебные программы для работников здравоохранения и разработке программ непрерывного профессионального обучения, программ повышения квалификации преподавателей [10–12, 16].

ЛИТЕРАТУРА

- Engel GL. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*. 1977 Apr 8;196(4286):129–36.
- Фримен Х, Хендерсон Дж, Рутс В. База данных ВОЗ/ЕВРО относительно тенденций развития служб психического здоровья (1992). Обзор и резюме. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2001; (4):65–70. [Frimen Kh, Khenderson Dzh, Ruts V. Who/EURO database on trends in mental health services (1992). Overview and summary. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S.S. Korsakova*. 2001;(4):65–70. (In Russ.)].
- Slade M. Personal Recovery and Mental illness: A Guide for Mental Health Professionals. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
- Rapp CA. The strengths model: case management for people suffering from severe and persistent mental illness. New York: Oxford University Press; 1998.
- Whitley R and Drake RE. Recovery: a dimensional approach. *Psychiatr Serv*. 2010 Dec;61(12):1248–50. doi: 10.1176/ps.2010.61.12.1248..
- Bertakis KD, Azari R. Patient – centered care is associated with decreased health care utilization. *J Am Board Fam Med*. 2011 May-Jun;24(3):229–39. doi: 10.3122/jabfm.2011.03.100170.
- Epstein RM, Street RL Jr. The values and value of patient-centered care. *Ann Fam Med*. 2011 Mar-Apr;9(2):100–3. doi: 10.1370/afm.1239.
- McDaniel SH, Wirsching M, editors. Psychosomatic Medicine: An International Primer for the Primary Care Setting. New York: Springer; 2014.
- Puschner B, Becker T, Mayer B, et al. Clinical decision making and outcome in the routine care of people with severe mental illness across Europe (CEDAR). *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2016 Feb;25(1):69–79. doi: 10.1017/S204579601400078X. Epub 2015 Jan 20.
- ВОЗ. Европейская декларация по охране психического здоровья. Проблемы и пути их решения. Европейская конференция ВОЗ на уровне министров по охране психического здоровья. Хельсинки, Финляндия, 12–15 января 2005 г. 11 стр. [WHO. European Declaration on mental health. Problems and their solutions. WHO European Ministerial conference on mental health. Helsinki, Finland, 12–15 January 2005. 11 p.].
- ВОЗ. Европейский план действий по охране психического здоровья. Европейский региональный комитет, 63 сессия. Чемше, Измир, Турция, 16–19 сентября 2013 г. 30 стр. [WHO. European mental health action plan. Regional Committee for Europe, 63rd session. Cemse, Izmir, Turkey, 16–19 September 2013. 30 p.].
- ВОЗ. Комплексный план действий в области психического здоровья на 2013–2020 гг. Шестидесятая сессия всемирной ассамблеи здравоохранения. 27 мая 2013 г. 37 стр. [WHO. Comprehensive mental health action plan 2013–2020. Sixty-sixth world health Assembly. May 27, 2013. 37 p.].
- Незнанов НГ, Кочорова ЛВ, Вишняков НИ, Борцов АВ. Организационная эволюция системы психиатрической помощи. Санкт-Петербург; 2006. 472 с. [Neznanov NG, Kochorova LV, Vishnyakov NI, Bortsov AV. *Organizatsionnaya evolyutsiya sistemy psikiatricheskoi pomoshchi* [Organizational evolution of mental health care]. Saint-Petersburg; 2006. 472 p.].
- Гурович ИЯ, Никитина ГФ, Саркисян ВВ. К вопросу о месте дневного стационара в системе помощи больным шизофренией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1977;(11):1726–31. [Gurovich IYa, Nikitina GF, Sarkisyan VV. To the question of the place of day hospital in the system of care for patients with schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1977;(11):1726–31. (In Russ.)].
- Хальфин РА, Ястребов ВС, Казаковцев БА и др. Национальные психиатрические службы на рубеже столетий. Психиатрия. 2004; (2):7–22. [Khal'fin RA, Yastrebov VS, Kazakovtsev BA, et al. National psychiatric services at the turn of the century. *Psikhiatriya*. 2004;(2):7–22. (In Russ.)].
- ВОЗ. Европейский план действий по охране психического здоровья. Проблемы и пути их решения. Европейская конференция ВОЗ на уровне министров по охране психического здоровья. Хельсинки, Финляндия. 2005. 14 стр. [WHO. European mental health action plan. Problems and their solutions. WHO European Ministerial conference on mental health. Helsinki, Finland. 2005. 14 p.].
- Cournos F. The impact of environmental factors on outcome in residential programs. *Hosp Community Psychiatry*. 1987 Aug;38(8):848–52.
- Лиманкин ОВ, Лаптева КМ. Опыт организации реабилитационного отделения с общежитием для больных, утративших социальные связи. Социальная и клиническая психиатрия. 2003;13(2):99–104. [Limankin OV, Lapteva KM. Experience in the organization of

rehabilitation department with a hostel for patients who have lost social ties. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2003;13(2):99-104. (In Russ.).

19. Woltmann E, Grogan-Kaylor A, Perron B, et al. Comparative effectiveness of collaborative chronic care models for mental health conditions across primary, specialty, and behavioral health care settings: systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2012 Aug;169(8):

790-804. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11111616.

20. Perez J, Kidd J. Peer support workers: an untapped resource in primary mental health care. *J Prim Health Care*. 2015 Mar 1;7(1):84-7.

21. Goffman E. Stigma: notes on the management of spoiled identity. New York: Simon and Schuster;1963.

22. Wang PS, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, et al. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries

in the WHO world mental health surveys. *Lancet*. 2007 Sep 8;370(9590):841-50.

23. Pelletier JF, Lesage A, Boisvert C, et al. Feasibility and acceptability of patient partnership to improve access to primary care for the physical health of patients with severe mental illnesses: an interactive guide. *Int J Equity Health*. 2015 Sep 14;14:78. doi: 10.1186/s12939-015-0200-0.

Поступила 20.02.2018

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.